

**Instytut Arcana a Certara Company**  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Uzupełnienie do raportu HTA dla  
produktu leczniczego Epidyolex<sup>®</sup>  
(kannabidiol) w ramach programu  
lekowego: „Leczenie napadów  
padaczkowych u pacjentów  
z zespołem stwardnienia  
guzowatego (ICD-10: G40.4)”  
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT  
zawarte w piśmie  
OT.423.1.23.2023.15.MKS

Kraków, 26 czerwiec 2023

## UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.423.1.23.2023.15.MKS I ODPOWIEDZI INSTYTUTU ARCANA (INAR)

### UWAGA AOTMiT:

Zasadniczo niezgodności wynikają z modyfikacji wprowadzonych do treści proponowanego programu lekowego, które nie zostały odzwierciedlone w materiale analitycznym. Wniosek został złożony dnia 17 stycznia 2023 r., uzgadnianie programu zakończyło się 12 maja 2023 r.

Mając na uwadze powyższe okoliczności stwierdzono:

- W przypadku kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania rozbieżność polega na sprecyzowaniu stopnia zaawansowania choroby. Zgodnie z zaakceptowaną wersją programu padaczkę lekooporną definiuje się jako uprzednie stosowanie w monoterapii lub w terapii dodanej co najmniej dwóch leków przeciwpadaczkowych (AED). Kryterium włączenia zostało przez wnioskodawcę opisane jako pacjenci w wieku 2 lat lub starsi, z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego. Zapis wymagałby doprecyzowania (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

### **ODPOWIEDŹ INAR:**

#### **Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu w zakresie charakterystyki populacji i braku rozbieżności z zapisami programu lekowego**

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS) do przeglądu systematycznego kryterium włączenia odnoszące się do populacji obejmuje „Pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego”. Kryteria PICOS opracowane zostały na etapie przygotowywania strategii wyszukiwania i sformułowano je tak, aby podczas etapu selekcji abstraktów i pełnych tekstów publikacji nie pominąć żadnego z badań czy doniesień naukowych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo produktu leczniczego Epidyolex, w których informacji o stopniu zaawansowania choroby mogło z różnych przyczyn zabraknąć (wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do stopnia zaawansowania choroby).

Ponadto należy podkreślić, iż populacja pacjentów w badaniu GWPCARE6 włączonym do analizy klinicznej obejmuje pacjentów z kliniczną diagnozą zespołu stwardnienia guzowatego (TSC) oraz padaczką lekooporną, a zatem jest spójna z kryteriami 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)”.

