



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Epidyolex (kannabidiol)
w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów
z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)
Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.23.2023

Data ukończenia: 19.07.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GW Pharma (International) B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GW Pharma (International) B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GW Pharma (International) B.V.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmioty, w interesie których dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981) <i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics

nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	14
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	14
3.3.2. Liczebność populacji	14
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	18
3.3.4. Refundacja u pacjentów z lekooporną padaczką w TCS	23
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	25
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	25
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43

4.2.2.1.	Dowody odnoszące się do dawki kannabidiolu stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej.....	43
4.2.2.2.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	45
4.2.2.3.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena walidacji.....	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	56
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	57
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	58
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	62
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	64
11.	Kluczowe informacje i wnioski	65
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	70
14.	Źródła.....	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.05.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.45.2023.18.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

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

Wnioskowane wskazanie:

Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

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

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.05.2023 r., znak PLR.4500.45.2023.18.JWI (data wpływu do AOTMiT 15.05.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Epidyolex (kannabidiol), r-r doustny, 100 mg/ml, 1 but. 100 ml + 2 strzyk. 1 ml + 2 strzyk. 5 ml, GTIN 05055813900103,

w ramach nowego programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 6 czerwca 2023 r., znak OT.423.1.23.2023.15.MKS. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 28.06.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Epidyolex (kannabidiol) stosowany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana sp. z o.o., Wersja 1.1 Kraków, 28 listopada 2022 r.
- 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, Instytut Arcana sp. z o.o., Kraków 2022 r.;
- 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 sp. z o.o., Kraków 2022 r.;
- Epidyolex (kannabidiol) jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana sp. z o.o., Wersja 1.1 Kraków 2022 r.;
- Epidyolex (kannabidiol) jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych - analiza racjonalizacyjna, Instytut Arcana sp. z o.o., Kraków 2022 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego: „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”, Instytut Arcana sp. z o.o., Kraków 2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Epidyolex (kannabidiol), roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 butelka 100 ml + 2 strzykawki 1 ml + 2 strzykawki 5 ml, GTIN: 05055813900103
Kod ATC	N03AX24, leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe
Substancja czynna	Kannabidiol
Kryteria kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 2 lata i powyżej; 2) rozpoznanie kliniczne zespołu stwardnienia guzowatego, w którym napady padaczkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe; 3) rozpoznanie padaczki lekoopornej, definiowanej jako uprzednie stosowanie w monoterapii lub w terapii dodanej co najmniej dwóch leków przeciwpadaczkowych; 4) prowadzenie dzienniczka napadów padaczkowych z okresu co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego; 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL); 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 7) brak przeciwwskazań do stosowania kannabidiolu zgodnie z aktualną ChPL; 8) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Kryteria wyłączone	<ol style="list-style-type: none"> 1) 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; 2) niekorzystny profil korzyści do ryzyka; 3) dodanie nowego leku do schematu leczenia przeciwpadaczkowego w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi zgodnie z punktem 1. (nie dotyczy leków stosowanych krótkotrwale do przerywania napadu); 4) ciąża, z wyjątkiem sytuacji, gdy potencjalne korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają ją dalsze prowadzenie leczenia; 6) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza; 7) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 8) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, w tym brak prowadzenia dzienniczka napadów padaczkowych lub dotyczących okresów owych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

Monitorowanie leczenia	<p>W ramach monitorowania leczenia pacjent prowadzi odpowiedni dzienniczek. Zakres minimalnych wymaganych do oceny parametrów:</p> <ol style="list-style-type: none"> liczba napadów padaczkowych w miesiącu, liczba dni bez napadów; najdłuższy czas trwania napadu; objawy napadu; nazwa, liczba i dawki przyjmowanych leków przerywających napad; <p>Po 1 miesiącu, po 3 miesiącach i po 6 miesiącach od pierwszego podania kannabidiolu należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej; oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej; oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; <p>Po 6 miesiącach od pierwszego podania kannabidiolu należy dokonać oceny efektów leczenia na podstawie prowadzonego dzienniczka napadów padaczkowych.</p> <p>Wskaźniki efektywności mierzone co 6 miesięcy leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> procentowa zmiana miesięcznej liczby napadów padaczkowych z ostatnich 6 miesięcy leczenia [%] w porównaniu z miesięczną liczbą napadów z okresu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem; liczba dni bez napadów; poprawa stanu klinicznego pacjenta w ocenie lekarza; działania niepożądane. <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę skuteczności klinicznej należy powtarzać co 6 miesięcy.</p> <p>W przypadku zmiany dawki kannabidiolu powyżej 10 mg/kg mc./dobę należy wznowić pierwotny harmonogram badań kontrolnych tj. po 1 miesiącu, po 3 miesiącach i po 6 miesiącach od momentu dawkowania powyżej 10 mg/kg mc./dobę należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej; znaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej; oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Droga podania	doustna/enteralna w przypadku skorzystania z opcjonalnej drogi podaży przez sondę
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego kannabidiolu u ludzi.</p> <p>Kannabidiol nie wywiera działania przeciwdrgawkowego poprzez interakcję z receptorami kannabinoidowymi. Kannabidiol zmniejsza nadpobudliwość neuronalną poprzez modulację wewnątrzkomórkowego wapnia za pośrednictwem sprzężonego z białkiem G receptora 55 (GPR55) i kanałów receptorów przejściowego potencjału waniloidowego 1 (TRPV-1), a także modulację przekazywania sygnałów za pośrednictwem adenozyliny poprzez hamowanie wychwytu komórkowego adenozyliny przez równoważący transporter nukleozydowy 1 (ENT-1).</p> <p>U pacjentów występuje potencjalne addytywne działanie przeciwdrgawkowe wynikające z dwukierunkowej interakcji farmakokinetycznej zachodzącej między kannabidiolem i klobazamem, co prowadzi do zwiększenia stężeń krążących ich odpowiednich czynnych metabolitów, 7-OH-CBD (około 1,5-krotne) i N-CLB (około 3-krotne).</p> <p>W badaniu potencjału wywołania nadużywania leku u ludzi, podanie kannabidiolu osobie dorosłej bez uzależnień, używającej okazjonalnie narkotyków w dawkach terapeutycznych i większych niż terapeutyczne, wywoływało niewielkie reakcje w zakresie subiektywnej oceny pozytywnej, takie jak „Lubienie leku” lub „Zastosuję lek ponownie”. W porównaniu do dronabinolu (syntetyczny THC) i alprazolamu kannabidiol wykazuje niewielki potencjał wywołania nadużywania.</p>

Źródło: ChPL Epidyolex, projekt programu lekowego

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2019 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Epidyolex jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Epidyolex jest wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (ang. tuberous sclerosis complex, TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Epidyolex

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (ang. tuberous sclerosis complex, TSC) nie był dotychczas przedmiotem prac w Agencji. Agencja oceniała jednak kannabidiol, kannabinoidy w leczeniu odpornej na leczenie padaczki:

- Zlecenie 111/2021¹

Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, raport nr: OT.4211.27.2021.

Rada Przejrzystości uznała za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Epidyolex, w problemie decyzyjnym wskazano, że padaczka lekooporna jest szczególną postacią padaczki, rozpoznawaną wówczas gdy podawanie co najmniej dwóch właściwie dobranych i stosowanych w optymalnych dawkach leków przeciwpadaczkowych nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego). Lekooporność wiąże się z podwyższonym ryzykiem pogarszania się funkcji poznawczych, zaburzeń nastroju oraz zgonu. Jako główny argument decyzji Rada przytoczyła, że dostępne dane o zróżnicowanej jakości wskazują na możliwość korzystnego działania kannabidiolu w populacji pacjentów z lekooporną padaczką przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna. W rekomendacji zwrócono uwagę, że w przypadku innych padaczek lekoopornych RCT odnaleziono jedynie dla stwardnienia guzowatego (TSC). Po 16 tygodniach leczenia TSC zaobserwowano redukcję częstości występowania drgawek ogółem o 48% w grupie CBD25, o 48% w grupie CBD50 oraz o 27% w grupie PLC. Ze względu na bardzo szeroki zakres rozpoznań objętych wskazaniem: padaczka lekooporna, brak jednoznacznych efektów, **ograniczoną możliwość ekstrapolowania wyników odnalezionych badań na wszystkie przypadki padaczki lekoopornej**, a także ze względu na szeroką populację (szacuje się populację do 120-130 tys. osób) oraz związany z tym wpływ na budżet płatnika, w oparciu o odnalezione dowody naukowe nie rekomenduje się finansowania leku Epidyolex we wskazaniu: padaczka lekooporna.

- Zlecenie 161/2019²

Produkt zawierający kannabinoidy **Bedrolite** we wskazaniach: padaczka lekooporna (...) Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, raport nr: OT.4311.10.2019.

Rada Przejrzystości uznała za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia. W stanowisku podkreślono

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/7470-zlecenie-111-2021>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6191-zlecenie-161-2019>

fakt, że **istnieją wątpliwości, co do formalnej możliwości refundowania produktów zawierających kannabinoidy**, w ramach procedury importu docelowego.

Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu Bedrolite.

- Zlecenie 192/2017³

Przedmiotem oceny Agencji w były produkty zawierające tetrahydrocannabinol i kannabidiol (**Bedrolite, Bedica, Bediol, Bedrocan, Bedrobinol**).

Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były negatywne. W Rekomendacji Prezesa AOTMiT, biorąc pod uwagę Stanowiska Rady Przejrzystości wskazano, iż dostępne dowody naukowe nie pozwalały na pełną ocenę efektywności wnioskowanych technologii.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne.

3.2. Problem zdrowotny

Stwardnienie guzowate (ang. *tuberous sclerosis complex* - TSC) jest dziedziczną w sposób autosomalny dominujący (mutacja genu TSC1 na chromosomie 9 lub TSC2 na chromosomie 16), postępującą chorobą, należąca do chorób określanych jako dysplazje neuroektodermalne lub fakomatozy. Choroba charakteryzuje się rozwojem zmian rozrostowych we wczesnym okresie życia, wadami rozwojowymi oraz wrodzonymi guzami układu nerwowego, skóry i narządów wewnętrznych. Gdy zmiany obejmują układ nerwowy określana jest ona terminem choroba Bourneville'a.

Zespołowi stwardnienia guzowatego przypisany jest kod Q85.1 według klasyfikacji ICD-10.

Objawy neurologiczne w TSC związane są z liczbą i lokalizacją guzków korowych. Obecność guzów w okolicy ciemieniowo-potylicznej wiąże się z częstszym występowaniem padaczki.

Napad padaczkowy jest wynikiem przejściowych zaburzeń fizjologii mózgu, wynikających z samoograniczających się, nieprawidłowych hipersynchronicznych wyładowań elektrycznych w neuronach korowych.

Epidemiologia

Zapadalności na TSC była szacowana wielokrotnie i generalnie mieści się w przedziale od 1:6 000 do 1:10 000 żywych urodzeń. W kompleksowym badaniu w Wielkiej Brytanii oszacowano częstość

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5282-192-2017-zlc>

występowania na 1:5 800 żywych urodzeń, a późniejsze badanie w Niemczech z wykorzystaniem najnowszych kryteriów diagnostyki oszacowało zapadalność na 1:6 760 – 13 520 żywych urodzeń.

Padaczka jest najczęstszym objawem neurologicznym TSC, występującym u 60–90% pacjentów. Częściej występuje u dzieci i w grupie wiekowej do 14 r.ż. dotyka 90% pacjentów, ze szczytem występowania w 1 r.ż.

