

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 kliniczna

Institut Arcana  
a CERTARA Company  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
tel./fax +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Kraków, listopad 2022



## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	GW International BV (Holandia)	
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Listopad 2022	

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>Metodyka</li><li>Opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>Przeszukiwanie baz danych</li><li>Selekcja badań do analizy</li><li>Ekstrakcja danych</li><li>Analiza wyników</li><li>Opublikowane przeglądy systematyczne</li><li>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li><li>Streszczenie i wnioski</li><li>Dyskusja i ograniczenia</li><li>Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

## EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje w formie badania ankietowego. W badaniu ankietowym uczestniczyło 2 czołowych ekspertów klinicznych w dziedzinie neurologii mających doświadczenie w leczeniu padaczki w Polsce. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

## KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę GW International BV.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY .....	2
SPIS TREŚCI.....	3
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie .....	7
<b>1. Metodyka .....</b>	<b>11</b>
1.1. Pytanie kliniczne.....	11
1.2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	11
1.3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	14
<b>2. Analiza efektywności klinicznej kannabidiolu stosowanego jako terapia wspomagająca dodana do SoC w porównaniu z placebo+SoC .....</b>	<b>15</b>
2.1. Charakterystyka zidentyfikowanego badania .....	15
2.2. Skuteczność kliniczna .....	16
2.3. Bezpieczeństwo .....	23
<b>3. Długoterminowa efektywność kliniczna kannabidiolu .....</b>	<b>29</b>
3.1. Badanie <i>GWPCARE6 OLE</i> .....	29
3.2. Brak różnic w skuteczności ze względu na dawkę w badaniu <i>GWPCARE6 OLE</i> .....	29
3.3. Skuteczność kliniczna .....	30
3.4. Bezpieczeństwo.....	31
<b>4. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej.....</b>	<b>33</b>
<b>5. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa .....</b>	<b>35</b>
5.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	35
5.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Epidolex .....	35
5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIpB i WHO-UMC .....	36
<b>6. Opublikowane przeglądy systematyczne .....</b>	<b>39</b>
<b>7. Wnioski końcowe.....</b>	<b>40</b>
<b>8. Ograniczenia .....</b>	<b>43</b>
<b>9. Dyskusja .....</b>	<b>44</b>
9.1. Wyszukiwanie.....	44
9.2. Wybór komparatora .....	45
9.3. Wiarygodność zewnętrzna .....	46
9.4. Wiarygodność wewnętrzna .....	48
9.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami .....	48
<b>10. Załącznik A - Metodyka .....</b>	<b>49</b>
10.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	49
10.2. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	50
10.3. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	51
10.4. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	52
10.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	53
10.6. Ocena jakości danych .....	53
10.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	53

10.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	55
10.7. Analiza ilościowa .....	55
10.7.1. Parametry efektywności klinicznej .....	55
10.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	55
10.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych .....	56
<b>11. Załącznik B - Strategia wyszukiwania .....</b>	<b>57</b>
11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	57
11.2. Diagram wyszukiwania publikacji .....	60
<b>12. Załącznik C - Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....</b>	<b>61</b>
12.1. Analiza główna .....	61
12.2. Badanie dodatkowe (GWPCARE6 OLE) .....	68
12.3. Badanie dotyczące efektywności praktycznej .....	71
<b>13. Załącznik D – Opis przeglądów systematycznych .....</b>	<b>73</b>
<b>14. Załącznik E - Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy .....</b>	<b>77</b>
14.1. Ocena wg <i>Cochrane Collaboration</i> .....	77
14.2. Ocena przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2 .....	78
<b>15. Załącznik F – Dodatkowe dane z badania GWPCARE6 .....</b>	<b>83</b>
15.1. Skuteczność kliniczna z badania GWPCARE6 – dane ciągle; alternatywne metody statystyczne .....	83
15.2. Skuteczność kliniczna z badania GPWCARE6 – dane dla 12 tygodniowego okresu <i>maintenance</i> .....	84
15.3. Zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC – analiza w podgrupach .....	86
15.4. Dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa analizowane w badaniu GWPCARE6 .....	86
<b>16. Załącznik G - Dane kliniczne wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej .....</b>	<b>90</b>
<b>17. Załącznik H - Wyniki analizy <i>post-hoc</i> Wu 2022 .....</b>	<b>92</b>
17.1. Skuteczność kliniczna .....	92
17.2. Bezpieczeństwo .....	92
<b>18. Piśmiennictwo .....</b>	<b>94</b>
18.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja .....	94
18.2. Przeglądy systematyczne .....	95
18.3. Analiza główna .....	95
18.4. Długoterminowa ocena efektywności klinicznej CBD .....	96
18.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa .....	96
18.6. Efektywność praktyczna .....	96
18.7. Badania wyłączone z analizy .....	96
<b>Spis tabel .....</b>	<b>101</b>
<b>Spis wykresów .....</b>	<b>103</b>



## INDEKS SKRÓTÓW

IA	Klasyfikacja doniesień naukowych; metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
IB	Klasyfikacja doniesień naukowych; systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
AEDs	Leki przeciwpadaczkowe (ang. <i>antiepileptic drugs</i> )
bd	Brak danych
AlAT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i> )
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i> )
CBD	Kannabidiol (ang. <i>cannabidiol</i> )
CBD25	Kannabidiol podawany w dawce 25 mg/kg mc./dobę
CLB	Klobazam (ang. <i>clobazam</i> )
CGIC	Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu opiekuna (ang. <i>Caregiver Global Impression of Change</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DS	Zespół Dravet (ang. <i>Dravet syndrome</i> )
EAP	Badanie rozszerzonego dostępu (ang. <i>expanded access programme</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	Sprawozdania EMA (ang. <i>European public assessment reports</i> )
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
GGN	Górna granica normy
GGT	Gamma-glutamylotransferaza
HRQL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa ( <i>International League Against Epilepsy</i> )
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny, IQR (od ang. <i>interquartile range</i> ) – różnica między trzecim a pierwszym kwartyłem
IS	Wynik istotny statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention to treat analysis</i> )
IVRS	System odpowiedzi głosowych IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )
Kg	Kilogram
LGS	Zespół Lennox-Gastauta (ang. <i>Lennox-Gastaut syndrome</i> )
LSM	Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square mean</i> )
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference; difference in means</i> )
Mg	Miligram
msc	miesiąc
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
nd	Nie dotyczy
NS	Wynik nieistotny statystycznie

nRCT	Niekontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>non-randomized controlled trial</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. <i>number needed to treat</i> )
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
OS	Roztwór doustny (ang. <i>oral solution</i> )
PGIC	Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu pacjenta przez lekarza/badacza (ang. <i>Physician Global Impression of Change</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> )
PL	Placebo
PROs	punkty końcowe oceniane przez pacjentów (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i> )
OLE	Otwarta, przedłużona faza badania (ang. <i>open-label eextension</i> )
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
QOLCE	Skala oceniająca jakość życia w przypadku pacjentów z padaczką w wieku 2-18 lat (ang. <i>Quality of Life in Childhood Epilepsy</i> )
QOLIE-31-P	Skala oceniająca jakość życia w przypadku pacjentów z padaczką w wieku ≥19 lat (ang. <i>Quality of Life in Epilepsy Inventory-31</i> )
r.	Rok
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
r.ż	Rok/roku życia
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SGIC	Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta (ang. <i>Subject Global Impression of Change</i> )
SoC	Standardowe postępowanie terapeutyczne (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> )
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i> )
THC	Tetrahydrokannabinol (ang. <i>Nine- delta-tetrahydrocannabinol</i> )
TSC	Zespół stwardnienia guzowatego (ang. <i>Tuberous sclerosis complex</i> )
URPLWMIpB	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ww.	Wyżej wymienione
WHO-UMC	WHO Uppsala Monitoring Centre
vs	Versus
LOCF	<i>last observation carried forward</i> (LOCF) <b>metodą</b> przeniesienia ostatniej obserwacji

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex) stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC, ang. *standard of care*) w leczeniu napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym (ang. *tuberous sclerosis complex*, TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Populacja rozpatrywana w analizie jest zgodna z populacją docelową we wniosku o refundację produktu leczniczego Epidyolex, tj. spełnia kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie kannabidiolem napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego u pacjentów w wieku od 2 lat (ICD-10: G40.4)” [14]. Populacja docelowa jest również zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym [12].

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie [5].

### Metodyka

Analizę efektywności klinicznej analizowanej technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer’s Handbook)* oraz Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Jakość badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

### Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

Zidentyfikowano 1 pierwotne, randomizowane badanie kliniczne: *GWPCARE6*, w którym porównywano efektywność kliniczną kannabidiolu stosowanego jako terapia dodana do SoC w porównaniu z PL+SoC w leczeniu napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym. Przedstawiono również wyniki na podstawie fazy przedłużonej badania *GWPCARE6* (dane z fazy *open-label extension* badania *GWPCARE6*).

W ramach oceny efektywności praktycznej uwzględniono jedno badanie rozszerzonego dostępu obejmując okres 4 lat (ang. *expanded access program*): *Weinstock 2021*.

Przedstawiono również wyniki analizy *post-hoc Wu 2022* do próby klinicznej *GWPCARE6* zawierającą istotne informacje na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kannabidiolu.

Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne: *Lattanzi 2021* oraz *Stockings 2018*, w których przedstawiono dowody naukowe odnoszące się do efektywności klinicznej stosowania produktu leczniczego Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC).

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa ujęto zidentyfikowane możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł z tego zakresu, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPI WMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.



## Wyniki z przeprowadzonej analizy

### Skuteczność kliniczna

W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego wykazano przewagę CBD25+SoC względem PL+SoC:

- *Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC:* podczas 16-tygodniowego okresu leczenia (4-tygodniowy okres miareczkowania oraz 12-tygodniowa faza podtrzymująca) odnotowano zmniejszenie liczby napadów padaczkowych o 48,6% w grupie leczonych CBD25+SoC vs 26,5% w grupie kontrolnej. Różnica zmian pomiędzy analizowanymi grupami wynosiła 30,1% (95% CI: 13,9%; 43,3%) i była istotna statystycznie na korzyść CBD25 ( $p<0,001$ ).

W ocenie drugorzędowych punktów końcowych wykazano przewagę CBD25+SoC względem PL+SoC:

- *Procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem (ang. total seizures):* 48,1% w grupie chorych leczonych CBD25+SoC vs 26,9% w grupie kontrolnej. Różnica zmian pomiędzy grupami wyniosła 29,1% (95% CI: 12,7%; 42,4%) i była istotna statystycznie na korzyść CBD25 ( $p=0,001$ ).
- *≥75% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych:* 16-tygodniowy okresu leczenia: 16% chorych leczonych CBD25+SoC vs 0% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 29,91 (95% CI: 1,75; 510,68) i był istotny statystycznie na korzyść CBD25 ( $p=0,019$ ).
- *≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych:*
  - 12-tygodniowa faza leczenia podtrzymującego: 39,4% chorych leczonych CBD25+SoC vs 22,4% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 2,26 (95% CI: 1,10; 4,64) i był istotny statystycznie na korzyść CBD25 ( $p=0,03$ ).
  - 16-tygodniowy okresu leczenia: 36% chorych leczonych CBD25+SoC vs 22,4% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 1,95 (95% CI: 0,95; 4,00) i był na korzyść CBD25; przewaga nie była istotna statystycznie ( $p=0,67$ ).
- *Liczba dni bez napadów padaczkowych /28 dni („dni wolne od napadów“):* 6,23 dnia w grupie CBD25+SoC vs 3,41 dnia w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami wynosiła 2,82 dnia (95% CI: 0,87; 4,77) i była istotna statystycznie na korzyść CBD25 [REDACTED].
- *Całkowity brak napadów (ang. total seizure freedom):*
  - 12-tygodniowa faza leczenia podtrzymującego: 5,4% chorych w grupie CBD25+SoC vs 0% w grupie kontrolnej. Przewaga CBD25 była istotna statystycznie ( $p=0,0354$ ).
  - 16-tygodniowy okresu leczenia (uwzględniający 4-tygodniowy okres miareczkowania): 1% chorych w grupie CBD25+SoC vs 0% w grupie kontrolnej.
  - Biorąc pod uwagę, iż do badania włączano pacjentów z wysoce lekooporną padaczką, osiągnięcie braku napadów jest ważnym wynikiem.
- *Ocena w skali Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/CGIC):* poprawę ogółem stwierdzono u 69% pacjentów w grupie CBD25+SoC vs 39% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 2,25 (95% CI: 1,24; 4,07) i był istotny statystycznie na korzyść CBD25 ( $p=0,007$ ).
- *Ocena w skali Physician Global Impression of Change (PGIC):* dużą poprawę stwierdzono u 26% pacjentów w grupie CBD25+SoC vs 12% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 2,67 (95% CI: 1,12; 6,38) i był istotny statystycznie na korzyść CBD25 ( $p=0,027$ ).

Wyniki randomizowanego badania klinicznego wykazały, że terapia wspomagająca kannabidiolem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC jest terapią skuteczną.

### Bezpieczeństwo

Kannabidiol posiada dobrze zdefiniowany profil bezpieczeństwa, jest dobrze tolerowany oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, co wykazano w pięciu randomizowanych badaniach klinicznych III fazy (1 badanie dla pacjentów z TSC, 2 badania dla pacjentów z zespołem Dravet oraz 2 badania dla pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut). Wyniki uzyskane w badaniu GWPCARE6 są zgodne z wynikami uzyskanymi w innych badaniach. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii kannabidiolem. Większość raportowanych



zdarzeń niepożądanych było zdarzeniami o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia. Ponadto większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych wystąpiła na początku leczenia (2-4 tygodni), miała charakter przejściowy oraz ustąpiła przed końcem badania.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że zastosowanie kannabidiolu jako terapii wspomagającej dodanej do SoC w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uznany jest jako dobry.

Dane z badania GWPCARE6 OLE potwierdzają trwałą, długoterminową (do 156 tygodni) wysoką skuteczność terapii wspomagającej kannabidiolem stosowanej w skojarzeniu z kombinacją różnych leków przeciwpadaczkowych (CBD+SoC). W 3-letnim okresie leczenia stwierdzono stałe utrzymanie skuteczności w zakresie redukcji liczby napadów padaczkowych związanych z TSC oraz napadów padaczkowych ogółem.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii CBD+SoC przedstawiona dla trzech okresów leczenia do 48 tyg., 72 tyg. oraz do 156 tyg. potwierdziła, że wspomagająca terapia kannabidiolem cechuje się **korzystnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane przez pacjentów.**

### Wnioski końcowe

Epidyolex (kannabidiol) stosowany jest jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC, ang. *standard of care*) w leczeniu napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym (ang. *tuberous sclerosis complex*, TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Zespół stwardnienia guzowatego jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym, wieloukładowym schorzeniem charakteryzującym się powstawaniem łagodnych guzów typu hamartomy, zwłaszcza w mózgu, skórze, nerkach, płucach i sercu.

TSC prowadzi do ciężkich, często wyniszczających zaburzeń neurologicznych, w tym padaczki, najczęstszej cechy neurologicznej, której doświadcza około 80% pacjentów z TSC.

Padaczka związana z TSC jest wyniszczającą postacią padaczki, która pojawia się we wczesnym dzieciństwie i wiąże się z napadami opornymi na leczenie oraz złym rokowaniem. Oprócz dużego obciążenia napadami, istnieją związane z tym trudności poznawcze i behawioralne znane jako TAND (zaburzenia neuropsychiatryczne związane z zespołem stwardnienia guzowatego, ang. *TSC-associated neuropsychiatric disorders*), które uniemożliwiają dzieciom osiągnięcie niezależności w dorosłym życiu. Ma to ogromny wpływ na jakość życia nie tylko pacjentów, ale także ich rodzin i opiekunów.

Padaczka związana z zespołem stwardnienia guzowatego zagraża życiu. 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).

Aktualne wytyczne zalecają stosowanie leków przeciwpadaczkowych (AED), z których część została opracowana ponad 50 lat temu. Pomimo dostępności do szerokiej gamy leków przeciwpadaczkowych, nefarmakologicznych interwencji (takich jak dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego) oraz inwazyjnej chirurgii resekcyjnej, nadal nawet dwie trzecie pacjentów z padaczką związaną z TSC nie osiąga kontroli napadów padaczkowych. W związku z czym pacjenci Ci są narażeni na ryzyko hospitalizacji oraz zgonu.

Istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba dostępu do dobrze tolerowanej terapii, która zapewni odpowiednio wczesną i skuteczną kontrolę napadów oraz poprawę ogólnego stanu pacjentów z padaczką związaną z TSC, bez znacznego wzrostu zdarzeń niepożądanych.

Kannabidiol został poddany rygorystycznej ocenie w globalnym programie badań klinicznych w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi związanymi z TSC, który obejmował zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy GWPCARE6 oraz otwartą fazę przedłużoną do tego badania (OLE).

W zaślepionym badaniu kannabidiol wykazał klinicznie i statystycznie istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC oraz zwiększał szanse pacjentów na osiągnięcie braku napadów padaczkowych związanych z TSC i/lub liczby dodatkowych dni bez napadów padaczkowych. Dotychczas opublikowane dane z badania OLE (do 156 tygodni) pokazują, że skuteczność CBD utrzymuje się w dłuższej perspektywie.

Oceniany lek posiada spójny oraz dobrze zdefiniowany profil bezpieczeństwa, jest dobrze tolerowany oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, co wykazano w pięciu randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, dotyczących populacji pacjentów z ciężkimi napadami

padaczkowymi związanymi z TSC, DS oraz LGS. W badaniu GWPCARE6 większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia, miała charakter przemijający oraz ustąpiła do końca badania.

Produkt leczniczy Epidyolex stanowi nową opcję leczenia napadów padaczkowych dla pacjentów z TSC, o innym mechanizmem działania niż istniejące AEDs. Wartością kannabidiolu jest leczenie pacjentów z TSC, u których występują niekontrolowane napady padaczkowe pomimo stosowania co najmniej dwóch AEDs. Jest to zgodne z definicją „pacjenta opornego na leczenie” według Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej.

Oceniana interwencja jest dobrze tolerowaną terapią o udowodnionej, długoterminowej skuteczności klinicznej u pacjentów z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi związanymi z TSC. Kannabidiol zmniejszając częstość napadów padaczkowych daje pacjentom możliwość życia bez napadów i osiągnięcia dodatkowego czasu wolnego od napadów padaczkowych, jak również wpływa na zmniejszenie TAND, ogranicza pogorszenie stanu neurologicznego oraz wpływa na poprawę wyników rozwojowych.

## 1. METODYKA

### 1.1. Pytanie kliniczne

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny; 100 ml) stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC, ang. *standard of care*) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC, ang. *tuberous sclerosis complex*) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, w porównaniu do standardowego postępowania terapeutycznego (PL+SoC).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GW International BV*.

### 1.2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci w wieku 2 lat lub starsi, z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego. Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [14].	Inna niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol, CBD) dostępny w postaci roztworu doustnego (100 mg/ml, opakowanie 100 ml) stosowany jako lek wspomagający; schemat dawkowania zgodny z ChPL [12].	Inna niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Komparatory	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC), czyli różne skojarzenia leków przeciwpadaczkowych, dobrane indywidualnie do typu zespołu padaczkowego, towarzyszących objawów i stanu klinicznego pacjenta.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC (pierwszorzędowy punkt końcowy);</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> oraz <math>\geq 75\%</math> oraz zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC;</li> <li>• Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem (ang. <i>total seizures</i>);</li> <li>• Liczba dni bez napadów padaczkowych („dni wolne od napadów”);</li> <li>• Całkowity brak napadów (ang. <i>total seizure freedom</i>);</li> <li>• Ocena jakości życia: jakość życia w skali QOLCE (ang. <i>Quality of Life in Childhood Epilepsy</i>) w przypadku pacjentów w wieku 2-18 lat oraz jakość życia w skali QOLIE-31-P (ang. <i>Quality of Life in Epilepsy Inventory-31</i>) w przypadku pacjentów w wieku <math>\geq 19</math> lat;</li> <li>• Ocena w skali <i>Physician Global Impression of Change</i> (PGIC);</li> <li>• Ocena w skali <i>Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change</i> (S/CGIC).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);</li> <li>• Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse</i></li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>event);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related AEs</i>);</li> <li>• Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zmniejszenia dawki;</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u <math>\geq 10\%</math> chorych (ogółem oraz z podziałem na łagodne, umiarkowane i poważne);</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u <math>\geq 1</math> pacjenta;</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zmniejszenia dawki u <math>&gt;1</math> pacjenta;</li> <li>• Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane u <math>\geq 1</math> pacjenta.</li> </ul>	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Do <b>analizy głównej</b> zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT);</li> <li>• W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne;</li> <li>• W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);</li> <li>• Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej<sup>^</sup></li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

<sup>^</sup>Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej kannabidiolu niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów włączenia/wykluczenia:

- **Przegląd badań wtórnych** – opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji, opublikowane od 2018 roku;
- **Długoterminowa efektywność kliniczna terapii wspomagającej kannabidiolem na podstawie fazy przedłużonej włączonego do analizy głównej badania RCT** (dopuszczono możliwość włączenia badań dostępnych w postaci abstraktów/posterów oraz innych doniesień konferencyjnych, jeżeli przedstawiały dodatkowe dane np. dla dłuższego okresu, niż publikacja pełnotekstowa);
- **Efektywność praktyczna terapii wspomagającej kannabidiolem** – dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (badania z okresem obserwacji wynoszącym powyżej 12 miesięcy oraz obejmujące min. 20 pacjentów; wyniki prezentowane dla populacji TSC, dopuszczono możliwość włączenia badań dostępnych w postaci abstraktów, np. doniesień konferencyjnych);
- **Poszerzona ocena bezpieczeństwa:**
  - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA.



- **Dodatkowe dane pochodzące z badania randomizowanego uwzględnionego w analizie głównej** np. analizy *post-hoc* zawierających istotne informacje na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kannabidiolu.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

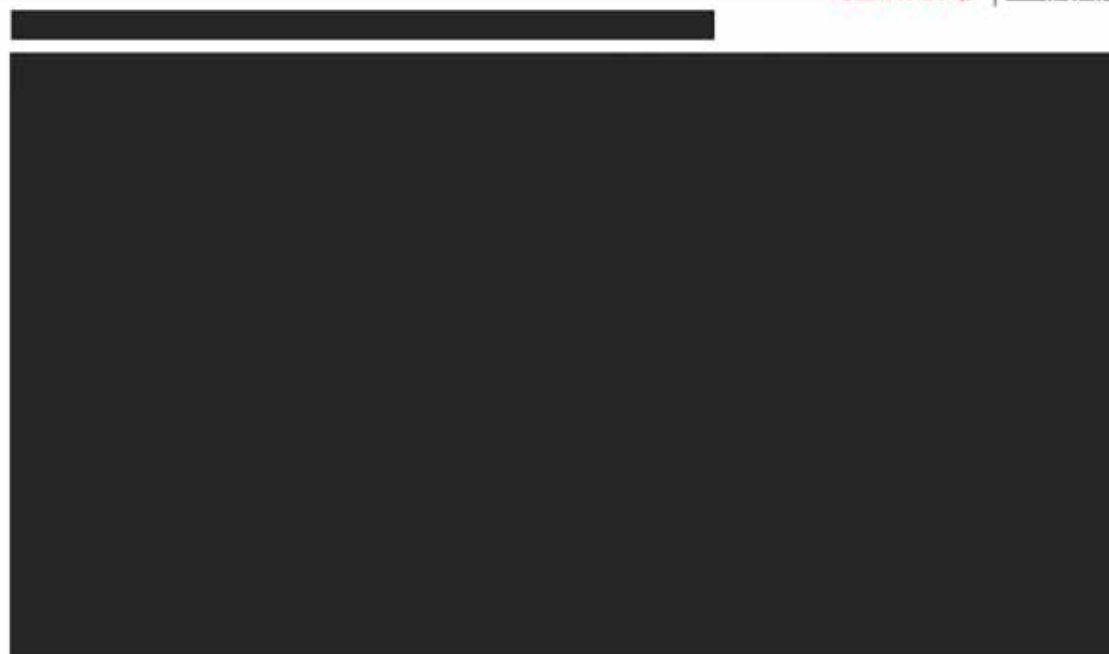
Szczegółowy opis metodyki przedstawiono w Załączniku (Rozdział 10).

#### **Dawkowanie kannabidiolu**

Ocenianą interwencję stanowi kannabidiol stosowany jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym. Zgodnie z ChPL pacjenci rozpoczynają leczenie kannabidiolem od małej dawki, a następnie zwiększają ją powoli w celu określenia optymalnej dawki. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, jeśli jest to właściwe, dawkę można dalej zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc., podawanych dwa razy dziennie, aż do maksymalnej zalecanej dawki 12,5 mg/kg mc. dwa razy dziennie (25 mg/kg mc./dobę) [12]. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Epidyolex [12] wyraźnie zaznaczono, że każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, należy podejmować z uwzględnieniem indywidualnej korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania.

Należy podkreślić, iż w praktyce klinicznej najprawdopodobniej większość pacjentów będzie leczona dawkami niższymi od maksymalnej 25 mg/kg mc./dobę. [REDACTED]

[REDACTED] Jest to również zgodne z wynikami badania przeprowadzonego we Francji, w którym badano powolne miareczkowanie kannabidiolu u pacjentów z rzadkimi opornymi na leczenie padaczkami, w tym padaczką związaną z TSC [21]. Na podstawie wieloośrodkowego badania obserwacyjnego *Chemaly 2020* [22] średnia dawka CBD wynosiła 12 mg/kg mc./dobę. [REDACTED]



### 1.3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną rozpatrywanych interwencji, tj. kannabidiolu stosowanego jako terapia wspomagająca, dodana do standardowego postępowania terapeutycznego (SoC, ang. *standard of care*) z placebo + SoC.

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowane badanie oceniające efektywność kliniczną kannabidiolu stosowanego jako terapia wspomagająca z SoC vs placebo + SoC w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC: badanie **GWPCARE6**. Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji Thiele z 2021 r. [30]. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano także dodatkowe materiały do badania GWPCARE6: opublikowany raport EMA z 2021 r. (EMA 2021 [31]), dane przedstawione na stronie rejestru badań nieopublikowanych *ClinicalTrials.gov* [32] oraz dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* dwóch protokołów badania [33], [34]. Ponadto Zleceniodawca udostępnił materiały nieopublikowane [*data on file*], w których przedstawione są m.in. wyniki dotyczące omawianej próby klinicznej [36].

Podstawę **analizy głównej** stanowią zatem wyniki badania **GWPCARE6**.

Dodatkowe analizy przedstawione w ramach niniejszego przeglądu:

- **Długoterminowa efektywność kliniczna terapii wspomagającej kannabidiolem** w oparciu o wyniki przedłużonego (*extension*) badania GWPCARE6;
- **Efektywność praktyczna kannabidiolu** na podstawie danych z badań rozszerzonego dostępu (publikacja pełnotekstowa Thiele 2022 oraz poster konferencyjny Wheless 2021);
- **Poszerzona ocena bezpieczeństwa:**
  - Profil bezpieczeństwa ChPL Epidyolex;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych EMA, FDA, WHO-UMC, MHRA, URPLWMIiPB;
- **Dodatkowe dane pochodzące z badania randomizowanego uwzględnionego w analizie głównej** (analiza *post-hoc* Wu 2022). Wyniki z badania Wu 2022 zostały zamieszczone w załączniku niniejszej analizy (Rozdział 17).