### UWAGA AOTMiT:

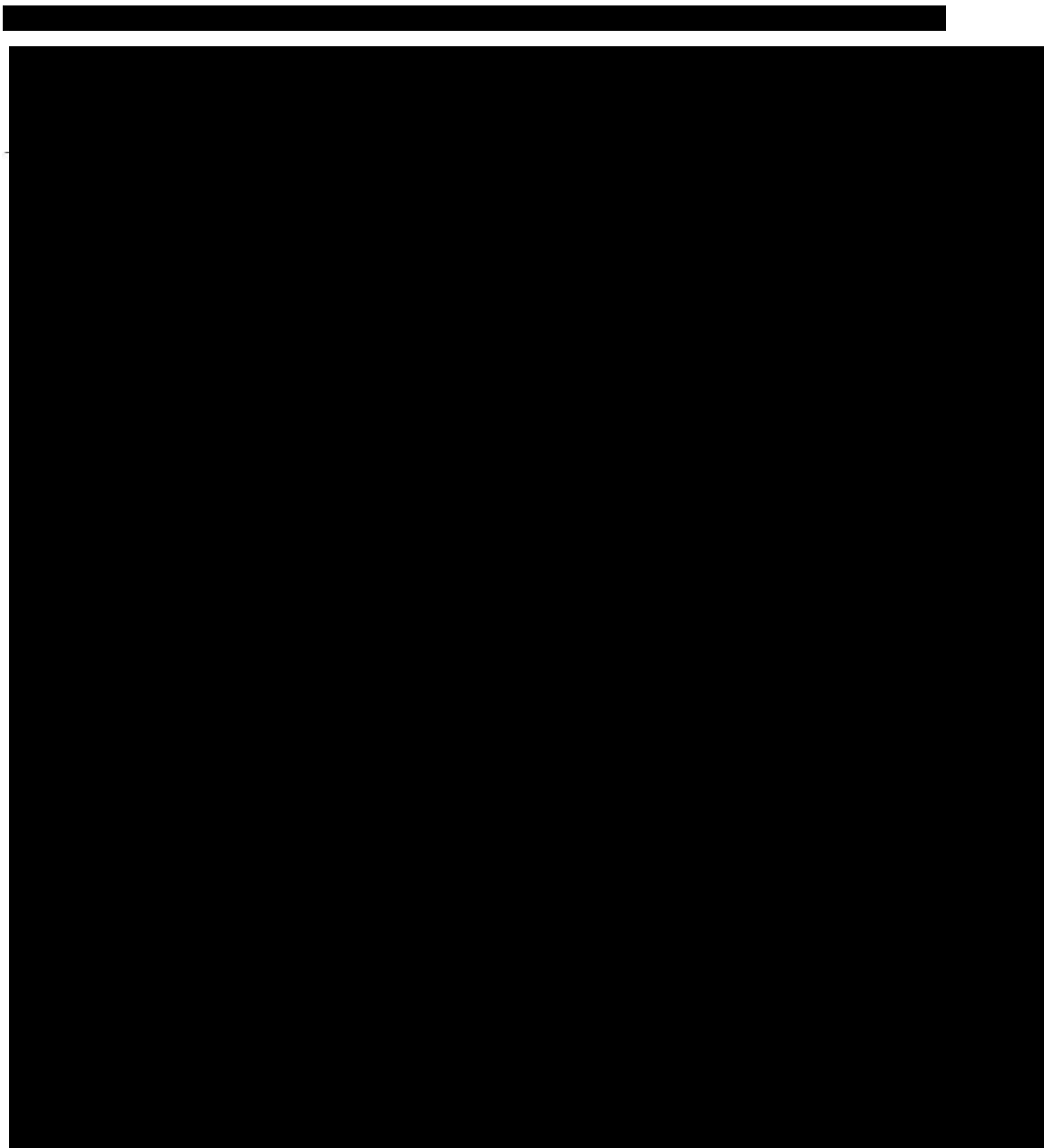
Z punktem tym wiąże się również fakt, że w jedynym zidentyfikowanym badaniu spełniającym kryteria (GWPCARE6) włączano pacjentów, którzy przyjmowali jeden lub więcej leków z grupy przeciwpadaczkowych w dawce, która była stabilna przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym. W publikacjach zarówno dołączonych do badania jak i raporcie EMA nie przedstawiono wyników dla populacji pacjentów przyjmujących co najmniej dwa AED przed włączeniem leczenia z wykorzystaniem kannabidiolu.

### **ODPOWIEDŹ INAR:**

#### **Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące pacjentów włączonych do badania klinicznego GWPCARE6**

W badaniu GWPCARE6 mediana liczby wcześniej stosowanych leków z grupy przeciwpadaczkowych wynosiła 4 (zakres: 0-13) w grupie otrzymującej kannabidiol w dawce 25 mg/kg mc./dobę oraz 4 (zakres: 0-15) w grupie

otrzymującej placebo. Szczegółowe informacje odnośnie liczby stosowanych wcześniej leków przeciwpadaczkowych przedstawiono poniżej.



Biorąc pod uwagę powyższe informacje należy uznać, że wyniki badania GWPCARE6 są reprezentatywne dla populacji wnioskowanej.

**UWAGA AOTMiT:**

*Drugą kwestią wymagającą ustosunkowania się przez wnioskodawcę jest fakt, że w aktualnej propozycji dodano kryterium związane z prowadzeniem dzienniczka napadów padaczkowych z okresu co najmniej 6*

miesiący przed włączeniem do programu lekowego. We wspomnianym badaniu klinicznym nie wskazywano reżimu czasowego jaki miałby dotyczyć dobrze udokumentowanej historii napadów padaczkowych.