Obraz kliniczny – objawy neurologiczne

Do objawów neurologicznych stwardnienia guzowatego u niemowląt należą niemowlęce skurcze miokloniczne z hipsarytmią. Napady zgięciowe, czyli zespół Westa, są charakterystyczne dla wieku niemowlęcego. Organizacja International League Against Epilepsy ze względu na wątpliwości dotyczące charakteru napadów zgięciowych w 2011 r. wprowadziła zmiany dotyczące terminologii i podstaw teoretycznych klasyfikacji napadów padaczkowych i padaczek zaliczając je do napadów o nieznanym początku, oczekując, że przyszłe dane naukowe pozwolą znaleźć dla nich właściwe miejsce w klasyfikacji. Zespół Westa może ewoluować do zespołu Lennox-Gastauta lub innych typów padaczki.

U dzieci starszych i osób dorosłych występują napady toniczno-kloniczne lub napady częściowe złożone. Napady częściowe mogą wyprzedzać, współistnieć lub ewaluować w napady skłonów. Najrzadziej obserwowane są napady nieświadomości.

Należy zauważyć, iż różne okolice mózgu mogą być ogniskami epileptogenezy u chorych w różnym czasie, co jest związane z dojrzewaniem mózgu. Badania długoterminowe wskazują, iż u ponad połowy pacjentów zmienia się morfologia napadów.

Rozpoznanie

Rozpoznanie TSC ustala się na podstawie zmian skórnych (u niemowląt zmiany skórne pozbawione barwnika). U niemowląt rozpoznanie jest bardziej prawdopodobne przy współistnieniu skurczów mioklonicznych. U starszych dzieci i osób dorosłych może występować triada objawów: gruczolak łojotokowy twarzy, padaczki i upośledzenie umysłowe.

Do oceny nasilenia choroby i jej objawów wykorzystywane są różne skale i kwestionariusze. Opis poszczególnych narzędzi prezentuje poniższa tabela.

Tabela 4. Skale stosowane w ocenie efektów zdrowotnych w padaczce

Skala	Opis
PGIC (Physician Global Impression of Change)	Ocena ogólnego wrażenia dotycząca stanu zdrowia przeprowadzona przez lekarza/badacza. Do oceny wykorzystuje się 7-stopniową skalę Likerta uwzględniającą 3 kategorie poprawy (niewielka poprawa, duża poprawa, bardzo duża poprawa), 3 kategorie pogorszenia (niewielkie pogorszenie, duże pogorszenie, bardzo duże pogorszenie) oraz brak zmian.
S/CGIC (Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression)	Ocena ogólnego wrażenia dotycząca stanu zdrowia przeprowadzona przez pacjenta oraz opiekuna. Do oceny wykorzystuje się 7-stopniową skalę Likerta uwzględniającą 3 kategorie poprawy (niewielka poprawa, duża poprawa, bardzo duża poprawa), 3 kategorie pogorszenia (niewielkie pogorszenie, duże pogorszenie, bardzo duże pogorszenie) oraz brak zmian.

Rokowanie

U pacjentów z pełnoobjawowym stwardnieniem guzowatym, przebieg choroby jest postępujący i wiąże się z nasileniem objawów drgawkowych i otępieniem. U dzieci, u których występują drgawki miokloniczne występuje większe ryzyko późniejszych zaburzeń intelektualnych. Ponadto guzy mózgu, obecność stanów padaczkowych, niewydolności nerek, krążenia oraz postępujące uszkodzenie płuc mogą prowadzić do śmierci.

Leczenie napadów padaczkowych

Napady padaczkowe w TSC źle odpowiadają na leczenie. Lekiem z wyboru w niemowlęcych drgawkach mioklonicznych (zespół Westa – wskazanie rejestracyjne wnioskowanego leku) jest wiga batryna. Natomiast w przypadku uogólnionych i ogniskowych napadów drgawkowych stosuje się różne leki przeciwdrgawkowe. Około 50% pacjentów charakteryzuje jednak lekooporność.

Leczenie padaczki należy rozpoczynać od jednego leku przeciwpadaczkowego, dostosowanego do rodzaju napadów drgawkowych lub zespołu padaczkowego.

Źródło: AOTMiT OT.434.23.2016, AKL wnioskodawcy

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. W bazie identyfikowano wszystkich pacjentów z kiedykolwiek sprawozdanym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym określonym jak w analizowanym programie lekowym jako G40 wraz z podkodami oraz Q85 również wraz z podkodami, który wydaje się właściwym kodem dla sprawozdawania pacjentów z rozpoznaniem stwardnieniem guzowatym.

W kolejnym etapie w bazie LEK identyfikowano wykorzystanie substancji czynnych w ramach refundacji aptecznej u tych pacjentów. Poprzez analizę zawartości bazy LEK określono liczebność i charakterystykę populacji najbardziej zbliżonej do tej zgodnej z kryteriami włączenia propozycji programu lekowego.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych baza będąca w dyspozycji analityków Agencji obejmuje okres między styczniem 2014 r., a czerwcem 2022 r. w bazie SWIAD oraz okres między styczniem 2013 r. a grudniem 2022 r. w bazie LEK. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Przedstawiono proces metodologiczny dla poszczególnych etapów oszacowań liczebności populacji docelowej:

- zaraportowano łączną liczbę pacjentów z rozpoznaniem jak w tytule programu G40 oraz Q85 z uwzględnieniem możliwych podkodów,
- szacunek zawężono o pacjentów kiedykolwiek rozpoznanych ze stwardnieniem guzowatym, określonym jako **Q85.1 stwardnienie guzowate**, należące do fakomatoz nie sklasyfikowanych gdzie indziej w ramach wad rozwojowych wrodzonych, zniekształceń i aberracji chromosomowych,
- dla zidentyfikowanej populacji w poprzednim etapie sprawdzono ilu pacjentów korzysta z refundacji aptecznej co najmniej z jednego rodzaju leków przeciwpadaczkowych. Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej oraz klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej zdecydowano, że produktami szczególnego zainteresowania będą wszystkie zawierające w składzie:
 - *zonisamidum, vigabatrinum, walproiniany*, rozumiane jako kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian magnezu, *topiramatum, tiagabinum, stiripentolum, primidonum, pregabalinum, phenytoinum, phenterminum + topiramatum, phenobarbitalum, oxcarbazepinum, midazolamum, lorazepamum, levetiracetamum, lamotriginum, lacosamidum, kalii bromidum, imepitoinum, gabapentinum, fenfluraminum, ethosuximidum, eslicarbazepini acetat, clonazepamum, diazepamum, clobazamum, cenobamate, carbamazepinum, cannabidiolum, brivaracetamum*;
- w kolejnym kroku zawężono populację zgodnie z kryterium w punkcie 3) *rozpoznanie padaczki lekoopornej, definiowanej jako uprzednie stosowanie w monoterapii lub w terapii dodanej **co najmniej dwóch leków przeciwpadaczkowych***.

Tabela 5. Szacowanie populacji docelowej

populacja	2013*	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022**	suma
G40, Q85	-	385 808	381 280	374 721	369 347	361 709	361 159	335 038	333 571	253 503	1 114 138
	-	-	-1,17%	-1,72%	-1,43%	-2,07%	-0,15%	-7,23%	-0,44%	-	
Q85.1	-	511	615	682	739	774	855	836	944	774	2 053
	-	-	+20,35%	+10,89%	+8,36%	+4,74%	+10,47%	-2,22%	+12,92%	-	
AED	1 305	1 328	1 394	1 443	1 479	1 508	1 545	1 477	1 553	1 589	2 018
	-	+1,76%	+4,97%	+3,52%	+2,49%	+1,96%	+2,45%	-4,40%	+5,15%	+2,32%	
≥2 AED	616	641	675	692	730	746	770	771	791	794	856
	-	+4,06%	+5,30%	+2,52%	+5,49%	+2,19%	+3,22%	+0,13%	+2,59%	+0,38%	

* rok 2013 raportowany jest wyłącznie na podstawie bazy LEK, dla pacjentów identyfikowanych na podstawie wskazanych kodów ICD-10 w bazie SWIAD od 2014 roku, zgodnie z zakresem

** rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu dla danych bazy SWIAD został sprawozdany do końca czerwca

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie **1 114 138 pacjentów** z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na padaczkę (G40) lub fakomatozę, mogącą przebiegać z napadami padaczkowymi (Q85) sprawozdawanych zarówno jako główne rozpoznanie w chwili wykonywania danego świadczenia lub jedno z rozpoznań współistniejących – najszersze podejście identyfikacji potencjalnej populacji. Zidentyfikowano, że wszystkie szacunki charakteryzuje znamienne różną dynamiką.

- W przypadku analizy liczebności pacjentów określonej z wykorzystaniem najszerzego podejścia, w tabeli przedstawionego jako 'populacja G40, Q85' zidentyfikowano stały trend zmniejszający w wielkości populacji ogólnej. Największy spadek liczebności odnotowano dla roku 2020 (spadek o 7,23% w porównaniu z liczbą pacjentów sprawozdawanych w roku 2019). W kolejnym roku sprawozdawczym również odnotowano spadek, zważywszy na dane dla pierwszej połowy 2022 roku nie należy oczekiwać przyrostu rocznego populacji.
- Zauważając analizę wyłącznie na rozpoznanie specyficzne Q85.1, przez które zgodnie z klasyfikacją określa się stwardnienie guzowate będące fakomatozą nie sklasyfikowaną gdzie indziej wykazano, że liczebność tak zdefiniowanej populacji jest zdecydowanie mniejsza i dla 8,5 roku obserwacji zidentyfikowano **2 053 pacjentów**. W odróżnieniu od 'populacji G40, Q85' dynamika zmian wskazuje na trend wzrostowy, poza rokiem 2020 wykazywano przyrosty populacji będącej beneficjentem powszechnego systemu opieki zdrowotnej.
- W kolejnym kroku wśród 'populacji Q85.1', zidentyfikowano którzy pacjenci korzystają z refundacji aptecznej leków zaliczanych do grupy przeciwpadaczkowych i częściowo psycholeptycznych w przypadku rzeczywistych przesłanek skuteczności w leczeniu napadów padaczkowych, stanowiących obraz stwardnienia guzowatego. W związku z powyższym założeniem nie budzi wątpliwości obserwacja większej liczby pacjentów w poszczególnych latach sprawozdawczych identyfikowanych w bazie LEK niż tych sprawozdawanych w bazie SWIAD. Dynamika zmian liczebności populacji podobnie jak w przypadku 'populacji Q85.1', populacja AED poza rokiem 2020 wykazywała przyrosty dla kolejnych porównań rok do roku. Ogółem wśród 2 053 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, leki przeciwpadaczkowe były przyjmowane przez **2 018 (98,3%)** z tych pacjentów.
- Ostatnią propozycją analityków Agencji zbliżającą oszacowania populacji docelowej do tych mogących w największym stopniu odpowiadać stanowi faktycznemu jest wypełnienie definicji padaczki lekoopornej. Należy przy tym wskazać, że identyfikację przeprowadzono wyłącznie w oparciu o informacje gromadzone w bazie płatnika publicznego. W tym miejscu należy podkreślić, że Agencja niejednokrotnie oceniała analizowaną grupę substancji AED do sprowadzenia w ramach procedury importu docelowego we wskazaniach obejmujących różne padaczki lekooporne. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że pacjenci mogli finansować część leczenia ze środków własnych. Powyższe okoliczności mogą więc **potencjalnie prowadzić do zaniżenia liczby pacjentów** z padaczką lekooporną w przebiegu stwardnienia guzowatego. Niemniej informacje sprawozdawczo-rozliczeniowe gromadzone przez NFZ, ze względu na powszechny charakter stanowią najbardziej wiarygodne źródło informacji. Wykazano, że wśród populacji 2 018 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym stosujących refundowane leczenie przeciwpadaczkowe, lekooporna padaczka mogła dotyczyć **856 (42,2%)** pacjentów. W przypadku 'populacji ≥2 AED' odnotowywano wyłącznie przyrosty liczebności.