## 2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KANNABIDIOLU STOSOWANEGO JAKO TERAPIA WSPOMAGAJĄCA DODANA DO SOC W PORÓWNANIU Z PLACEBO+SOC

### 2.1. Charakterystyka zidentyfikowanego badania

Badanie GWPCARE6 to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego GWPCARE6 zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Do badania włączano kobiety i mężczyzn w wieku 1-65 lat z kliniczną diagnozą zespołu stwardnienia guzowatego (TSC) oraz padaczką lekooporną, u których podczas 4-tygodniowego okresu wyjściowego odnotowano wystąpienie co najmniej 8 napadów związanych z TSC, przy czym co najmniej 1 napad pojawił się w ciągu 3 z 4 tygodni pomimo przyjmowania co najmniej 1 leku przeciwpadaczkowego.

Zgodnie z ChPL Epidyolex jest zarejestrowany dla pacjentów w wieku 2 lat i starszych, pomimo to w badaniu GWPCARE6 uczestniczyło 8 dzieci w wieku od 1 do 2 lat we wszystkich grupach terapeutycznych. Jednakże ze względu na bardzo małą liczbę pacjentów w wieku poniżej 2 lat oraz biorąc pod uwagę, że wszyscy z wyjątkiem dwóch pacjentów osiągnęli wiek 2 lat przed końcem badania, należy uznać, że wyniki dla tych pacjentów nie były znacząco różne w porównaniu z wynikami dla populacji ogółem.

Po skriningu oraz okresie wyjściowym kwalifikujący się pacjenci (N=224) zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej kannabidiol w dawce 25 mg/kg mc./dobę (N=75), do grupy otrzymującej kannabidiol w dawce 50 mg/kg mc./dobę (N=73) oraz do grupy otrzymującej placebo (N=76).

W charakterystyce produktu leczniczego zaleca się stosowanie maksymalnej dawki CBD 25 mg/kg mc./dobę. **Dawka 50 mg/kg mc./dobę i dane z badania GWPCARE6 dla dawki 50 mg/kg mc./dobę nie stanowią zatem przedmiotu niniejszej analizy.**

Na podstawie informacji zawartych w badaniu można wnioskować o podobieństwie badanych grup (CBD25+SoC vs PL+SoC) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby. W analizowanym eksperymencie większy odsetek pacjentów stanowili mężczyźni (57-59%). Mediana wieku osób biorących udział w badaniu wynosiła 10,9-11,6 lat. We włączonym badaniu mediana liczby współistniejących AEDs wynosiła 3 (zakres: 0-5). Najczęściej stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi były: walproinian (CBD25+SoC: 39%, PL+SoC: 46%), wiga batryna (CBD25+SoC: 37%, PL+SoC: 22%), lewetyracetam (CBD25+SoC: 25%, PL+SoC: 32%) i klobazam (CBD25+SoC: 23%, PL+SoC: 33%).

Badanie składało się z 4-tygodniowego okresu początkowego, 16-tygodniowego okresu leczenia obejmującego 4-tygodniowy okres miareczkowania (ang. *titration period*) oraz 12-tygodniowej okresu fazy podtrzymującej (ang. *maintenance period*). Następnie miał miejsce 10-dniowy okres zmniejszania dawki (ang. *taper period*), po którym następował dodatkowy 4-tygodniowy okres obserwacji (*follow-up*). Pacjenci, którzy ukończyli leczenie zostali włączeni do otwartej fazy *extension* badania. Pacjenci, którzy przegrali leczenie oraz pacjenci, którzy nie zostali włączeni do otwartej fazy *extension* byli obserwowani do 4 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki.

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat badania GWPCARE6.



Wykres 2. Schemat badania (GWPCARE6)



\*Dawka 50 mg/kg/ mc./dobę została uwzględniona w badaniu GWPCARE3, jednakże kannabidiol nie jest zarejestrowany w tej dawce i w analizie zostaną przedstawione tylko dane dotyczące dawki 25 mg/kg/ mc./dobę

Pełną charakterystykę populacji włączonej oraz metodyki włączonego badania przedstawiono w Rozdziale 12.1.

## 2.2. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny kluczowych, istotnych klinicznie punktów końcowych (dokładne definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku w Rozdziale 12.1):

- Pierwszorzędowy punkt końcowy:
  - Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC (pierwszorzędowy punkt końcowy). Napady padaczkowe związane z TSC definiowano jako ogniskowe napady motoryczne bez utraty przytomności lub świadomości, napady ogniskowe z upośledzeniem przytomności lub świadomości, napady ogniskowe ewoluujące do obustronnych napadów drgawkowych i napadów uogólnionych (napady drgawkowe toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne lub atoniczne).
- Drugorzędowe punkty końcowe:
  - $\geq 50\%$  oraz  $\geq 75\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC;
  - Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem (ang. *total seizures*). Napady padaczkowe ogółem obejmowały wszystkie rodzaje napadów łącznie, uwzględniając napady ogniskowe czuciowe oraz napady zgięciowe.
  - Liczba dni bez napadów padaczkowych/28 dni („dni wolne od napadów”);
  - Całkowity brak napadów (ang. *total seizure freedom*),
  - Ocena jakości życia: jakość życia w skali QOLCE (ang. *Quality of Life in Childhood Epilepsy*) w przypadku pacjentów w wieku 2-18 lat oraz jakość życia w skali QOLIE-31-P (ang. *Quality of Life in Epilepsy Inventory-31*) w przypadku pacjentów w wieku  $\geq 19$  lat;
  - Ocena w skali *Physician Global Impression of Change* (PGIC);
  - Ocena w skali *Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change* (S/CGIC).

Wyniki skuteczności klinicznej zostały przedstawione dla 16 tygodniowego okresu leczenia (faza miareczkowania [ang. *titration*] oraz faza podtrzymująca [ang. *maintenance*]) oraz dla fazy podtrzymującej wynoszącej 12 tygodni. W przypadku ilorazów szans raportowanych przez autorów publikacji nie liczono wartości parametru NNT na potrzeby niniejszej analizy. W Załączniku 15.2 przedstawiono dane z zakresu skuteczności klinicznej dla 12-tygodniowej fazy *maintenance*.



W ramach badania GWPCARE6 przeprowadzono również analizę pierwszorzędnego punktu końcowego w predefiniowanych podgrupach (wiek, płeć, region, obecne stosowanie klobazamu, obecne stosowanie walproinianu, obecne stosowanie lewetyracetamu, obecne stosowanie wigabatryny, wyjściowa częstotliwość napadów związanych z TSC, liczba obecnie stosowanych AEDs, liczba uprzednio stosowanych AEDs, liczba uprzednio oraz obecnie stosowanych AEDs). Szczegółowe dane zamieszczono w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 15.3).

Ponadto, w Załączniku w Rozdziale 16 przedstawiono dane kliniczne wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej (dane ciągłe oraz dane dychotomiczne) stosowania kannabidiolu jako terapii dodanej SoC dla 16-tygodniowego okresu leczenia w oparciu o wyniki badania GWPCARE6.

Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC – dane ciągłe; okres leczenia: 16 tygodni (GWPCARE6)

Punkt końcowy	Interwencja	N	CBD25+SoC vs PL+SoC			
			Zmiana (95% CI)	Różnica zmian (95% CI)	Wartość p	
Procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC [%] (metoda statystyczna: negatywna regresja dwumianowa)	CBD25+SoC	75	48,6* (40,4; 55,8)	30,1 (13,9; 43,3) <sup>^</sup>	0,0009 <sup>^</sup>	
	PL+SoC	76	26,5* (14,9; 36,5)			
Procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem [%] (ang. <i>total seizures</i> ) <sup>^</sup>	CBD25+SoC	75	48,1 (39,8; 55,3)	29,1 (12,7; 42,4) <sup>^</sup>	0,001 <sup>^</sup>	
	PL+SoC	76	26,9 (15,4; 36,8)			
Liczba dni bez napadów padaczkowych/28 dni („dni wolne od napadów”), średnia zmiana względem wartości wyjściowych	CBD25+SoC	75	6,23 (4,84; 7,62)*	2,82 (0,87; 4,77) <sup>^</sup>	█	
	PL+SoC	76	3,41 (2,04; 4,79)*			
Ocena jakości życia	Jakość życia w skali QOLCE (ang. <i>Quality of Life in Childhood Epilepsy</i> )***	CBD25+SoC	35	2,9 (-1,3; 7,0)*	0,5 (-4,7; 5,6) <sup>^</sup>	bd
		PL+SoC	38	2,4 (-1,6; 6,4)*		
	Jakość życia w skali QOLIE-31-P (ang. <i>Quality of Life in Epilepsy Inventory-31</i> ) <sup>^^</sup>	CBD25+SoC	10	-1,2 (-10,8; 8,5)*	-2,9 (-16,8; 10,9) <sup>^</sup>	bd
		PL+SoC	10	1,7 (-7,6; 11,1)*		

<sup>^</sup>Przedstawione przez autorów publikacji GWPCARE6; \*\*Mediana (rozstęp międzykwartylowy); <sup>^</sup>Data on file; \*\*\*Skala QOLCE odnosi się do pacjentów w wieku 2-18 lat; <sup>^^</sup>Skala QOLIE-31 odnosi się do pacjentów w wieku ≥19 lat; <sup>^</sup>Mediana

Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC – dane dychotomiczne; okres leczenia: 16 tygodni (GWPCARE6)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	CBD25+SoC vs PL+SoC			
				OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p	
≥75% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC	CBD25+SoC	75	12 (16)	29,91 (1,75; 510,68)*	7 (4; 13) <sup>^</sup>	0,019*	
	PL+SoC	76	0				
≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC	CBD25+SoC	75	27 (36)	1,95 (0,95; 4,00)*	-	0,067* 0,0692 <sup>^</sup>	
	█	█	█				
Całkowity brak napadów (ang. <i>total seizure freedom</i> )	CBD25+SoC	75	1 (1)*	3,05 (0,12; 75,64)*	-	0,495*	
	PL+SoC	76	0 (0)*				
Ocena w skali Physician Global	Bardzo duża poprawa (ang. <i>very much improved</i> )	CBD25+SoC	72	6 (8)	6,82 (0,80; 58,11)*	-	0,079*
		PL+SoC	76	1 (1)			

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	CBD25+SoC vs PL+SoC			
				OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p	
<i>Impression of Change (PGIC)</i>	Duża poprawa (ang. <i>much improved</i> )	CBD25+SoC	72	19 (26)	2,67 (1,12; 6,38)*	7 (4; 55)*	0,027*
		PL+SoC	76	9 (12)			
	Niewielka poprawa (ang. <i>slightly improved</i> )	CBD25+SoC	72	18 (25)	1,16 (0,54; 2,47)*	-	0,707*
		PL+SoC	76	17 (22)			
	Brak zmian (ang. <i>no change</i> )	CBD25+SoC	72	24 (33)	0,34 (0,18; 0,67)*	4 (3; 11)*	0,002*
		PL+SoC	76	45 (59)			
	Niewielkie pogorszenie (ang. <i>slightly worse</i> )	CBD25+SoC	72	3 (4)	0,78 (0,17; 3,62)*	-	0,754*
PL+SoC		76	4 (5)				
Duże pogorszenie (ang. <i>much worse</i> )	CBD25+SoC	72	2 (3)	5,26 (0,26; 107,89)*	-	0,282*	
	PL+SoC	76	0				
Bardzo duże pogorszenie (ang. <i>very much worse</i> )	CBD25+SoC	72	0	Brak różnic pomiędzy CBD25+SoC i PL+SoC – brak zdarzeń w obu grupach			
	PL+SoC	76	0				
<i>Ocena w skali Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/CGIC)<sup>^^</sup></i>	Poprawa ogółem	CBD25+SoC	70	48 (69)	2,25 (1,24; 4,07) <sup>^</sup>	-	0,007 <sup>**^</sup>
		PL+SoC	76	30 (39)			
	Bardzo duża poprawa (ang. <i>very much improved</i> )	CBD25+SoC	75	11* (14)	4,18 (1,12; 15,66)*	10 (5; 78)	0,034
		PL+SoC	76	3* (4)			
	Duża poprawa (ang. <i>much improved</i> )	CBD25+SoC	75	14* (19)	1,51 (0,63; 3,66)*	-	0,357
		PL+SoC	76	10* (13)			
	Niewielka poprawa (ang. <i>slightly improved</i> )	CBD25+SoC	75	27* (36)	1,95 (0,95; 4,00)	-	0,067
		PL+SoC	76	17* (22)			
	Brak zmian (ang. <i>no change</i> )	CBD25+SoC	75	15* (20)	0,20 (0,10; 0,42)	3 (3; 6)	<0,001
		PL+SoC	76	42* (55)			
Niewielkie pogorszenie (ang. <i>slightly worse</i> )	CBD25+SoC	75	4* (6)	1,37 (0,30; 6,35)	-	0,687	
	PL+SoC	76	3* (4)				
Duże pogorszenie (ang. <i>much worse</i> )	CBD25+SoC	75	3* (4)	3,13 (0,32; 30,74)	-	0,329	
	PL+SoC	76	1* (1)				
Bardzo duże pogorszenie (ang. <i>very much worse</i> )	CBD25+SoC	75	1* (1)	3,05 (0,12; 75,64)	-	0,495	
	PL+SoC	76	0* (0)				

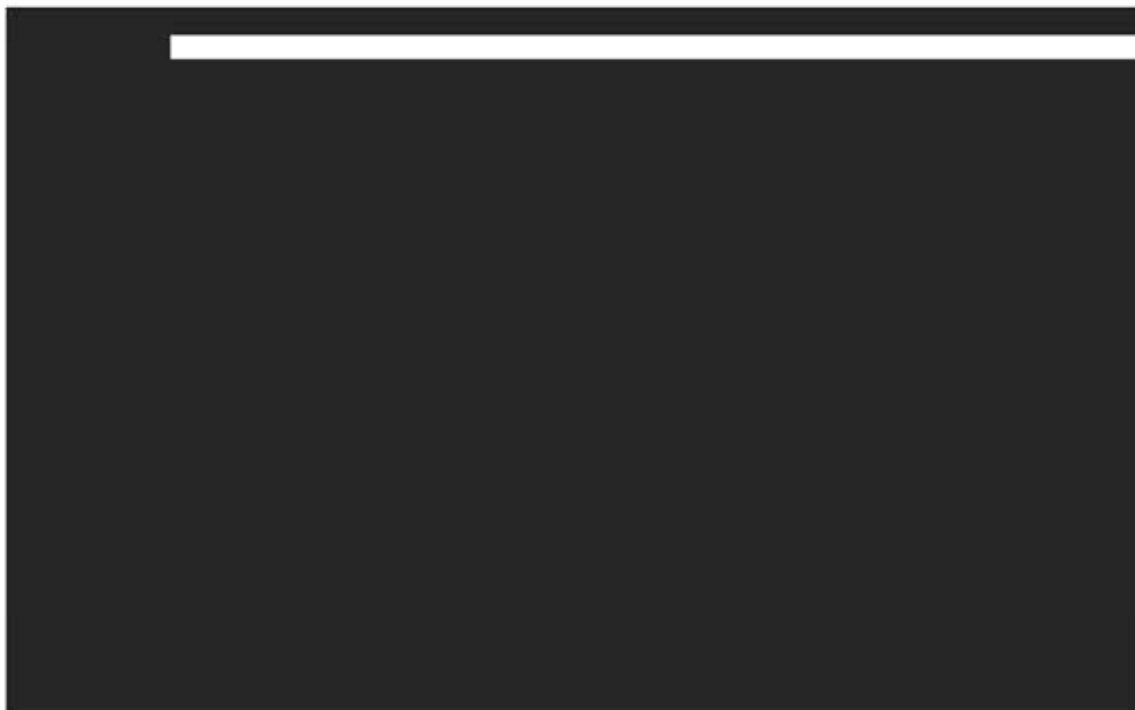
\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>Przedstawione przez autorów badania; <sup>\*\*</sup>Raportowano nominalną wartość p; <sup>^^</sup>Połączenie oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna było stosowane, jeśli tylko jedna wersja pacjenta lub opiekuna została ukończona lub wersją opiekuna, jeśli dwie wersje zostały ukończone.

#### Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu GWPCARE6: zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC

W badaniu GWPCARE6 osiągnięty został pierwszorzędowy punkt końcowy wykazujący, iż terapia kannabidiolem przyczyniła się do znamiennego statystycznie zmniejszenia mediany liczby napadów padaczkowych związanych z TSC w porównaniu z PL+SoC:

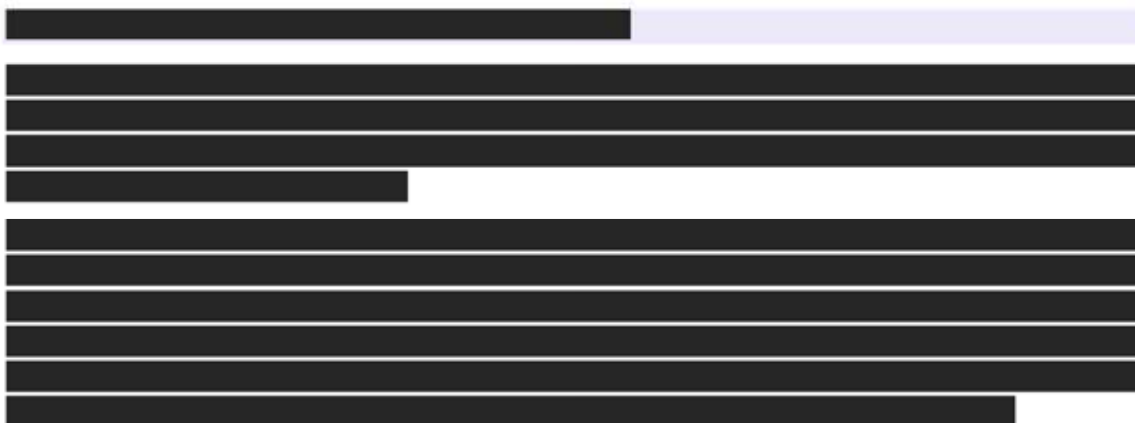
- Podczas 16-tygodniowego okresu leczenia (4-tygodniowy okres miareczkowania oraz 12-tygodniowa faza podtrzymująca) w grupie pacjentów leczonych CBD25+SoC i PL+SoC odnotowano zmniejszenie liczby napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych, odpowiednio o 48,6% i 26,5%. Różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła 30,1% (95% CI: 13,9%; 43,3%) i była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (p=0,0009).

- Podczas 12-tygodniowej fazy *maintenance* w grupie pacjentów leczonych CBD25+SoC i PL+SoC odnotowano zmniejszenie liczby napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych, odpowiednio o 55,8% i 30,0%. **Różnica zmian była istotna statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji i wynosiła 36,9% (95% CI: 18,5%; 51,1%).**



Autorzy badania *GWPCARE6* przedstawili ponadto wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego przy zastosowaniu innych metod statystycznych, które prowadziły do zbliżonych, spójnych wyników (szczegóły przedstawiono w Załączniku, w Rozdziale 15.1).

Zmniejszenie względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych obserwowano również podczas fazy miareczkowania oraz fazy podtrzymującej. W każdym analizowanym okresie różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazywały istotność statystyczną.





### Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

W badaniu GWPCARE6 wyniki uzyskane w ramach oceny drugorzędowych punktów końcowych odnoszące się do przewagi CBD25+SoC względem PL+SoC były spójne z wynikami uzyskanymi w ramach oceny pierwszorzędowego punktu końcowego:

- $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC:
  - 36% chorych leczonych CBD25+SoC vs 22,4% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 1,95 (95% CI: 0,95; 4,00) i był na korzyść CBD25; przewaga nie była istotna statystycznie ( $p=0,07$ ).
- Procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem (ang. total seizures)
  - 48,1% w grupie chorych leczonych CBD25+SoC vs 26,9% w grupie kontrolnej. Różnica zmian pomiędzy grupami wyniosła 29,1% (95% CI: 12,7%; 42,4%) i **była istotna statystycznie na korzyść CBD25 ( $p=0,001$ )**.
- $\geq 75\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych:
  - 16% chorych leczonych CBD25+SoC vs 0% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 29,91 (95% CI: 1,75; 510,68) i był istotny statystycznie na korzyść CBD25 ( $p=0,019$ ).
  - Wartość parametru NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 13), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów CBD25+SoC zamiast SoC przez 16 tygodniowy okres leczenia dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zmniejszenie częstości napadów związanych z TSC o co najmniej 75%;
- Liczba dni bez napadów padaczkowych /28 dni („dni wolne od napadów”):
  - 6,23 dnia w grupie CBD25+SoC vs 3,41 dnia w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami wynosiła 2,82 dnia (95% CI: 0,87; 4,77) i była **istotna statystycznie na korzyść CBD25**.
- Całkowity brak napadów (ang. total seizure freedom):
  - Należy podkreślić, iż pacjenci biorący udział w badaniu GWPCARE6 byli szczególnie oporni na leczenie, po nieskutecznej wcześniejszej terapii przy zastosowaniu 4 AEDs (mediana; max = 15) przed przystąpieniem do badania i kontynuujących w czasie trwania badania stosowanie 3 AEDs (mediana). Biorąc pod uwagę, iż do badania włączano pacjentów z wysoce lekooporną padaczką, **osiągnięcie braku napadów jest kluczowym wynikiem**.
  - Pomimo opornego charakteru padaczki podczas fazy podtrzymującej całkowity brak napadów padaczkowych odnotowano u 4 pacjentów leczonych CBD25+SoC (5,4% chorych) vs 0% w grupie kontrolnej. **Przewaga CBD25 była istotna statystycznie ( $p=0,0354$ )**.
  - Podczas 16-tygodniowego okresu leczenia (włączając 4-tygodniową fazę miareczkowania, podczas której pacjenci nie osiągnęli jeszcze dawki podtrzymującej): 1% chorych w grupie CBD25+SoC vs 0% w grupie kontrolnej.

### Wnioski z oceny wpływu na liczbę i częstotliwość napadów padaczkowych

W międzynarodowym, randomizowanym badaniu III fazy GWPCARE6 obejmującym pacjentów z napadami padaczkowymi związanymi z TSC osiągnięty został pierwszorzędowy punkt końcowy: leczenie z zastosowaniem CBD+SoC było związane z klinicznym oraz istotnie statystycznym zmniejszeniem liczby napadów padaczkowych. Większość pacjentów (99%), którzy ukończyli randomizowane badanie GWPCARE6, kontynuowali udział w przedłużonej fazie *open-label* tego badania. Wszystkie kluczowe drugorzędowe punkty końcowe z badania RCT, jak również długoterminowe dane z badania GWPCARE6 OLE, potwierdzają pierwszorzędowy punkt końcowy.



Do badania GWPCARE6 włączono pacjentów z niewłaściwie kontrolowanymi napadami padaczkowymi związanymi z TSC przy obecnym zastosowaniu kombinacji mediany 3 AEDs, u których w przeszłości stosowano medianę 4 AEDs (max. do 15). **Wskazuje to na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej populacji pacjentów.**

Pomimo zrekrutowanej do badania GWPCARE6 populacji pacjentów z napadami padaczkowymi opornymi na leczenie, terapia wspomagająca kannabidiolem przyczyniła się do znacznego zmniejszenia częstości napadów padaczkowych związanych z TSC w porównaniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym.

Komisja Europejska przyznała dla kannabidiolu (produkt leczniczy Epidyolex) status leku sierocego w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC. Pomimo iż wskazanie to jest chorobą rzadką, skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo kannabidiolu została oceniona w poprawnie zaprojektowanym, międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu, do którego udało się pozyskać większą niż wymagana wielkość próby. Wszyscy uczestnicy, badacze oraz osoby oceniające wyniki zostały zaślepione odnośnie procedury dotyczącej rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników. Pacjenci/opiekunowie codziennie przesyłali dane na temat pierwotnego wyniku za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, jak również byli przeszkoleni w identyfikowaniu różnych rodzajów napadów padaczkowych przed rozpoczęciem badania.

Wyniki uzyskane w badaniu GWPCARE6 były istotne klinicznie oraz statystycznie, co wskazuje, że terapia kannabidiolem może znacząco poprawić wyniki w trudnej do leczenia populacji pacjentów z napadami padaczkowymi związanymi z TSC.

Czas trwania leczenia w badaniu GWPCARE6 wynosił 16 tygodni obejmując 4-tygodniowy okres miareczkowania (ang. *titration period*) oraz 12-tygodniowej okres fazy podtrzymującej (ang. *maintenance period*). Dane z badania GWPCARE6 OLE, obejmującego okres do 156 tygodni, potwierdzają trwałą, długoterminową skuteczność terapii wspomagającej kannabidiolem stosowanej w skojarzeniu z kombinacją różnych leków przeciwpadaczkowych (CBD+SoC) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC.

**W świetle przedstawionych dowodów naukowych pochodzących z dużego randomizowanego badania klinicznego terapia wspomagająca kannabidiolem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC jest terapią o udowodnionej skuteczności klinicznej.**

### Ocena jakości życia

Terapia wspomagająca kannabidiolem nie ma negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów z napadami padaczkowymi związanymi z TSC:

- W przypadku oceny jakości mierzonej za pomocą skali QOLCE w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat, jak również mierzonej za pomocą skali QOLIE-31-P w populacji pacjentów w wieku  $\geq 19$  lat raportowane przez autorów publikacji Thiele 2021, większość różnic między CBD25+SoC a PL+SoC była na korzyść kannabidiolu, ale żadna nie była istotna statystycznie. W przypadku obu instrumentów problem stanowiły niemające zastosowania pozycje lub ich brak.
- *Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/CGIC):*
  - Poprawę ogółem stwierdzono u 69% pacjentów w grupie CBD25+SoC vs 39% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 2,25 (95% CI: 1,24; 4,07) i **był istotny statystycznie na korzyść CBD25 ( $p=0,007$ )**.
  - Bardzo dużą poprawę stwierdzono u 14% pacjentów w grupie CBD25+SoC vs 4% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 4,18 (95% CI: 1,12; 15,66) i **był istotny statystycznie na korzyść CBD25 ( $p=0,034$ )**.
  - Brak zmian stwierdzono u 20% pacjentów w grupie CBD25+SoC vs 55% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 0,20 (95% CI: 0,10; 0,42) i **był istotny statystycznie na korzyść CBD25 ( $p<0,001$ )**.
- Ocena w skali *Physician Global Impression of Change (PGIC):*

- o Dużą poprawę stwierdzono u 26% pacjentów w grupie CBD25+SoC vs 12% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 2,67 (95% CI: 1,12; 6,38) i **był istotny statystycznie na korzyść CBD25 (p=0,027)**. Wartość parametru NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 55) co oznacza, że lecząc 7 pacjentów CBD25+SoC zamiast PL+SoC przez okres 16 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku uzyskania dużej poprawy w skali PGIC.
- o Łącznie poprawę stwierdzono u 59% pacjentów w grupie CBD25+SoC vs 12% w grupie kontrolnej.
- o Brak zmian stwierdzono u 33% pacjentów w grupie CBD25+SoC vs 59% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 0,34 (95% CI: 0,18; 0,67) i **był istotny statystycznie na korzyść CBD25 (p=0,002)**.

#### Analiza metodyki oceny jakości życia



Bezpośredni pomiar samopoczucia chorych i zakres ich funkcjonowania w życiu codziennym określane są jako punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PRO). Ocena przeprowadzona za pomocą skali *Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression* należy do punktów końcowych ocenianych przez pacjenta i/lub opiekunów. Ocena zmiany stanu przez pacjenta/opiekuna została zastosowana również w innych badaniach klinicznych III fazy dotyczących populacji pacjentów z ciężką padaczką i stanowi akceptowalną miarę ogólnego stanu pacjenta jako wskaźnika jakości życia. S/CGIC stanowi istotną miarę jakości życia, ponieważ określa wpływ leczenia na ogólny stan pacjenta w oparciu o napady padaczkowe i obciążenie współistniejącymi chorobami, dostarczając w ten sposób cennych informacji na temat znaczenia klinicznego terapii.