## **ODPOWIEDŹ INAR:**

### **Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące kryterium prowadzenia dzienniczka napadów padaczkowych**

W programie lekowym umieszczono zapis wskazujący na obecność dzienniczka napadów padaczkowych z okresu co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego. Konieczność prowadzenia dzienniczka napadów została wprowadzona w celu zapewnienia odpowiedniego – w pełni obiektywnego – sposobu analizowania częstości napadów padaczkowych. W przypadku pacjentów, którzy nie byłoby w stanie samodzielnie prowadzić dzienniczka – np. z powodu zbyt młodego wieku i nieumiejętności pisania albo z powodu niepełnosprawności lub innych ograniczeń fizycznych – dzienniczek byłby prowadzony przez opiekuna lub opiekunów.

Zapis dotyczące obecności dzienniczka wprowadzono, aby możliwe było monitorowanie skuteczności terapii prowadzonej w ramach wnioskowanego programu lekowego, mianowicie jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest brak adekwatnej odpowiedzi ocenianej co 6 miesięcy leczenia kannabidiolem rozumianej jako nieuzyskanie co najmniej 30% redukcji liczby napadów w okresie ostatnich 6 miesięcy leczenia kannabidiolem w programie lekowym w porównaniu ze średnią miesięczną z 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem w programie lekowym.

Kryterium oceny skuteczności przeprowadzane co 6 miesięcy zostało wprowadzone z następujących, bardzo ważnych powodów:

- W celu zapewnienia wiarygodnej i obiektywnej oceny skuteczności. Temat prowadzenia dzienniczka napadów został omówiony w publikacji *Egenasi CK, Moodley AA, Steinberg WJ, Adefuye AO. Current norms and practices in using a seizure diary for managing epilepsy: A scoping review. S Afr Fam Pract (2004). 2022 Sep 22;64(1):e1-e9.* Autorzy publikacji wskazują, że dzienniczek napadów jest istotnym narzędziem stosowanym podczas terapii schorzeń z napadami padaczkowymi. W praktyce klinicznej redukcja napadów padaczkowych jest jednym z podstawowych celów terapeutycznych, w związku z czym monitorowanie częstości napadów jest jedną z kluczowych czynności podczas leczenia, dlatego z perspektywy płatnika, pacjenta oraz lekarzy takie dzienniczki nie powinny stanowić problemu w zakresie kryterium włączenia do programu lekowego.
- W celu spełnienia oczekiwań płatnika, aby terapia była kontynuowana u pacjentów osiągających optymalne i odpowiednie efekty terapeutyczne, kluczowe z perspektywy leczenia napadów padaczkowych.

Kryterium oceny skuteczności co 6 miesięcy zostało wprowadzone również w ramach wniosku o finansowanie produktu leczniczego Epidyolex w Wielkiej Brytanii w każdym z analizowanych wskazań (zespół Dravet: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/chapter/1-Recommendations> zespół Lennox-Gastaut: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/chapter/1-Recommendations>; napady padaczkowe związane z przebiegiem stwardnienia guzowego: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873/chapter/1-Recommendations>) pomimo tego, że w ramach badania klinicznego GWPCARE6 niedostępne były dane dotyczące częstości napadów padaczkowych w 6-miesięcznym okresie poprzedzającym rozpoczęcie badania klinicznego. NICE zaakceptował również założenia analizy ekonomicznej w tym zakresie.

A zatem dodany do programu lekowego zapis nie stanowi niezgodności w zakresie charakterystyki docelowego pacjenta, a jedynie doprecyzowuje długość okresu udokumentowanej historii napadów padaczkowych niezbędnego do oceny skuteczności leczenia kannabidiolem.