Tabela 6. Liczba pacjentów z lekooporną padaczką w stwardnieniu guzowatym, w podziale na lata i miesiące

Miesiąc	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
styczeń	383	408	408	399	434	471	471	494	453	461
luty	382	406	424	438	442	453	479	486	429	459
marzec	386	410	433	456	474	497	487	567	466	517
kwiecień	393	408	437	448	474	461	470	414	475	479
maj	378	397	416	414	444	453	480	417	441	467
czerwiec	379	390	415	454	453	460	454	421	464	494
lipiec	370	400	419	410	427	449	455	437	441	459
sierpień	377	377	398	422	443	448	452	422	473	488
wrzesień	366	415	413	437	470	462	479	464	500	518
październik	413	436	432	431	479	484	521	492	494	502
listopad	398	407	416	437	453	460	476	440	481	504
grudzień	390	412	457	474	490	477	502	475	507	546
suma	616	641	675	692	730	746	770	771	791	794
dynamika	-	+4,06%	+5,30%	+2,52%	+5,49%	+2,19%	+3,22%	+0,13%	+2,59%	+0,38%
śr. /mies.	384,58	405,50	422,33	435,00	456,92	464,58	477,17	460,75	468,67	491,17
wsp.epi	1,6002	1,6659	1,7561	1,8005	1,8994	1,9421	2,0061	2,0242	2,0866	2,1024

UWAGA! Powyższa tabela przedstawia dane z realizacji refundacji aptecznej w latach 2013-2022 u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym identyfikowanych przez bazę SWIAD, której zakres będący w dyspozycji na czas sporządzania niniejszej analizy obejmował lata 2014-I połowa 2022, przez co dane dla lat 2013 oraz 2022 mogą być ograniczone.

śr.mies. – uśredniona liczba pacjentów w ciągu miesiąca danego roku sprawozdawczego

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS^{4,5}

Analiza danych miesięcznych potwierdza wzrostowy trend liczebności populacji określoną jako prawdopodobnie pacjenci z padaczką lekooporną w przebiegu stwardnienia guzowatego. Średnie miesięczne liczby pacjentów wzrosły o 1/3 dla analizowanego okresu czasu – zmiana z 385 średniomiesięcznych pacjentów realizujących recepty w 2013 roku na 491 średniomiesięcznych pacjentów realizujących recepty w 2022 roku. W roku 2020 w miesiącach kwiecień-maj odnotowano znaczną zmianę liczby populacji korzystającej z refundacji aptecznej, odnotowano wówczas liczbę pacjentów najniższą od 2016 roku. Podobne wnioski dotyczące redukcji zużycia zasobów powszechnego systemu opieki zdrowotnej w tym okresie zostały odnotowane w przypadku analiz dotyczących: raka piersi (AWA OT.4331.70.2019⁶), raka płuc (AWA OT.4231.17.2022⁷), czy też problemów nieonkologicznych takich jak atopowe zapalenie skóry (AWA OT.4231.2.2022⁸), czy zapalenie błony naczyniowej oka (AWA OT.4231.23.2022⁹), raportowane w analizach Agencji

Dla celów poglądowych oszacowano również społeczne obciążenie chorobowością tak zdefiniowanego stanu klinicznego. W tym celu opracowano współczynnik epidemiologiczny, rozumiany jako chorobowość na 100 tys. mieszkańców. W roku 2013 odnotowano 1,6 przypadku na 100 000 mieszkańców, kolejne lata wykazały konsekwentny wzrost wartości współczynnika, w ostatnim w pełni sprawozdanym roku – 2021 – odnotowano łącznie 2,1 przypadku.

⁴ dla lat 2013-2021 skorzystano z pozycji: Rocznik Demograficzny 2022

https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/16/1/rd_2022_tablice.zip

⁵ dla roku 2022: Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia.

https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/34/1/ludnosc.stan_i_struktura_31.12.2022.zip

⁶ W roku kolejnym [2020] odnotowano, jedyny jak dotąd spadek wielkości populacji rozpoznawanej, (...). W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/309/AWA/Tecentrig

⁷ W roku kolejnym [2020] odnotowano, znaczny spadek wielkości populacji rozpoznawanej, (...) W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/Tecentrig

⁸ Należy zauważyć, że największa dynamika zmian populacji została odnotowana dla roku 2020 – największy spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...) W maju 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) bipold.aotm.gov.pl/zlecenia_mz/2022/011/AWA/Rinvoq

⁹ (...) największa zmiana została odnotowana dla porównania 2020/2019 r/r, gdzie wykazano 17% spadek populacji (...) W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/037/AWA/Ozurdex

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów z lekooporną padaczką w stwardnieniu guzowatym, w podziale na płeć

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
kobiety										
udział w populacji	52,27%	50,86%	50,37%	50,29%	50,00%	49,87%	50,78%	51,23%	51,07%	50,76%
średnia wieku	19,16	18,88	19,79	19,50	19,52	20,27	20,19	20,95	21,72	20,77
mediana wieku	18	17	18	17	16	17	17	18	19	17
udział dzieci (wiek <18 r.ż.)	56,83%	55,83%	55,00%	53,16%	54,25%	55,38%	54,73%	53,92%	53,47%	53,35%
średnia liczba AED	3,83	3,82	3,89	3,93	3,93	3,94	3,95	3,95	3,92	3,85
mężczyźni										
udział w populacji	47,73%	49,14%	49,63%	49,71%	50,00%	50,13%	49,22%	48,77%	48,93%	49,24%
średnia wieku	16,95	17,13	17,17	17,77	18,49	18,98	19,63	20,64	21,22	20,65
mediana wieku	17	17	16	16	17	18	18	20	21	19
udział dzieci (wiek <18 r.ż.)	58,64%	58,86%	57,44%	57,97%	57,92%	57,87%	57,11%	55,44%	54,12%	54,08%
średnia liczba AED	4,00	4,03	4,01	4,01	3,97	3,98	3,97	3,99	3,94	3,91

Dla analizowanej populacji odnotowano, że udział płci był porównywalny, ogółem udział kobiet wśród pacjentów z padaczką lekooporną został oszacowany na 50,7%. Generalnie odnotowano nieznaczną przewagę płci żeńskiej, za wyjątkiem roku 2018.

W zakresie wieku, populacja obejmowała pacjentów w zakresie wieku pomiędzy 0 a 77 lat. Średnia wieku pacjentów wyniosła 19,58 roku życia z odchyleniem standardowym 14,40. Mediana wieku populacji generalnej wyniosła 18 i była zbieżna z ogólną charakterystyką pacjentów, w której dorośli pacjenci stanowili mniej więcej połowę. W tym miejscu analitycy Agencji pragną zwrócić uwagę, że **jeden pacjent w ciągu roku sprawozdawczego ma przypisane dwie wartości wieku**, co związane jest z metodyką określenia wieku pacjenta w bazie danych na podstawie daty urodzenia numeru PESEL i daty realizacji recepty. W związku z powyższym pacjent z datą urodzin przypadającą na dzień 23 marca w przypadku sprawozdania realizacji recepty przed tą datą pacjent będzie miał wiek 17 lat, po tej dacie w tym samym roku sprawozdawczym pacjent będzie miał przypisany wiek 18 lat. Powyższe rzutuje również na nieznaczne rozbieżności na poziomie mediany wieku i udziału kategorii wiekowej dzieci.

Przeprowadzono również analizę wykorzystania substancji czynnych z grupy AED. Wykazano, że w zidentyfikowanej populacji pacjentów wykorzystano około 4 różnych substancji, średnia $3,85 \pm 1,84$.

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

Zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u pacjentów z lekooporną padaczką w stwardnieniu guzowatym wykorzystywane są następujące substancje czynne lub grupy substancji zonisamidum, vigabatrinum, walproinian, rozumiane zbiorczo jako kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian magnezu, topiramatum, tiagabinum, stiripentolum, primidonum, pregabalinum, phenytoinum, phenterminum + topiramatum, phenobarbitalum, oxcarbazepinum, midazolamum, lorazepamum, levetiracetamum, lamotriginum, lacosamidum, kalii bromidum, imepitoinum, gabapentinum, fenfluraminum, ethosuximidum, eslicarbazepini acetate, clonazepamum, diazepamum, clobazamum, cenobamate, carbamazepinum, cannabidiolum, brivaracetamum.

Na podstawie Rejestru Produktów Leczniczych prowadzonego przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i produktów Biobójczych wyselekcjonowano wszystkie numery GTIN dla danych substancji czynnych niezależnie od statusu refundacji i faktu czy aktualnie dany GTIN jest skasowany czy nie.

Tabela 8. Wykorzystanie substancji czynnych z grupy AED przez pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu stwardnienia guzowatego

TECHNOLOGIA	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Brivaracetamum	-	-	-	-	-	-	6	14	17	21
Carbamazepinum	128	126	127	121	124	128	132	135	130	126
Clonazepamum	63	62	67	65	57	63	56	55	60	57
Diazepamum	78	95	133	144	145	187	184	200	165	173
Ethosuximidum	3	6	6	6	6	5	4	5	5	4
Gabapentinum	15	17	16	17	18	19	15	12	13	11
Lacosamidum	-	14	24	31	44	52	59	60	71	77
Lamotriginum	92	104	106	103	104	123	136	136	148	156
Levetiracetamum	150	160	173	184	193	195	221	222	218	226
Midazolamum	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21
Oxcarbazepinum	50	52	56	61	67	61	67	66	64	76
Phenobarbitalum	13	12	8	8	9	9	6	7	4	2
Phenytoinum	9	10	9	12	10	9	10	10	9	8
Pregabalinum	-	-	-	-	2	-	-	1	1	2
Primidonum	5	5	6	5	3	4	-	-	-	-
Tiagabinum	13	13	12	9	9	9	9	3	3	3
Topiramatum	117	108	108	113	107	95	102	106	97	100
Valproate	332	341	383	395	412	417	419	398	380	373
Vigabatrinum	223	257	273	288	310	325	333	337	345	329

Analizując udziały technologii wśród populacji odnotowano kilka szczególnych sytuacji:

- walproinian (valproate) były dominującą opcją terapeutyczną, ogółem odnotowano, że 72% pacjentów skorzystało z tych substancji co najmniej raz w ciągu okresu obserwacji. Od roku 2020 wykazano, że udział zaczął się zmniejszać. W ostatnim roku – 2022 – odnotowano, że u 47% pacjentów realizowano recepty na walproinian i był to najniższy udział, tymczasem rekordowym rokiem sprawozdawczy był 2016 rok z udziałem sięgającym 57%.
- Zmiana o 5 pkt. % była postrzegana jako istotna zmiana udziału. Odnotowano istotny spadek w przypadku karbamazepiny (21% w 2013 r., 16% w 2022 r.) oraz topiramatu (19% w 2013 r., 12% w 2022 r.). Istotne wzrosty udziałów charakteryzowały diazepam (zmiana z 13% na 22%) i wigabatrynę (zmiana z 36% na 41%).
- Nowsze opcje to brivaracetam stosowany od 2019 roku oraz midazolam od 2022 r.

Ze względu na dostępność pełnego zakresu danych przeanalizowano również jakie były formalne okoliczności realizacji recept. Zgodnie z art. 96a ust. 8 ustawy – Prawo farmaceutyczne w ramach każdej recepty wskazywany jest kod uprawnień dodatkowych pacjenta. Zweryfikowano strukturę uprawnień pacjentów realizujących recepty na AED w grupie padaczki lekoopornej w przebiegu stwardnienia guzowatego.