#### Czas do wystąpienia skuteczności klinicznej

W badaniu *GWPCARE6* analiza czasu do wystąpienia skuteczności klinicznej wykazała efekty leczenia przy dawkach kannabidiolu niższych niż 25 mg/kg mc./dobę.

W badaniu *GWPCARE6* miareczkowanie dawki odbywało się co dwa dni aż do dawki kannabidiolu wynoszącej 25 mg/kg mc./dobę lub dawki wynoszącej 50 mg/kg mc./dobę. W grupie pacjentów stosujących CBD dawce 25 mg/kg mc./dobę oraz w grupie pacjentów stosujących CBD w dawce 50 mg/kg mc./dobę zastosowano ten sam schemat zwiększania dawki. W związku z powyższym czas do wystąpienia analizowano dla dwóch dawek kannabidiolu.

Na podstawie analizy według dni skumulowanych różnica w redukcji napadów padaczkowych pomiędzy grupą otrzymującą placebo a grupą stosującą CBD pojawiła się w 6. dniu (*Wu 2022 [35]*). Dane przedstawia Wykres 4.

Szczegółowe dane na temat analizy czasu do wystąpienia skuteczności klinicznej na podstawie analizy *post-hoc* Wu 2022 przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 17.

#### Odniesienie dawkowania w badaniach klinicznych do warunków rzeczywistej praktyki klinicznej

Autorzy badania GWPCARE6 przeprowadzili ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa dla maksymalnej (zgodnie z ChPL) dawki kannabidiolu wynoszącej 25 mg/kg mc./dobę.

Zebrane dotychczas dowody naukowe obejmujące wyniki randomizowanych badań klinicznych (TSC, DS, LGS) wskazują, iż skuteczność kannabidiolu została udowodniona dla niższych dawek wynoszących <25 mg/kg mc./dobę. Również w badaniu GWPCARE6 OLE wykazano, iż we wszystkich punktach czasowych redukcja liczby napadów w stosunku do wartości wyjściowej była podobna u pacjentów otrzymujących CBD ≤15 mg/kg mc./dobę i u pacjentów otrzymujących większe dawki (brak istotnych statystycznie różnic).

Ponadto nie wykazano, aby zastosowanie większych dawek wiązało się ze zwiększeniem korzyści z leczenia, a według opinii polskiego eksperta w leczeniu padaczki najczęstsza tolerowana dawka leku mieści się w przedziale 10-15 mg/kg mc./dobę.

**Na tej podstawie można przyjąć, że leczenie CBD u pacjentów otrzymujących średnią dawkę leku w praktyce klinicznej będzie charakteryzować się taką samą skutecznością jak ta obserwowana w badaniu GWPCARE6 dla CBD 25 mg/kg mc./dobę.**

### 2.3. Bezpieczeństwo

Kannabidiol posiada dobrze zdefiniowany profil bezpieczeństwa, jest dobrze tolerowany oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, co konsekwentnie wykazano w pięciu randomizowanych badaniach klinicznych III fazy obejmujących pacjentów z padaczkami opornymi na leczenie z udziałem prawie 1000 pacjentów, jak również w badaniach wcześniejszych faz (1 badanie uwzględniające pacjentów z TSC, 2 badania uwzględniające pacjentów z DS oraz 2 badania obejmujące pacjentów z LGS). Jest to również wskazywane w rekomendacjach NICE dla LGS i DS [25, 26].

Profil bezpieczeństwa kannabidiolu jako terapii wspomagającej dodanej do SoC w porównaniu z placebo w skojarzeniu z SoC u pacjentów z TSC oceniano w oparciu o wyniki badania GWPCARE6 dla 16-tygodniowego okresu leczenia.



W badaniu GWPCARE6 analizowano zdarzenia niepożądane, które zaistniały w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE).

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related AEs*);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *serious treatment-related AEs*);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*);
- Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zmniejszenia dawki;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 10\%$  chorych (ogółem oraz z podziałem na łagodne, umiarkowane i poważne);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u  $\geq 1$  pacjenta;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zmniejszenia dawki u  $>1$  pacjenta;
- Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane u  $\geq 1$  pacjenta.

Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia u  $\geq 1$  pacjenta, poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do stałego zmniejszenia dawki u  $>1$  pacjenta oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych u  $\geq 1$  pacjenta przedstawiono w Załączniku (Rozdział 15.4).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa stosowania CBD+SoC w porównaniu z PL+SoC dla 16-tygodniowego okresu leczenia.

Tabela 4. Bezpieczeństwo dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC dla 16 tygodniowego okresu leczenia (GWPCARE6)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	CBD25+SoC vs PL+SoC		
				OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem <sup>^</sup>	CBD25+SoC	75	52 (69,3)	2,03 (1,05; 3,96)	6 (4; 87)	0,037
	PL+SoC	76	40 (52,6)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem <sup>^</sup>	CBD25+SoC	75	8 (10,7)	19,13 (1,09; 334,83)	10 (6; 28)	0,043
	PL+SoC	76	0			
Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia	CBD25+SoC	75	8 (11)	4,42 (0,91; 21,54)	-	0,066
	PL+SoC	76	2 (3)			
Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	CBD25+SoC	75	70 (93)	0,78 (0,20; 3,02)	-	0,716
	PL+SoC	76	72 (95)			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zmniejszenia dawki	CBD25+SoC	75	9 (12)	2,45 (0,72; 8,35)	-	0,151
	PL+SoC	76	4 (5)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	CBD25+SoC	75	16 (21)	10,03 (2,22; 45,39)	6 (4; 12)	0,003
	PL+SoC	76	2 (3)			
Zgony	CBD25+SoC	75	0	Brak różnic pomiędzy CBD25+SoC i PL+SoC – brak zdarzeń w obu grupach		
	PL+SoC	76	0			
Ogółem	CBD25+SoC	75	10 (13)*	11,54	9 (5; 27)	0,021

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	CBD25+SoC vs PL+SoC			
				OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	
Utrata pacjentów z badania	PL+SoC	76	1 (1)*	(1,44; 92,57)			
	CBD25+SoC	75	8 (11)*	19,13 (1,09; 334,83)	10 (6; 28)	0,043	
	PL+SoC	76	0 (0)*				
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% chorych</b>							
Biegunka	Ogółem	CBD25+SoC	75	23 (31)	1,33 (0,65; 2,71)	-	0,438
		PL+SoC	76	19 (25)			
	Łagodna	CBD25+SoC	75	20 (27)	1,36 (0,64; 2,89)	-	0,419
		PL+SoC	76	16 (21)			
	Umiarkowana	CBD25+SoC	75	3 (4)	1,01 (0,20; 5,19)	-	0,987
		PL+SoC	76	3 (4)			
	Poważna	CBD25+SoC	75	0	Brak różnic pomiędzy CBD25+SoC i PL+SoC – brak zdarzeń w obu grupach		
		PL+SoC	76	0			
Senność	Ogółem	CBD25+SoC	75	10 (13)	1,52 (0,54; 4,22)	-	0,425
		PL+SoC	76	7 (9)			
	Łagodna	CBD25+SoC	75	10 (13)	1,79 (0,62; 5,22)	-	0,283
		PL+SoC	76	6 (8)			
	Umiarkowana	CBD25+SoC	75	0	0,33 (0,01; 8,30)	-	0,501
		PL+SoC	76	1 (1)			
	Poważna	CBD25+SoC	75	0	Brak różnic pomiędzy CBD25+SoC i PL+SoC – brak zdarzeń w obu grupach		
		PL+SoC	76	0			
Zmniejszenie apetytu	Ogółem	CBD25+SoC	75	15 (20)	1,86 (0,76; 4,56)	-	0,175
		PL+SoC	76	9 (12)			
	Łagodne	CBD25+SoC	75	9 (12)	1,02 (0,38; 2,72)	-	0,976
		PL+SoC	76	9 (12)			
	Umiarkowane	CBD25+SoC	75	6 (8)	14,21 (0,79; 254,67)	-	0,071
		PL+SoC	76	0			
	Poważne	CBD25+SoC	75	0	Brak różnic pomiędzy CBD25+SoC i PL+SoC – brak zdarzeń w obu grupach		
		PL+SoC	76	0			
Zwiększenie poziomu ALAT <sup>®</sup>	Ogółem	CBD25+SoC	75	9 (12)	21,71 (1,25; 376,77)	9 (5; 22)	0,035
		PL+SoC	76	0			
	Łagodne	CBD25+SoC	75	7 (9)	16,64 (0,94; 294,15)	-	0,055
		PL+SoC	76	0			
	Umiarkowane	CBD25+SoC	75	2 (3)	5,16 (0,25; 108,52)	-	0,291
		PL+SoC	76	0			
Zwiększenie poziomu AspAT <sup>®</sup>	Ogółem	CBD25+SoC	75	8 (11)	19,13 (1,09; 334,83)	10 (6; 28)	0,043
		PL+SoC	76	0			
	Łagodne	CBD25+SoC	75	7 (9)	16,64 (0,94; 294,15)	-	0,055
		PL+SoC	76	0			
	Umiarkowane	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
		PL+SoC	76	0			

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	CBD25+SoC vs PL+SoC			
				OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	
				(0,12; 75,64)			
Wymioty	Ogółem	CBD25+SoC	75	13 (17)	2,07 (0,78; 5,51)	-	0,147
		PL+SoC	76	7 (9)			
	Łagodne	CBD25+SoC	75	8 (11)	1,18 (0,40; 3,43)	-	0,765
		PL+SoC	76	7 (9)			
	Umiarkowane	CBD25+SoC	75	4 (5)	9,56 (0,51; 179,22)	-	0,131
		PL+SoC	76	0			
Poważne	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05 (0,12; 75,64)	-	0,495	
	PL+SoC	76	0				
Gorączka	Ogółem	CBD25+SoC	75	14 (19)	2,68 (0,97; 7,40)	-	0,057
		PL+SoC	76	6 (8)			
	Łagodna	CBD25+SoC	75	13 (17)	3,77 (1,17; 12,17)	9 (5; 54)	0,026
		PL+SoC	76	4 (5)			
	Umiarkowana	CBD25+SoC	75	1 (1)	0,50 (0,04; 5,63)	-	0,575
		PL+SoC	76	2 (3)			
Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	CBD25+SoC	75	11 (15)	0,92 (0,38; 2,23)	-	0,848
		PL+SoC	76	12 (16)			
	Łagodne	CBD25+SoC	75	11 (15)	0,92 (0,38; 2,23)	-	0,848
		PL+SoC	76	12 (16)			
	Umiarkowane	CBD25+SoC	75	0	Brak różnic pomiędzy CBD25+SoC i PL+SoC – brak zdarzeń w obu grupach	-	
		PL+SoC	76	0			
Zwiększenie poziomu GGT <sup>®</sup>	Ogółem	CBD25+SoC	75	12 (16)	29,91 (1,75; 510,68)	7 (4; 13)	0,019
		PL+SoC	76	0			
	Łagodne	CBD25+SoC	75	11 (15)	27,09 (1,58; 464,64)	7 (5; 15)	0,023
		PL+SoC	76	0			
	Umiarkowane	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05 (0,12; 75,64)	-	0,495
		PL+SoC	76	0			
Napady	Ogółem	CBD25+SoC	75	5 (7)	1,01 (0,28; 3,66)	-	0,983
		PL+SoC	76	5 (7)			
	Łagodne	CBD25+SoC	75	2 (3)	0,49 (0,09; 2,78)	-	0,423
		PL+SoC	76	4 (5)			
	Umiarkowane	CBD25+SoC	75	2 (3)	2,05 (0,18; 23,15)	-	0,560
		PL+SoC	76	1 (1)			
Poważne	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05 (0,12; 75,64)	-	0,495	
	PL+SoC	76	0				
Infekcje górnych dróg oddechowych	Ogółem	CBD25+SoC	75	7 (9)	0,68 (0,24; 1,89)	-	0,459
		PL+SoC	76	10 (13)			
	Łagodne	CBD25+SoC	75	6 (8)	0,74 (0,24; 2,24)	-	0,594
		PL+SoC	76	8 (11)			
	Umiarkowane	CBD25+SoC	75	1 (1)	0,50	-	0,575
		PL+SoC	76	1 (1)			



Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	CBD25+SoC vs PL+SoC			
				OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	
	PL+SoC	76	2 (3)	(0,04; 5,63)			
Zaparcia	Ogółem	CBD25+SoC	75	8 (11)	1,39	-	0,558
		PL+SoC	76	6 (8)	(0,46; 4,23)		
	Łagodnie	CBD25+SoC	75	6 (8)	1,01	-	0,981
		PL+SoC	76	6 (8)	(0,31; 3,30)		
	Umiarkowane	CBD25+SoC	75	2 (3)	5,16	-	0,291
		PL+SoC	76	0	(0,25; 108,52)		
Kaszel	Ogółem	CBD25+SoC	75	8 (11)	1,70	-	0,375
		PL+SoC	76	5 (7)	(0,53; 5,44)		
	Łagodnie	CBD25+SoC	75	7 (9)	1,46	-	0,533
		PL+SoC	76	5 (7)	(0,44; 4,83)		
	Umiarkowane	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
		PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^^Obejmuje wszystkie zwiększenia aktywności aminotransferaz, niezależnie od tego, czy zostały zareportowane jako zdarzenie niepożądane; &W przypadku zwiększenia poziomu enzymów wątrobowych uwzględniono wyłącznie przypadki zgłoszone, jako zdarzenia niepożądane; &&U jednego pacjenta stosującego klobazam 45 mg na dobę w grupie CBD25+SoC odnotowano wystąpienie ostrej niewydolności oddechowej; ^Dane zaczerpnięto z raportu EMA

Należy podkreślić, iż większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia (88%). Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych wystąpiła na początku leczenia (2-4 tygodni), miała charakter przejściowy oraz ustąpiła do końca badania. Odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiły odpowiednio 93% w grupie lecznej CBD25+SoC oraz 95% w grupie otrzymującej PL+SoC. W grupie pacjentów stosujących CBD25+SoC do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: biegunka (31%), zmniejszenie apetytu (25%), gorączka (19%) oraz wymioty (17%). Najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożadanymi były: zwiększenie poziomu AlAT, zwiększenie poziomu AspAT, stan padaczkowy, wirusowe zapalenie żołądka i jelit oraz wymioty.

Wyniki uzyskane w badaniu GWPCARE6 są zgodne z wynikami uzyskanymi w poprzednich badaniach. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii kannabidiolem.

- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz prowadzących do stałego zmniejszenia dawki była stosunkowo niska. Odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do stałego zmniejszenia dawki wynosiły odpowiednio 11% i 12% w grupie pacjentów otrzymujących CBD25+SoC oraz 3% i 5% w grupie chorych przyjmujących PL+SoC. Wśród pacjentów leczonych kannabidiolem najczęstszą przyczyną przerwania leczenia z powodu AEs była wysypka (3%). Natomiast wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych prowadzących do stałego zmniejszania dawki należały: biegunka (3% vs 1%), senność (0% vs 3%) oraz zmniejszenie apetytu (3% vs 0%).
- Częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu AEs była również stosunkowo niska (13% vs 1% oraz 11% vs 0%). Odsetki pacjentów, u których zareportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosiły 69,3% w grupie CBD25+SoC oraz 52,6% w grupie PL+SoC. U 10,7% pacjentów w grupie CBD25+SoC zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.
- Odsetki pacjentów, u których odnotowano zwiększenie poziomu AlAT, AspAT oraz GGT w grupie pacjentów otrzymujących CBD25+SoC wynosiły odpowiednio 12%, 11% oraz 16%. Aktywność

aminotferaz ponad 3-krotnie przekraczającą górną granicę normy (GGN) zaobserwowano u 9 pacjentów (12%). Większość z nich przyjmowała jednocześnie kwas walproinowy (7 pacjentów). Natomiast aktywność aminotferaz ponad 5-krotnie przekraczającą górną granicę normy odnotowano u 5 pacjentów (7%), z czego 3 pacjentów przyjmowało jednocześnie kwas walproinowy. Autorzy badania podkreślili, iż największe podwyższenie poziomu AlAT/AspAT wystąpiło w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia i najczęściej ustępowało samoistnie (bez konieczności zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia kannabidiolem) lub po przerwaniu leczenia kannabidiolem lub zmniejszeniu dawek leków przeciwpadaczkowych. W całym okresie leczenia nie zgłoszono żadnego pacjenta spełniającego kryteria laboratoryjne reguły Hy's (ang. *Hy's law*) dla uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Czas wystąpienia oraz ustępowania zwiększonego poziomu AlAT/AspAT

Punkt końcowy		AlAT/AspAT >3x GGN		AlAT/AspAT >5x GGN	
		CBD25+SoC	PL+SoC	CBD25+SoC	PL+SoC
Czas wystąpienia, n (%) / N	W ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia	6 (67) / 9	0	4 (80) / 5	0
	Powyżej 30 dni	3 (33) / 9	0	1 (20) / 5	0
Ustępowanie, n (%) / N	Samoistne	5 (56) / 9	0	3 (60) / 5	0
	Przerwanie leczenia CBD	1 (11) / 9	0	1 (20) / 5	0
	Redukcja dawek AED	2 (33) / 9	0	1 (20) / 5	0

Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przez rozpoczęciem leczenia kannabidiolem, ze zwiększeniem dawki powyżej 10 mg/kg/dobę oraz okresowo w trakcie trwania leczenia. Nie ma to wpływu na obecną praktykę kliniczną, ponieważ podczas stosowania innych leków przeciwpadaczkowych zaleca się monitorowanie czynności wątroby [12].

- Częstość występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami.
- Podczas trwania badania GWPCARE6 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że zastosowanie kannabidiolu jako terapii wspomagającej dodanej do SoC w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uznany jest jako dobry. Również długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii kannabidiolem (faza *extension* do badania RCT) wykazała, że **kannabidiol stosowany jako terapia wspomagająca jest lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, dobrze tolerowanym przez pacjentów z TSC.**

### 3. DŁUGOTERMINOWA EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA KANNABIDIOLU

#### 3.1. Badanie GWPCARE6 OLE

GWPCARE6 OLE (NCT02544750) to trwające badanie *extension* prowadzone w schemacie otwartym (ang. *open-label*) oceniające efektywność kliniczną leczenia wspomagającego kannabidiolem u pacjentów z zespołem TSC, którzy ukończyli leczenie w badaniu III fazy GWPCARE6.

Wyniki badania GWPCARE6 OLE pochodzą z publikacji pełnotekstowej Thiele 2022a [37] oraz z dwóch posterów konferencyjnych Wheless 2021 [38] oraz Thiele 2022b [39]. W badaniu Thiele 2022a przedstawione zostały dane dla 48 tygodni. Wyniki przedstawione w posterze konferencyjnym Wheless 2021 obejmują okres leczenia wynoszący do 72 tygodni (data odcięcia danych *cut-off*: 1 października 2019). Natomiast wyniki w posterze konferencyjnym Thiele 2022b obejmują okres leczenia do 156 tygodni.

Celem fazy *open-label extension* badania GWPCARE6 była długoterminowa ocena wyników dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji kannabidiolu stosowanego jako terapia wspomagająca dodana do SoC w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z TSC.

Po zakończeniu leczenia w randomizowanej fazie, pacjenci rozpoczęli 2-tygodniowy zaślepiony okres przejściowy, podczas którego lek (CBD 25 mg /kg/dobę, CBD 50 mg/kg/dobę lub placebo) z randomizowanej, kontrolowanej fazy został zmniejszony do zera. Dawkę kannabidiolu następnie zwiększano podczas 3-tygodniowego okresu dostosowywania dawki w odstępach co 2,5 mg/kg/dobę co 2 dni. Wszyscy uczestnicy w badaniu GWPCARE6 OLE otrzymali kannabidiol dodany do SoC. Badacze mogli zmniejszyć lub zwiększyć dawkę kannabidiolu, aż do osiągnięcia optymalnej dawki dla pacjenta. CBD przyjmowano dwa razy dziennie w równo podzielonych dawkach.

Na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono punkty końcowe wyłącznie dla pacjentów przyjmujących dawkę  $\leq 25$  mg/kg mc./dobę. W badaniu GWPCARE6 OLE podczas 156 tygodniowego okresu leczenia 70% pacjentów (140/199) pacjentów przyjmowało dawkę modalną CBD  $\leq 25$  mg/kg/dobę.

Szczegółowa charakterystyka badania została przedstawiona w Rozdziale 12.2.

#### 3.2. Brak różnic w skuteczności ze względu na dawkę w badaniu GWPCARE6 OLE

W badaniu GWPCARE6 przeprowadzono korelację między skutecznością CBD a jego dawką.



### 3.3. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych:

- Procentowe zmniejszenie liczby napadów padaczkowych związanych z TSC w przeliczeniu na 28 dni;
- Procentowe zmniejszenie liczby napadów padaczkowych ogółem w przeliczeniu na 28 dni.

Dokładne definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 12).

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiają Tabela 6 i Wykres 6.

Tabela 6. Skuteczność kannabidiolu oceniana pomiędzy 1-12 tygodniem, 13-24 tygodniem, 25-36 tygodniem oraz 37-48 tygodniem (GWPCARE OLE) [37]

Punkt końcowy, mediana (Q1; Q3)	Populacja CBD+SoC: dawka modalna ≤25 mg/kg/dobę			
	1-12 tygodni	13-24 tygodnie	25-36 tygodni	37-48 tygodni
	N=156	N=119	N=89	N=74
Redukcja liczby napadów padaczkowych związanych z TSC [%]	56 (14; 83)	52 (4; 87)	68 (22; 91)	73 (30; 95)
Redukcja liczby napadów padaczkowych ogółem [%]	53 (12; 81)	53 (3; 85)	64 (19; 89)	70 (29; 87)



### 3.4. Bezpieczeństwo

W badaniu GWPCARE6 OLE ocena bezpieczeństwa obejmuje:

- Zdarzenie niepożądane ogółem;
- Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia;
- Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane;
- Zgony;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Bezpieczeństwo kannabidiolu (GWPCARE6 OLE)

Punkt końcowy, n (%)	Populacja CBD+SoC: dawka modalna ≤25 mg/kg/dobę		
	48 tyg. N=156	72 tyg. N=145	156 tyg. N=140
Zdarzenia niepożądane ogółem	142 (91)	135 (93)	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia*	12 (8)	13 (9)	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	19 (12)	35 (24)	-
Zgony	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,7)^
<b>Najczęściej występujące poszczególne zdarzenia niepożądane</b>			
Biegunka	63 (40)	61 (42)	62 (44)
Napad	30 (19)	40 (28)	41 (29)
Zmniejszenie apetytu	26 (17)	28 (19)	29 (21)
Gorączka	21 (13)	29 (20)	30 (21)
Wymioty	20 (13)	23 (16)	22 (16)

Punkt końcowy, n (%)	Populacja CBD+SoC: dawka modalna ≤25 mg/kg/dobę		
	48 tyg. N=156	72 tyg. N=145	156 tyg. N=140
Senność	19 (12)	19 (13)	21 (15)
Zapalenie nosogardzieli	22 (14)	20 (14)	21 (15)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19 (12)	18 (12)	22 (16)

\*Obejmuje pacjentów, którzy wymienili zdarzenie niepożądane jako jedną z przyczyn przerwania leczenia oraz jednego pacjenta, który zmarł podczas badania; <sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii CBD+SoC przedstawiona dla trzech okresów leczenia do 48 tyg., 72 tyg. oraz do 156 tyg. potwierdziła, że wspomagająca terapia kannabidiolem cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane przez pacjentów.**

Podczas 3-letniego okresu leczenia najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była biegunka (44%), napady padaczkowy (29%) oraz zmniejszenie apetytu (29%). Zareportowano jeden zgon z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej, który nie został uznany za związany z leczeniem.



## 4. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono dodatkowe dane dla produktu leczniczego Epidyolex<sup>®</sup> pochodzące z badania rozszerzonego dostępu (ang. *expanded access program*) obejmującego okres 4 lat. Wyniki badania zostały opublikowane w postaci posteru konferencyjnego *Weinstock 2021* [49].

Pacjenci otrzymywali doustny roztwór kannabidiolu (100 mg/ml) stopniowo zwiększając dawkę od 2-10 mg/kg mc./dobę do granicznej, tolerowanej dawki lub dawki maksymalnej wynoszącej 25-50 mg/kg mc./dobę. Dopuszczalne było zatem stosowanie dawek wyższych niż aktualna dawka dopuszczalna przez ChPL. Szczegółowa charakterystyka badania *Weinstock 2021* została przedstawiona w Rozdziale 12.3.

W badaniu *Weinstock 2021* nie podano wyników dotyczących skuteczności dla dawkowania zgodnego z ChPL ( $\leq 25$  mg/ kg mc./dobę), wobec czego w ramach niniejszej analizy nie przedstawiono danych z zakresu skuteczności klinicznej.

Na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono wyłącznie punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa dla pacjentów przyjmujących dawkę  $\leq 25$  mg/kg/dobę. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla 233 tygodni.

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak:

- Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*);
- Zgony;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Ocena bezpieczeństwa (*Weinstock 2021*)

Punkt końcowy, n (%)	Populacja CBD $\leq 25$ mg/kg mc./dobę+SoC N=13
Zdarzenia niepożądane	11 (85)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1 (8)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	5 (38)
Zgony	0
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u 10% pacjentów w jednej z analizowanych grup	
Senność	4 (31)
Biegunka	3 (23)
Wymioty	1 (8)
Zaburzenia snu	0
Napady	2 (15)
Ataksja	1 (8)
Zmniejszenie apetytu	1 (8)
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (8)
Gorączka	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	0

Punkt końcowy, n (%)	Populacja CBD ≤25 mg/kg mc./dobę+SoC N=13
Nieprawidłowości w zachowaniu	1 (8)
Sedacja	2 (15)
Ból głowy	2 (15)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów a TSC otrzymujących CBD ≤25 mg/kg mc./dobę wynosiła odpowiednio 85% oraz 38%. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wynosił 8%. Podczas trwania badania nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: senność (31%), biegunka (23%) oraz napady, sedacja i ból głowy, których częstość występowania wynosiła w każdym przypadku 15%.

Przeprowadzona długoterminowa ocena bezpieczeństwa wykazała, iż kannabidiol stosowany jako terapia wspomagająca dodana do SoC jest dobrze tolerowany. Profil bezpieczeństwa CBD w badaniu rozszerzonego dostępu jest zbliżony do jego profilu bezpieczeństwa w badaniu RCT (GWPCARE6). Wyniki podane w badaniu *Weinstock 2021* są zbieżne z wynikami oceny bezpieczeństwa z randomizowanych badań klinicznych.

## 5. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

### 5.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest kannabidiol (produkt leczniczy Epidyolex) wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

W związku z tym przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Epidyolex poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Epidyolex oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) [40],
- *Food and Drug Administration* ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) [41],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)) [42],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [43],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) ([www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency](http://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency)) [44].

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem CBD w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC u pacjentów w wieku od 2 lat.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania opracowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 21.09.2022 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Epidyolex [46].

### 5.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Epidolex

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Epidyolex [46].

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu kannabidiolu według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.



Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) oraz bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabela 9. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia produktem leczniczym Epidyolex w oparciu o ChPL [32]

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

\*Terminy pogrupowane: Zapalenie płuc: zapalenie płuc, zapalenie płuc RSV, mykoplazmatyczne zapalenie płuc, adenowirusowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, zachyłkowe zapalenie płuc; Senność: senność/uspokojenie polekowe.

### 5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB i WHO-UMC

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [40], *Food and Drug Administration* [41], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [42], WHO-UMC [43] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [44]. W Stanach Zjednoczonych oceniana interwencja jest dopuszczona do obrotu pod nazwą Epidyolex.