Biorąc pod uwagę powyższe, kryterium związane z prowadzeniem dzienniczka napadów padaczkowych dodane w toku uzgadniania treści programu lekowego nie wpływa na wnioski płynące z analiz.

**UWAGA AOTMiT:**

*Pomijalna jest, zidentyfikowana również przez wnioskodawcę, niezgodność w zakresie kryterium wiekowego, gdzie w badaniu włączano pacjentów w wieku 1-65 lat, a program zakłada uczestnictwo pacjentów w wieku 2 lat i powyżej.*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

**Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące niezgodności w zakresie kryterium wiekowego**

Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego wnioskowaną populację dla produktu leczniczego Epidyolex stanowią pacjenci w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego. Populacja pacjentów w badaniu GWPCARE6 włączonym do analizy głównej była nieznacznie szersza, gdyż obejmowała również pacjentów młodszych, tj. od 1 roku życia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Mediana wieku pacjentów biorących w badaniu wynosiła odpowiednio 11,6 lat oraz 10,9 lat dla pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 25 mg/kg mc./dobę oraz placebo.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Według informacji zidentyfikowanych w ChPL dla produktu leczniczego Epidyolex dane z badań klinicznych wskazują, iż skuteczność i bezpieczeństwo kannabidiolu były zbliżone u dzieci w wieku <2 lat oraz u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Jednak ze względu na brak wystarczających danych ilościowych, wskazanie rejestracyjne opracowano tak, aby obejmowało populację, w której skuteczność i bezpieczeństwo zostały dobrze udokumentowane.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje należy uznać, że wyniki badania GWPCARE6 są reprezentatywne dla populacji wnioskowanej.

**UWAGA AOTMiT:**

- *W szacowaniu wielkości populacji docelowej nie odniesiono się do kryteriów w zakresie adekwatnej wydolności narządowej, obecności schorzeń współistniejących w analizowanej populacji pacjentów*

*oraz innych przeciwwskazań ograniczających rzeczywistą wielkość populacji docelowej (§ 6 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

**Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące sposobu oszacowania populacji docelowej**

W analizie wpływu na budżet (BIA) w celu weryfikacji oszacowań liczebności populacji docelowej przeprowadzono konsultacje eksperckie, w których uczestniczyło dwóch ekspertów klinicznych w dziedzinie [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] Eksperci posiadają duże doświadczenie w leczeniu pacjentów z populacji docelowej, a także w stosowaniu produktu leczniczego Epidyolex [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

W ramach omawianych zagadnień pytano m.in. o liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do terapii z udziałem kannabidiolu. Eksperti wskazali wartości, które ich zdaniem są najbardziej prawdopodobne w warunkach polskich. Oznacza to, że oszacowana wielkość populacji docelowej jest tożsama z liczbą pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Epidyolex, czyli pacjentów bez chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazania do zastosowania ww. terapii. A zatem można uznać, że wskazane przez Agencję kryteria zostały uwzględnione w oszacowaniach przeprowadzonych przez ekspertów klinicznych.

**UWAGA AOTMI:**

- *W przypadku oszacowań rocznej liczebności pacjentów populacji docelowej nie przedstawiono w oparciu o jakie założenia przyjęto, że padaczka lekooporna dotyczy średnio 53,6% (przy zakresie 20% - 72,5%; mediana 58,8%) z pacjentów z napadami padaczki w przebiegu TSC. Nie określono również jakie kryterium zostało przedstawione w trakcie konsultacji eksperckich (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

**Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące sposobu oszacowania odsetka pacjentów z padaczką lekooporną**

Wartość 53,6% (przy zakresie 20% - 72,5%; mediana 58,8%), jako odsetek pacjentów z napadami padaczki w przebiegu TSC została zaczerpnięta z przeglądu systematycznego dostarczonego przez Wnioskodawcę. Wartość 53,6% została wyznaczona jako średni odsetek z publikacji, w których przedstawiono informacje o pacjentach z padaczką lekooporną w przebiegu TSC, zgodnie z definicją przyjętą w danej publikacji.