Tabela 9. Uprawnienia podczas realizacji recept u pacjentów z padaczką lekooporną w stwardnieniu guzowatym

kod uprawnień	BW	C	DN	IN	S	X	SUMA
liczba pacjentów	1	3	190	2	1	856	856

BW – pacjent posiadający uprawnienia cudzoziemca określone w art. 2 ust. 1 pkt 2 i art. 54 ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dalej jako UoŚ;

C – pacjent w ciąży lub połogu, ubezpieczony;

DN – cudzoziemcy, którzy nie ukończyli 18. roku życia, uprawnienia określone w art. 2 ust. 1 pkt 3 UoŚ;

IN – pacjent posiadający uprawnienia do bezpłatnych świadczeń zgodnie z art. 12 UoŚ;

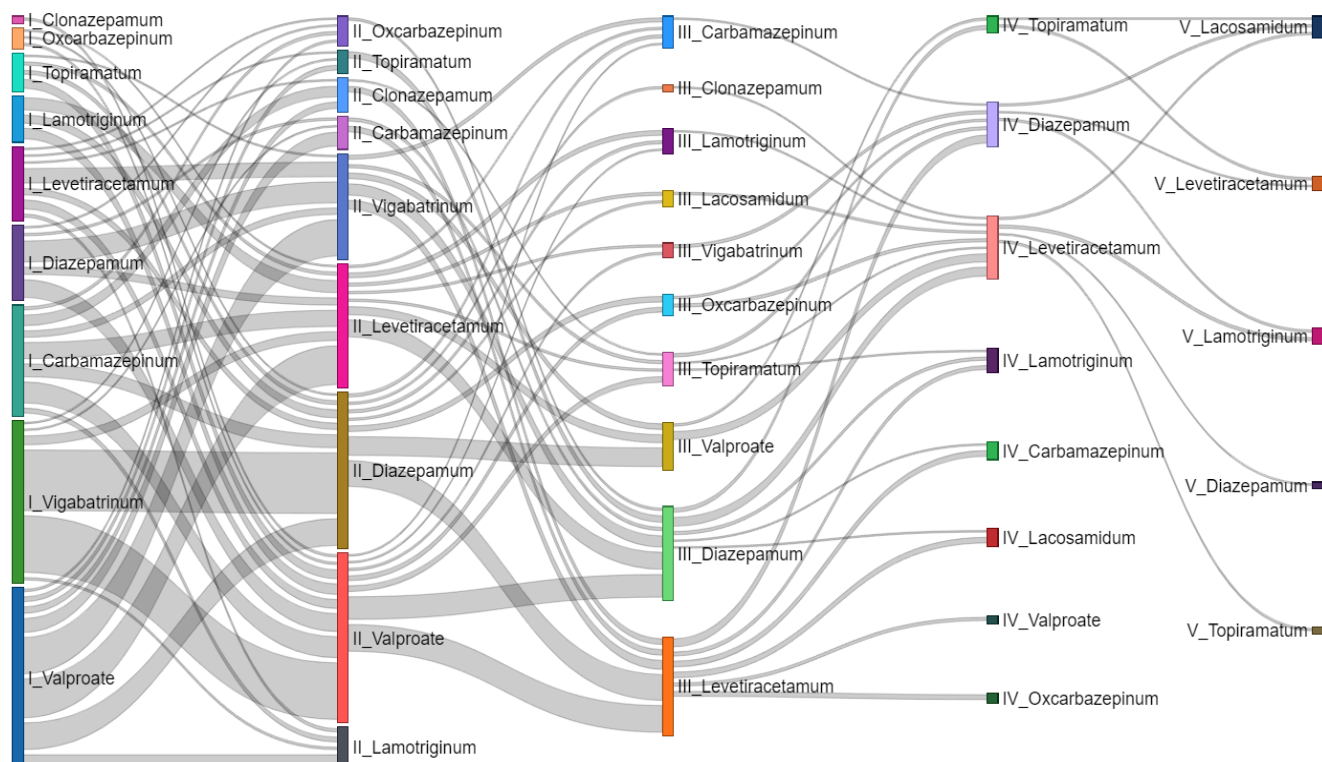
S – senior, ubezpieczony;

X – brak uprawnień dodatkowych

Obserwacja danych wskazuje, że wszyscy pacjenci w analizowanym horyzoncie czasowym nie mieli dodatkowych uprawnień przy realizacji recept na AED. Jednak zwrócono uwagę, że liczna grupa pacjentów została sprawozdana jako cudzoziemcy do 18. roku życia. Przejście z kategorii uprawnień 'DN' na 'X' mogło mieć miejsce w przypadku kiedy cudzoziemiec ukończył 18. rok życia i jednocześnie został objęty ubezpieczeniem zdrowotnym (NFZ). Pozostałe grupy uprawnień dodatkowych nie miały większego znaczenia i dotyczyły pojedynczych pacjentów.

Zweryfikowano jakie są losy, rozumiane jako przepływy pacjentów, u których sprawozdano wykorzystanie więcej niż jedną substancję czynną (ang. treatment switching). W oparciu o pozyskane dane przeprowadzono kategoryzację pacjentów ze względu na zmianę stosowanej technologii. Przyjęto metodologicznie kilka kluczowych założeń:

- Należy przy tym wskazać, że identyfikację przeprowadzono wyłącznie w oparciu o informacje gromadzone w bazie płatnika publicznego. W tym miejscu należy podkreślić, że Agencja niejednokrotnie oceniała analizowaną grupę substancji AED do sprowadzenia w ramach procedury importu docelowego we wskazaniach obejmujących różne padaczki lekooporne. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że pacjenci mogli finansować część leczenia ze środków własnych.
- Konserwatywne przyjęcie interpretacji, że w przypadku wystąpienia czasowej dyskontynuacji, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania danej substancji czynnej informacja ta jest równa hipotetycznej dalszej terapii. Oznacza to, że pacjent stosujący wigabatrynę w 2018 roku przez trzy miesiące a następnie w 2021 roku stosujący diazepam interpretowany jest w identyczny sposób jak pacjent stosujący do 2021 roku wigabatrynę w sposób ciągły, a następnie diazepam. Analitycy Agencji są świadomi ograniczeń dotyczących wniosku, jednakże z uwagi na brak innych danych oraz sposób raportowania założenie zostało oparte na zasadzie najlepszego rozwiązania z możliwych.
- Przyjęto również, że z uwagi na złożoność problemu zdrowotnego brak jest aktualnie możliwości jednoznacznego przeprowadzenia przepływów pacjentów ze względu na fakt, że w leczeniu lekoopornej padaczki stosowane jest wiele substancji czynnych w skojarzeniach lub schematach przez co wzięto pod uwagę dominujące terapie oraz przejście wyznaczone przez minimalną datę realizacji recepty na daną substancję czynną. Co oznacza w praktyce, że jeżeli pacjent stosował walproinianę w latach 2013-2020 a już od 2014 roku realizowano recepty na wigabatrynę pomimo faktu, że przez cały czas dodatkowo stosowano trzecią substancję zostało odnotowane jedno węzłowe przejście. W związku z powyższym analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę na wnioskowanie i interpretację graficznego przedstawienia przepływów pacjentów, szczególnie mając na względzie że każdy z pacjentów średnio stosował 4 substancje czynne.
- Ze względu na ilość węzłów połączeń i danych, zdecydowano o zastosowaniu ograniczeń istotności, na graficznym przedstawieniu przepływów przedstawiono wyłącznie ścieżki przejść dla liczby pacjentów przekraczającej 5. Interpretacja schematu została przeprowadzona w sposób zautomatyzowany przez co mogą występować nieprawidłowości technologiczne.



Rysunek 1. Wykres Sankeya – analiza przepływów pacjentów – leczenie padaczek lekoopornych w przebiegu stwardnienia guzowego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z perspektywy płatnika

Najbardziej liczną grupą pacjentów w pierwszym wyborze terapii byli pacjenci leczeni z wykorzystaniem walproinianów wigabatryny i karbamazepiny. Jako leczenie drugiego jak również trzeciego wyboru najczęściej stosowanymi były walproinianami, diazepam, lewetiracetam. W czwartym wyborze w trójce substancji najbardziej wykorzystywanych do lewetiracetamu i diazepam dołączył topiramata. Grubość połączeń symbolizuje wielkość strumienia przepływu, jednak z uwagi na istotne różnice liczebności pacjentów zmieniających pierwszą linię na drugą w porównaniu do pojedynczych pacjentów zmieniających czwartą na piątą interpretacja wizualna przedstawionych danych pozostaje ograniczona. Zgodnie z przyjętą, w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonym przez analityków Agencji, definicją linii leczenia zidentyfikowano, że u pacjentów stosowano **do 12 linii leczenia**, w ciągu analizowanego okresu obserwacji. Analiza przepływów pacjentów, w przypadku których odnotowano więcej niż jedną linię leczenia wskazuje na wysoką niejednorodność postępowania z pacjentami z padaczką lekooporną w przebiegu stwardnienia guzowego. Nie zidentyfikowano typowego tak jak dla innych jednostek chorobowych, standardu postępowania. Dla każdej z technologii, stosowanej na każdym etapie leczenia odnotowano liczne możliwości dalszych przepływów pacjentów.

Największy strumień odnotowano dla przejścia między pierwszym a drugim wyborem leczenia dla wigabatryny zmienionej na leczenie diazepamem. W przypadku analizy dla trzeciego wyboru największym strumieniem była zmiana leczenia walproinianami na leczenie z wykorzystaniem lewetiracetamu.

Analitycy Agencji, celem uzupełnienia wiedzy w zakresie analizy przeżycia i rokowania **pacjentów z analizowanej populacji z padaczką lekooporną w przebiegu stwardnienia guzowego**, przeprowadzono analizę na podstawie danych pochodzących z systemu opieki zdrowotnej w Polsce, zgodnie z ogólnie przyjętą metodyką sporządzania analiz przeżycia¹⁰ z wykorzystaniem powszechnie stosowanego w literaturze estymatora Kaplana-Meier. Analizę wykonano w środowisku oprogramowania R version 4.1.2 (2021-11-01) – „Bird Hippie”. Wykorzystano instalowany pakiet „survival” – stosowany w literaturze medycznej do analizy przeżycia. Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meier dołączano zakres przedziałów ufności.

¹⁰ Kaplan, E. L., and Paul Meier. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. Journal of the American Statistical Association 53, no. 282 (1958): 457–81.

<https://doi.org/10.2307/2281868>

Próbę ograniczono czasowo z uwagi na aktualność bazy zgonów będącej w dyspozycji Agencji na czas sporządzania niniejszej analizy do okresu od 1 stycznia 2013 roku do 31 grudnia 2020 roku. Łącznie **zidentyfikowano 814 pacjentów właściwych do analizy**.

Założenia metodyczne:

- wejście pacjenta do analizy

Za moment od którego liczony jest czas wejścia do analizy przyjęto sprawozdaną przez świadczeniodawcę minimalną datę realizacji recepty zawierającej co najmniej jedną z analizowanego pakietu substancję czynną:

zonisamidum, vigabatrinum, walproiniiany, rozumiane zbiorczo jako kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian magnezu, topiramatum, tiagabinum, stiripentolum, primidonum, pregabalinum, phenytoinum, phenterminum + topiramatum, phenobarbitalum, oxcarbazepinum, midazolamum, lorazepamum, levetiracetamum, lamotriginum, lacosamidum, kalii bromidum, imepitoinum, gabapentinum, fenfluraminum, ethosuximidum, eslicarbazepini acetate, clonazepamum, diazepamum, clobazamum, cenobamate, carbamazepinum, cannabidiolum, brivaracetamum.

Data realizacji recept jest sprawozdawana w bazie LEK.