#### **Food and Drug Administration (FDA)**

Na stronie FDA [47] odnaleziono dane na temat bezpieczeństwa leku Epidyolex<sup>®</sup> w populacji pacjentów z TSC. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły u pacjentów z TSC leczonych lekiem Epidyolex<sup>®</sup> w badaniu klinicznym były: biegunka, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, zmniejszony apetyt, senność, gorączka i wymioty. Dodatkowe zdarzenia niepożądane u pacjentów z LGS, DS lub TSC obejmują: uszkodzenie wątroby, zmniejszenie masy ciała, anemię i wzrost kreatyniny.

Zgodnie z informacją na stronie FDA [47] lek Epidyolex® musi być wydawany wraz z ulotką dla pacjenta, w której opisane są ważne informacje dotyczące stosowania leku i ryzyka.

FDA zauważyła, że Epidyolex® powodował uszkodzenie wątroby u niektórych pacjentów, ale większość przypadków była łagodna. Należy podkreślić, iż w randomizowanym badaniu klinicznym GWPCARE6 w całym okresie leczenia nie zgłoszono żadnego pacjenta spełniającego kryteria laboratoryjne reguły Hy's (ang. *Hy's law*) dla uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek.

#### European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [48].

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*).

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka [46].

#### WHO Programme for International Drug Monitoring

Dane o bezpieczeństwie zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [45], stanowiącej rekomendowaną przez WHO UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Epidyolex, aktualne na dzień 30 września 2022 r.

Tabela 10. Zgłoszone potencjalne skutki uboczne (ang. *side effects*) podczas stosowania produktu leczniczego Epidyolex [45]

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	49
Zaburzenia pracy serca	95
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	11
Zaburzenia ucha i błędnika	32
Zaburzenia endokrynologiczne	10
Choroby oczu	119
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1799
Zaburzenia ogólne i związane z miejscem podania	2679
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	53
Zaburzenia układu odpornościowego	103
Zakażenia i zarażenia	739

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	3032
Badania	1455
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	538
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	156
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	25
Zaburzenia układu nerwowego	4650
Ciąża, połóg i choroby okołoporodowe	1
Problemy z produktem	516
Zaburzenia psychiczne	1240
Zaburzenia nerek i układu moczowego	126
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	30
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	383
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	433
Okoliczności społeczne	117
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	286
Zaburzenia naczyniowe	79

#### Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)

Na stronie Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) zidentyfikowano informację, że Komitet Doradczy ds. Nadużywania Leków zalecił, aby Epidyolex został umieszczony w wykazie 5. do rozporządzeń z 2001 r. *The Misuse of Drugs Regulations*, ponieważ THC występuje w tym leku jedynie jako rodzaj zanieczyszczenia (ilość THC nie przekracza 0,1 miligrama na mililitr) i charakteryzuje się on niskim ryzykiem potencjału nadużywania oraz niskim ryzykiem uzależnienia. Podkreślono, że Epidyolex różni się od innych dostępnych na rynku wyrobów zawierających CBD, które nie ubiegały się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jak leki [44].

#### WHO-MC, URPLWMI PB

Natomiast na stronach *WHO Uppsala Monitoring Centre* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Epidyolex.



## 6. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- MEDLINE przez Ovid,
- EMBASE przez Ovid,
- Cochrane Library przez Ovid.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 20.09.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

Biorąc pod uwagę, iż produkt leczniczy Epidyolex został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno (dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej: 19.09.2019 r.), zasadne jest uwzględnienie jedynie aktualnych przeglądów systematycznych, w których przedstawiono wyniki efektywności klinicznej ocenianej interwencji. Mając powyższe na uwadze, poniżej przedstawiono wyniki wszystkich zidentyfikowanych przeglądów systematycznych opublikowanych od 2018 roku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne:

- **Lattanzi 2021:** *Lattanzi et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. CNS Drugs. 2021 Mar;35(3):265-281 [28];*
- **Stockings 2018:** *Stockings E. et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Jul;89(7):741-753 [29];*

Uwzględnione przeglądy systematyczne charakteryzowały się krytycznie niską (*Lattanzi 2021*) lub niską (*Stockings 2018*) wiarygodnością metodologiczną według skali AMSTAR 2. Szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w Załączniku 14.2.

Metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w Załączniku (Rozdział 13).

## 7. WNIOSKI KOŃCOWE

### Kannabidiol w kontekście problemu zdrowotnego

Zespół stwardnienia guzowatego (TSC) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym, wieloukładowym schorzeniem charakteryzującym się powstawaniem łagodnych guzów, zlokalizowanych głównie w mózgu, skórze, nerkach, płucach i sercu. Padaczka jest najczęstszym objawem TSC, występując nawet u około 85% chorych. Jednocześnie padaczka związana z TSC jest rzadką, negatywnie wpływającą na życie, a nawet zagrażającą życiu postacią padaczki, która najczęściej pojawia się we wczesnym dzieciństwie i wiąże się z opornymi na leczenie napadami i złymi rokowaniami. W przypadku 2 na 3 pacjentów z TSC i napadami padaczkowymi rozwija się oporność na leki. Niekontrolowana padaczka jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w zespole stwardnienia guzowatego [15, 16].

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.

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.

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 [5].

### Skuteczność kannabidiolu w randomizowanym badaniu klinicznym

Epidyolex to pierwszy lek na bazie CBD, który ogranicza ryzyko napadów padaczkowych (zarówno ich liczbę, jak i częstotliwość) [12].

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo kannabidiolu w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi związanymi z TSC oceniono w międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy GWPCARE6 oraz w otwartej fazie przedłużonej do tego badania (OLE).

W analizowanej populacji pacjentów zastosowanie CBD25+SoC przyczyniło się do znamienego statystycznie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych związanych z TSC w porównaniu do PL+SoC oraz do zmniejszenia liczby napadów padaczkowych ogółem. Odsetki pacjentów, u których odnotowano osiągnięcie  $\geq 50\%$  oraz  $\geq 75\%$  redukcji liczby napadów oraz poprawy w skali S/CGIC były wyższe w grupie pacjentów otrzymujących CBD25+SoC. Ponadto zastosowanie CBD25+SoC wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem liczby dni bez napadów.



## Skuteczność kannabidiolu w badaniu długookresowym

Dane z badania **GWPCARE6 OLE** potwierdzają trwałą, długoterminową (do 156 tygodni) wysoką skuteczność terapii wspomagającej kannabidiolem stosowanej w skojarzeniu z kombinacją różnych leków przeciwpadaczkowych (CBD+SoC).

## Bezpieczeństwo stosowania kannabidiolu

Kannabidiol posiada dobrze zdefiniowany profil bezpieczeństwa, jest dobrze tolerowany oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, co konsekwentnie wykazano w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy.

Należy podkreślić, iż większość raportowanych zdarzeń niepożądanych wystąpiła w łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych wystąpiła na początku leczenia (2-4 tygodni), miała charakter przejściowy oraz ustąpiła do końca badania.

## Podsumowanie

**Kannabidiol stosowany jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym jest skuteczną oraz dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną** w leczeniu pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego.

Dla pacjentów z napadami padaczkowymi związanymi z TSC i ich rodzin/opiekunów czas bez napadów (kilka godzin dziennie lub dni bez napadów) może potencjalnie poprawić jakość życia w sposób, który jest trudny do wykazania w kontekście badania klinicznego:

- Okres bez napadów padaczkowych może dać pacjentom możliwość nauki, zabawy i rozwijania nowych umiejętności;
- Okres bez napadów padaczkowych może oznaczać, że pacjenci i rodziny mogą podejmować „codzienne” czynności, które wcześniej uważano za niewykonalne, takie jak zabawa na zewnątrz, odwiedzanie krewnych lub wyjazd na wakacje;
- Zmniejsza się niepewność rodziców/opiekunów odnośnie możliwości urazu lub śmierci dziecka, rodzice/opiekunowie mogą być bardziej skupieni na własnym życiu i na rodzeństwie dziecka;
- Pacjent może być w stanie mieszkać w domu z rodziną, zamiast wymagać opieki w specjalistycznej instytucji, co zmniejsza obciążenie całego społeczeństwa [36].

Polscy eksperci kliniczni wskazali, że środowisko pacjentów oczekuje na dostęp do terapii kannabidiolem. Terapia kannabidiolem jest postrzegana przez pacjentów i ich rodziny nie tylko jako skuteczna i bezpieczna w leczeniu napadów padaczkowych, lecz również jako terapia pozwalająca pozytywnie wpłynąć na inne aspekty funkcjonowania chorego. Według eksperta klinicznego praktyka kliniczna wskazała, że stosowanie kannabidiolu wpływa uspokajająco na pacjenta, co w przypadku chorych z upośledzonym funkcjonowaniem (obejmującym m.in. nadmierne pobudzenie) pozytywnie reguluje codzienne funkcjonowanie i kontakt z opiekunami [19]. W świetle powyższych aspektów wprowadzenie programu lekowego leczenia kannabidiolem powinno spełnić niezaspokojone potrzeby chorych na zespół stwardnienia guzowatego, u których występują napady padaczkowe.

Ponadto, Prezes AOTMIT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [20]. Prezes Agencji podkreślił, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają użyteczność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut, zespołu Dravet oraz w przebiegu stwardnienia guzowatego, a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny w ww. wskazaniach.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej, stanowisko ekspertów klinicznych, a także rekomendację Prezesa AOTMIT można wnioskować, że udostępnienie pacjentom leku Epidyolex finansowanego ze środków publicznych jest zasadne. Wprowadzenie refundacji produktu Epidyolex przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności leczenia dla grup pacjentów z najcięższymi, trudnymi do leczenia napadami



padaczkowymi związanymi ze stwardnieniem guzowatym. Będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę i może przynieść istotną poprawę wskaźników zdrowotnych Polaków z omawianą chorobą rzadką.

## 8. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

➤ Wiek pacjentów w badaniu RCT

Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego wnioskowaną populację dla produktu leczniczego Epidyolex stanowią pacjenci w wieku 2 lat lub starszych z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego (ang. *tuberous sclerosis complex*, TSC). Populacja pacjentów w badaniu GWPCARE6 była nieznacznie szersza, gdyż obejmowała również pacjentów młodszych, tj. od 1 roku życia. Należy podkreślić, iż zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Epidyolex w badaniu GWPCARE6 w grupie 224 uczestników było tylko 8 dzieci w wieku od 1 do 2 lat. Mediana wieku osób biorących w badaniu wynosiła odpowiednio 10,9 lat oraz 11,6 lat dla pacjentów otrzymujących PL+SoC oraz CBD25+SoC. Zatem należy uznać, że wyniki badania GWPCARE6 są reprezentatywne dla populacji wnioskowanej. Dodatkowo warto podkreślić, że pozostałe kryteria włączenia badania GWPCARE6 są zgodne z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego;

➤ Okres obserwacji w badaniu RCT

Czas trwania leczenia w randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do analizy głównej (GWPCARE6) był stosunkowo niedługi i wyniósł 16 tygodni. Jednakże należy mieć na uwadze, iż pacjenci z badania RCT zostali następnie włączeni do długoterminowego badania GWPCARE6 OLE z okresem *follow-up* trwającym do 156 tyg. Ponadto w ramach analizy efektywności praktycznej przedstawione zostały wyniki badania *Weinstock 2021*, w którym ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w okresie do 192 tygodni leczenia, natomiast ocenę bezpieczeństwa – do 233 tygodni leczenia. **Wobec dostępności wyników uzyskanych w długim okresie obserwacji w badaniach *extension*, krótki czas obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym nie stanowi istotnego ograniczenia.**

➤ Interakcje między lekami przeciwpadaczkowymi

W badaniu GWPCARE6 kannabidiol był stosowany jako terapia dodana do standardowego leku przeciwpadaczkowego, część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie, dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek. Obecnie nie są dostępne badania wpływu interakcji lek-lek na skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii;

➤ Dawka kannabidiolu

Autorzy badania GWPCARE6 przeprowadzili ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa dla maksymalnej (zgodnie z ChPL) dawki kannabidiolu wynoszącej 25 mg/kg mc./dobę. Należy podkreślić, iż w praktyce klinicznej najprawdopodobniej większość pacjentów będzie leczona dawkami niższymi od 25 mg/kg mc./dobę. Potwierdza to opinia eksperta klinicznego [19], zgodnie z którą najczęstsza tolerowana dawka mieści się w przedziale 10-15 mg/kg mc./dobę, a także dane z praktyki klinicznej [27]. W badaniu GWPCARE6 analiza czasu do wystąpienia skuteczności klinicznej wykazała efekty leczenia przy zastosowaniu kannabidiolu w dawkach niższych niż 25 mg/kg/dobę. Jest to zgodne z wynikami z zakresu skuteczności uzyskanymi w badaniach GWPCARE3 [24] (zespół Lennox-Gastauta) oraz GWPCARE2 [23] (zespół Dravet), w których wykazano skuteczność u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę [36].

## 9. Dyskusja

### 9.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla leku Epidyolex nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało również przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym).

W toku wyszukiwania badań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne: *Lattanzi 2021* oraz *Stockings 2018*, w których przedstawiono dostępne dowody naukowe odnoszące się do efektywności klinicznej stosowania produktu leczniczego Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego, niezależnie przez 2 osoby do dnia 21.09.2021 r. zidentyfikowano 1 pierwotne, randomizowane badanie kliniczne: *GWPCARE6*, w którym porównywano efektywność kliniczną kannabidiolu stosowanego jako terapia wspomagająca dodana do SoC z placebo + SoC w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC.

Odnaleziono również dane dotyczące długoterminowej efektywności klinicznej terapii wspomagającej kannabidiolem w oparciu o wyniki badania *GWPCARE6* typu *extension*, prowadzonego w schemacie otwartym u pacjentów z TSC (badanie *GWPCARE6 OLE*).

W ramach oceny efektywności praktycznej uwzględniono jedno badanie rozszerzonego dostępu (ang. *expanded access program*): *Weinstock 2021*.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa ujęto zidentyfikowane możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł z tego zakresu, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

W załączniku niniejszego przeglądu przedstawiono ponadto wyniki analizy *post-hoc* do próby klinicznej *GWPCARE6* zawierającej istotne informacje na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kannabidiolu. (*Wu 2022* [35]).

Przedstawione powyżej informacje o wyszukiwaniu wskazują, że przeprowadzono szeroki przegląd, bez wprowadzenia ograniczeń mogących wpłynąć na ilość oraz jakość dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo. Odnalezione dane pochodziły z szerokiej gamy badań – począwszy od badania RCT, przechodząc przez badanie typu *extension* będące kontynuacją badania RCT, do oceny efektywności praktycznej.



## 9.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną.

Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [3]. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Epidyolex (substancja czynna kannabidiol, w postaci roztworu doustnego). Epidyolex jest wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

W oparciu o dane przytoczone w analizie problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Epidyolex [5] uwzględniające aktualną praktykę kliniczną, stan refundacji technologii zarejestrowanych w Polsce, konsultacje eksperckie oraz polskie i zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego wynika, że nie istnieje jeden 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, mierzona kontrolą napadów padaczkowych;
- ewentualnego wystąpienia działań niepożądanych niepozwalających na kontynuowanie terapii lekiem lub kombinacją leków.

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

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

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [5].

Wybrana technologia alternatywna jest zgodna z wyborem technologii alternatywnych przeprowadzonym przez AOTMiT w ramach prac nad wnioskami dotyczącymi produktu leczniczego Epidyolex [5].

### 9.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Epidyolex i rozpatrywana w analizie spełnia kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego: „Leczenie kannabidiolem napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego u pacjentów w wieku od 2 lat (ICD-10: G40.4)” [14]. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale ekspertów klinicznych. Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) pacjentów z napadami padaczkowymi związanymi z TSC.

Do badania *GWPCARE6* włączono pacjentów w wieku 1-65 lat z kliniczną diagnozą zespołu stwardnienia guzowatego (TSC) oraz padaczką lekooporną, u których podczas 4-tygodniowego okresu wyjściowego odnotowano wystąpienie co najmniej 8 napadów związanych z TSC, przy czym co najmniej 1 napad pojawił się w ciągu 3 z 4 tygodni pomimo przyjmowania co najmniej 1 leku przeciwpadaczkowego. Należy podkreślić, iż zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Epidyolex w badaniu *GWPCARE6* uczestniczyło tylko 8 dzieci w wieku od 1 do 2 lat we wszystkich grupach terapeutycznych.

Zatem populacja włączona do badania *GWPCARE6* jest zgodna z populacją wnioskowaną, zdefiniowana kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla kannabidiolu, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z omawianego badania były przedstawione szczegółowo. W APD [5] zostały przedstawione szczegółowe kryteria proponowanego programu lekowego [14].

**Podsumowując, populacja oceniona w badaniu *GWPCARE6* włączonego do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Epidyolex w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.**

Ocenianą interwencją stanowi kannabidiol stosowany jako terapia wspomagająca w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym. Autorzy badania *GWPCARE6* przeprowadzili ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa dla dwóch dawek kannabidiolu wynoszących 25 mg/kg/masy ciała oraz 50 mg/kg/masy ciała. Ze względu na porównywalną skuteczność między ramionami, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa dawki 25 mg/kg/masy ciała, w charakterystyce produktu leczniczego zaleca się stosowanie maksymalnej dawki wynoszącej 25 mg/kg/masy ciała. Dawka 50 mg/kg/masy ciała oraz dane z badania *GWPCARE6* dla dawki 50 mg/kg/masy ciała nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy. Należy podkreślić, iż w praktyce klinicznej najprawdopodobniej większość pacjentów będzie leczona dawkami niższymi od maksymalnej dawki.

W badaniu *GWPCARE6* analiza czasu do wystąpienia skuteczności klinicznej wykazała efekty leczenia przy zastosowaniu kannabidiolu w dawkach niższych niż 25 mg/kg/dobę. Jest to zgodne z wynikami z zakresu skuteczności uzyskanymi w badaniach *GWPCARE3* [24] (zespół Lennox-Gastauta) oraz *GWPCARE2* [23] (zespół Dravet), w których wykazano skuteczność u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę [36]. Również w badaniu *GWPCARE6 OLE* wykazano, iż we wszystkich punktach czasowych redukcja liczby napadów w stosunku do wartości wyjściowej



była podobna u pacjentów otrzymujących CBD  $\leq 15$  mg/kg mc./dobę i u pacjentów otrzymujących większe dawki (brak istotnych statystycznie różnic).

Na tej podstawie można przyjąć, że skuteczność CBD u pacjentów otrzymujących średnią dawkę leku w praktyce klinicznej będzie charakteryzować się taką samą skutecznością leczenia jak ta obserwowana w badaniu GWPCARE6 dla CBD 25 mg/kg mc./dobę.

Mając na uwadze fakt, iż do włączonego badania zidentyfikowano badanie *extension* (GWPCARE6 OLE), w którym wyniki efektywności klinicznej obejmują 156-tygodniowy okres obserwacji, przedstawione dane charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji, który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji. Ponadto w ramach analizy efektywności praktycznej przedstawione zostały wyniki badania *Weinstock 2021*, w którym ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w okresie do 233 tygodni leczenia.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące punkty końcowe:

W ramach analizy skuteczności klinicznej:

- Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- $\geq 50\%$  oraz  $\geq 75\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC;
- Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem (ang. *total seizures*);
- Liczba dni bez napadów padaczkowych;
- Całkowity brak napadów (ang. *total seizure freedom*) napadów padaczkowych związanych z TSC;
- Ocena jakości życia: jakość życia w skali QOLCE (ang. *Quality of Life in Childhood Epilepsy*) w przypadku pacjentów w wieku 2-18 lat oraz jakość życia w skali QOLIE-31-P (ang. *Quality of Life in Epilepsy Inventory-31*) w przypadku pacjentów w wieku  $\geq 19$  lat;
- Ocena w skali *Physician Global Impression of Change* (PGIC);
- Ocena w skali *Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change* (S/CGIC).

W analizie profilu bezpieczeństwa:

- Zgony;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*);
- Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related AEs*);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia prowadzące do stałego zmniejszenia dawki;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 10\%$  chorych (ogółem oraz z podziałem na łagodne, umiarkowane i poważne);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u  $\geq 1$  pacjenta;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zmniejszenia dawki u  $>1$  pacjenta;
- Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane u  $\geq 1$  pacjenta;
- Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.



Efekty zdrowotne oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych pokrywają się z wytycznymi EMA, dodatkowo uwzględniają punkty końcowe takie jak toksyczność stosowanej terapii oraz ocena jakości życia pacjenta.

#### 9.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Epidyolex względem wybranego komparatora tj. standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC, ang. *standard of care*) we wnioskowanej populacji.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badanie kliniczne *GWPCARE6* to odpowiednio liczebna, poprawnie zaprojektowana wieloośrodkowa, prospektywna, podwójnie zaślepią, randomizowana próba kliniczna III fazy. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMIT), badanie *GWPCARE6* zakwalifikowano jako badania o podtypie IIA.

Wiarygodność badania oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych *Cochrane* (ocena „*risk of bias*”). Ryzyko błędu systematycznego badania *GWPCARE6* oceniono jako niskie, co oznacza, że jest to próba kliniczna o wysokiej wiarygodności.

Badanie *GWPCARE6* zostało zaprojektowane w metodyce *superiority*. We włączonym do analizy badaniu randomizacja została przeprowadzona prawidłowo. Schemat randomizacji został wygenerowany przez niezależnego statystyka przy użyciu losowych, permutowanych bloków, a przydzielanie do leczenia w ośrodku zarządzano za pomocą systemu odpowiedzi głosowych IVRS (ang. *Interactive Voice Response System*), zapewniając utajenie kodu randomizacji (*allocation concealment*).

We włączonym badaniu procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, opiekunami, badaczami oraz osobami oceniającymi wyniki. W badaniu szczegółowo przedstawiono ponadto opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie dla ocenianego badania, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) niniejszej próby klinicznej.

#### 9.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne: *Stockings 2018* oraz *Lattanzi 2021*.

Uwzględnione przeglądy systematyczne charakteryzowały się krytycznie niską (*Lattanzi 2021*) lub niską (*Stockings 2018*) wiarygodnością metodologiczną według skali AMSTAR 2.

Wnioski z omówionych w Rozdziale 13 przeglądów są zgodne z wynikami uzyskanymi w ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej na potrzeby niniejszego opracowania.

## 10. ZAŁĄCZNIK A - METODYKA

### 10.1.Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [4]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.



- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [7].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 10.2. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano kannabidiol stosowany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - MEDLINE przez Ovid;
  - EMBASE przez Ovid;
  - Cochrane Library przez Ovid (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library (przez Ovid) zamieszczono w Załączniku 10.1.

Data ostatniego wyszukiwania badań wtórnych w bazach medycznych to 21.09.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).



Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOWANE], którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Ewentualne niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej.

### 10.3. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
  - MEDLINE przez Ovid;
  - EMBASE przez Ovid;
  - Cochrane Library przez Ovid (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- b) rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>;
  - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOWANE], a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych to 21.09.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 10.1.

#### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez

2 analityków [redacted]. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu [redacted].

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMIT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [7].

#### 10.4. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji Epidyolex (kannabidiol) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P”, z zawężeniem do analizowanej populacji „Tuberous sclerosis complex”.

W wyniku przeszukiwania (do dnia 26.09.2022 r.) rejestru badań klinicznych [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 4 rekordy, spośród których 2 posiada status badań zakończonych (*completed*) oraz 2 z aktywną fazą rekrutacji (*recruiting*). 2 spośród 4 badań spełniło kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (1 badanie do analizy głównej, 1 badanie do długoterminowej oceny efektywności klinicznej).

W wyniku przeszukiwania rejestru [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) na dzień 26.09.2022 r. odnaleziono 2 rekordy, z czego 1 badanie spełniało kryteria włączenia do analizy głównej niniejszego przeglądu.

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu scharakteryzowano poniżej.

Tabela 11. Badania zidentyfikowane na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
<b>NCT02544750</b> (badanie GWPCARE6 OLE)	Prospektywne, wielośrodkowe badanie typu <i>extension</i> , jednoramienne obserwacyjne, fazy III (zakończone, dostępne wyniki)	Pacjenci z TSC, którzy ukończyli leczenie w badaniu GWPCARE6	Terapia wspomagająca kannabidiolem (Epidyolex, CBD) podawanym doustnie	Badanie GWPCARE6 OLE (badanie opublikowane) <b>wyłączone z analizy głównej raportu</b> (brak grupy kontrolnej) – uwzględnione w długoterminowej ocenie efektywności klinicznej
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02544750">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02544750</a>				
<b>NCT02544763</b> (badanie GWPCARE6)	RCT, III fazy, typu <i>double-blind</i> , kontrolowane placebo (zakończone, dostępne wyniki)	Pacjenci w wieku 1-65 lat z TSC (N=224)	Terapia wspomagająca kannabidiolem. Kannabidiol w dwóch dawkach: 25mg/kg/dobę, 50mg/kg/dobę vs placebo	Badanie GWPCARE6 (badanie opublikowane Thiele 2021) <b>włączone do analizy głównej raportu</b>
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02544763">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02544763</a>				

Data ostatniego wyszukiwania: 26.09.2022 r.



Tabela 12. Badania zidentyfikowane na stronie [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
<b>EudraCT Number: 2015-002154- 12 (badanie GWPCARE6)</b>	RCT, III fazy, typu <i>double-blind</i> , kontrolowane placebo (zakończone, dostępne wyniki)	Pacjenci w wieku 1-65 lat z TSC (N=224)	Terapia wspomagająca kannabidiolem. Kannabidiol w dwóch dawkach: 25mg/kg/dobę, 50mg/kg/dobę vs placebo	Badanie <i>GWPCARE6</i> (badanie opublikowane <i>Thiele 2021</i> ) <b>włączone do analizy głównej raportu</b>
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002154-12/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002154-12/results</a>				

Data ostatniego wyszukiwania: 26.09.2022 r.

## 10.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów względnych;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian, wartości mediany z miarami rozrzutu.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

## 10.6. Ocena jakości danych

### 10.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.



Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [4], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności:  $\geq 5$  punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania),  $< 3$  punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [13]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

W przypadku zidentyfikowania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy wykorzystano skalę AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [9].

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku O.