W ramach przygotowywania polskiej analizy wpływu na budżet wartość 53,6% została zwalidowana przez dwóch polskich ekspertów: [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Analogiczną metodykę zastosowano w wyznaczeniu innych parametrów epidemiologicznych, mianowicie chorobowości, obecności napadów padaczkowych oraz zapadalności.

W tym miejscu należy wskazać, że zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Neurologicznego przyjmuje się następującą definicję padaczki lekoopornej: „Padaczka lekooporna jest rozpoznawana wtedy, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie

dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów” [5].

**UWAGA AOTMIT:**

*Dodatkowo uwagę zwraca fakt, że w analizie podstawowej analizy ekonomicznej i wpływu na budżet przyjęto stałe dawkowanie dla całej populacji pacjentów TCS określone jako 12 mg/kg m.c./dobę. Należy wskazać, że zgodnie z aktualną ChPL produktu pacjenci od drugiego tygodnia stosują dawkę 10 mg/kg m.c./dobę z możliwością zwiększenia. Zwracam się z prośbą o przedstawienie danych pozwalających na wnioskowanie o równoważności terapeutycznej dawkowania 10 mg oraz 25 mg na skuteczność CBD w redukcji napadów w zespole guzowatym w kontekście założeń dla analizy ekonomicznej.*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

**Przedstawiono uzasadnienie założenia o równoważności terapeutycznej dawek 10 mg mg/kg mc./dobę i 25 mg/kg mc./dobę**

W analizie ekonomicznej zastosowano średnie dawkowanie kannabidiolu wynoszące 12 mg/kg mc./dobę (faza podtrzymująca), odzwierciedlając przy tym fakt, że w kohorcie pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej będzie istniał szeroki zakres dawek od < 10 mg/kg mc./dobę do maksymalnie 25 mg/kg mc./dobę. Założono, że przyjęta wielkość dawki będzie charakteryzować się taką samą skutecznością leczenia jak dawka CBD 25 mg/kg mc./dobę, analogicznie jak w przypadku zespołów LGS i DS (w badaniach GWPCARE2 i GWPCARE3 oceniających kannabidiol u pacjentów z innymi rzadkimi postaciami padaczki lekoopornej nie wykazano istotnych statystyczne różnic pomiędzy skutecznością dawek 10 mg/kg mc./dobę i 20 mg/kg mc./dobę). Jest to potwierdzone również wynikami wieloośrodkowego badania obserwacyjnego Chemaly 2020 [4].

Szczegółowe uzasadnienie przyjętej wartości przedstawiono w analizie ekonomicznej (CUA, rozdz. 1.8, str. 49-50) oraz w analizie klinicznej (AKL, rozdz. 3.2, str. 29-30):

- Dostępne badania dowodzą skuteczności klinicznej CBD dla dawek znacznie niższych niż maksymalna dawka.

[Redacted text block]

[REDAKTOR]

W oparciu o powyższe, uzasadnione jest założenie, że skuteczność zaobserwowana w badaniu klinicznym GWPCARE6 (przy dawce kannabidiolu wynoszącej 25 mg/kg/dzień) jest reprezentatywna dla skuteczności, której można by oczekiwać w praktyce klinicznej u pacjentów otrzymujących przewidywaną średnią dawkę 12 mg/kg/dzień.

**UWAGA AOTMiT:**

*Jednocześnie proszę o przedstawienie pakietu danych pozwalających na oszacowanie, że w rzeczywistej praktyce klinicznej dawkowanie będzie zgodne z założeniami w analizach. W ramach innych źródeł informacji zawartych w analizach wraz z wnioskiem nie przekazano „danych otrzymanych od Zleceniodawcy” dotyczących wyników retrospektywnego badania dotyczącego rzeczywistego dawkowania CDB (§ 8 pkt. 2 Rozporządzenia), na którego wyniki wnioskodawca powoływał się w swoich analizach.*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

**Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące średniej dawki kannabidiolu w modelu**

Szczegółowe uzasadnienie przyjętego dawkowania przedstawiono w analizie ekonomicznej (CUA, rozdz. 1.3.4.4, str. 29; rozdz. 1.8, str. 49-50), w analizie wpływu na budżet (BIA, rozdz. 3.8.1, str. 24-25) oraz w analizie klinicznej (AKL, rozdz. 1.2, str.13). Do zbioru referencji dostarczono również dane źródłowe pozwalające na oszacowanie, że w rzeczywistej praktyce klinicznej dawkowanie będzie zgodne z założeniami w analizach

[REDAKTOR]

W powyższych analizach wskazano, że przyjęta dawka CBD jest zgodna z opiniami ekspertów klinicznych doświadczonych w stosowaniu produktu Epidyolex oraz zgromadzonymi danymi dotyczącymi rzeczywistego zużycia leku:

- Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Epidyolex [2] każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę należy podejmować po indywidualnej ocenie, mając na uwadze tolerancję leku, a według opinii polskiego eksperta w leczeniu padaczki [REDAKTOR]
- Dostępne dane kliniczne z pięciu kluczowych badań (dla LGS, DS i TSC) potwierdzają, że skuteczność kannabidiolu może zostać wykazana przy dawkach znacznie niższych niż maksymalne dozwolone dawki wg ChPL.



- Analizy podgrup w zależności od dawki w badaniach OLE (ang. *open-label extension*) sugerują, że [REDACTED]
- Zgodnie z wynikami retrospektywnego badania dotyczącego rzeczywistego dawkowania CBD [REDACTED]

**DODATKOWY KOMENTARZ INAR:**

**W ramach niniejszego pisma dokonano aktualizacji analizy ekonomicznej oraz BIA wynikającej z wprowadzonych modyfikacji do programu lekowego (Załącznik 1.1).**

W związku z wprowadzonymi modyfikacjami dotyczącymi definicji adekwatnej odpowiedzi na leczenie modyfikacji wymaga struktura modelu analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Modele pierwotne zakładają przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności do 24 miesiąca leczenia. Nowe brzmienie kryterium zakłada cykliczną (co 6 miesięcy) ocenę skuteczności leczenia kannabidiolem. W związku z powyższym dokonano aktualizacji modeli CUA i BIA.

Na potrzeby aktualizacji przyjęto, że:

- pacjenci przerywają leczenie przeciwpadaczkowe CBD, jeśli nie osiągają adekwatnej odpowiedzi ocenianej cyklicznie co 6 miesięcy,
- wartości wskaźnika *stopping rule* dla 6 i 12 miesiąca oszacowane na podstawie danych z badań klinicznych pozostają bez zmian,
- wskaźnik przerwania leczenia w każdym kolejnym punkcie czasowym  $\geq 12$  miesiąca pozostanie na poziomie oszacowanym dla 12 miesiąca.

W poniższej tabeli przedstawiono zastosowane w analizie ekonomicznej odsetki.

**Tabela 1. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu braku adekwatnej odpowiedzi (*stopping rule*)**

Częstość napadów	Wartość wskaźnika <i>stopping rule</i>	
	w 6 miesiącu	Każde kolejne 6 miesięcy począwszy od 12 miesiąca (12, 18, 24, 30 itd. miesiąc)
Bez napadów (tygodniowo)	[REDACTED]	[REDACTED]
$\leq 2$ napadów tygodniowo	[REDACTED]	[REDACTED]
$> 2$ i $\leq 7$ napadów tygodniowo	[REDACTED]	[REDACTED]
$\geq 7$ napadów tygodniowo	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analiz przedstawiono w załączniku. Dodatkowo, do niniejszego pisma **załączono zaktualizowane wersje modeli CUA i BIA (arkusze kalkulacyjne)**, w których znajdują się tabele z wynikami analizy wrażliwości.