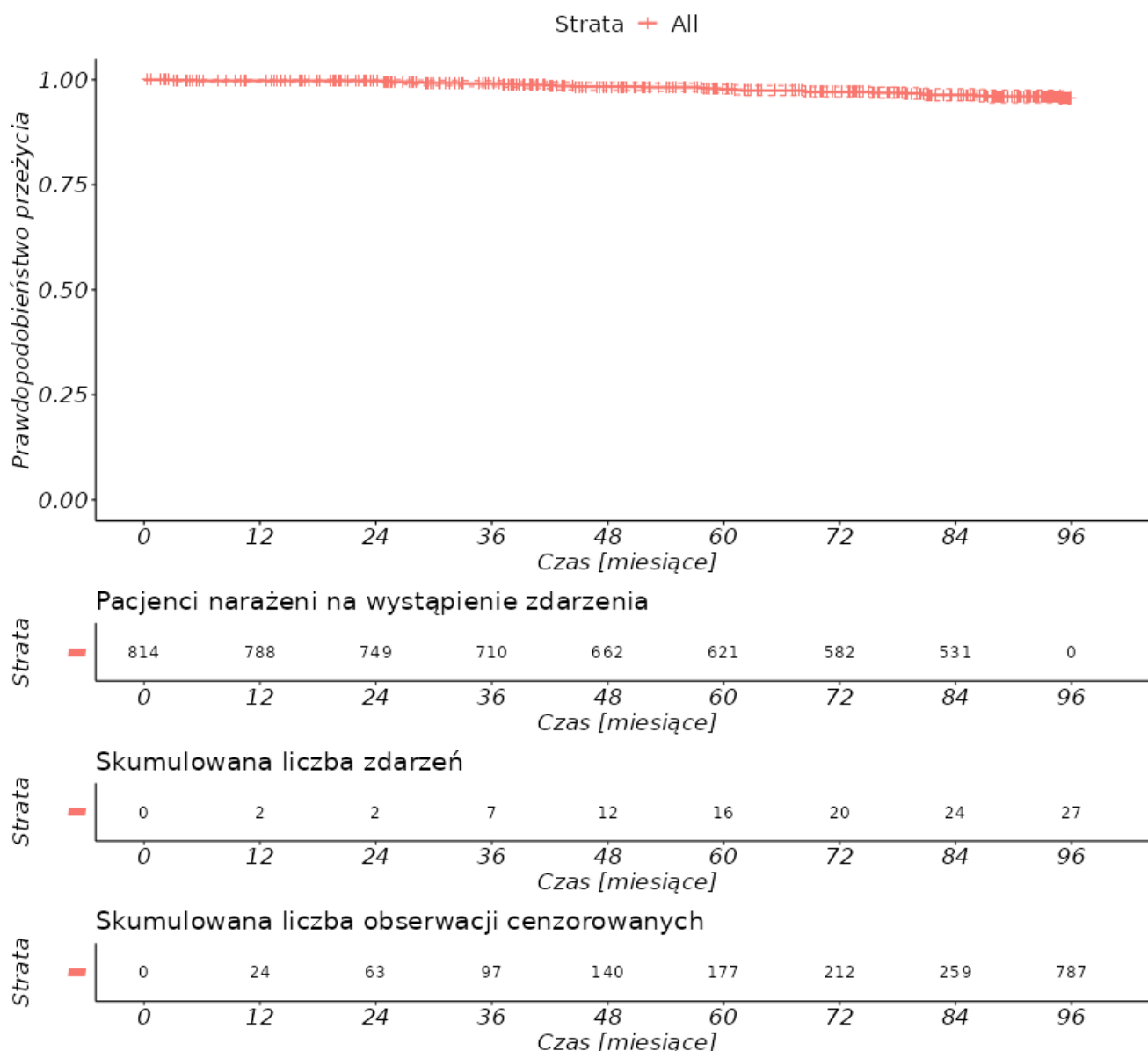
- cenzorowanie

Przyjęto, że z uwagi na dostępność bazy zgonów w momencie sporządzenia niniejszej analizy cenzorowaniu zostaną poddani wszyscy pacjenci, których minimalna data realizacji recept na AED miała miejsce przed dniem 31 grudnia 2020 roku. W sytuacji kiedy u pacjenta, który wszedł do analizy nie odnotowano zgonu do powyższej daty przypisywano cenzorowanie określone na ten dzień. Jest to jednoznaczne z utratą pacjenta z obserwacji w rozumieniu analizy przeżycia.

Data zgonu jest sprawozdawana w rejestrze PESEL.

Kluczowe ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- Analitycy pragną szczególnie zaznaczyć, że przeprowadzona analiza nie obejmowała dopasowania. Przedstawione wyniki należy interpretować wyłącznie jako zestawienie danych natomiast nie jako analizę właściwą do porównań. Ma to szczególne znaczenie ze względu na fakt, że wyszczególniona grupa pacjentów w rozumieniu klinicznym przedstawia odrębne grupy, w potencjalnie różnym stanie traktowane zbiorczo.
- Zidentyfikowano również ograniczenia związane z bazą danych wejściowych. W licznych analizach analitycy zidentyfikowali różnego rodzaju nieprawidłowości, które znajdują się w bazach Narodowego Funduszu Zdrowia. Mając na uwadze, że baza SWIAD, będąca punktem wyjścia w podejściu metodologicznym określenia populacji docelowej, powstała w celach sprawozdawczo-rozliczeniowych prowadzenie analiz związanych z analizą skuteczności praktycznej technologii medycznych wiąże się z koniecznością przyjęcia pewnych założeń oraz przyjęcia istoty ograniczeń wnioskowania na tej podstawie. Niemniej, należy podkreślić, że centralnie prowadzona baza płatnika publicznego jest źródłem danych najwyższej wiarygodności w kontekście populacyjnym.



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu stwardnienia guzowego

Wykazano, że u analizowanych 814 pacjentów wystąpiło 27 zdarzeń interpretowanych jako zgon. Średni czas obserwacji wyniósł 77,20 mies. SD: 27,29, zakres wartości zawarł się w przedziale między 0,36 a 95,93 mies. Mediana okresu obserwacji wyniosła 94,09 mies. IQR: 62,36 - 95,28 mies.

Tabela 10. Wyniki analizy przeżycia dla pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu stwardnienia guzowego włączonych do analizy przeżycia

PARAMETR	lekooporna padaczka w TCS
Mediana	niemożliwa do oszacowania >96 mies.
95% CI	niemożliwy do oszacowania LCI >96 mies.

3.3.4. Refundacja u pacjentów z lekooporną padaczką w TCS

Raportowane wartości w refundacji aptecznej są zbliżone do cen z obwieszczenia MZ, jednak z uwagi na refundację produktów spoza obwieszczenia jest to kwota sprawozdana przez aptekę. Analiza obciążenia została przeprowadzona w perspektywie płatnika publicznego, poprzez określenie łącznej kwoty refundacji u pacjentów (bez uwzględnienia dopłaty pacjentów).

Tabela 11. Refundacja stosowanych opcji terapeutycznych przez pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu stwardnienia guzowatego

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
szpit.	243	275	272	314	357	361	321	358	275
	966	1 125	1 243	1 209	1 923	3 697	2 330	2 809	1 259
	1 850 325,19	2 415 447,52	2 647 881,00	2 632 430,22	5 129 436,15	6 823 759,32	6 797 876,14	7 069 507,26	4 166 947,58
	7 614,51	8 783,45	9 734,86	8 383,54	14 368,17	18 902,38	21 177,18	19 747,23	15 152,54
AOS	443	475	492	490	490	489	440	497	395
	1 560	1 781	1 760	1 684	1 563	1 552	1 401	1 761	890
	101 130,34	115 594,67	119 492,04	120 979,09	126 385,81	131 470,85	112 350,68	186 512,41	98 065,02
	228,29	243,36	242,87	246,90	257,93	268,86	255,34	375,28	248,27
paliat.	3	3	4	6	6	7	5	5	4
	45	52	52	72	83	588	881	862	407
	81 225,00	83 130,00	87 802,50	130 483,03	167 874,82	184 507,87	129 950,56	135 406,53	64 584,27
	27 075,00	27 710,00	21 950,63	21 747,17	27 979,14	26 358,27	25 990,11	27 081,31	16 146,07
rec.	616	641	675	692	730	746	770	771	791
	17 239	18 794	19 511	20 622	21 999	22 453	24 298	23 325	24 229
	1 661 623,19	1 788 756,20	2 296 922,65	2 665 505,41	3 046 922,70	3 012 875,61	3 047 862,90	3 387 772,02	3 490 519,89
	2 697,44	2 790,57	3 402,85	3 851,89	4 173,87	4 038,71	3 958,26	4 394,00	4 412,79
AED	552	584	617	635	673	699	725	726	734
	11 556	12 651	13 167	13 906	14 749	15 209	16 546	16 322	16 571
	1 353 454,76	1 443 115,23	1 602 099,57	1 750 848,60	1 893 076,27	1 959 799,05	1 831 130,31	1 981 087,05	1 977 078,63
	2 451,91	2 471,09	2 596,60	2 757,24	2 812,89	2 803,72	2 525,70	2 728,77	2 693,57

w tabeli przedstawiono wartości dla każdej kategorii będące odpowiednio: liczbą pacjentów, sumą udzielonych świadczeń/zrealizowanych recept, sumą udzielonej refundacji, średnią kwotą refundacji na pacjenta

szpit. – koszty leczenia szpitalnego; **AOS** – wizyty w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej; **paliat.** – opieka paliatywna i hospicyjna; **rec.** – koszty refundacji aptecznej ogółem; **AED** – koszty refundacji leków przeciwpadaczkowych, rozumianych jako zonisamidum, vigabatrinum, walprooiniany, rozumiane jako kwas walproinowy, walprooinian sodu, walprooinian magnezu, topiramatum, tiagabinum, stiripentolium, primidonum, pregabalinum, phenytoinum, phenterminum + topiramatum, phenobarbitalum, oxcarbazepinum, midazolamum, lorazepamum, levetiracetamum, lamotriginum, lacosamidum, kalii bromidum, imepitoinum, gabapentinum, fenfluraminum, ethosuximidum, eslicarbazepini acetate, clonazepamum, diazepamum, clobazamum, cenobamate, carbamazepinum, cannabidiolum, brivaracetamum

Łączne obciążenie generowane przez **856 pacjentów** z populacji określonej jako pacjenci z lekooporną padaczką w przebiegu stwardnienia guzowatego w trakcie 9 lat obserwacji wyniosło:

- 45 750 404,12 zł ze średnią na pacjenta w kwocie 53 446,73 zł z tytułu refundacji świadczeń,
- 28 371 302,92 zł ze średnią na pacjenta w kwocie 33 144,05 zł z tytułu refundacji aptecznej.

W ostatnim w pełni sprawozdanym roku – 2021 – odnotowano, że największy udział w kosztach płatnika ponoszonych w tej populacji ma leczenie szpitalne. W ramach rodzaju świadczeń przeanalizowano jaki produkt kontraktowy był najbardziej kosztochłonnym. Wykazano, że **46 pacjentów** było w tym roku jednocześnie beneficjentami programu lekowego – **leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate** z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA). Program ten generował obciążenie około 4,5 mln zł, pozostała część była zasadniczo związana z kosztami hospitalizacji na oddziałach neurologii dziecięcej (1,6 mln), neurochirurgii (0,3 mln), pediatrii (0,2 mln) oraz nefrologii (0,2 mln).

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

Większość ekspertów, do których Agencja wystąpiła z prośbą o zajęcie stanowiska odmówiła podjęcia się sporządzenia ekspertyzy. W raporcie została przedstawiona jedyna otrzymana opinia. Ankietowana przez Agencję **Konsultant Wojewódzka dr Justyna Paprocka, prof. ŚUM** wskazała, że nie ma w Polsce funkcjonującego rejestru chorych ze stwardnieniem guzowatym. Częstość występowania TCS szacuje się na **1:6 000 - 1:10 000 żywych urodzeń**. Wskazano również, że u 60-90% wnioskowana technologia mogłaby być zastosowaną po objęciu refundacją.

Analitycy Agencji wskazują, że podana przez eksperta częstość występowania może być zawyżona. Dla przykładu w 2022 roku odnotowano 305,1 tys. żywych urodzeń, co przekładałoby się to na 31-51 nowych pacjentów, zestawienie nowoleczonych pacjentów wg danych NFZ przedstawiono poniżej. Patrząc na dane z ostatnich 5 lat **odnotowano średnią zapadalność na poziomie 1:14 000 żywych urodzeń**.