### 10.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

## 10.7. Analiza ilościowa

### 10.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [4, 8, 10, 11].

### 10.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

### 10.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

Załącznik B – Strategia wyszukiwania



## 11. ZAŁĄCZNIK B - STRATEGIA WYSZUKIWANIA

### 11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez Ovid (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cannabidiol.af or cannabidiol.mp or cannabidiol/	5022
2.	Epidiolex.af or Epidiolex.mp or Epidiolex/	2860
3.	Epidyolex.af or Epidyolex.mp or Epidyolex/	23
4.	GWP42003-P.af. or GWP42003-P.mp. or GWP42003-P/	4
5.	"1,3-Benzenediol, 2-[3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-, (1R-trans)-".af.	1
6.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	5025
7.	(Seizure or seizures or seizure*).mp. or (Seizure or seizures or seizure*).af. or Seizure/ or seizure*/ or Seizures/	160244
8.	(Convulsion or convuls*).mp. or (Convulsion or convuls*).af. or Convulsion/ or convuls*/	84398
9.	(Epilepsy or epileps*).mp. or (Epilepsy or epileps*).af. or Epilepsy/ or epileps*/	172005
10.	#7 or #8 or #9	267687
11.	#6 and #10	828
12.	"Epilepsies, Myoclonic"/ or Epilepsy Myoclonic.mp. or Epilepsy Myoclonic.af. or Epilepsy Myoclonic/ or Myoclonic Epilepsies.mp. or Myoclonic Epilepsies.af. or Myoclonic Epilepsies/ or Myoclonic Epilepsy.mp. or Myoclonic Epilepsy.af. or Myoclonic Epilepsy/	5848
13.	tuberous sclerosis complex.mp or tuberous sclerosis complex.af or tuberous sclerosis complex/ or tuberous sclerosis.mp or tuberous sclerosis.af or tuberous sclerosis/ or Sclerosis Tuberosa.mp or Sclerosis Tuberosa.af or Sclerosis Tuberosa/ or Tuberosa Sclerosis.mp or Tuberosa Sclerosis.af or Tuberosa Sclerosis/ or Tuberous Sclerosis/	10829
14.	#12 or #13	16631
15.	#11 and #14	139

Data ostatniego wyszukiwania: 20.09.2022 r.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane przez Ovid (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cannabidiol.af or cannabidiol.mp or cannabidiol/	979
2.	Epidiolex.af or Epidiolex.mp or Epidiolex/	113
3.	Epidyolex.af or Epidyolex.mp or Epidyolex/	19
4.	GWP42003-P.af. or GWP42003-P.mp. or GWP42003-P/	35
5.	"1,3-Benzenediol, 2-[3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-, (1R-trans)-".af.	0
6.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	986

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	(Seizure or seizures or seizure*).mp. or (Seizure or seizures or seizure*).af. or Seizure/ or seizure*/ or Seizures/	10084
8.	(Convulsion or convuls*).mp. or (Convulsion or convuls*).af. or Convulsion/ or convuls*/	2943
9.	(Epilepsy or epileps*).mp. or (Epilepsy or epileps*).af. or Epilepsy/ or epileps*/	8918
10.	#7 or #8 or #9	15326
11.	#6 and #10	202
12.	"Epilepsies, Myoclonic"/ or Epilepsy Myoclonic.mp. or Epilepsy Myoclonic.af. or Epilepsy Myoclonic/ or Myoclonic Epilepsies.mp. or Myoclonic Epilepsies.af. or Myoclonic Epilepsies/ or Myoclonic Epilepsy.mp. or Myoclonic Epilepsy.af. or Myoclonic Epilepsy/	223
13.	tuberous sclerosis complex.mp or tuberous sclerosis complex.af or tuberous sclerosis complex/ or tuberous sclerosis.mp or tuberous sclerosis.af or tuberous sclerosis/ or Sclerosis Tuberosa.mp or Sclerosis Tuberosa.af or Sclerosis Tuberosa/ or Tuberoze Sclerosis.mp or Tuberoze Sclerosis.af or Tuberoze Sclerosis/ or Tuberos Sclerosis/	298
14.	#12 or #13	519
15.	#11 and #14	81

Data ostatniego wyszukiwania: 20.09.2022 r.

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie *EMBASE* przez Ovid (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cannabidiol.af or cannabidiol.mp or cannabidiol/	8607
2.	Epidiolex.af or Epidiolex.mp or Epidiolex/	5991
3.	Epidyolex.af or Epidyolex.mp or Epidyolex/	7452
4.	GWP42003-P.af. or GWP42003-P.mp. or GWP42003-P/	2
5.	„1,3-Benzenediol, 2-[3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-, (1R-trans)-“.af	0
6.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	8613
7.	(Seizure or seizures or seizure*).mp. or (Seizure or seizures or seizure*).af. or Seizure/ or seizure*/ or Seizures/	274738
8.	(Convulsion or convuls*).mp. or (Convulsion or convuls*).af. or Convulsion/ or convuls*/	61279
9.	(Epilepsy or epileps*).mp. or (Epilepsy or epileps*).af. or Epilepsy/ or epileps*/	304739
10.	#7 or #8 or #9	452325
11.	#6 and #10	1863
12.	"Epilepsies, Myoclonic"/ or Epilepsy Myoclonic.mp. or Epilepsy Myoclonic.af. or Epilepsy Myoclonic/ or Myoclonic Epilepsies.mp. or Myoclonic Epilepsies.af. or Myoclonic Epilepsies/ or Myoclonic Epilepsy.mp. or Myoclonic Epilepsy.af. or Myoclonic Epilepsy/	10447
13.	tuberous sclerosis complex.mp or tuberous sclerosis complex.af or tuberous sclerosis complex/ or tuberous sclerosis.mp or tuberous sclerosis.af or tuberous sclerosis/ or Sclerosis Tuberosa.mp or Sclerosis Tuberosa.af or Sclerosis Tuberosa/	14672

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	or Tuberoze Sclerosis.mp or Tuberoze Sclerosis.af or Tuberoze Sclerosis/ or Tuberos Sclerosis/	
14.	#12 or #13	24925
15.	#11 and #14	469

Data ostatniego wyszukiwania: 20.09.2022 r.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych

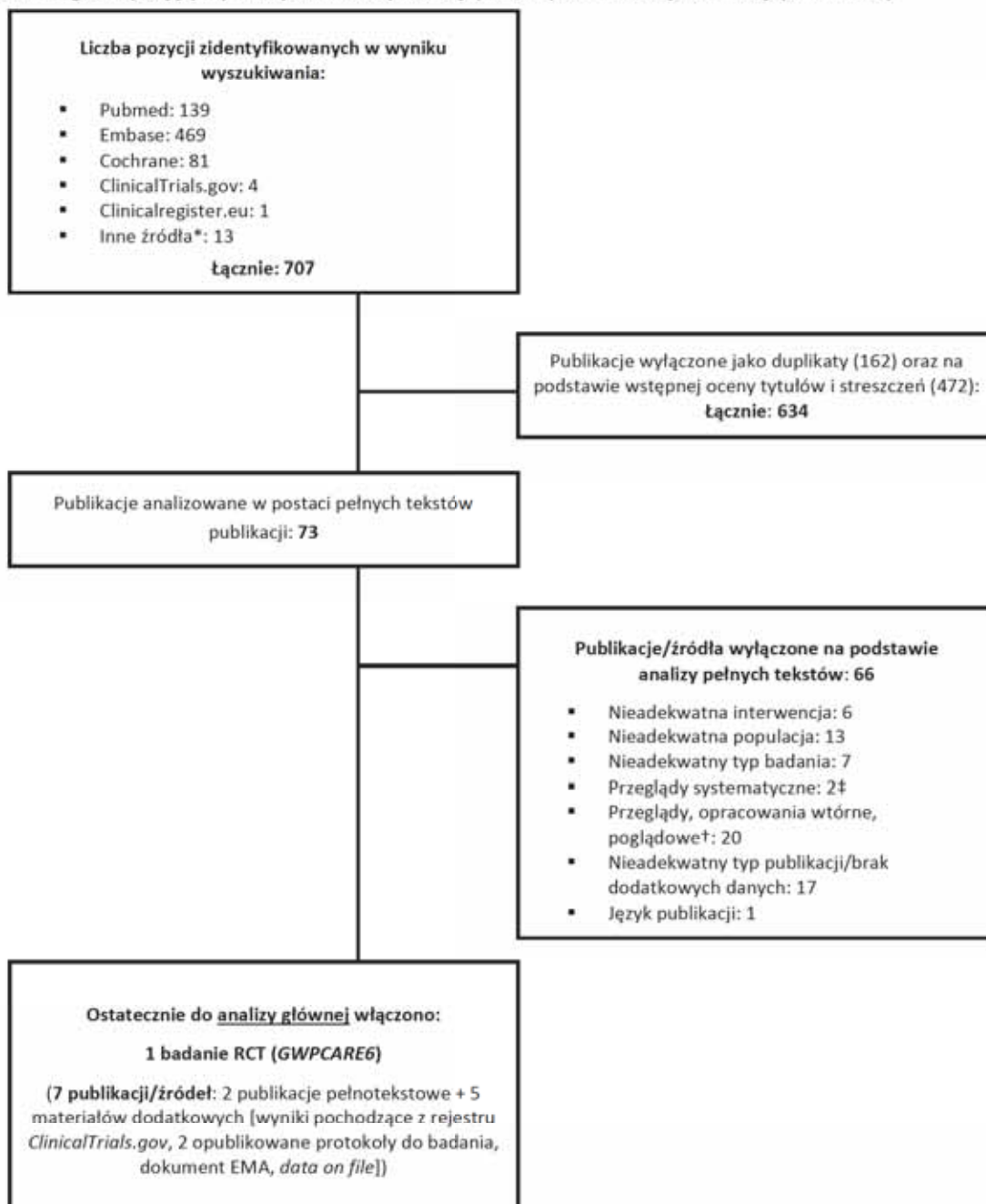
Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(„cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P”) AND (“Tuberous sclerosis complex”)	4
2.	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	(„cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P”) AND (“Tuberous sclerosis complex”)	1

Data ostatniego wyszukiwania: 21.09.2022 r.



## 11.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 7. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (kannabidiol)



\*Lub innych źródeł danych tj. dane udostępnione przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych; †Kategoria zawiera: przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla ocenianej interwencji, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe; ‡Przeglądy systematyczne dla CBD opisane w rozdziale 11.4 niniejszego raportu.

## 12. ZAŁĄCZNIK C - CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU

### 12.1. Analiza główna

Tabela 17. Charakterystyka badania GWPCARE6

Badanie	GWPCARE6
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 46 ośrodków (Stany Zjednoczone, Polska, Australia, Hiszpania, Holandia, Wielka Brytania)
Typ badania	Prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazyz placebo, podwójnie zaślepienie ( <i>podtyp II A</i> )
Metodyka Opis randomizacji	<p>Po skriningu oraz okresie wyjściowym kwalifikujący się pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej kannabidiol w dawce 25 mg/kg mc./dobę, do grupy otrzymującej kannabidiol w dawce 50 mg/kg mc./dobę oraz do grupy otrzymującej placebo. Pacjenci z grupy placebo zostali podzieleni do grupy otrzymującej placebo odpowiadającej 25-mg/kg mc./dobę lub 50-mg/kg mc./dobę dawki kannabidiolu. W przypadku pacjentów z grup placebo dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa raportowano łącznie (dane spoolowane)<sup>^^</sup>.</p> <p>Schemat randomizacji został wygenerowany przez niezależnego statystyka przy użyciu losowych, permutowanych bloków, a przydzielanie do leczenia w ośrodku zarządzano za pomocą systemu odpowiedzi głosowych IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)<sup>®</sup>. Czynnikiem stratyfikacyjnym był wiek pacjentów (1-6 lat, 7-11 lat, 12-17 lat, 18-65 lat).</p>
Zaslepienie	<p>Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>).</p> <p>Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, opiekunami, badaczami oraz osobami oceniającymi wyniki<sup>**</sup>.</p> <p>Roztwory kannabidiolu oraz roztwory placebo były dostarczane w identycznych 100 ml butelkach ze szkła bursztynowego.</p>
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości) w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego.
Wielkość próby	Założono, iż jeśli u pacjentów w grupie placebo nastąpi średnie zmniejszenie częstości napadów o 15% względem wartości wyjściowej, a w grupie pacjentów otrzymujących kannabidiol nastąpi co najmniej 50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, przy wspólnym 60% odchyleniem SD, to do każdego ramienia należy włączyć 70 pacjentów aby testem dwustronnym (5%) z 90% mocą statystyczną wykryć różnice w rozkładach odpowiedzi.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC (pierwszorzędowy punkt końcowy);</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> oraz <math>\geq 75\%</math> zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC;</li> <li>• Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem (ang. <i>total seizures</i>);</li> <li>• Liczba dni bez napadów padaczkowych („dni wolne od napadów”);</li> <li>• Całkowity brak napadów (ang. <i>total seizure freedom</i>)/100% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC;</li> <li>• Ocena jakości życia: jakość życia w skali QOLCE (ang. <i>Quality of Life in Childhood Epilepsy</i>) w przypadku pacjentów w wieku 2-18 lat oraz jakość życia w skali QOLIE-31-P (ang. <i>Quality of Life in Epilepsy Inventory-31</i>) w przypadku pacjentów w wieku <math>\geq 19</math> lat;</li> <li>• Ocena w skali <i>Physician Global Impression of Change</i> (PGIC);</li> <li>• Ocena w skali <i>Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change</i> (S/CGIC).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);</li> <li>• Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>);</li> <li>• Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related AEs</i>);</li> <li>• Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• Zdarzenia prowadzące do stałego zmniejszenia dawki;</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u <math>\geq 10\%</math> chorych (ogółem oraz z podziałem na łagodne, umiarkowane i poważne);</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u <math>\geq 1</math> pacjenta;</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zmniejszenia dawki u <math>&gt;1</math> pacjenta;</li> <li>• Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane u <math>\geq 1</math> pacjenta.</li> </ul>
<b>Analiza ITT</b>	<p>Analiza ITT nie została zachowana w przypadku oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu pacjenta przez lekarza/badacza (ang. <i>Physician Global Impression of Change</i>, PGIC) oraz w przypadku oceny jakości życia. W przypadku pozostałych punktów końcowych analiza ITT została zachowana.</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana.</p> <p>Analiza skuteczności została przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie oraz dla których były dostępne dane dotyczące skuteczności po okresie <i>baseline</i>.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę badanego leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety set population</i>). Z uwagi, iż wszyscy pacjenci przyjęli co najmniej jedną dawkę porównywanych leków, analiza ITT została zachowana (<math>N_{\text{CBD25+SoC}}=75</math> vs <math>N_{\text{PL+SoC}}=76</math>).</p>
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny) dla 16 tygodnia leczenia:</p> <p><u>Pacjenci z grupy CBD25+SoC:</u>          10 pacjentów (13,3%)* <math>\rightarrow</math> ogółem          8 pacjentów (11%)* <math>\rightarrow</math> zdarzenia niepożądane          1 pacjent (1,3%)* <math>\rightarrow</math> wycofanie przez opiekuna          1 pacjent (1,3%)* <math>\rightarrow</math> inne przyczyny</p> <p><u>Pacjenci z grupy PL+SoC:</u>          1 pacjent (1,3%)** <math>\rightarrow</math> ogółem (z powodu wycofania przez opiekuna)</p>
<b>Źródła finansowania</b>	GW Research Ltd.
<b>Publikacje do badania/inne źródła</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacja pełnotekstowa: Thiele 2021 [30];</li> <li>• Dokument EMA: EMA 2020 [31];</li> <li>• Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [32];</li> <li>• Protokoły do badania dostępne na stronie <i>ClinicalTrials.gov</i> [33], [34];</li> <li>• Analiza <i>post-hoc</i>: Wu 2022 [35].</li> </ul>
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT02544763, GWPCARE6, GWEP1521 Blinded Phase, 2015-002154-12 (EudraCT Number)
<b>Kryteria włączenia</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mężczyźni i kobiety w wieku 1-65 lat;</li> <li>• Zgoda pacjenta i/lub rodzica/przedstawiciela ustawowego na udział w badaniu;</li> <li>• Zdolność i gotowość (w opinii badacza) pacjentów i ich opiekunów do przestrzegania wszystkich wymogów badania (w tym dokładnego wypełniania dzienniczka oraz systemu IVRS [ang. <i>interactive voice-response system</i>]);</li> <li>• Dobrze udokumentowana historia kliniczna padaczki, która nie była w pełni kontrolowana przez obecne leki przeciwpadaczkowe;</li> <li>• Kliniczna diagnoza zespołu stwardnienia guzowatego (TSC) zgodnie z kryteriami ustalonymi podczas Międzynarodowej Konferencji Konsensusu TSC w 2012 roku;</li> <li>• Pacjenci stosujący <math>\geq 1</math> leki przeciwpadaczkowe w dawce stabilnej przez co najmniej 4 tygodnie przed skringiem;</li> <li>• Stosowane leki lub interwencje w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i wszelkie urządzenia neurostymulacyjne stosowane w padaczkę) musiały być ustabilizowane przez 1 miesiąc przed skringiem, a pacjent był skłonny utrzymać ustabilizowany schemat leczenia przez cały czas trwania badania;</li> </ul>



- Pacjent był skłonny utrzymać na ustabilizowanym poziomie wszelkie czynniki, które mogą wpływać na napady padaczkowe (takie jak poziom spożycia alkoholu i palenia);
- Pacjenci i/lub rodzic (rodzice)/przedstawiciel ustawowy wyrazili zgodę na powiadomienie właściwych władz o udziale w badaniu, jeśli było to wymagane przez lokalne prawo;
- Pacjenci i/lub rodzice/przedstawiciel ustawowy wyrazili zgodę na powiadomienie swojego lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i konsultanta (jeśli posiadali) o udziale w badaniu, jeśli było to wymagane przez lokalne prawo;
- Do zakończenia okresu wyjściowego (*baseline*) u pacjentów musiało wystąpić co najmniej 8 napadów związanych z TSC w ciągu pierwszych 28 dni okresu wyjściowego, przy czym co najmniej jeden napad musiał wystąpić w ciągu ostatnich 3 spośród 4 tygodni;
- Pacjenci/opiekunowie musieli wykonać co najmniej 90% połączeń IVRS w ciągu pierwszych 28 dni okresu wyjściowego (minimum 25 wykonanych połączeń).

#### Kryteria wykluczenia

- Pacjenci z historią napadów innymi niż padaczkowe;
- Pacjenci z niestabilnymi, znaczącymi klinicznie schorzeniami medycznymi innymi niż padaczka;
- Inna choroba niż padaczka, która w opinii badacza mogła wpływać na częstość napadów w ciągu 4 tygodni przed skринingiem lub randomizacją;
- Znieczulenie ogólne w ciągu 4 tygodni przed skринingiem lub randomizacją;
- Operacja w związku z padaczką w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem;
- Pacjenci, którzy byli brani pod uwagę do operacji padaczki lub jakiegokolwiek zabiegu obejmującego znieczulenie ogólne podczas zaślepionej fazy badania;
- Pacjent stosujący felbamat przez mniej niż 1 rok przed skринingiem;
- Pacjent stosujący doustne inhibitory mTOR;
- Pacjenci, którzy w opinii badacza posiadali klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych;
- Jakąkolwiek znana lub podejrzewana nadwrażliwość na kannabinoidy lub którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku, taką jak olej sezamowy;
- Jakąkolwiek historią zachowań samobójczych lub myśli samobójczych typu 4 lub 5 w Skali Oceny Samobójstwa z Uniwersytetu Columbia (*The Columbia-Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS*) w ciągu ostatniego miesiąca lub podczas skринingu;
- Pacjenci obecnie stosujący lub stosujący w przeszłości konopie indyjskie w celach rekreacyjnych lub medycznych, lub stosujący leki na bazie kannabinoidów w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem;
- U pacjentów wystąpił wzrost guza, który w opinii badacza mógł wpływać na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego;
- Jeśli w opinii badacza u pacjentów odnotowano klinicznie istotne nieprawidłowości w zapisie EKG mierzonym podczas skринingu lub randomizacji lub współistniejące schorzenia sercowo-naczyniowe, które utrudniałyby odczytywanie zapisu EKG;
- Pacjenci ze znacząco upośledzoną czynnością wątroby podczas wizyty skринingowej (wizyta 1) lub wizyty randomizacyjnej (wizyta 3), zdefiniowanych jako którekolwiek z poniższych: poziom aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) >5X górnej granicy normy; poziom bilirubiny całkowitej w surowicy  $\geq 2X$  górnej granicy normy lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR] >1,5 (wykluczenie poziomu bilirubiny całkowitej w osoczu  $\geq 2X$  górnej granicy normy nie dotyczyło pacjentów z rozpoznaniem zespołu Gilberta); oraz AlAT lub AspAT w surowicy  $\geq 3X$  górnej granicy normy z obecnością zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tkliwości w prawym górnym kwadrancie, gorączki, wysypki i/lub eozynofilii (>5%). Kryteria te można było potwierdzić dopiero po udostępnieniu wyników laboratoryjnych; pacjenci zrandomizowani do badania, u których później stwierdzono, że spełniają którekolwiek z tych kryteriów, zostali wycofani z badania;
- Kobiety w wieku rozrodczym lub mężczyźni, których partnerki były w wieku rozrodczym, chyba że stosują wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń (np. hormonalne środki antykoncepcyjne, wkładki wewnątrzmaciczne/systemy uwalniające hormony, obustronna niedrożność jajowodów, partner po wazektomii, abstynencja seksualna) podczas badania i przez 3 miesiące po jego zakończeniu;
- Kobiety w ciąży (dodatni wynik testu ciążowego), karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu;
- Pacjenci stosujący oceniany lek mniej niż 12 tygodni przed wizytą skринingową;
- Pacjenci cierpiący na jakąkolwiek inną poważną chorobę lub zaburzenie, które w opinii badacza mogłoby narazić pacjenta na ryzyko ze względu na udział w badaniu, mogłoby wpłynąć na wyniki badania lub mogłoby wpłynąć na zdolność pacjenta do wzięcia udziału w badaniu;

- Wszelkie nieprawidłowości stwierdzone po badaniu fizykalnym pacjentów, które w opinii badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjentów biorących udział w badaniu;
- Pacjenci, którzy oddali krew w ciągu ostatnich 12 tygodni oraz nie chcieli powstrzymać się od oddawania krwi podczas badania;
- Pacjenci, którzy byli wcześniej randomizowani do tego badania;
- Jakakolwiek znana lub podejrzewana historia nadużywania alkoholu lub substancji;
- Pacjenci planujący wyjazd poza kraj i/lub miejsce zamieszkania zamieszkania w trakcie badania, za wyjątkiem sytuacji, w której pacjent miał potwierdzenie że oceniany lek jest dozwolony w kraju/stanie docelowym.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	CBD25 + SoC	PL + SoC
Liczebność populacji, N	75	76
Wiek w latach, mediana (zakres)	11,6 (1,1; 56,8)	10,9 (1,2; 55,8)
Grupy wiekowe w latach, n (%)	1-6	21 (28)
	7-11	18 (24)
	12-17	16 (21)
	18-65	20 (27)
Płeć męska, n (%)	43 (57)	45 (59)
Liczba wcześniej stosowanych AEDs, mediana (zakres)	4 (0; 13)	4 (0; 15)
Liczba współistniejących AEDs	Mediana (zakres)	3 (0; 4)
	1, n (%)	9 (12)
	2, n (%)	20 (27)
	≥3, n (%)	45 (60)
Liczba wcześniejszych oraz współistniejących AEDs, mediana (zakres)	7 (1; 15)	7 (2; 18)
Współistniejące AEDs, n (%)	Walproinian	29 (39)
	Wigabatryna	28 (37)
	Lewetyracetam	19 (25)
	Klobazam	17 (23)
Wcześniejsze AEDs, n (%)	Walproinian	28 (37)
	Wigabatryna	26 (35)
	Lewetyracetam	39 (52)
	Klobazam	24 (32)
	Ewerolimus	7 (9)
Liczba napadów podczas 28-dniowego okresu wyjściowego, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	Napady związane z TSC <sup>^</sup>	56,0 (21,2; 101,0)
	Napady ogółem <sup>^</sup>	56,0 (22,6; 101,0)
Podtypy napadów związanych z TSC podczas 28-dniowego okresu wyjściowego, n (%)	Ogółem <sup>^</sup>	75 (100)
	Napady ogniskowe bez zaburzeń świadomości	29 (39)

	Napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości	46 (61)	50 (66)
	Ogniskowe do obustronnych napadów motorycznych	17 (23)	24 (32)
	Napady toniczno-kloniczne	22 (29)	14 (18)
	Napady toniczne	27 (36)	15 (20)
	Napady kloniczne	3 (4)	2 (3)
	Napady atoniczne	10 (13)	13 (17)
Inne podtypy napadów, n (%)#	Ogółem	12 (16)	15 (19,7)
	Napady nieświadomości (ang. <i>absences seizures</i> )	5 (6,7)	7 (9,2)
	Napady zgięciowe	5 (6,7)	3 (3,9)
	Napady miokloniczne	3 (4,0)	4 (5,3)
	Częściowe napady ogniskowe	2 (2,7)	3 (3,9)
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
		<b>CBD25 + SoC</b>	<b>PL + SoC</b>
Dawkowanie		Początkowa dawka CBD wynosiła 5 mg/kg mc./dobę, dawka docelowa wynosząca 25 mg/kg mc./dobę została osiągnięta w 9 dniu badania.	Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna (kannabidiol)
Sposób podawania leku		Wszystkie dawki kannabidiolu były podawane doustnie przez pacjenta lub jego opiekuna dwa razy dziennie (rano i wieczorem). Pacjenci, którzy nie byli w stanie przyjąć ocenianego leku doustnie i mieli sondę gastrostomijną lub zgłębnik nosowo-żołądkowy podlegali ocenie przez monitora medycznego w celu możliwości podania kannabidiolu przez sondę gastrostomijną lub zgłębnik nosowo-żołądkowy. Kannabidiol może być przyjmowany z innymi towarzyszącymi lekami, zgodnie z zaleceniami badacza#.	
Okres leczenia	Faza dostosowywania dawki (ang. <i>titration</i> )	4 tygodnie	
	Faza <i>maintenance</i>	12 tygodni	
<b>Dawkowanie kannabidiolu podczas trwania leczenia, CBD25 + SoC [N=75]</b>			
Osiągnięcie dawki docelowej, n (%)	Tak	74 (99)	
	Nie	1 (1)	
Osiągnięcie dawki docelowej na koniec leczenia, n (%)	Tak	65 (87)	
	Nie	10 (13)	
Maksymalna osiągnięta dawka w mg/kg mc./dobę, średnia (SD)		25 (1)	
Dawkowanie na koniec leczenia w mg/kg mc./dobę, średnia (SD)		23 (4)	
Dawka modalna w mg/kg mc./dobę, średnia (SD)		24 (3)	



Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC (pierwszorzędowy punkt końcowy)	<p>Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych związanych z TSC podczas 16-tygodniowego okresu leczenia. Napady padaczkowe związane z TSC definiowano jako ogniskowe napady motoryczne bez utraty przytomności lub świadomości, napady ogniskowe z upośledzeniem przytomności lub świadomości, napady ogniskowe ewoluujące do obustronnych napadów drgawkowych i napady uogólnione (napady drgawkowe toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne lub atoniczne). Wykluczało to: napady nieświadomości (ang. <i>absences seizures</i>), napadady miokloniczne i napady ogniskowe oraz napady zgięciowe.</p> <p>Wyjściowo 94% napadów klasyfikowano jako napady związane z TSC.</p> <p>Analizę tego punktu końcowego przeprowadzono przy zastosowaniu następujących metod statystycznych: negatywna regresja dwumianowa, test sumy rang Wilcoxona, średnia geometryczna % redukcji przy użyciu przekształconej logarytmicznie analizy kowariancji, LSM% redukcji przy użyciu analizy kowariancji.</p> <p>Ocenę przeprowadzono dla okresu leczenia oraz fazy podtrzymującej.</p>	Mediana zmiany (95%CI), średnia zmiana (95% CI), różnica zmian (95% CI), mediana zmiany (rozstęp międzykwartyłowy), wartość p
Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem (ang. <i>total seizures</i> )	<p>Napady padaczkowe ogółem (ang. <i>total seizure</i>) obejmowały wszystkie rodzaje napadów łącznie, uwzględniając napady ogniskowe czuciowe oraz napady zgięciowe.</p> <p>Ocenę przeprowadzono dla okresu leczenia oraz fazy podtrzymującej.</p>	Mediana zmiany (95% CI), różnica zmian (95% CI), wartość p
Liczba dni bez napadów padaczkowych („dni wolne od napadów”)	<p>W badaniu analizowano zmianę liczby dni bez napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych.</p> <p>Ocenę przeprowadzono dla okresu leczenia/28 dni oraz fazy podtrzymującej/28 dni.</p>	Średnia zmiana (95% CI), różnica średnich (95% CI), wartość p
Procentowa zmiana częstości innych napadów względem wartości wyjściowych	<p>Pozostałe napady uwzględniają: napady nieświadomości (ang. <i>absences seizures</i>), napady miokloniczne, częściowe napady ogniskowe oraz napady zgięciowe.</p> <p>Ocenę przeprowadzono dla okresu leczenia.</p>	Mediana (rozstęp międzykwartyłowy)
≥50% oraz ≥75% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC	<p>Liczby i odsetki pacjentów, u których po 12 tyg. fazy podtrzymującej oraz po 16 tyg. leczenia zaobserwowano co najmniej 50% lub 75% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC.</p>	n (%), OR (95% CI), wartość p
Pacjenci, u których wystąpiło pogorszenie lub poprawa w zakresie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC	<p>Liczby i odsetki pacjentów, u których po 16 tyg. leczenia zaobserwowano &gt;25% pogorszenie, ≥0% - ≤25% pogorszenie, &gt;0% - &lt;25% poprawę, ≥25% - 50% poprawę, ≥50% - 75% poprawę oraz ≥75% poprawę.</p>	n (%), OR (95% CI), wartość p
Całkowity brak napadów (ang. <i>total seizure freedom</i> )	<p>Liczby i odsetki pacjentów, u których po 12 tyg. fazy podtrzymującej oraz po 16 tyg. leczenia odnotowano całkowity brak napadów.</p>	n (%), OR (95% CI), wartość p