## ZAŁĄCZNIKI

### 1.1. Wyniki aktualizacji

#### Wyniki analizy ekonomicznej

Tabela 2. Wyniki analizy użyteczności kosztów w perspektywie płatnika publicznego

CBD+SoC		SoC		Inkrementalny koszt [PLN]	Inkrementalny efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa [PLN]
Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]				
119 146	0,156	113 688	0,307	400 465	0,788	223 951	

Współczynnik ICUR [redacted] (175 926 PLN/QALY), niemniej jednak przy jego interpretacji należy uwzględnić specyfikę rozważanego problemu decyzyjnego (TSC jest chorobą rzadką, a aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia przeciwpadaczkowego nie są wystarczające w przypadku pacjentów z padaczką lekooporną związaną z TSC).

#### Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

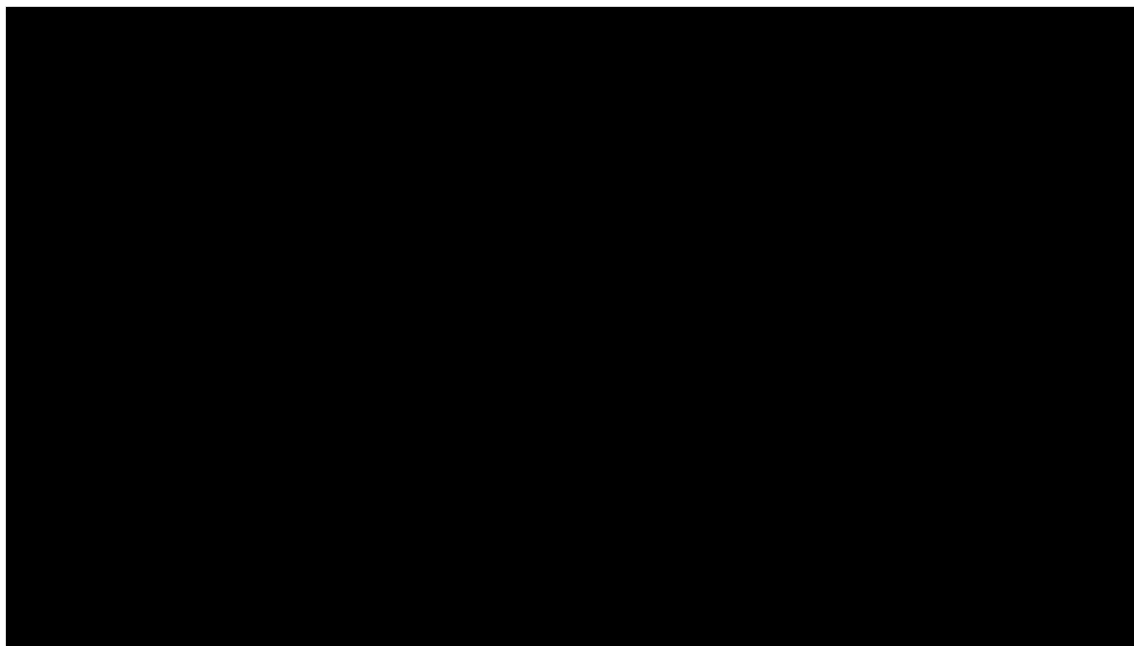
Tabela 3 oraz Wykres 1 przedstawiają wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem przerywania terapii w programie lekowym w przypadku braku osiągnięcia zakładanego progu skuteczności (ocena skuteczności jest przeprowadzona co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym).

Tabela 3. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym

Kategoria wyniku		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
<b>Wyniki ogólne analizy wpływu na budżet</b>						
Scenariusz nowy		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz istniejący		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wynik inkrementalny</b>		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie koszty leków</b>						
Scenariusz nowy	Kannabidiol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Epidyolex	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz istniejący	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wynik inkrementalny</b>		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie świadczenia opieki medycznej</b>						
Scenariusz nowy	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Hospitalizacje	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria wyniku		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
	Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach programu lekowego	████████	████████	████████	████████	████████
	Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący	Hospitalizacje	████████	████████	████████	████████	████████
	Wizyty ambulatoryjne	████████	████████	████████	████████	████████
	Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████
Wynik inkrementalny	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	██████	██████	██████	██████	██████
	Hospitalizacje	████████	████████	████████	████████	████████
	Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach programu lekowego	████████	████████	████████	████████	████████
	Łącznie	-1 601 861 zł	-1 349 478 zł	-1 406 962 zł	-1 213 477 zł	-1 160 878 zł

**Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym**



W scenariuszu nowym koszty roczne w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na: ██████████  
 ██████████. W scenariuszu istniejącym koszty roczne w kolejnych latach oszacowano na: ██████████. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex wiązałoby się w kolejnych latach ze wzrostem rocznych wydatków na poziomie: ██████████

Wzrost wydatków wyniknie ze wzrostu wydatków na refundację leków. W kolejnych latach wzrost wydatków na leki wyniesie: ██████████

Jednocześnie należy zauważyć, że w kolejnych latach redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej, ulegając zmniejszeniu o: 1,6 mln zł; 1,3 mln zł; 1,4 mln zł oraz 1,2 mln zł w każdym z ostatnich dwóch lat.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej (szczegóły dotyczące wartości przyjętych w analizie wrażliwości przedstawiono w analizie wpływu na budżet). Tabela 4 przedstawia wyniki analizy wrażliwości, w tym – wariantów skrajnych.

**Tabela 4. Analiza wpływu na budżet: wyniki analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym**

Kategoria wyniku		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Analiza podstawowa	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	<b>Wynik inkrementalny</b>					
<b>Analiza wrażliwości</b>						
<b>Wariant 1.</b> Zużycie innych leków przeciwpadaczkowych : -10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	<b>Wynik inkrementalny</b>					
<b>Wariant 2.</b> Chorobowość -10% (wariant minimalny analizy wrażliwości)	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	<b>Wynik inkrementalny</b>					
<b>Wariant 3.</b> Chorobowość +10% (wariant maksymalny analizy wrażliwości)	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	<b>Wynik inkrementalny</b>					
<b>Wariant 4.</b> Zapadalność -10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	<b>Wynik inkrementalny</b>					
<b>Wariant 5.</b> Zapadalność +10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	<b>Wynik inkrementalny</b>					
<b>Wariant 6.</b> Udziały CBD w liczbie pacjentów z TSC: -10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	<b>Wynik inkrementalny</b>					
<b>Wariant 7.</b> Udziały CBD w liczbie pacjentów z TSC: +10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	<b>Wynik inkrementalny</b>					
<b>Wariant 8.</b> Śmiertelność nie uwzględniona	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					

Kategoria wyniku		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
<b>Wynik inkrementalny</b>						
<b>Wariant 9.</b> Zapadalność oraz śmiertelność nie uwzględnione	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	<b>Wynik inkrementalny</b>					
<b>Wariant cenowy kannabidiolu</b>						
<b>Wariant dodatkowy 1.</b> Koszt CBD: -10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	<b>Wynik inkrementalny</b>					
<b>Wariant dodatkowy 2.</b> Koszt CBD: +10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	<b>Wynik inkrementalny</b>					

Realizacja każdego wariantu dodatkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

W wariantcie minimalnym wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex wiązałoby się w kolejnych latach horyzontu ze wzrostem rocznych wydatków na poziomie: [REDACTED]

W wariantcie maksymalnym wyniki inkrementalne w kolejnych latach horyzontu wyniosły: [REDACTED]

## SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Tabela 1. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu braku adekwatnej odpowiedzi ( <i>stopping rule</i> ) .....	9
Tabela 2. Wyniki analizy użyteczności kosztów w perspektywie płatnika publicznego .....	10
Tabela 3. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym.....	10
Tabela 4. Analiza wpływu na budżet: wyniki analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym .....	12



Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym.....	11
--	----

## REFERENCJE

1. 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.
2. 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)



4. 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.
5. Rejdak K, Rola R, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Halczuk I, Błaszczuk B, Rysz A, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. Diagnostyka i leczenie padaczki — wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Pol. Przegl. Neurol 2020;16(3):129-144.