Tabela 12. Zapadalność – pacjenci z lekooporną padaczką określoną na podstawie danych NFZ wśród pacjentów z napadami padaczkowymi w przebiegu stwardnienia guzowatego

rok	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
nowi pacjenci dla grupy ≥ 2 AED	552	+47	+37	+37	+43	+34	+39	+25	+23	+19
żywych urodzeń [tys.]	-	375,2	369,3	382,3	402,0	388,2	375,0	355,3	331,5	375,2
zapadalność rzeczywista	-	1:7 982	1:9 981	1:10 332	1:9 348	1:11 417	1:9 615	1:14 212	1:14 413	1:19 747

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, <http://www.epilepsy.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND, <https://ptnd.pl/>);
- European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org/>);
- European Paediatric Neurology Society (EPNS, <https://www.epns.info/>);
- American Academy of Neurology (AAN, <https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.06.2023 r. W jego wyniku odnaleziono 3 dokumenty dotyczące leczenia napadów padaczkowych u pacjentów z TSC: polskie wytyczne Józwiak 2020, Międzynarodowych Grup ds. konsensusu leczenia TSC z 2021 roku (International TSC Consensus Group) oraz szkockie SIGN z 2021.

Dodatkowo przedstawiono polskie wytyczne dotyczące leczenia padaczki (Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2020 r. oraz Polskiego Towarzystwa Epileptycznego z 2019 r.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Józwiak 2020 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostycznego oraz leczenia i monitorowania pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekiem pierwszego wyboru jest wigabatryna. • W przypadku niepowodzenia terapii wigabatryną: kwas walproinowy, topiramata, lewetyracetam. • W przypadku napadów lekoopornych: ACTH (hormon adrenokortykotropowy, ang. adrenocorticotropic hormone). • U starszych dzieci dobrą skutecznością może cechować się dieta ketogenna. • Możliwe jest leczenie stymulatorem nerwu błędnego. • W przypadku odogniskowych napadów padaczkowych wskazane jest rozważenie wczesnej resekcji ogniska drgawkowego (guzka korowego). W przypadku zmian wieloogniskowych stosowanie chirurgicznych metod jest ograniczone, jednak w przypadku napadów lekoopornych metody chirurgiczne powinny być rozważane. • W przypadku napadów lekoopornych: skuteczne mogą być ewerolimus, kannabidiol. Stosowanie łączne ewerolimusu i kannabidiolu nie jest zalecane.
<p>International TSC Consensus Group, (Northrup 2021) (międzynarodowe)</p>	<p>Zalecenia postępowania u pacjentów z zdiagnozowanym TSC</p> <p>W przypadku napadów zgięciowych zalecaną terapią pierwszego rzutu jest wigabatryna. (kategoria 1)</p> <p>Hormon adrenokortykotropowy (ACTH), syntetyczny ACTH lub prednizolon można zastosować, jeśli leczenie pełną dawką wigabatryny przez 2 tygodnie nie koreluje z poprawą kliniczną i poprawą w zapisie EEG. (kategoria 1)</p> <p>W przypadku napadów innych niż napady zgięciowe, leki przeciwpadaczkowe stosowane w innych typach napadów w TSC powinny być zgodne z terapiami w analogicznych innych rodzajach padaczek.</p> <p>Ewerolimus i kannabidiol są zatwierdzone przez organy regulacyjne do leczenia napadów padaczkowych związanych z TSC. (kategoria 1)</p> <p>Nie istnieją porównawcze dane dotyczące skuteczności, pozwalające zalecać leki przeciwpadaczkowe, ewerolimus, kannabidiol lub terapie dietetyczne względem siebie w określonych podgrupach pacjentów.</p> <p>Lekarze powinni mieć świadomość, że zarówno ewerolimus, jak i kannabidiol mają istotne interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, w tym między sobą.</p> <p>Postępowanie dietetyczne, w tym dieta ketogeniczna lub dieta o niskim indeksie glikemicznym, mogą być skuteczną terapią nefarmakologiczną u pacjentów z TSC z nieuleczalną padaczką, w tym w leczeniu napadów zgięciowych w przypadku oporności na wigabatrynę i terapię hormonalną</p> <p>Leczenie operacyjne padaczki należy rozważyć u pacjentów z TSC z napadami opornymi na leczenie, zwłaszcza po niepowodzeniu stosowania trzech leków. Szczególną uwagę należy zwrócić na dzieci w młodszym wieku doświadczające regresji neurologicznej, a ocenę pod kątem operacji należy przeprowadzać w ośrodkach posiadających doświadczenie i wiedzę w zakresie TSC. (kategoria 2a)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Kategoria 1: w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolita zgoda, że interwencja jest właściwa; Kategoria 2a: w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje jednolita zgoda, że interwencja jest właściwa; Kategoria 2b: w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje zgoda, że interwencja jest właściwa; kategoria 3: w oparciu o dowody jakiegokolwiek jakości nie można osiągnąć konsensusu, czy interwencja jest właściwa</i></p>
SIGN 2021 (Szkocja)	<p>Farmakoterapia w przypadku stwardnienia guzowatego (TSC):</p> <p>Ewerolimus (1++) należy rozważyć jako leczenie wspomagające u dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z napadami opornymi na leczenie, gdy inne metody leczenia zawiodły. Dzieci, którym podawany jest ewerolimus należy ściśle monitorować pod kątem zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Wigabatrynę należy rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu w napadach zgięciowych u dzieci ze stwardnieniem guzowatym. Dzieci, którym przepisano wigabatrynę, powinny być ściśle monitorowane w przypadku zdarzeń niepożądanych</p>
PTN 2020 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w diagnostyce i leczeniu padaczki u dorosłych pacjentów.</p> <p>Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla TSC.</p> <ul style="list-style-type: none"> Napady uogólnione toniczno-kloniczne <p>Leki I linii: fenytoina, lamotrygina, lewetyracetam, topiramát, walproinian, karbamazepina^a, okskarbazepina^a</p> <p>Terapia opcjonalna: fenobarbital, klobazam, klonazepam, prymidon</p> <ul style="list-style-type: none"> Napady nieświadomości <p>Leki I linii: etosuksymid, lamotrygina, lewetyracetam, topiramát, walproinian</p> <p>Terapia opcjonalna: klonazepam, klobazam</p> <ul style="list-style-type: none"> Napady miokloniczne <p>Leki I linii: lewetyracetam*, walproinian, topiramát</p> <p>Terapia opcjonalna: klonazepam, klobazam, piracetam</p> <ul style="list-style-type: none"> Napady toniczne lub atoniczne: <p>Leki I linii: Lamotrygina, lewetyracetam, topiramát, walproinian</p> <p>Terapia opcjonalna: rufinamid**</p> <ul style="list-style-type: none"> Napady ogniskowe <p>Leki I linii: fenytoina, karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian, gabapentyna, topiramát, lakozamid, zonisamid**</p> <p>Terapia opcjonalna: brywaracetam^b, fenobarbital, klobazam, prymidon, pregabalina, tiagabina, wigabatryna^c</p> <p>Kolejność leków w poszczególnych grupach przedstawiono alfabetycznie, wyбір zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta. Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii opcjonalnej, przeważnie w politerapii. Politerapia powinna się opierać na stosowaniu maksymalnie trzech leków (możliwe są wyjątki w szczególnie ciężkich zespołach).</p> <p>Kannabidiol nie został wymieniony przez wytyczne.</p> <p>^a nie podawać w przypadku współistnienia napadów nieświadomości i mioklonicznych.</p> <p>^b Refundacja w terapii dodanej u chorych > 16. r.ż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu > 2 prób terapii dodanej, dodatkowo w terapii dodanej u chorych < 16 r.ż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu > 3 prób terapii dodanej.</p> <p>^c Konieczne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka; ryzyka.</p> <p>* W ChPL dopuszcza się stosowanie lewetyracetamu w terapii dodanej.</p> <p>** Leki, które nie są refundowane w Polsce w tym wskazaniu lub są dostępne tylko w ramach importu docelowego.</p>
PTE 2019 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w stanach padaczkowych u dorosłych pacjentów.</p> <p>Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla TSC.</p> <ul style="list-style-type: none"> Napady ogniskowe (napady z ogniskowym początkiem) <p>Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: karbamazepina, gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, okskarbazepina, walproiniany;</p> <p>Terapia dodana, leki II rzutu: karbamazepina, gabapentyna, lakozamid, lewetyracetam, lamotrygina, pregabalina, okskarbazepina, topiramát, walproiniany;</p> <p>Terapia dodana, leki III rzutu: brywaracetam, eslikarbazepina, fenobarbital, fenytoina, perampnel, rufinamid, tiagabina, wigabatryna, zonisamid.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe toniczno-kloniczne) <p>Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: lewetyracetam, lamotrygina, walproiniany, do rozważenia: karbamazepina i okskarbazepina;</p> <p>Terapia dodana, leki II rzutu: klobazam, lewetyracetam, lamotrygina, topiramát, walproiniany, zonisamid;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Napady miokloniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe miokloniczne) Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: walproiniany, do rozważenia: lewetyracetam, lamotrygina; Terapia dodana, leki II rzutu: lewetyracetam, lamotrygina, topiramata, walproiniany; Terapia dodana, leki III rzutu: klobazam, klonazepam, zonisamid, piracetam; w zespole Dravet do rozważenia kannabidiol i styrypentol. • Napady atoniczne i/lub toniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe atoniczne i/lub toniczne) Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: walproiniany; Terapia dodana, leki II rzutu: lamotrygina; do rozważenia topiramata; Terapia dodana, leki III rzutu: rufinamid; w zespole Lennox-Gastaut do rozważenia: kannabidiol. • Napady nieświadomości Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: walproiniany i etosuksymid; do rozważenia lamotrygina; Terapia dodana, leki II rzutu: ESM, lamotrygina, topiramata, walproiniany; Terapia dodana, leki III rzutu: klobazam, klonazepam, lewetyracetam, zonisamid. <p>Nie przedstawiono opisu poziomu dowodów naukowych.</p>

Odnalezione wytyczne w przypadku napadów zgięciowych w przebiegu TSC zalecają wigabatrynę. Hormon adrenokortykotropowy (ACTH), syntetyczny ACTH lub prednizolon można zastosować, jeśli leczenie wigabatryną nie koreluje z poprawą kliniczną. W przypadku napadów lekoopornych wytyczne wymieniają także ewerolimus oraz kannabidiol.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 11 ekspertów. Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano jedną odpowiedź. **Konsultant Wojewódzka dr Justyna Paprocka, prof. ŚUM** wskazała wśród technologii opcjonalnych następujące pozycje

- wigabatryna
aktualnie wykorzystywana u 90-100% pacjentów z populacji docelowej, której wykorzystanie po objęciu kannabidiolu refundacją może spaść do 60-70%, przy czym dotyczy to wyłącznie leczenia I rzutu w napadach zgięciowych;
- inhibitory szlaku mTOR ewerolimus, sirolimus
zatwierdzone do stosowania w leczeniu SEGA i naczyniomięśniakotłuszczakach – ewerolimus oraz w leczeniu limfangioleiomyomatozy, wskazuje się, że po objęciu refundacją wykorzystywane byłyby również u 60-70% pacjentów z populacji docelowej, wśród których 40-50% pacjentów z padaczką lekooporną osiąga 50% redukcję częstotliwości napadów;
- dieta ketogenna
do zastosowania u pacjentów z lekooporną padaczką w przebiegu TSC, stosowana u około połowy pacjentów, z których 47-92% ma 50% redukcję napadów padaczkowych po 6 miesiącach (Nabvari Nouri M et al., *Pediatr Neurol*, 2022);
- stymulator nerwu błędnego
do zastosowania u pacjentów z lekooporną padaczką w przebiegu TSC (brak kwalifikacji do leczenia operacyjnego) stosowany u około połowy pacjentów, uzupełniająco przytoczono zmienną odpowiedź 50-90% pacjentów z TSC na redukcję napadów padaczkowych o 50%;
- leczenie chirurgiczne
do zastosowania u pacjentów z lekooporną padaczką w przebiegu TSC, stosowany u 60% pacjentów, może być skuteczny u 2/3 pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu TSC.