<p>Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu pacjenta przez lekarza/badacza (ang. <i>Physician Global Impression of Change, PGIC</i>)</p>	<p>Ocena ogólnego wrażenia dotycząca stanu zdrowia przeprowadzona przez lekarza/badacza była oceniana za pomocą 7-stopniowej skali Likerta uwzględniającej 3 kategorie poprawy (niewielka poprawa, duża poprawa, bardzo duża poprawa), 3 kategorie pogorszenia (niewielkie pogorszenie, duże pogorszenie, bardzo duże pogorszenie) oraz brak zmian.</p> <p>Ocenę przeprowadzono po 16 tygodniach leczenia.</p>	<p>n (%), OR (95% CI), wartość p</p>
<p>Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. <i>Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression</i>)</p>	<p>Ocena ogólnego wrażenia dotycząca stanu zdrowia przeprowadzona przez pacjenta oraz opiekuna była oceniana za pomocą 7-stopniowej skali Likerta uwzględniającej 3 kategorie poprawy (niewielka poprawa, duża poprawa, bardzo duża poprawa), 3 kategorie pogorszenia (niewielkie pogorszenie, duże pogorszenie, bardzo duże pogorszenie) oraz brak zmian.</p> <p>Ocenę przeprowadzono po 16 tygodniach leczenia.</p>	<p>n (%), OR (95% CI), wartość p</p>
<p>Ocena jakości życia</p>	<p><b>Jakość życia w skali QOLCE (ang. <i>Quality of Life in Childhood Epilepsy</i>)</b></p> <p>W przypadku populacji pacjentów w wieku 2-18 lat jakość życia oceniona została za pomocą kwestionariusza jakości życia QOLCE (ang. <i>Quality of Life in Childhood Epilepsy</i>). QOLCE obejmuje 16 podskal oceniających następujące domeny: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie społeczne, dobrostan emocjonalny, funkcje poznawcze, zachowanie, stan zdrowia ogółem, jakość życia ogółem.</p> <p>Ocenę przeprowadzono po 16 tygodniach leczenia.</p>	<p>n (%), OR (95% CI), wartość p</p>
<p>Ocena jakości życia</p>	<p><b>Jakość życia w skali QOLIE-31 (ang. <i>Quality of Life in Epilepsy Inventory-31</i>)</b></p> <p>W przypadku populacji pacjentów w wieku <math>\geq 19</math> lat jakość życia oceniona została za pomocą kwestionariusza jakości życia QOLIE (ang. <i>Quality of Life in Epilepsy</i>).</p> <p>QOLIE-31 obejmuje 31 podskal oceniających następujące domeny: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie społeczne, dobrostan emocjonalny, funkcje poznawcze, zachowanie, stan zdrowia ogółem, jakość życia ogółem.</p> <p>Ocenę przeprowadzono po 16 tygodniach leczenia.</p>	<p>n (%), OR (95% CI), wartość p</p>
<p>Bezpieczeństwo</p>	<p>W ramach bezpieczeństwa oceniano częstość występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do stałego zmniejszenia dawki, poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących u <math>\geq 10\%</math> chorych (ogółem oraz z podziałem na łagodne, umiarkowane i poważne), poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia u <math>\geq 1</math> pacjenta, poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do stałego zmniejszenia dawki u <math>&gt;1</math> pacjenta, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych u <math>\geq 1</math> pacjenta.</p>	<p>n (%) OR (95% CI), wartość p</p>

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Dane zaczerpnięte z raportu EMA; <sup>\*\*</sup>Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*;  
<sup>^</sup>Napady padaczkowe związane z TSC definiowano jako ogniskowe napady motoryczne bez utraty przytomności lub świadomości, napady ogniskowe z upośledzeniem przytomności lub świadomości, napady ogniskowe ewoluujące do obustronnych napadów drgawkowych i



napadów uogólnionych (napady drgawkowe toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne lub atoniczne); & Napady padaczkowe ogółem (ang. *total seizure*) obejmują wszystkie rodzaje napadów łącznie, uwzględniając napady ogniskowe czuciowe oraz napady zgięciowe; <sup>^</sup>Zgodnie z zapisami ChPL maksymalna zalecana dawka kannabidiolu to 12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (25 mg/kg mc./dobę). A zatem w niniejszej analizie została uwzględniona grupa pacjentów stosujących kannabidiol w dawce wynoszącej 25 mg/kg mc./dobę. Grupa pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 50 mg/kg mc./dobę nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy

## 12.2. Badanie dodatkowe (GWPCARE6 OLE)

### 18. Charakterystyka badania GWPCARE6 OLE

Badanie	GWPCARE6 OLE
Metodyka	Wieloośrodkowe, <i>open-label rozszerzone (extension)</i> (OLE) badanie, przeprowadzonego wcześniej randomizowanego, kontrolowanego placebo badania fazy 3 GWPCARE6 (NCT02544763), którego celem była długoterminowa ocena bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności CBD (publikacja <i>Thiele 2022</i> : odcięcie danych: 26 lutego 2019 r., poster <i>Wheless 2021</i> : odcięcie danych: 1 października 2021 r.)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono punkty końcowe tylko dla pacjentów przyjmujących <u>dawkę ≤25 mg/kg/dobę</u>.</p> <p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redukcja liczby napadów związanych z zespołem TSC w ciągu 28 dni;</li> <li>• Redukcja liczby napadów ogółem w ciągu 28 dni;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane;</li> <li>• Zgony;</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul> <p>Wszystkie zmiany oceniano w stosunku do wartości wyjściowej przed randomizacją zaślepionej fazy badania.</p>
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny) - <u>dane dotyczy pacjentów ogółem (przyjmujących dawkę ≤25 mg/kg/dobę oraz &gt;25mg/kg/dobę)</u>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 61/199 (30,7%)<sup>#</sup> → ogółem;</li> <li>- 16/199 (8%)<sup>#</sup> → z powodu AEs;</li> <li>- 13/199 (6,5%)<sup>#</sup> → decyzja o wycofaniu podjęta przez pacjenta;</li> <li>- 8/199 (4%)<sup>#</sup> → decyzja o wycofaniu podjęta przez rodzica/opiekuna;</li> <li>- 2/199 (1%)<sup>#</sup> → decyzja o wycofaniu podjęta przez badacza;</li> <li>- 3/199 (1,5%)<sup>#</sup> → spełnione kryterium wykluczenia;</li> <li>- 19/199 (9,5%)<sup>#</sup> → inne.</li> </ul> <p>Wycofanie z badania jest odnotowywane według głównego powodu zgłaszanego przez każdego pacjenta.</p>
Źródła finansowania	GW Research Ltd., Cambridge, UK.
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacja pełnotekstowa: <i>Thiele 2022a</i> [37]</li> <li>• Poster konferencyjny: <i>Wheless 2021</i> [38]</li> <li>• Poster konferencyjny: <i>Thiele 2022b</i> [39]</li> </ul>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoznanie padaczki lekoopornej oraz diagnoza zespołu stwardnienia guzowatego (TSC);</li> <li>• Pacjenci w wieku 1-65 lat;</li> <li>• Pacjenci, którzy mieli co najmniej 8 napadów związanych z zespołem TSC w 4 tygodniowym okresie wyjściowym, przy czym co najmniej jeden napad wystąpił w ciągu 3 z 4 tygodni;</li> <li>• Przyjmowanie co najmniej jednego leku AED na początku randomizowanej kontrolowanej fazy;</li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z historią napadów niepadaczkowych;</li> <li>• Klinicznie istotna choroba inna niż padaczka;</li> </ul>	



- Operacja padaczki w ciągu 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania przesiewowego;
- Stosowanie felbamatu (leku stosowanego w leczeniu padaczki) przez okres krótszy niż 1 rok przed przystąpieniem do badania przesiewowego;
- Historia nadużywania alkoholu, rekreacyjnego lub medycznego stosowania konopi indyjskich lub leków na bazie kannabinoidów;
- Stosowanie *on-label* (zgodnie ze wskazaniem) inhibitorów mTOR w leczeniu napadów padaczkowych i nowotworów.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		CBD ≤25/kg/dobę+SoC
Liczebność populacji, N		156
Wiek (w latach)	Średnia (SD)	13,5 (10,5)
	Mediana (zakres)	11,0 (1,1-56,8)
Grupa wiekowa (w latach), n (%)	<2	3 (2)
	2-5	37 (24)
	6-11	44 (28)
	12-17	36 (23)
	18-65	36 (23)
Płeć, n (%)	Męska	94 (60)
	Kobięca	62 (40)
Rasa, n (%)	Biała	138 (88)
	Inna	18 (12)
Region geograficzny, n (%)	US	77 (49)
	Reszta świata	79 (51)
Liczba AED na początku randomizowanej, kontrolowanej fazy, mediana (zakres)	Wcześniejsze	4 (0-15)
	Aktualne	3 (0-5)
AED na początku randomizowanej, kontrolowanej fazy (>20% pacjentów w dowolnej grupie), n (%)	Walproinian	63 (40)
	Wigabatryna	54 (35)
	Lewetyracetam	41 (26)
	Klobazam	43 (28)
Najczęstsze AED podczas fazy otwartej <i>extension</i> (>20% pacjentów w dowolnej grupie), n (%)	Walproinian	65 (42)
	Wigabatryna	56 (36)
	Klobazam	50 (32)
	Lewetyracetam	42 (27)
	Lamotrygina	30 (19)
	Lakozamid	32 (21)
	Okskarbazepina	25 (16)
Związana na TSC		54,7 (27,5; 111)

Liczba napadów w ciągu 28 dni, mediana (Q1; Q3)	Ogółem	57,0 (29,0; 116,9)
Typ napadu, n (%)	Napady ogniskowe bez zaburzeń świadomości	69 (44)
	Napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości	108 (69)
	Napady ogniskowe ewoluując do obustronnych napadów motorycznych	51 (33)
	Toniczne-kloniczne	31 (20)
	Toniczne	43 (28)
	Kloniczne	7 (4)
	Atoniczne	21 (13)
	Napady nieświadomości (ang. <i>absences seizures</i> )	18 (12)
	Miokloniczne	10 (6)
	Napady częściowe sensoryczne	3 (2)
	Napady zgięciowe	11 (7)
<b>Charakterystyka interwencji</b>		
Dawkowanie	<p>Wysoce oczyszczony preparat farmaceutyczny CBD pochodzący z rośliny <i>Cannabis sativa</i> L. (100 mg/ml roztwór doustny; Epidiolex w Stanach Zjednoczonych i Epidyolex w Wielkiej Brytanii, Unii Europejskiej i Australii; GW Research Ltd, Cambridge, Wielka Brytania).</p> <p>Podział pacjentów na przyjmujących dawkę modalną <math>\leq 25</math> mg/kg/dobę oraz na <math>&gt;25</math> mg/kg/dobę. W niniejszej charakterystyce przedstawiono dane tylko dla niższej dawki: średnia dawka CBD (SD): 23 (4)</p> <p>Po zakończeniu leczenia w randomizowanej fazie, pacjenci rozpoczęli 2-tygodniowy zaślepiony okres przejściowy, podczas którego lek (CBD 25 mg /kg/dobę, CBD 50 mg/kg/dobę lub placebo) z randomizowanej, kontrolowanej fazy został zmniejszony do zera. CBD przyjmowano dwa razy dziennie w równo podzielonych dawkach.</p> <p>Pacjenci mogli otrzymywać leczenie przez okres do 1 roku, z wyjątkiem Stanów Zjednoczonych i Polski, gdzie mogli kontynuować leczenie dłużej niż 1 rok. Pod koniec leczenia pacjenci (poza Stanami Zjednoczonymi i Polską) mogli kontynuować stosowanie CBD poza badaniem. U pacjentów, którzy nie kontynuowali natychmiast stosowania CBD poza badaniem lub po podjęciu decyzji o wycofaniu, dawkę CBD zmniejszano o 10% dziennie przez 10 dni, chyba że dalsze dawkowanie nie było możliwe z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Wizytę kontrolną przeprowadzono 4 tygodnie po ostatniej otrzymanej dawce CBD u pacjentów zakończających lub wycofujących się z badania.</p>	
Sposób podawania leku	Doustnie	
Okres leczenia	<p>W publikacji <i>Thiele 2022a</i> mediana czasu trwania leczenia wynosiła 232 dni (zakres 18–876 dni) u pacjentów przyjmujących dawkę modalną <math>\leq 25</math> mg/kg/dobę.</p> <p>W posterze konferencyjnym <i>Wheless 2021</i> przedstawiono dane dla 72 tygodni.</p> <p>W posterze konferencyjnym <i>Thiele 2022b</i> przedstawiono dane dla 156 tygodni.</p>	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (uwzględnionych w niniejszej analizie)</b>		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie

<b>Redukcja liczby napadów związanych z zespołem TSC</b>	Dla pacjentów przyjmujących dawkę modalną $\leq 25$ mg/kg/dobę analizowano redukcję liczby napadów związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) oraz ogółem w ciągu 28 dni.	Mediana (Q1; Q3)
<b>Redukcja liczby napadów ogółem</b>	Częstość napadów (średnia przez 28 dni) obliczono dla każdego 12-tygodniowego okresu leczenia i wyrażono jako medianę procentowego zmniejszenia w stosunku do wartości wyjściowych sprzed randomizacji.	
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p>W ramach bezpieczeństwa oceniano: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia, ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane.</p> <p>Pacjenci używali papierowych dzienników do codziennego rejestrowania wszelkich działań niepożądanych, terapii CBD oraz stosowania jednoczesnych AED i leków ratunkowych w całym okresie trwania badania. Próbkę krwi i moczu do klinicznych ocen laboratoryjnych pobierano podczas wszystkich wizyt w klinice (jeśli było to możliwe).</p>	n (%)

<sup>9</sup>Podany odsetek został obliczony przez autorów niniejszej analizy

### 12.3. Badanie dotyczące efektywności praktycznej

Tabela 19. Charakterystyka badania *Weinstock 2021*

Badanie	<i>Weinstock 2021</i>
<b>Metodyka</b>	<p>Badanie rozszerzonego dostępu (ang. <i>expanded access program</i>), badanie wieloośrodkowe (35 niezależnych ośrodków w USA), <i>open-label</i>, podtyp IVC wg klasyfikacji AOTMiT.</p> <p>Nie oceniono wiarygodności badania: brak opracowania pełnotekstowego.</p>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<p><u>Na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono punkty końcowe tylko dla pacjentów przyjmujących dawkę <math>\leq 25</math> mg/kg/dobę.</u></p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenie niepożądane ogółem;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane;</li> <li>• Zgony;</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny): 8/34 pacjentów (23,5%)*:</p> <p>4 pacjentów (11,8%) → z powodu braku skuteczności leczenia;</p> <p>1 pacjent (2,9%) → z powodu zdarzeń niepożądanych;</p> <p>1 pacjent (2,9%) → z powodu wycofania zgody;</p> <p>1 pacjent (2,9%) → z powodu wycofania przez głównego badacza;</p> <p>1 pacjent (2,9%) → inne przyczyny</p>
<b>Źródła finansowania</b>	<i>GW Pharmaceuticals</i>
<b>Publikacje do badania/inne źródła</b>	Poster konferencyjny: <i>Weinstock 2021</i> [49]
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza zespołu stwardnienia guzowatego (TSC);</li> <li>• Przyjmowanie co najmniej 1 leku przeciwpadaczkowego (AED) w stabilnych dawkach, przez <math>\geq 4</math> tygodnie;</li> <li>• Wyrażenie zgody na wykorzystanie danych.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	



Bd.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	CBD ogółem+SoC	
Liczebność populacji, N	34	
Wiek, średnia w latach (min., max.), dla N=33	12,4 (1,8; 31,2)	
Kobiety, n (%)	18 (53)	
Liczba stosowanych AEDs wyjściowo, mediana (zakres)	3 (1; 7)	
Pacjenci wyjściowo stosujący AEDs, n (%)	Klobazam	20 (59)
	Lakozamid	17 (50)
	Lamotrygina	15 (44)
	Lewetyracetam	11 (32)
	Wigabatryna	8 (24)
	Okskarbazepina	6 (18)
	Walproinian	6 (18)
	Diazepam	4 (12)
	Rufinamid	4 (12)
Wyjściowa miesięczna częstość napadów, mediana (Q1; Q3)	Konwulsyjne	46 (18; 76)
	Ogniskowe	37 (24; 84)
	Ogółem	64 (31; 148)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Początkowa dawka kannabidiolu wynosiła 2-10 mg/kg mc./dobę, następnie dawkę zwiększano do dawki tolerowanej lub dawki wynoszącej maksymalnie 25-50 mg/kg mc./dobę w zależności od ośrodka badawczego.	
Czas trwania badania	Styczeń 2014 r. – styczeń 2019 r. Ocena bezpieczeństwa: 233 tygodnie	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (uwzględnionych w niniejszej analizie)		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano częstość występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich (ang. <i>serious</i> ) zdarzeń niepożądanych, poszczególne zdarzenia niepożądane.	n (%)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

### 13. ZAŁĄCZNIK D – OPIS PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

Tabela 20. Tabełacyjne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Lattanzi 2021 [28]

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Lattanzi 2021 [28]</b>	<p><b>Cel:</b> Przegląd oraz podsumowanie dowodów skuteczności bezpieczeństwa preparatu Epidyolex (CBD) w leczeniu padaczek lekoopornych innych niż zespół Lennox-Gastaut (LGS) i zespół Dravet (DS)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Jakościowa, przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> do 2020 (4 tydzień)</p> <p><b>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):</b> krytycznie niska</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci pediatryczni lub dorośli z rozpoznąną padaczką inną niż LGS i DS.</p> <p><b>Interwencje:</b> Epidyolex (kannabidiol, CBD) podawany w dawce do 50 mg/kg/dobę, jako terapia dodatkowa do innych leków przeciwpadaczkowych</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiana częstości napadów padaczkowych, odsetek pacjentów bez i napadów padaczkowych, odsetek pacjentów, u których uzyskano 50% redukcję częstości występowania drgawek, odsetek pacjentów bez napadów padaczkowych, zmiana nasilenia napadów, tolerancji i bezpieczeństwa (częstość AEs ogółem oraz ze względu na rodzaj), jakość życia/funkcje poznawcze, ocena zmiany w obrazie MRI padaczek lekoopornych mózgu</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania RCT, kohortowe, kliniczno-kontrolne, obserwacyjne, serie i opisy przypadków</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> PubMed i rejestr <i>ClinicalTrials.gov</i> (data ostatniego wyszukiwania: październik 2020 r.) dodatkowo kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi w celu uzyskania informacji o badaniach nieopublikowanych oraz przeglądano bibliografię w odnalezionych badaniach</li> <li>• <b>słowa kluczowe:</b> <i>PubMed: ("cannabidiol"[MeSH Terms] OR "cannabidiol"[All Fields] OR "cannabidiolic"[All Fields]) AND ("seizural"[All Fields] OR "seizure's"[All Fields] OR "seizured"[All Fields] OR "seizures"[MeSH Terms] OR "seizures"[All Fields] OR "seizure"[All Fields] OR "seizuring"[All Fields] OR "epilep*" "[All Fields]); <i>ClinicalTrials.gov: (cannabidiol OR GWP42003P) AND (epilepsy OR seizure) / Studies With Results</i></i></li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> nieadekwatny typ badania: ankiety, metaanalizy, artykuły redakcyjne, komentarze, opinie ekspertów; nieadekwatna populacja: badania, które rekrutowały pacjentów z LGS lub DS... z zaburzeniami nie padaczkowymi (np. ból, sen) lub pacjenci z napadami niepadaczkowymi (np. zespół Lance-Adamsa)</li> <li>• <b>język:</b> nie nałożono ograniczeń</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeglądu Lattanzi 2021 włączono 42 badania, w tym 3 RCT, 27 obserwacyjnych, 3 retrospektywne, 3 serie przypadków oraz 6 opisów przypadków (w tym 18 badań dot. sklasyfikowanych padaczek lekoopornych takich jak m.in. zespół Doose, zespół Sturge'a-Webera, zespół Aicardiego oraz 24 badania dot. padaczek lekoopornych niesklasyfikowanych).</p> <p><b>Na potrzeby niniejszego raportu przeanalizowano tylko badania związane z zespołem TSC. Ponadto przedstawiono wyłączenie dane dla analizowanej w niniejszym raporcie dawki kannabidiolu wynoszącej 25 mg/kg mc./dobę. Włączono 5 badań: <i>GWPCARE6, Jeffrey 2015, Hess 2016, Ebrahimi-Fakhari 2020 i Herlopian 2020</i> (badanie Herlopian 2020 nie zostało przedstawione w poniższym zestawieniu ze względu na nieadekwatną dawkę).</b></p> <p><b>Badanie RCT:</b> GWPCARE6 stanowiło podstawę raportu HTA. Pozostałe badania zostały wyłączone z niniejszego raportu HTA z powodu nieadekwatnej grupy kontrolnej.</p> <p><b>Wnioski:</b> Analiza powyższych badań wykazała, iż u pacjentów w zespole stwardnienia guzowatego terapia CBD zmniejsza częstość napadów padaczkowych przy jednoczesnym zwiększeniu częstości zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do placebo.</p>

Wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa CBD w TSC



Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p><b>GWPCARE6, N=224</b>                      Interwencja: CBD25: 25 mg/kg/dobę</p> <p><b>Wyniki dla skuteczności (16 tyg. okres obserwacji):</b>                      Redukcja częstości występowania napadów padaczkowych związanych z TSC:                      • CBD25: 48,6% (95%CI: 40,4; 55,8)*, p&lt;0,001                      • Placebo: 26,5%, (95%CI: 14,9; 36,5)*</p> <p><b>Odsetek pacjentów, u których uzyskano 50% redukcję częstości występowania napadów padaczkowych związanych z TSC:</b>                      • CBD25 [n/N (%): 27/75 (36,0%), OR = 1,95 (95%CI: 0,95; 4)*, p=0,069                      • Placebo [n/N (%): 17/76 (22,4%).</p> <p><b>Redukcja częstości występowania napadów padaczkowych ogółem:</b>                      • CBD25: 48%, p=0,001,                      • Placebo: 27%.</p> <p><b>Poprawa ogólnego stanu zdrowia mierzonego za pomocą skali S/CGIC:</b>                      • CBD25 [n/N (%): 48/70 (69%), p=0,007,                      • Placebo [n/N (%): 30/76 (40%).                      • Utrata z badania: 10,3%.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b>                      • SAEs: 21,3% (CBD25), 2,6% (placebo)                      • AEs: 88,0% (CBD25), 89,5% (placebo), w tym:                      - Biegunka: 30,7% (CBD25), 25,0% (placebo);                      - Zmniejszony apetyt: 20,0% (CBD25), 11,8% (placebo);                      - Senność: 13,3% (CBD25), 9,2% (placebo);                      - Wymioty: 16,0% (CBD25), 9,2% (placebo);                      - Gorączka: 18,7% (CBD25), 7,9% (placebo);                      - Podwyższone transaminazy: 12,0% (CBD25), 0% (placebo).</p>	<p><b>Hess 2018</b>                      N=18                      Interwencja: CBD 15-50 mg/kg/dobę</p> <p><b>Wyniki dla skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana redukcji częstości występowania napadów padaczkowych (wszystkich typów): 48,9% (2), 48,8% (3), 35,4% (miesiąc 6), 51,9% (9), 57,5% (12);</li> <li>Redukcja częstości napadów &gt;50%:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Każdego typu: 50% (2 msc), 50% (3 msc), 38,9% (6 msc), 50% (9) i 50% (12 msc);</li> <li>Napadów zgięciowych: 100% (2 msc), 75% (3 msc), 100% (6 msc), 100% (9 msc) i 100% (12 msc);</li> <li>Atonicznych: 75% (2 msc), 75% (3 msc), 75% (6 msc), 75% (9) i 50% (12 msc);</li> <li>Toniczno-klonicznych: 50% (2 msc), 66,7% (3 msc), 50% (6 msc), 60% (9 msc) i 100% (12 msc);</li> <li>Ogniskowych z zaburzeniem świadomości: 38,5% (2 msc), 53,8% (3 msc), 30,8% (6 msc), 53,8% (9 msc) i 50% (12 msc);</li> <li>Ogniskowych przechodzących w obustronne uogólnione napady drgawkowe: 25% (2 msc), 50% (3 msc), 50% (6 msc), 66,7% (9 msc) i 50% (12 msc);</li> <li>Tonicznych: 57,1% (2 msc), 42,9% (3 msc), 57,1% (6 msc), 66,7% (9 msc) i 50% (12 msc).</li> <li>Zyski poznawcze 12/14 (85,7%);</li> <li>Poprawa behawioralna 6/9 (66,7%)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AEs: 76,9%, senność 46,2%, ataksja 15,4%, drażliwość 15,4%, niespokojny sen 7,7%, zatrzymanie moczu 7,7%, drżenie 7,7%, utrata apetytu 7,7%.</li> <li>Rezygnacja z leczenia (tydzień 36): 0%</li> </ul>	<p><b>Ebrahimi-Fakhari 2020</b>                      N=25 (13 dzieci i 12 dorosłych) pacjentów z TSC leczonych inhibitorem kinazy mTOR (18 ewerolimusem, 7 sirolimusem)</p> <p><b>Interwencja:</b> CBD 5-20 mg/kg/dobę</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b>                      SAE: brak; AE: 40%; biegunka 12%, letarg 12%, owrozczenia jamy ustnej 8%, nasilony trądzik, obrzęk kostek, zapalenie zatok, ból brzucha, łagodny wzrost aktywności aminotransferaz i podwyższony poziom fenytoiny (po 4,0%)</p> <p><b>Geiffrey 2015</b>                      N=13 pacjentów z padaczką oporną na leczenie przyjmujący równocześnie CLB i CBD, w tym n=2 z TSC.</p> <p><b>Interwencja:</b> CBD 25 mg/kg/dobę</p> <p><b>Wyniki dla skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana częstości występowania napadów padaczkowych w 8. tyg: 51%,</li> <li>&gt;50% redukcja częstości występowania napadów padaczkowych w 8. tyg: 9/13 (69,2%),</li> <li>Zwiększenie częstości występowania napadów padaczkowych: 2/13 (15,4%),</li> <li>Redukcja dawki CLB: 10/13 (76,9%).</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AEs: 76,9%, senność 46,2%, ataksja 15,4%, drażliwość 15,4%, niespokojny sen 7,7%, zatrzymanie moczu 7,7%, drżenie 7,7%, utrata apetytu 7,7%.</li> <li>Rezygnacja z leczenia (tydzień 36): 0%</li> </ul>

\*Przedziały ufności i dane dla OR zostały uzupełnione przez analityka na podstawie publikacji, do której odwoływali się autorzy Lattanzi 2021



Tabela 21. Tabełacyjne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Stockings 2018 [29]

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Stockings 2018 [29]</b>		<p><b>Populacja:</b> pacjenci w każdym wieku, z każdym rodzajem padaczki</p> <p><b>Interwencje:</b> CBD, tetrahydrocannabinol, CBD + tetrahydrocannabinol, <i>cannabis sativa</i>, kwas tetrahydrokannabinolowy (THCA), kwas kannabidiolowy, kannabidiwarin i syntetyczne preparaty delta-9-tetrahydrokannabinolu</p> <p><b>Komparatory:</b> bez ograniczeń</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja liczby napadów padaczkowych o <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>▪ Odsetek pacjentów, u których odnotowano 100% redukcję napadów padaczkowych (brak napadów);</li> <li>▪ Jakość życia: poprawa w skali <i>Patient Global Impression of Change</i> (w tym zmiany nastroju, zachowania, snu, uwagi), mowy oraz umiejętności poznawczych, społecznych i motorycznych).</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wycofanie się z badania (z powodu zdarzeń niepożądanych (AE) lub innych przyczyn);</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>typ badania:</b> eksperymentalne i epidemiologiczne projekty badań, w tym RCT, nRCT, quasi-eksperymentalne, przed i po badaniach, prospektywne i retrospektywne badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, analityczne badania przekrojowe, ankiety i opisy przypadków.</li> <li>▪ <b>przeszukiwane bazy:</b> Medline, Embase, PsycINFO oraz rejestry kliniczne: clinicaltrials.gov, the EU clinical trials register (www.clinicaltrialsregister.eu) oraz the Australian and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR, www.anzctr.org.au)</li> <li>▪ <b>słowa kluczowe:</b> ((<i>Cannabis</i> or <i>marijuana</i> or <i>cannabinoids</i> or <i>endocannabinoids</i> or <i>dronabinol</i> or <i>nabilone</i> or <i>marinol</i> or <i>levonantradol</i> or <i>tetrahydrocannabinol</i> or <i>cesamet</i> or <i>delta-9-THC</i> or <i>delta-9-tetrahydrocannabinol</i> or <i>nabiximols</i> or <i>sativex</i> pr <i>cannabidiol</i>) AND (<i>Therapeutic use</i> or <i>drug therapy</i> or <i>analgesics</i>)) OR (<i>medical</i> or <i>medicinal</i>) adj (<i>marijuana</i> or <i>cannab</i>*) or *<i>medical</i> niepożądanych.</li> <li>▪ <b>kryteria wykluczenia:</b> raporty z pojedynczych badań, przeglądy w mechanizmie działania kannabidiolu, artykuły z komentarzami i przeglądy kliniczne, które nie oceniają i nie syntetyzują poszczególnych badań</li> <li>▪ <b>język:</b> angielski</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b> łącznie włączono 6 badań RCT i 30 badań obserwacyjnych. Średnia wieku badanych wynosiła 16,1 (zakres: 0,5-55 lat).</p> <p>Na potrzeby niniejszej analizy przeanalizowano tylko wyniki dotyczące pacjentów z TSC.</p> <p><b>Wyniki:</b></p> <p>W przeglądzie systematycznym <i>Stockings 2018</i> w zakresie populacji pacjentów z TSC przedstawione zostały wyniki badania <i>Hess 2016</i>.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki analizy w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa CBD.</p> <p><b>Wnioski:</b> CBD skutecznie redukowało liczbę drgawkowych napadów padaczkowych o <math>\geq 50\%</math> oraz 100%, poprawiało jakość życia pacjentów w skali <i>Patient Global Impression of Change</i>, a także dostarczyło dowodów na występowanie zdarzeń niepożądanych.</p>
<b>Źródło finansowania:</b> the Commonwealth Department of Health, the NSW Government Centre for Medicinal Cannabis Research and Innovation, the Victorian Department of Health and Human Services and the Queensland Department of Health		<p><b>Cel:</b> Przegląd systematyczny dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności kannabinoidów jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą badań obserwacyjnych i RCT</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> do 9 października 2017 r.</p> <p><b>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):</b> niska</p>	
<b>Podtyp badania:</b> IA			



## 14. ZAŁĄCZNIK E - OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

### 14.1. Ocena wg *Cochrane Collaboration*

Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”: *GWPCARE6*

Badania		GWPCARE6
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Błąd selekcji (ang. <i>selection bias</i> )	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (ang. <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (ang. <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
Błąd wykonania (ang. <i>performance bias</i> )	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Błąd detekcji (ang. <i>detection bias</i> )	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Błąd utraty (ang. <i>attrition bias</i> )	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Błąd raportowania (ang. <i>reporting bias</i> )	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Inne źródła błędów (ang. <i>other bias</i> )	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)
<b>Interpretacja:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• stwierdzenie "Tak" oznacza niskie ryzyko wypaczeń</li> <li>• stwierdzenie "Nie" oznacza wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego</li> </ul>		

Tabela 23. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *GWPCARE6* wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Badanie <i>GWPCARE6</i>	Komentarz
Randomizacja	Niskie	Schemat randomizacji został wygenerowany przez niezależnego statystyka przy użyciu losowych, permutowanych bloków, a przydzielanie do leczenia w ośrodku zarządzano za pomocą systemu odpowiedzi głosowych IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i> ). Czynnikiem stratyfikacyjnym był wiek pacjentów (1-6 lat, 7-11 lat, 12-17 lat, 18-65 lat).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Zastosowano system odpowiedzi głosowych IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i> ).
Zasłepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, opiekunami oraz badaczami.
Zasłepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki skuteczności były zasłepione.



Domena	Badanie GWPCARE6	Komentarz
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano.

## 14.2. Ocena przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 24. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych:		Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane:		
<input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego		<input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu		
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):		Jeśli TAK:		
<input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania		Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe: <input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych		

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język) | <input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie<br><input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie<br><input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu |
|--|---|

5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej<br><input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka |
|--|

6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych<br><input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka |
|--|

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:

- |   |
|---|
| <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu |
|---|

Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań |
|--|

8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):

- |   |
|---|
| <input type="checkbox"/> opis populacji<br><input type="checkbox"/> opis interwencji<br><input type="checkbox"/> opis komparatorów<br><input type="checkbox"/> opis punktów końcowych<br><input type="checkbox"/> opis metodyki badań |
|---|

Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> szczegółowy opis populacji<br><input type="checkbox"/> szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)<br><input type="checkbox"/> opis ośrodków badania<br><input type="checkbox"/> zakres czasowy okresu obserwacji |
|--|

9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?

RCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- |   |
|---|
| <input type="checkbox"/> z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, <i>i</i><br><input type="checkbox"/> z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgonu z dowolnej przyczyny) |
|---|

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, <i>i</i><br><input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego |
|--|

nRCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> z czynników zakłócających, <i>i</i><br><input type="checkbox"/> z błędów selekcji |
|--|

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK)::

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, <i>i</i><br><input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego |
|--|

10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?

Jeśli TAK:

- wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)

11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?

nRCTs

Jeśli TAK:

RCTs

Jeśli TAK:

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych</li> <li><input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna</li> <li><input type="checkbox"/> oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych</li> <li><input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna</li> <li><input type="checkbox"/> oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych</li> <li><input type="checkbox"/> oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie</li> </ul> |
|---|---|

12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu
- lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu

13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu
- lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?

Jeśli TAK:

- nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach
- lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu

15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?

Jeśli TAK:

- przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu



16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?

Jeśli TAK:

- autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub,  
 autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów

\*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 25. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
<b>Wysoka</b>	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
<b>Umiarkowana</b>	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
<b>Niska</b>	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
<b>Krytycznie niska</b>	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 26. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	Lattanzi 2021 [28]	Stockings 2018 [29]
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu ( <i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	NIE	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	Krytycznie niska	Niska

## 15. ZAŁĄCZNIK F – DODATKOWE DANE Z BADANIA GWPCARE6

### 15.1. Skuteczność kliniczna z badania GWPCARE6 – dane ciągłe; alternatywne metody statystyczne

Tabela 27. Skuteczność kliniczna dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC – dane ciągłe; alternatywne metody statystyczne; okres leczenia: 16 tygodni (GWPCARE6)

Punkt końcowy	Interwencja	N	CBD25+SoC vs PL+SoC			
			Zmiana (95% CI)	Różnica zmian (95% CI)	Wartość p	
Procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC (pierwszorzędowy punkt końcowy) [%]	Test sumy rang Wilcozona (mediana, rozstęp międzykwartylowy)	CBD25+SoC	75	43,4 (13,6; 67,8)**, p=0,004	bd	0,004 <sup>^</sup>
		PL+SoC	76	20,1 (3,1; 47,1)**, p=0,004		
	Średnia geometryczna % redukcji przy użyciu przekształconej logarytmicznie analizy kowariancji	CBD25+SoC	75	48,3 (32,9; 60,1)	bd	0,002 <sup>^</sup>
		PL+SoC	76	23,9 (1,3; 41,3)		
	LSM* % redukcji przy użyciu analizy kowariancji	CBD25+SoC	75	35,6 (26,1; 45,0)	bd	0,03 <sup>^</sup>
		PL+SoC	76	20,4 (11,1; 29,8)		
	Wyłączając pacjentów, którzy przerwali leczenie lub u których dawka modalna była mniejsza niż dawka randomizowana	CBD25+SoC	bd	47,9 (39,0; 55,6)	-	-
		PL+SoC	bd	27,0 (15,9; 36,6)		

<sup>^</sup>Przedstawione przez autorów publikacji GWPCARE6; \*\*Mediana (rozstęp międzykwartylowy); \*LSM: średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*)

Autorzy badania GWPCARE6 przedstawili ponadto wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego przy zastosowaniu innych metod statystycznych, które dały zbliżone wyniki:

- ✓ test sumy rang Wilcozona: mediana procentowej redukcji w grupie CBD25+SoC wynosiła 43,4%, z kolei w grupie PL+SoC – 20,1%;
- ✓ przekształcona logarytmicznie analiza kowariancji: średnia geometryczna procentowej redukcji w grupie CBD25+SoC wynosiła 48,3%, natomiast w grupie PL+SoC: 23,9%;
- ✓ analiza kowariancji: LSM procentowej redukcji w grupie CBD25+SoC wynosiła 35,6%, natomiast w grupie PL+SoC: 20,4%.

W przypadku wyłączenia pacjentów, którzy przerwali leczenie lub u których dawka modalna była mniejsza niż dawka randomizowana zmniejszenie napadów związanych z TSC w grupie pacjentów otrzymujących CBD25+SoC wynosiło 47,9%, natomiast w grupie pacjentów z PL+SoC wynosiło 27%.



## 15.2. Skuteczność kliniczna z badania GPWCARE6 – dane dla 12 tygodniowego okresu *maintenance*

Tabela 28. Skuteczność kliniczna dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC – dane ciągłe, okres leczenia: 12 tygodniowa faza *maintenance* (GWPCARE6)

Punkt końcowy	Interwencja	N	CBD25+SoC vs PL+SoC		
			Zmiana (95% CI)	Różnica zmian (95% CI)	Wartość p
Procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC (pierwszorzędowy punkt końcowy) [%] (metoda statystyczna: negatywna regresja dwumianowa)	CBD25+SoC	75	55,8*	36,9 (18,8; 51,0)^	<0,001^
	PL+SoC	76	30,0*		
Procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem [%] (ang. <i>total seizures</i> ) <sup>†</sup>	CBD25+SoC	75	55,0	35,6 (17,1; 50,0)^	<0,001^
	PL+SoC	76	30,1		
Liczba dni bez napadów padaczkowych/28 dni, średnia zmiana względem wartości wyjściowych	CBD25+SoC	75	7,32 (5,68; 8,96)*	3,43 (1,16; 5,70)^	0,003
	PL+SoC	76	3,89 (2,31; 5,47)*		

<sup>†</sup>Przedstawione przez autorów publikacji GWPCARE6; \*\*Mediana (rozstęp międzykwartyłowy); \*LSM: średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); <sup>†</sup>Mediana

Tabela 29. Skuteczność kliniczna dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC – dane dychotomiczne; okres leczenia: 12-tygodniowa faza *maintenance* (GWPCARE6)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	CBD25+SoC vs PL+SoC		
				OR (95% CI)	NNT/NH (95% CI)	Wartość p
≥75% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC	CBD25+SoC	75	15* (19,7)	4,50 (1,42; 14,28)*	7 (4; 25)*	0,011*
	PL+SoC	76	4* (5,3)			
≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC	CBD25+SoC	75	30* (39,4)	2,26 (1,10; 4,64)^	-	0,03**^
	PL+SoC	76	17* (22,4)			
Całkowity brak napadów (ang. <i>total seizure freedom</i> )/100% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC	CBD25+SoC	67	4 (5,4)	-	-	-
	PL+SoC	76	0 (0)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Przedstawione przez autorów badania; \*\*Raportowano nominalną wartość p; &&Dane zaczerpnięte z raportu udostępnionego od Zleceniodawcy, wartość p dla różnicy proporcji

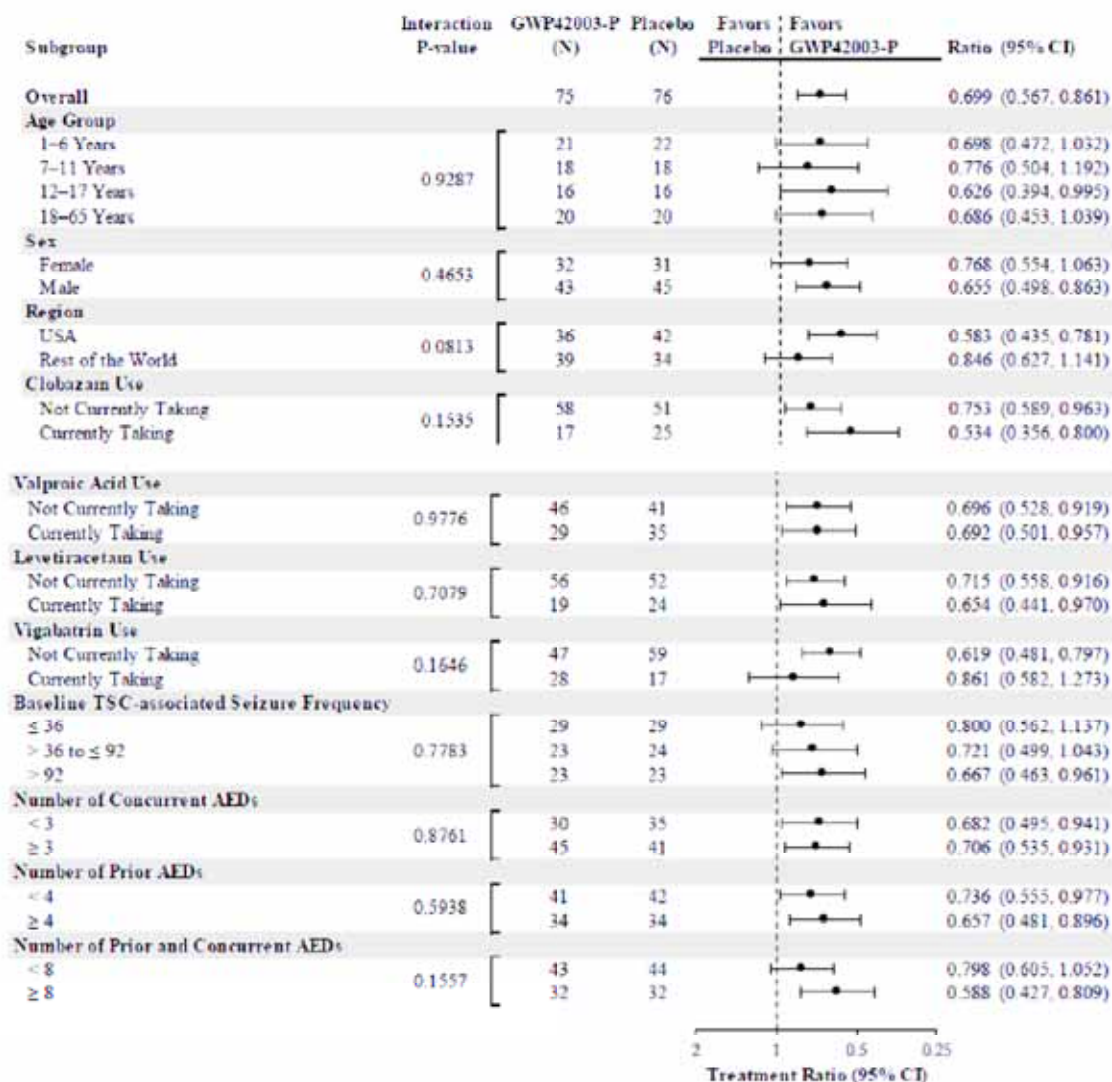
W badaniu GWPCARE6 podczas 12-tygodniowej fazy *maintenance* wykazano skuteczność CBD25+SoC w ocenie następujących punktów końcowych:

- *Procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem (ang. total seizures):* w grupie pacjentów leczonych CBD25+SoC i PL+SoC odnotowano zmniejszenie liczby napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych, odpowiednio o 55,8% i 30,0%. **Różnica zmian była istotna statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji i wynosiła 36,9% (95% CI: 18,5%; 51,1%).**
- *≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC:* 39,4% chorych leczonych CBD25+SoC vs 22,4% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 2,26 (95% CI: 1,10; 4,64) i był **istotny statystycznie na korzyść CBD25 (p=0,03).**

- **Procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC:** w grupie pacjentów leczonych CBD25+SoC i PL+SoC odnotowano zmniejszenie liczby napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych, odpowiednio o 55,8% i 30,0%. Różnica zmian była **istotna statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji i wynosiła 36,9% (95% CI: 18,5%; 51,1%)**.
- **Procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem (ang. total seizures):** 55% w grupie chorych leczonych CBD25+SoC vs 30,1% w grupie kontrolnej. Różnica zmian pomiędzy grupami wyniosła 35,6% (95% CI: 17,1%; 50%) i **była istotna statystycznie na korzyść CBD25 (p<0,001)**.
- **≥75% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych:** 19,7% chorych leczonych CBD25+SoC vs 5,3% w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 4,50 (95% CI: 1,42; 14,28) i był **istotny statystycznie na korzyść CBD25 (p=0,011)**.
- **Liczba dni bez napadów padaczkowych /28 dni:** 7,32 dnia w grupie CBD25+SoC vs 3,89 dnia w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami wynosiła 3,43 dnia (95% CI: 1,16; 5,70) i była **istotna statystycznie na korzyść CBD25 (p=0,003)**.
- **Całkowity brak napadów (ang. total seizure freedom):** pomimo opornego charakteru padaczki podczas fazy podtrzymującej całkowity brak napadów padaczkowych odnotowano u 4 pacjentów leczonych CBD25+SoC (5,4% chorych) vs 0% w grupie kontrolnej. [REDACTED]

### 15.3. Zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC – analiza w podgrupach

Wykres 8. Zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC – analiza w podgrupach (CBD25+SoC vs PL+SoC)\*



\*Dane zaczerpnięte z raportu EMA

### 15.4. Dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa analizowane w badaniu GWPCARE6

W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia u ≥1 pacjenta, poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do stałego zmniejszenia dawki u >1 pacjenta oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych u ≥1 pacjenta występowania pochodzące z badania z badania GWPCARE6.



Tabela 30. Bezpieczeństwo dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC dla 16 tygodniowego okresu leczenia (GPWCARE6)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	CBD25+SoC vs PL+SoC		
				OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u $\geq 1$ pacjenta						
Wysypka	CBD25+SoC	75	2 (3)	5,16	-	0,291
	PL+SoC	76	0	(0,25; 108,52)		
Agitacja	CBD25+SoC	75	0	0,33	-	0,501
	PL+SoC	76	1 (1)	(0,01; 8,30)		
Ataksja	CBD25+SoC	75	0	0,33	-	0,501
	PL+SoC	76	1 (1)	(0,01; 8,30)		
Kurz powiek	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Wrzód odleżynowy	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Nieprawidłowe wyniki w badaniu EKG	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Podwyższona liczba eozynofili	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Uszkodzenie wątroby	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Wysypka rumieniowa	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Niepokój	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Reakcja nadwrażliwości typu IV	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Wymioty	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Zmniejszenie masy ciała	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Biegunka	CBD25+SoC	75	2 (3)	2,05	-	0,560
	PL+SoC	76	1 (1)	(0,18; 23,15)		
Senność	CBD25+SoC	75	0	0,20	-	0,296
	PL+SoC	76	2 (3)	(0,01; 4,18)		
Zmniejszenie apetytu	CBD25+SoC	75	2 (3)	5,16	-	0,291
	PL+SoC	76	0			

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	CBD25+ScC vs PL+SoC		
				OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	PL+SoC	76	0	(0,25; 108,52)		
<b>Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane u ≥1 pacjenta</b>						
Zwiększenie poziomu AIAT	CBD25+SoC	75	2 (3)	5,16	-	0,291
	PL+SoC	76	0	(0,25; 108,52)		
Zwiększenie poziomu AspAT	CBD25+SoC	75	2 (3)	5,16	-	0,291
	PL+SoC	76	0	(0,25; 108,52)		
Stan padaczkowy	CBD25+SoC	75	2 (3)	2,05	-	0,560
	PL+SoC	76	1 (1)	(0,18; 23,15)		
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	CBD25+SoC	75	2 (3)	5,16	-	0,291
	PL+SoC	76	0	(0,25; 108,52)		
Wymioty	CBD25+SoC	75	2 (3)	5,16	-	0,291
	PL+SoC	76	0	(0,25; 108,52)		
Ostra niewydolność oddechowa	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Zwiększenie poziomu bilirubiny we krwi	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Brak równowagi elektrolitowej	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Zmęczenie	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Hipofagia	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Uszkodzenie wątroby	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Złe samopoczucie	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Nudności	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Ostre zapalenie ucha środkowego	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495
	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
Zapalenie płuc	CBD25+SoC	75	1 (1)	1,01	-	0,992
	PL+SoC	76	1 (1)	(0,06; 16,51)		
	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05	-	0,495

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	CBD25+ScC vs PL+SoC		
				OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zapalenie płuc związane z aspiracją	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)		
	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05		
Wysypka	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)	-	0,495
	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05		
Wysypka rumieniowa	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)	-	0,495
	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05		
Napad	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)	-	0,495
	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05		
Reakcja nadwrażliwości typu IV	PL+SoC	76	0	(0,12; 75,64)	-	0,495
	CBD25+SoC	75	1 (1)	3,05		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia u  $\geq 1$  pacjenta, poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do stałego zmniejszenia dawki u  $>1$  pacjenta oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych u  $\geq 1$  pacjenta na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywani ramionami w ramach badania GWPCARE6.

Populacja pacjentów biorących udział w badaniu GWPCARE6 to pacjenci z wysoce lekooporną padaczką, u których stan padaczkowy stanowi część ich choroby. W badaniu GWPCARE6 stan padaczkowy został odnotowany jako ciężkie TEAE u 3 pacjentów ogółem: u 2 pacjentów w grupie otrzymującej CBD25+SoC oraz u 1 pacjenta w grupie otrzymującej PL+SoC. Odnotowany stan padaczkowy u wszystkich pacjentów miał umiarkowane nasilenie i w żadnym przypadku nie został uznany za związany z leczeniem.





[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 17. ZAŁĄCZNIK H - WYNIKI ANALIZY POST-HOC WU 2022

Celem analizy *post-hoc* Wu 2022 [35] było oszacowanie czasu wystąpienia efektu leczenia oraz zdarzeń niepożądanych w randomizowanym badaniu klinicznym GWPCARE6 włączonym do analizy głównej.

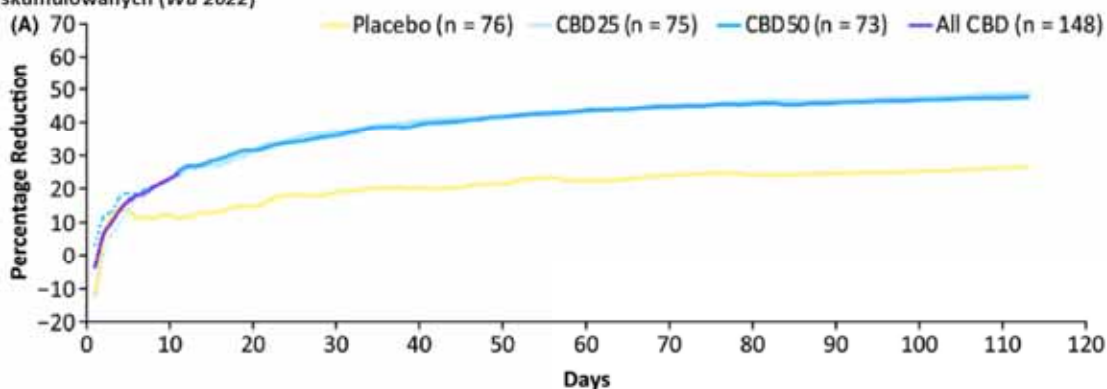
Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej przedstawiono w Rozdziale 2 oraz Rozdziale 12.

### 17.1. Skuteczność kliniczna

Analiza *post-hoc* Wu 2022 wykazała:

- **Większe procentowe zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC** względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów przyjmujących CBD25+SoC w porównaniu do grupy kontrolnej (37% vs 18%) podczas 4-tygodniowego okresu miareczkowania.
- Analiza według dni skumulowanych wykazała, iż różnica w redukcji napadów padaczkowych związanych z TSC pomiędzy grupą otrzymującą placebo a grupą stosującą CBD pojawiła się w 6. dniu i osiągnęła istotność statystyczną 10. dnia,  $p=0,049$ . Zmniejszenie liczby napadów utrzymywało się przez cały okres leczenia.
- Większy odsetek pacjentów, u których odnotowano  $\geq 50\%$  zmniejszenie napadów związanych z TSC odnotowano w grupie pacjentów stosujących kannabidiol w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo. Różnica pomiędzy grupami wystąpiła w 10. dniu okresu miareczkowania i utrzymywała się przez cały okres leczenia.
- Wczesny początek przeciwpadaczkowego działania kannabidiolu odnotowany był również w przypadku złożonej punktacji napadów ogniskowych. Różnica pomiędzy kannabidiolem a placebo wystąpiła podczas pierwszego tygodnia okresu miareczkowania. W momencie zakończenia leczenia procentowe zmniejszenie w złożonej punktacji napadów ogniskowych wynosiło 52% (95% CI: 42%; 60%) w grupie pacjentów stosujących CBD25+SoC. Natomiast w grupie z PL+SoC było dużo niższe i wynosiło 32% (95% CI: 20%; 43%).