Ekspert wskazuje, że w przypadku wigabatryny istnieje ryzyko wystąpienia zwężenia pola widzenia związanego z długotrwałym stosowaniem. Pomimo dostępnych opcji leczenia nadal na tym samym poziomie pozostaje ryzyko rozwoju padaczki lekoopornej, SUDEP, wsp. umieralności waha się pomiędzy 3-7%. Zastosowanie kannabidiolu z walproinianami zwiększa ryzyko odwracalnej hipertransaminazemii, a z klobazamem powoduje nadmierną senność, ustępującą po korekcie terapii przeciwpadaczkowej.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Tabela 14. Refundowane produkty lecznicze w analizowanym wskazaniu

Substancja czynna	Refundowane produkty	Wskazanie
Brivaracetamum	Briviact	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych
Carbamazepinum	Amizepin, Finlepsin, Finlepsin retard, Neurotop retard, Tegretol, Tegretol CR	Padaczka: napady częściowe złożone lub proste, napady uogólnione toniczno-kloniczne. Mieszane postaci napadów. Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia i ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL
Cenobamate	Ontozry	Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej.
Clonazepamum	Clonazepamum TZF	Padaczka
Diazepamum	Relsed	Padaczka i drgawki inne niż określone w ChPL
Ethosuximidum	Petinimid	Padaczka
Gabapentinum	Gabapentin Aurovitas, Gabapentin Teva, Neurontin	Padaczka oporna na leczenie oraz ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory
Lacosamidum	Lacosamide Accord, Lacosamide Glenmark, Lacosamide Lacosamide Teva, Trelema, Vimpat, Zilibra	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych, terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych
Lamotriginum	Epitrigine, Lamilept, Lamitrin S, Lamotrix, Symla	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa; stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy
Levetiracetamum	Cezarius, Keppra, Levebon, Levetiracetam Accord, Levetiracetam Aurovitas, Levetiracetam NeuroPharma, Normeg, Polkepral, Trund, Vetira	Padaczka i padaczka oporna na leczenie
Midazolamum	Buccolam	Przedłużone, ostre napady drgawkowe u pacjentów od 6 miesięcy do 18 lat
Oxcarbazepinum	Karbagen, Oxepilax, Trileptal	Padaczka i padaczka oporna na leczenie
Phenobarbitalum	Luminalum, Luminalum Unia	Padaczka
Phenytoinum	Phenytoinum WZF	Padaczka
Pregabalinum	Lyrica, Naxalgan, Preato, Pregabalin Sandoz	Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, neuropatia u dzieci do 18 roku życia
Stiripentolum	Diacomit	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem, złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt
Tiagabinum	Gabitril	Padaczka oporna na leczenie

Substancja czynna	Refundowane produkty	Wskazanie
Topiramatum	Epitoram, Etopro, Oritop, Topamax, Toramat	Padaczka oporna na leczenie, zespół Tourette'a
Valproate	Convulex, Depakine Chrono, Depakine Chronosphere, Absenor, Convival Chrono, ValproLEK	Padaczka, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy, choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
Vigabatrinum	Sabril	Padaczka oporna na leczenie, stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia, zespół Westa

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
dowolne standardowe postępowanie terapeutyczne	<p>Odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej jest kwestią indywidualną, co stanowiło uzasadnienie, aby jako alternatywną opcję terapeutyczną dla kannabidiolu we wskazaniu padaczka lekooporna przyjąć najlepsze leczenie wspomagające; ekspert wskazał, że nie istnieje jedna technologia alternatywna dla kannabidiolu, gdyż każda farmakoterapia może być zastąpiona przez kannabidiol.</p> <p>Kannabidiol jest terapią dodaną/wspomagającą.</p> <p>Nie istnieje jedna ani nawet kilka głównych, zalecanych ścieżek terapeutycznych w leczeniu wspomagającym (tj. w jednoczesnym skojarzonym stosowaniu dwóch lub więcej leków). Leczenie jest oparte na całej gamie dostępnych farmakoterapii.</p>	wybór prawidłowy

Wybór dokonany przez wnioskodawcę prawidłowy. Analitycy Agencji w rozdziale 3.3.3 *Stosowane opcje terapeutyczne* wskazali jakie technologie medyczne są dostępne i stosowane przez pacjentów. Przedstawiono również pogłówną analizę schematów terapeutycznych wskazującą na wysoką niejednorodność postępowania.

Zwrócono również uwagę na fakt, że część pacjentów z populacji docelowej może mieć leczone napady padaczkowe z wykorzystaniem ewerolimusu dostępnego w postaci doustnej w produkcie Votubia. Produkt leczniczy Votubia jest wskazany m.in. do stosowania jako leczenie wspomagające u pacjentów w wieku 2 lat i starszych z opornymi na leczenie częściowymi napadami padaczkowymi wtórnie uogólnionymi lub nie, w przebiegu TSC. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.89 pacjenci mogą przyjmować produkt w postaci roztworu, co oznaczałoby przy pewnym zakresie dawek, że u pacjentów z populacji docelowej ewerolimus poprzez silną inhibicję wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonka, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych jednocześnie działa przeciwpadaczkowo. Zidentyfikowano, że program B.89 działa od 2017 roku i do 2022 roku zakwalifikowano do leczenia łącznie 69 pacjentów, z których 57 (83%) na podstawie metodologii określonej przez analityków Agencji zostało określonych jako pacjenci z lekooporną padaczką w przebiegu stwardnienia guzowatego. W aktualnej ChPL Votubia podkreślono, że u pacjentów z napadami padaczkowymi otrzymujących równocześnie silne induktory CYP3A4 (np. leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy takie jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) na początku leczenia ewerolimusem konieczne jest zwiększenie dawki początkowej, aby uzyskać minimalne stężenie w zakresie od 5 do 15 ng/ml. Wskazano również kannabidiol jako umiarkowany inhibitor CYP3A4/PgP, który powodował 2,5-krotne zwiększenie AUC ewerolimusu.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci w wieku 2 lat lub starsi, z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego.	Niezgodna z kryteriami włączenia	Populacja prawidłowo zdefiniowana
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	Inna niż wymieniona	Program lekowy dołączony do wniosku refundacyjnego dopuszcza schemat dawkowania zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (lub z ChPL). Maksymalna dawka kannabidiolu w proponowanym programie lekowym to 25 mg/kg mc./dobę (zgodnie z ChPL)
Komparator	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC), czyli różne skojarzenia leków przeciwpadaczkowych, dobrane indywidualnie do typu zespołu padaczkowego, towarzyszących objawów i stanu klinicznego pacjenta	Inny niż wymienione	Wybór prawidłowy
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana liczby napadów padaczkowych związanych z TSC (pierwszorzędowy punkt końcowy); Zmiana liczby napadów padaczkowych ogółem; Liczba dni bez napadów padaczkowych; Całkowity brak napadów; Ocena jakości życia: jakość życia w skali QOLCE w przypadku pacjentów w wieku 2-18 lat oraz jakość życia w skali QOLIE-31-P w przypadku pacjentów w wieku ≥ 19 lat; Ocena w skali Physician Global Impression of Change; Ocena w skali Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/CGIC). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs); Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE); Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem; Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia; Zdarzenia prowadzące do stałego zmniejszenia dawki; 	Inne niż wymieniono	Punkty końcowe wybrane prawidłowo
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane; W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne; W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej 	Inne niż założono	Prawidłowe założenia

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w:

- MEDLINE (przez Ovid),
- EMBASE (przez Ovid),
- The Cochrane Library (przez Ovid).

Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych:

- <http://www.clinicaltrials.gov>;
- <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Jako datę wyszukiwania w bazach danych podano 21.09.2022 r., a w rejestrach badań klinicznych 26.09.2022 r.

Analizy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (przez PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 27 czerwca 2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteriów włączenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa kannabidiolu w skojarzeniu z terapią standardową w porównaniu z PLC z terapią standardową:

- GWPCARE6 (Thiele 2021, raport EMA, Wu 2022, clinicaltrials.gov), obejmujące pacjentów ze stwardnieniem guzowatym,

a także badanie GWPCARE6 OLE (Thiele 2022a, Wheless 2021, Thiele 2022b) będące przedłużoną fazą otwartą badania GWPCARE6.

Ponadto, wnioskodawca włączył 1 badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, dostępne w formie abstraktu konferencyjnego (Weinstock 2021) oraz 2 badania wtórne dotyczące wnioskowanej populacji (Lattanzi 2021 obejmujący wyłącznie dane z badania GWPCARE6 oraz Stockings 2018 w którym w odniesieniu do analizowanego wskazania przedstawiono dane z jednego badania obserwacyjnego obejmującego 18 pacjentów z TCS).

Szczegółowy opis przeglądów systematycznych znajduje się w rozdziale 13 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>GWPCARE6 NCT02544763 <i>Zródło</i> <i>finansowania:</i> Jazz Pharmaceuticals</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 44 ośrodki w 6 krajach Ameryki Północnej, Europy i Australii, w tym 6 ośrodków w Polsce</p> <p>Randomizacja: 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). Czynnikiem stratyfikacyjnym był wiek pacjentów (1-6 lat, 7-11 lat, 12-17 lat, 18-65 lat).</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Interwencje: Kannabidiol 25 mg/ kg/ dobę +SoC Kannabidiol 50 mg/ kg/ dobę + SoC Placebo + SoC</p> <p>Okres leczenia: Faza dostosowania dawki: 4 tyg., faza leczenia: 12 tyg.</p> <p>Liczba pacjentów: CBD 25 + SoC: N=75 PLC + SoC: N=76</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni i kobiety w wieku 1-65 lat; Zgoda pacjenta i/lub rodzica/przedstawiciela ustawowego na udział w badaniu; Zdolność i gotowość (w opinii badacza) pacjentów i ich opiekunów do przestrzegania wszystkich wymogów badania (w tym dokładnego wypełniania dzienniczka oraz systemu IVRS); Dobrze udokumentowana historia kliniczna padaczki, która nie była w pełni kontrolowana przez obecne leki przeciwpadaczkowe; Kliniczna diagnoza zespołu stwardnienia guzowatego (TSC) zgodnie z kryteriami ustalonymi podczas Międzynarodowej Konferencji Konsensusu TSC w 2012 r.; Pacjenci stosujący ≥ 1 leki przeciwpadaczkowe w dawce stabilnej przez co najmniej 4 tygodnie przed skринingiem; Stosowane leki lub interwencje w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i wszelkie urządzenia neurostymulacyjne stosowane w padaczce) musiały być ustabilizowane przez 1 miesiąc przed skринingiem, a pacjent był skłonny utrzymać ustabilizowany schemat leczenia przez cały czas trwania badania; Pacjent był skłonny utrzymać na ustabilizowanym poziomie wszelkie czynniki, które mogą wpływać na napady padaczkowe (takie jak poziom spożycia a 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 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC <p>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).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> $\geq 50\%$ 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 ≥ 19 lat; Ocena w skali Physician Global Impression of Change (PGIC); Ocena w skali Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/CGIC)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>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;</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci/opiekunowie musieli wykonać co najmniej 90% połączeń IVRS w ciągu pierwszych 28 dni okresu wyjściowego (minimum 25 wykonanych połączeń). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKL str. 63 	
<p>GWPCARE6 OLE NCT02544750 <i><u>Źródło finansowania:</u></i> Jazz Pharmaceuticals</p>	<p>Typ: badanie fazy przedłużonej, prowadzone metodą otwartą (faza przedłużona badania GWPCARE6)</p> <p>Randomizacja: brak</p> <p>Zaślepienie: brak (jedynie okres przejściowy był zaślepiony)</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Okres przejściowy: <p>Po zakończeniu leczenia w randomizowanej fazie, pacjenci rozpoczęli 2-tygodniowy zaślepiony okres przejściowy, podczas którego dawka kannabidiolu stosowana w fazie randomizowanej została zmniejszona do zera.</p> <ul style="list-style-type: none"> Po okresie przejściowym: <p>Dobową dawkę CBD ustalano indywidualnie do potrzeb poszczególnych pacjentów. Pierwotna docelowa dawka dobową CBD wynosiła 25 mg/kg/dobę, mogła być zwiększona do maksymalnie 50 mg/kg/dobę. Dobraną dla pacjenta dawkę starano się utrzymać przez cały okres badania, jednakże dawka ta mogła być zwiększana (do dawki maksymalnej 50 mg/kg/dobę), jeśli wymagana była lepsza kontrola napadów padaczkowych lub zmniejszana jeśli pacjent doświadczał nietolerancji, aż do uzyskania dawki optymalnej dla pacjenta.</p> <p>CBD przyjmowano dwa razy dziennie w równo podzielonych dawkach.</p> <p>Okres leczenia:</p> <p>Do 1 roku (w Stanach Zjednoczonych i w Polsce pacjenci mogli przyjmować lek dłużej).</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <p>N=199</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie padaczki lekoopornej oraz zespołu stwardnienia guzowatego (TSC); Pacjenci w wieku 1-65 lat; 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; Przyjmowanie co najmniej jednego leku AED na początku randomizowanej kontrolowanej fazy; Pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKL str. 68 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Redukcja liczby napadów związanych z zespołem TSC w ciągu 28 dni; Redukcja liczby napadów ogółem w ciągu 28 dni; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane ogółem; Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane; Zgony; Poszczególne zdarzenia niepożądane. <p>Wszystkie zmiany oceniano w stosunku do wartości wyjściowej przed randomizacją zaślepionej fazy badania.</p>