Wykres 9. Procentowe zmniejszenie liczby napadów związanych z TSC względem wartości wyjściowych według dni skumulowanych (Wu 2022)



### 17.2. Bezpieczeństwo

Analiza *post-hoc* Wu 2022 wykazała:

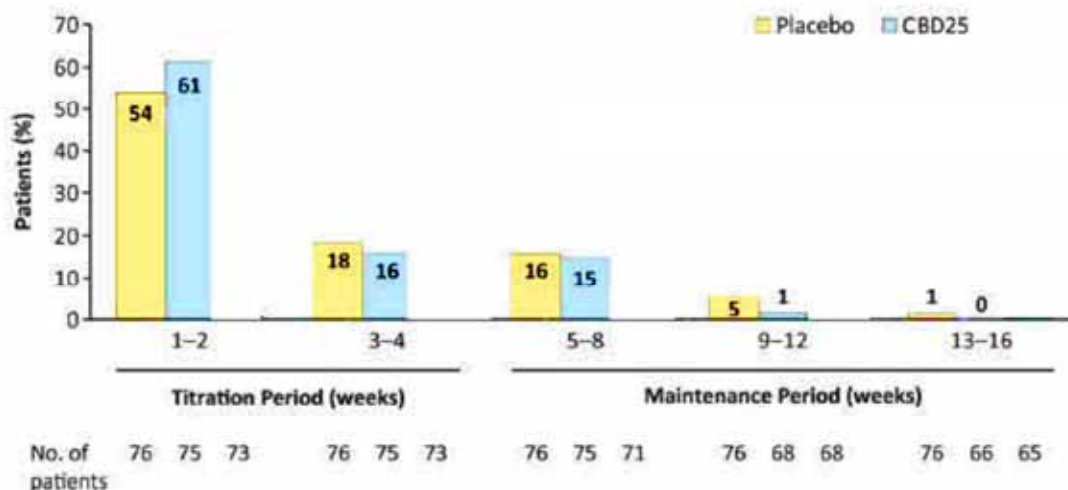
- Najwyższy odsetek pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane wystąpił podczas początkowego okresu miareczkowania. W ciągu dwóch pierwszych tygodni od rozpoczęcia leczenia



częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących CDB25 oraz w grupie z placebo wynosiła odpowiednio 61% oraz 54%.

- Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zmniejszała się wraz z czasem trwania leczenia.
- Analiza czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wykazała, iż wyraźna różnica w początku biegunki pomiędzy placebo a kannabidiolem wystąpiła w 10. dniu okresu miareczkowania, podczas gdy pacjenci otrzymywali kannabidiol w dawce 25 mg/kg mc/dobę.

Wykres 10. Zdarzenia niepożądane według czasu ich wystąpienia\* (Wu 2022)



\*Jeśli u pacjenta wystąpiło więcej niż jedno AE, tylko pierwsze liczono jako wystąpienie tego AE. Odsetki pacjentów zostały oparte na podstawie liczby pacjentów uwzględnionych w analizie safety set, i uwzględniają pacjentów, którzy mieli wizytę lub rozmowę telefoniczną w czasie tego okresu

## 18. PIŚMIENNICTWO

### 18.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
5. Mucha J, Mierzwa A, Stelmachowski J, Pawlik M, Pieniążek I, Walczak J. 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 problemu decyzyjnego. Instytut Arcana a Certara Company, listopad 2022 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex.
6. [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 ekonomiczna. Instytut Arcana a Certara Company 2022. Praca nieopublikowana
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
8. 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).
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
10. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375
11. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
12. 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: 08.11.2022].
13. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf).
14. Proponowany program leków: „Leczenie kannabidiolem napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego u pacjentów w wieku od 2 lat (ICD-10: G40.4)”.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Instytut Arcana. Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Epidyolex, październik 2022 (praca niepublikowana).
20. 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), dostęp dnia 17.09.2022 r.
21. D’Onofrio G, Kuchenbuch M, Camus H-L, et al. Slow Titration of Cannabidiol Add-On in Drug-Resistant Epilepsies Can Improve Safety With Maintained Efficacy in an Open-Label Study. *Front Neurol.* 2020; 11:829.
  22. Chemaly N. et al. Tolérance et efficacité du cannabidiol en ouvert (atu) dans une cohorte de patients suivis au centre de référence des épilepsies rares. 2020.
  23. Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A., Perry, M. S., Saneto, R. P., Checketts, D., Dunayevich, E. and Knappertz, V. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology.* 2020. 77(5)(613-621.
  24. Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C., Privitera, M., Greenwood, S. M., Roberts, C., Checketts, D., VanLandingham, K. E. and Zuberi, S. M. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Lastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2018. 378(20)(1888-1897.
  25. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance. Published: 18 December 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-dravet-syndrome-pdf-82608956790469> [data dostępu: 14.10.2022 r.]
  26. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Technology appraisal guidance. Published: 18 December 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-lennoxgastaut-syndrome-pdf-82608958470085> [data dostępu: 14.10.2022 r.]
  27. Bonadt K. Real-World Cannabidiol (CBD) Dosing in Patients with Probable Lennox-Gastaut Syndrome, Dravet Syndrome and Tuberous Sclerosis Complex: A Retrospective Study of German Claims Data. DGfE 2023.

## 18.2.Przeglądy systematyczne

28. Lattanzi S, Trinko E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, Brigo F. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs.* 2021 Mar;35(3):265-281. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33754312; PMCID: PMC8005394.
29. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, Herkes GK, Farrell M, Degenhardt L. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 Jul;89(7):741-753. doi: 10.1136/jnnp-2017-317168. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29511052.

## 18.3.Analiza główna

### GWPCARE6

30. 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. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4607.
31. EMA 2021: Assessment report. Epidyolex. International non-proprietary name: cannabidiol. Procedure No. EMEA/H/C/004675/II/0005. 25 February 2021. EMA/CHMP/168137/2021
32. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02544763> [data dostępu: 30.09.2022 r.]
33. Clinical Protocol. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. Study Code: GWEP1521. EudraCT Number: 2015-002154-12. Protocol V8 23April19. GW Research Limited.
34. Statistical Analysis Plan (SAP). A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. GW Research Ltd. Trial Code: GWEP1521. 29 April 2019
35. Wu, J. Y., Cock, H. R., Devinsky, O., Joshi, C., Miller, I., Roberts, C. M., Sanchez-Carpintero, R., Checketts, D. and Sahebkar, F. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: Post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6. *Epilepsia.* 2022. [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1528-1167](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1528-1167)
36. Data on file: Clinical case for Epidyolex® (cannabidiol) in TSC-associated epilepsy from a payer/health technology assessment perspective. March 2022.



## 18.4. Długoterminowa ocena efektywności klinicznej CBD

37. Thiele EA, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Loftus R, Sahebkar F, Sparagana S, Wheless J. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2022 Feb;63(2):426-439. doi: 10.1111/epi.17150. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34957550.
38. Wheless, J., et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol (CBD) for treatment of seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC) in an open-label extension (OLE) Trial (GWPCARE6). *Neurology* 96(15 SUPPL 1).2021.
39. Thiele EA et al. Long-term Safety and Efficacy of Add-on Cannabidiol (CBD) for Seizures Associated with Tuberous SclerosisComplex (TSC): 3-Year Results From GWPCARE6 Open-Label Extension (OLE). AES 2022, Annual meeting, December 2-6. Nashville (abstract preview).

## 18.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

40. EMA, European Medicines Agency [<https://www.ema.europa.eu/en>] [data dostępu: 30.09.2022]
41. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>] [data dostępu: 30.09.2022]
42. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [data dostępu: 30.09.2022]
43. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>] [data dostępu: 30.09.2022]
44. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): <https://www.gov.uk/government/publications/circular-0012020-epidyolex-scheduling-si-2020-no-559/circular-0012020-epidyolex-scheduling-si-2020-no-559> [data dostępu: 30.09.2022]
45. <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 30.09.2022]
46. 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: 30.09.2022]
47. FDA: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-indication-drug-containing-active-ingredient-derived-cannabis-treat-seizures-rare> [data dostępu: 30.09.2022]
48. EMA: Summary of risk management plan for Epidyolex (kannabidiol) 2019 (last update 22/02/2022): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) [data dostępu: 30.09.2022]

## 18.6. Efektywność praktyczna

49. Weinstock A, Bebin EM, Checketts D, Clark G, Szaflarski J, Seltzer L, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in patients with tuberous sclerosis complex (TSC): 4-year results from the expanded access program (EAP). *Neurology*. 2021;96(15 SUPPL 1).

## 18.7. Badania wyłączone z analizy

### Nieadekwatna interwencja

1. Kabir, N., Snead, O. C., Zak, M. and McCoy, B. Longitudinal phase of a prospective open-label trial of mixed CBD/THC cannabis oil in pediatric patients with Dravet Syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021. 63(SUPPL 1)(71).
2. Kuester, G., Gazmuri, A. M., Ahumada, A. and Bobadilla, P. Clinical response to oral cannabis extracts in severe refractory epilepsy: Preliminary experience in Chilean patients. *Epilepsia*. 2016. 57(Supplement 2)(147-148).
3. Pietrafusa, N., Ferretti, A., Trivisano, M., de Palma, L., Calabrese, C., Carfi Pavia, G., Tondo, I., Cappelletti, S., Vigeveno, F. and Specchio, N. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Pediatric Drugs*. 2019. 21(4)(283-290).
4. Porter, B. E. and Jacobson, C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2013. 29(3)(574-577).
5. Press, C. A., Knupp, K. G. and Chapman, K. E. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2015. 45(49-52).
6. Yap, M., Easterbrook, L., Connors, J. and Koopmans, L. Use of cannabis in severe childhood epilepsy and child protection considerations. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2015. 51(5)(491-496).

### Nieadekwatna populacja

7. Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R., Maclean, J., Nangia, S., Singhal, N. S., Wilson, C. A., Patel, A. and Cilio, M. R. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The lancet neurology*. 2016. 15(3):270-278.
8. Hussain, S. A., Zhou, R., Jacobson, C., Weng, J., Cheng, E., Lay, J., Hung, P., Lerner, J. T. and Sankar, R. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy and Behavior*. 2015. 47(138-141).
9. Klingenberg, C., Mouslet, G., Hjalgrim, H. and Gerstner, T. A Survey on Cannabinoid Treatment of Pediatric Epilepsy Among Neuropediatricians in Scandinavia and Germany. *Frontiers in Pediatrics*. 2020. 8 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.00416>).
10. Klotz, K. A., Schonberger, J., Nakamura, L., San Antonio-Arce, V., Bast, T., Wiemer-Kruel, A., Schubert-Bast, S., Borggraefe, I., Syrbe, S. and Jacobs, J. Expectations and knowledge of cannabidiol therapy for childhood epilepsy - A German caregiver survey. *Epilepsy and Behavior*. 2020. 111 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107268>).
11. Klotz, K. A., Grob, D., Schonberger, J., Nakamura, L., Metternich, B., Schulze-Bonhage, A. and Jacobs, J. Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study. *CNS Drugs*. 2021. 35(11)(1207-1215).
12. Park, Y. D., Linder, D. F., Pope, J., Flamini, J. R., Moretz, K., Diamond, M. P. and Long, S. A. Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in children with treatment-resistant epilepsy: Results from a state-based expanded access program. *Epilepsy and Behavior*. 2020. 112 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107474>).
13. Patel, S., Grinspoon, R., Fleming, B., Skirvin, L. A., Wade, C., Wolper, E., Bruno, P. L. and Thiele, E. A. The long-term efficacy of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2021. 62(7)(1594-1603).
14. Sands, T. T., Rahdari, S., Oldham, M. S., Caminha Nunes, E., Tilton, N. and Cilio, M. R. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US. *CNS Drugs*. 2019. 33(1)(47-60).
15. Savage, T. E., Sourbron, J., Bruno, P. L., Skirvin, L. A., Wolper, E. S., Anagnos, C. J. and Thiele, E. A. Efficacy of cannabidiol in subjects with refractory epilepsy relative to concomitant use of clobazam. *Epilepsy Research*. 2020. 160 (no pagination)(<http://www.elsevier.com/locate/epilepsyres>).
16. Silvennoinen, K., Ritter, L. M., Nashef, L., Hudgell, K., Balestrini, S., Sisodiya, S. M. and Sidhu, M. K. Two-center experience of cannabidiol use in adults with Dravet syndrome. *Seizure*. 2021. 91(5-8).
17. Strickland, J. C., Jackson, H., Schlienz, N. J., Salpekar, J. A., Martin, E. L., Munson, J., Bonn-Miller, M. O. and Vandrey, R. Cross-sectional and longitudinal evaluation of cannabidiol (CBD) product use and health among people with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2021. 122 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108205>).
18. Treat, L., Chapman, K. E., Colborn, K. L. and Knupp, K. G. Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*. 2017. 58(1)(123-127).
19. Wang, G. S., Bourne, D. W. A., Klawitter, J., Sempio, C., Chapman, K., Knupp, K., Wempe, M. F., Borgelt, L., Christians, U., Leonard, J., Heard, K. and Bajaj, L. Disposition of Oral Cannabidiol-Rich Cannabis Extracts in Children with Epilepsy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020. 59(8)(1005-1012).

### Nieadekwatny typ badania (np. brak RCT, analizy retrospektywne, analizy post-hoc, case-series, case-report, brak grupy kontrolnej)

20. Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016;57(10):1617-24.
21. O'Callaghan FJ, Sparagana SP, Kwan P, Saneto RP, Wheless JW, Hyland K, et al. Efficacy of add-on cannabidiol (CBD) treatment in patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and a history of Infantile Spasms: post hoc analysis of Phase 3 Trial GWPCARE6. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(SUPPL 1):71-.
22. Sparagana S, Kwan P, O'Callaghan F, Saneto R, Wheless J, Hyland K, et al. Efficacy of add-on cannabidiol (CBD) Treatment in patients with tuberous sclerosis complex (TSC) and a history of infantile spasms (IS): post hoc analysis of phase 3 Trial GWPCARE6. *Neurology*. 2021;96(15 SUPPL 1).
23. Thiele EA, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Loftus R, Sahebkar F, Sparagana S, Wheless J. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2022 Feb;63(2):426-439. doi: 10.1111/epl.17150. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34957550.
24. Weinstock A, Bebin EM, Checketts D, Clark G, Szaflarski J, Seltzer L, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in patients with tuberous sclerosis complex (TSC): 4-year results from the expanded access program (EAP). *Neurology*. 2021;96(15 SUPPL 1).
25. Wheless, J., et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol (CBD) for treatment of seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC) in an open-label extension (OLE) Trial (GWPCARE6). *Neurology* 96(15 SUPPL 1).2021.



26. Wu, J. Y., Cock, H. R., Devinsky, O., Joshi, C., Miller, I., Roberts, C. M., Sanchez-Carpintero, R., Checketts, D. and Sahebkar, F. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: Post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6. *Epilepsia*. 2022. [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1528-1167](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1528-1167).

**Nieadekwatny typ publikacji / brak dodatkowych danych (doniesienia konferencyjne: abstrakty, postery, komentarze)**

27. Cock, H., Wu, J. Y., Devinsky, O., Joshi, C., Miller, I., Roberts, C. M., Sanchez-Carpintero, R., Checketts, D. and Sahebkar, F. Time to onset of Cannabidiol (CBD) treatment effect and resolution of adverse events in the tuberous sclerosis complex Phase 3 randomised controlled trial (GWPCARE6). *Developmental medicine and child neurology*. 2021. 63(SUPPL 1):77..
28. Devinsky, O., Sullivan, J., Friedman, D., Thiele, E., Marsh, E., Laux, L., Hedlund, J., Tilton, N., Bluvstein, J. and Cilio, M. Efficacy and safety of Epidiolex (cannabidiol) in children and young adults with treatment-resistant epilepsy: Initial data from an expanded access program. *Epilepsy Currents*. 2015. 1(532).
29. D'Onofrio, G., Kuchenbuch, M., Chemaly, N., Hachon Le Camus, C., Napuri, S., Ville, D., De Saint Martin, A., Sokphon Teng, T., Villeneuve, N. and Nabbout, R. Slow titration of Cannabidiol add-on treatment in patients with drug resistant epilepsy provides a better safety profile. *European Journal of Neurology*. 2020. 27(Supplement 1)(151).
30. Hassan, E., Desai, I., Soponski, R., Muthugovindan, D. and Tan, H. J. UK North West profile of Epidyolex use for refractory seizures in children. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021. 63(SUPPL 1)(92).
31. Karami, S., Perez-Vilar, S. and Leishear, K. Cannabidiol exposure calls to U.S Poison Control Centers. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2020. 29(SUPPL 3)(499).
32. Kuester, G., Gazmuri, A. M., Ahumada, A. and Bobadilla, P. Clinical response to oral cannabis extracts in severe refractory epilepsy: Preliminary experience in Chilean patients. *Epilepsia*. 2016. 57(Supplement 2)(147-148).
33. Kwan, P., Thiele, E. A., Bebin, E. M., Filloux, F., Jansen, F. E., Loftus, R., Sahebkar, F., Sparagana, S. and Wheless, J. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol for treatment of seizures associated with tuberous sclerosis complex in an open-label extension. *Epilepsia*. 2021. 62(SUPPL 3):145-146.
34. Mohamed, R. A., Gupta, R., Wassmer, E., Kumar, R., Sudarsanam, A., Velayutham, M., Parida, A. and Agrawal, S. Cannabidiol for the treatment of drug-resistant epilepsy in children; A single centre experience. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2022. 64(SUPPL 1)(27).
35. Nguyen, N. and Rathore, G. Efficacy of Epidiolex in Treating Pediatric Epilepsy Syndromes in Clinical Practice. *Annals of Neurology*. 2021. 90(SUPPL 26)(S125).
36. Paul, A., Abulannaz, O., Chhabra, M., Le, M. L. and Kelly, L. E. PIH19 Dosing and Safety of Medical Cannabis in Children: Preliminary Findings from a Living Systematic Review. *Value in Health*. 2021. 24(Supplement 1)(S102).
37. Sahebkar, F., Thiele, E., Bebin, E. M., Bhathal, H., Jansen, F. E., Kotulska, K., Lawson, J. A., O'Callaghan, F. J., Wong, M., Checketts, D. and Knappertz, V. Cannabidiol (CBD) treatment in patients with seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (GWPCARE6). *Developmental medicine and child neurology*. 2020. 62(13)<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cctr&AN=CN-02122936>.
38. Sanchez-Carpintero, R., Cock, H., Wu, J. Y., Devinsky, O., Joshi, C., Miller, I., Roberts, C. M., Checketts, D. and Sahebkar, F. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex randomised controlled trial (GWPCARE6). *Epilepsia*. 2021. 62(SUPPL 3):32-.
39. Saneto, R., Sparagana, S., Kwan, P., O'Callaghan, F., Wheless, J., Hyland, K. and Sahebkar, F. Efficacy of add-on cannabidiol (CBD) Treatment in patients with tuberous sclerosis complex (TSC) and a history of infantile spasms (IS): post hoc analysis of phase 3 Trial GWPCARE6. *Neurology*. 2021. 96(15 SUPPL 1)<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cctr&AN=CN-02325507>.
40. Thiele, E. A., Bebin, E. M., Filloux, F., Kwan, P., Loftus, R., Sahebkar, F., Sparagana, S. and Wheless, J. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: an open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021. <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cctr&AN=CN-02357560>
41. Thiele, E. A., Bebin, E. M., Filloux, F., Kwan, P., Loftus, R., Sahebkar, F., Sparagana, S. and Wheless, J. Long-term safety and efficacy of add-on Cannabidiol (CBD) for treatment of seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC) in an open-label extension (OLE) trial (GWPCARE6). *Developmental medicine and child neurology*. 2021. 63(SUPPL 1):69.
42. Thiele EA et al. Long-term Safety and Efficacy of Add-on Cannabidiol (CBD) for Seizures Associated with Tuberous SclerosisComplex (TSC): 3-Year Results From GWPCARE6 Open-Label Extension (OLE). AES 2022, Annual meeting, December 2-6. Nashville (abstract preview).
43. Zhou, R., Jacobson, C., Weng, J., Cheng, E., Lay, J., Hung, P., Lerner, J. T., Sankar, R. and Hussain, S. A. Potential efficacy of cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms and lennox gastaut syndrome. *Epilepsy Currents*. 2015. 1(360-361).

**Przeglądy systematyczne**

44. Lattanzi S, Trinko E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, Brigo F. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS*



- Drugs. 2021 Mar;35(3):265-281. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33754312; PMCID: PMC8005394.
45. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, Herkes GK, Farrell M, Degenhardt L. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jul;89(7):741-753. doi: 10.1136/jnnp-2017-317168. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29511052.
- Przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla ocenianej interwencji, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe**
46. Bialer M, Perucca E. Does cannabidiol have antiseizure activity independent of its interactions with clobazam? An appraisal of the evidence from randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1082-1089. doi: 10.1111/epi.16542.
47. de Carvalho Reis R, Almeida KJ, da Silva Lopes L, de Melo Mendes CM, Bor-Seng-Shu E. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2020 Jan;102:106635. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106635.
48. Devinsky O, Thiele EA, Wright S, Checketts D, Morrison G, Dunayevich E, Knappertz V. Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2020 Dec;142(6):531-540. doi: 10.1111/ane.13305.
49. Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, Alexander C, Repetski AE, Shukla V, McCoy B, Wells GA. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2019 Jan;60(1):6-19. doi: 10.1111/epi.14608.
50. Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, Alexander C, Repetski AE, Shukla V, McCoy B, Wells GA. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. *Seizure*. 2020 Feb;75:18-22. doi: 10.1016/j.seizure.2019.12.006.
51. Galan, F. N. and Miller, I. Cannabinoids for the Treatment of Epilepsy: a Review. *Current Treatment Options in Neurology*. 2020. 22(5) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1007/s11940-020-00621-9>).
52. Gilmartin, C. G. S., Dowd, Z. and Harijan, P. D. Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review. *Seizure* 2021 Mar;86:189-196. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.010. Epub 2020 Oct 3.
53. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(10):974-989. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901.
54. Kopka, M. Cannabinoids in the treatment of epilepsy - An updated review. *Journal of Epileptology*. 2019. 27(35-42).
55. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, Silvestrini M. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018 Nov;78(17):1791-1804. doi: 10.1007/s40265-018-0992-5.
56. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Zaccara G, Del Giovane C, Nardone R, Silvestrini M, Brigo F. Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1090-1098. doi: 10.1111/epi.16546.
57. Mellis, C. Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2018. 54(1)(101-102).
58. Palleria, C., Cozza, G., Khengar, R., Libri, V. and De Sarro, G. Safety profile of the newest antiepileptic drugs: A curated literature review. *Current Pharmaceutical Design*. 2017. 23(37)(5606-5624).
59. Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Front Neurol*. 2018 Sep 12;9:759. doi: 10.3389/fneur.2018.00759. Erratum in: *Front Neurol*. 2019 Jan 10;9:1050.
60. Perry, M. S. Don't Fear the Reefer-Evidence Mounts for Plant-Based Cannabidiol as Treatment for Epilepsy. *Epilepsy Currents*. 2019. 19(2)(93-95).
61. Ruzic Zecevic, D., Folic, M., Tantoush, Z., Radovanovic, M., Babic, G. and Jankovic, S. M. Investigational cannabinoids in seizure disorders, what have we learned thus far? *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2018. 27(6)(535-541).
62. Sekar, K. and Pack, A. Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: A comprehensive review with a focus on adverse effects. *F1000Research*. 2019. 8 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.16515.1>).
63. Silva, G. D., Del Guerra, F. B., de Oliveira Lelis, M. and Pinto, L. F. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Frontiers in Neurology*. 2020. 11 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.531939>).
64. Treves N, Mor N, Allegaert K, Bassalov H, Berkovitch M, Stolar OE, Matok I. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Dec 6;11(1):23462. doi: 10.1038/s41598-021-02770-6.
65. von Wrede, R., Helmstaedter, C. and Surges, R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clinical Drug Investigation*. 2021. 41(3)(211-220).

**Język publikacji**

66. Buechi, S. Efficacy of Cannabidiol: Clinical Studies with Cannabidiol and Cannabidiol-Containing Extracts. [German]. Schweizerische Zeitschrift fur GanzheitsMedizin. 2017. 29(6)(367-371).

## SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wylączenia badań z przeglądu (PICOS) .....	11
Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC – dane ciągle; okres leczenia: 16 tygodni (GWPCARE6).....	17
Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC – dane dychotomiczne; okres leczenia: 16 tygodni (GWPCARE6) .....	17
Tabela 4. Bezpieczeństwo dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC dla 16 tygodniowego okresu leczenia (GPWCARE6)..	24
Tabela 5. Czas wystąpienia oraz ustępowania zwiększonego poziomu AlAT/AspAT.....	28
Tabela 6. Skuteczność kannabidiolu oceniana pomiędzy 1-12 tygodniem, 13-24 tygodniem, 25-36 tygodniem oraz 37-48 tygodniem (GWPCARE OLE) [37] .....	30
Tabela 7. Bezpieczeństwo kannabidiolu (GWPCARE6 OLE) .....	31
Tabela 8. Ocena bezpieczeństwa (Weinstock 2021).....	33
Tabela 9. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia produktem leczniczym Epidyolex w oparciu o ChPL [32] .....	36
Tabela 10. Zgłoszone potencjalne skutki uboczne (ang. <i>side effects</i> ) podczas stosowania produktu leczniczego Epidyolex [45].....	37
Tabela 11. Badania zidentyfikowane na stronie <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> .....	52
Tabela 12. Badania zidentyfikowane na stronie <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a> .....	53
Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez Ovid (badania pierwotne i wtórne).....	57
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane przez Ovid (badania pierwotne i wtórne).....	57
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE przez Ovid (badania pierwotne i wtórne) .....	58
Tabela 16. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych .....	59
Tabela 17. Charakterystyka badania GWPCARE6.....	61
18. Charakterystyka badania GWPCARE6 OLE .....	68
Tabela 19. Charakterystyka badania Weinstock 2021.....	71
Tabela 20. Tabela zestawienia metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Lattanzi 2021 [28].....	73
Tabela 21. Tabela zestawienia metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Stockings 2018 [29].....	75
Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”: GWPCARE6 .....	77
Tabela 23. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania GWPCARE6 wg Cochrane Collaboration .....	77
Tabela 24. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2.....	78
Tabela 25. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 .....	81
Tabela 26. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2.....	82
Tabela 27. Skuteczność kliniczna dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC– dane ciągle; alternatywne metody statystyczne; okres leczenia: 16 tygodni (GWPCARE6).....	83
Tabela 28. Skuteczność kliniczna dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC – dane ciągle, okres leczenia: 12 tygodniowa faza <i>maintenance</i> (GWPCARE6) .....	84
Tabela 29. Skuteczność kliniczna dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC – dane dychotomiczne; okres leczenia: 12-tygodniowa faza <i>maintenance</i> (GWPCARE6) .....	84
Tabela 30. Bezpieczeństwo dla porównania CBD25+SoC vs PL+SoC dla 16 tygodniowego okresu leczenia (GPWCARE6) .....	87
Tabela 31. Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex.....	90
Tabela 32. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia CBD w modelu (w przeliczeniu na 1 tydzień) .....	90



Tabela 33. Prawdopodobieństwa przerwania terapii kannabidiolem z powodu nieosiągnięcia progu odpowiedzi na leczenie (co najmniej 30% redukcja częstości napadów padaczkowych) ..... 90

## SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Średnie dawki CBD – dane z praktyki klinicznej w Niemczech [27] .....	14
Wykres 2. Schemat badania (GWPCARE6) .....	16
Wykres 3. Zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC podczas okresu leczenia (GWPCARE6) [36] .....	19
Wykres 4. Procentowe zmniejszenie liczby napadów związanych z TSC względem wartości wyjściowych według dni skumulowanych [36].....	23
Wykres 5. Zmniejszenie liczby napadów od wartości wyjściowej w zależności od dawki (GWPCARE6 OLE) .....	30
Wykres 6. Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC do 156 tygodnia leczenia (GWPCARE6 OLE) [39].....	31
Wykres 7. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (kannabidiol).....	60
Wykres 8. Zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC – analiza w podgrupach (CBD25+SoC vs PL+SoC)* .....	86
Wykres 9. Procentowe zmniejszenie liczby napadów związanych z TSC względem wartości wyjściowych według dni skumulowanych (Wu 2022).....	92
Wykres 10. Zdarzenia niepożądane według czasu ich wystąpienia* (Wu 2022) .....	93