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej włączonego badania pierwotnego zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane, dodatkowo określono podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji – włączone badanie pierwotne oznaczono jako podtyp IIA. Oceny wiarygodności i jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych dokonano w oparciu o skalę AMSTAR2. Oceny dokonało dwóch, niezależnie pracujących analityków.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników
GWPCARE6	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- 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 PLC+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 wynosił 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, [redacted], a także dane z praktyki klinicznej. 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 (zespół Lennox-Gastaut) oraz GWPCARE2 (zespół Dravet), w których wykazano skuteczność u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę.

Uwagi analityków Agencji

Do badania GWPCARE6 włączano pacjentów z dobrze udokumentowaną kliniczną historią padaczki, która nie była wystarczająco kontrolowana przez dotychczas stosowane leczenie przeciwpadaczkowe rozumiane jako stosowanie jednego lub więcej leku przeciwpadaczkowego w ustabilizowanej dawce przez okres co najmniej 4 tygodni przed włączeniem do badania. Tymczasem mediana liczby wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych obejmowały wartości zerowe, co oznacza, że część pacjentów nie stosowała wcześniej żadnych leków przeciwpadaczkowych. Ponadto, kannabidiol powinien być stosowany jako terapia uzupełniająca standardowe leczenie przeciwpadaczkowe, a u jednego pacjenta z grupy CBD 25 mg + SoC kannabidiol był jedynym podawanym lekiem przeciwpadaczkowym.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Uwagi analityków Agencji

Wnioskowanie na temat skuteczności kannabidiolu jest ograniczone z uwagi na fakt, iż w momencie rozpoczęcia leczenia kannabidolem w badaniu GWPCARE6 u pacjentów zmieniono dotychczas stosowany schemat leczenia (mediana leków stosowanych przed włączeniem do badania wyniosła 4, mediana leków stosowanych wraz z kannabidolem wyniosła 3, zaś mediana leków stosowanych przed lub w trakcie terapii kannabidolem wyniosła 7, co oznacza, że terapia standardowa została zmieniona po włączeniu kannabidiolu). Zdaniem autorów publikacji efekt placebo był wyższy niż się spodziewano, wydaje się, że mógł on wynikać z wyżej omówionych okoliczności.

Ponadto, należy zwrócić uwagę, że mediana wieku pacjentów w badaniu GWPCARE6 wyniosła około 11 lat, tymczasem dane NFZ wskazują, że mediana wieku polskich pacjentów z lekooporną padaczką w przebiegu TSC wyniosła 18 lat (zakres: 0-77 lat).

Istnieje rozbieżność między definicją padaczki lekoopornej. W badaniu przyjęto, że jest to niepowodzenie leczenia już jedną substancją. Propozycja programu lekowego definiuje padaczkę lekooporną jako niepowodzenie stosowania co najmniej dwóch substancji w monoterapii lub leczeniu skojarzonym.

Wnioskodawca w analizie klinicznej dla punktów końcowych dychotomicznych odnoszących się do skuteczności klinicznej jak i bezpieczeństwa przedstawił wyniki porównania z komparatorem jako iloraz szans (OR). Z uwagi na to, że iloraz szans jest miarą względną, dobrze byłoby przedstawić dodatkowo wyniki w formie porównania bezwzględnego (np. jako różnicę ryzyk, RD), aby w pełni pokazać wielkość efektu.

Aktualnie brak odpowiedniej jakości danych klinicznych pozwalających na ocenę równoważności terapeutycznej zakresu dawek kannabidiolu między 10 a 25 mg/kg m.c./dobę.

Wnioskodawca w AKL przedstawił wykres, dotyczący braku różnic w skuteczności ze względu na dawkę, ze wskazaniem, że pochodzi on

Jeżeli informacje z wykresu pochodzą z danych nieopublikowanych, nie zostały one udostępnione Agencji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej kannabidiolu (CBD) dodanego do standardowej terapii (SoC) w porównaniu z placebo (PLC) dodanym do terapii standardowej (SoC) w oparciu o jedno randomizowane badanie kliniczne GWPCARE6. Wyniki zaprezentowano na podstawie pełnotekstowej publikacji Thiele 2021, dokumentów rejestracyjnych oraz nieopublikowanych danych wnioskodawcy.

Ponadto, wnioskodawca przedstawił dane dotyczące długookresowej skuteczności kannabidiolu pochodzące z jednoramiennego badania GWPCARE6 OLE, stanowiącego fazę przedłużoną badania GWPCARE6. Wyniki zaprezentowano w oparciu o publikację pełnotekstową Thiele 2022a oraz dwa abstrakty konferencyjne (Thiele 2022b, Wheless 2022).

Charakterystyka populacji

Do badania GWPCARE6 włączono pacjentów w wieku 1-65 lat, mediana wieku w grupie CBD25 + SoC wyniosła 11,6 lat, zaś w grupie PLC + SoC 10,9 lat. Liczba leków stosowanych przed włączeniem do badania wyniosła 4 (mediana) w obu grupach, zaś liczba leków stosowanych wcześniej i równoległe z kannabidiolem wyniosła 7 (mediana). Jednocześnie terapię klobazamem stosowało 17 (23%) pacjentów z grupy kannabidiolu oraz 25 (33%) pacjentów z grupy placebo. Okres leczenia wyniósł 16 tygodni (4 tygodnie obejmowała faza dostosowywania dawki, a kolejne 12 tygodni faza podtrzymująca). 74 (99%) spośród 75 pacjentów uzyskało dawkę docelową kannabidiolu (25 mg/kg/dobę). Średnia dawka kannabidiolu pod koniec leczenia wyniosła 23 mg/kg/dobę (SD=4), zaś średnia dawka modalna wyniosła 24 mg/kg/dobę (SD=3).

W badaniu GWPCARE6 OLE mediana wieku pacjentów wyniosła 11,0 lat. 3 spośród 156 włączonych pacjentów (2%) stanowiły dzieci poniżej 2 roku życia, zaś 36 spośród 156 pacjentów (23%) – osoby dorosłe. Pozostali pacjenci (75%) byli w wieku 2-17 lat. Klobazam jednocześnie z kannabidiolem stosowało 50 (32%) pacjentów.

Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w liczbie napadów padaczkowych związanych z TSC u pacjentów stosujących kannabidiol w skojarzeniu z SoC w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo w skojarzeniu z SoC. W analizie podstawowej wykorzystano negatywną analizę regresji dwumianowej, w analizach wrażliwości przyjęto inne metody statystyczne. Zarówno wyniki analizy podstawowej, jak i wyniki analiz wrażliwości wskazują, iż kannabidiol w dawce 25 mg/kg/dobę dodany do terapii standardowej IS lepiej niż placebo w skojarzeniu z terapią standardową zmniejszało liczbę napadów padaczkowych związanych z TSC.

Tabela 19. Wyniki GWPCARE6 w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, okres obserwacji: 16 tyg.

	CBD25+SoC, N=75	PLC+SoC, N=76	CBD+SoC vs PLC+SoC
Analiza podstawowa	48,6% (95% CI: 40,4%; 55,8%)	26,5% (95% CI: 14,9%; 36,5%)	-30,1% (95% CI: 13,9%; 43,3%) p <0,001
Wyniki analizy wrażliwości			
Test Wilcozona (kolejności par)	43,4% (IQR: 13,6%; 67,8%)	20,1% (3,1%; 47,1%)	p = 0,004
Średnia geometryczna redukcji procentowej	48,3% (95% CI: 32,9%; 60,1%)	23,9% (95% CI: 1,3%; 41,3%)	p = 0,002
Logarytmiczna analiza kowariancji	35,6% (95% CI: 26,1%; 45,0%)	20,4% (95% CI: 11,1%; 29,8%)	p = 0,03
Pacjenci, którzy wycofali się z badania lub przyjmowali dawkę modalną kannabidiolu niższą niż zakładał projekt badania	47,9% (95% CI: 39,0%; 55,6%)	27,0% (95% CI: 15,9%; 36,6%)	-

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych ciągłych. Kannabidiol w dawce 25 mg/kg/dobę dodany do standardowej terapii okazał się IS lepszy niż placebo w skojarzeniu z terapią standardową w zakresie procentowej redukcji względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem oraz w zakresie średniej zmiany względem wartości wyjściowych liczby dni bez napadów padaczkowych/ 28 dni.

Tabela 20. Wyniki GWPCARE6 w zakresie drugorzędowych punktów końcowych ciągłych, okres obserwacji: 16 tyg.

Punkt końcowy	CBD25+SoC, N=75	PLC+SoC N=76	CBD+SoC vs PLC+SoC
Procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem [%] (ang. total seizures)	48,1 (95%CI 39,8; 55,3)	26,9 (95%CI 15,4; 36,8)	29,1 (95% CI 12,7; 42,4) p=0,001
Liczba dni bez napadów padaczkowych/ 28 dni („dni wolne od napadów”), średnia zmiana względem wartości wyjściowych	6,23 (95%CI 4,84; 7,62)	3,41 (95%CI 2,04; 4,79)	2,82 (95% CI 0,87; 4,77) *

* data on file

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie skuteczności klinicznej dla danych dychotomicznych. Kannabidiol w dawce 25 mg/kg/dobę dodany do standardowej terapii okazał się IS lepszy niż placebo w skojarzeniu z terapią standardową w zakresie $\geq 75\%$ zmniejszenia częstości napadów padaczkowych związanych z TSC, części punktów ocenianych w skali PGIC (duża poprawa, brak zmian) i części punktów końcowych ocenianych w skali S/CGIC (poprawa ogółem, bardzo duża poprawa, brak zmian). Dla pozostałych punktów końcowych terapia ocenianą interwencją była porównywalna z terapią komparatorem. Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca przedstawił wyniki wyłącznie jako iloraz szans (OR), analitycy Agencji dokonali obliczeń dla różnicy ryzyk (RD) dla pełnego pokazania wielkości efektu.

Tabela 21. Wyniki badania GWPCARE6 w zakresie punktów końcowych dychotomicznych, okres obserwacji: 16 tyg.

Punkt końcowy	CBD25+SoC, N=75	PLC+SoC, N=76	CBD+SoC vs PLC+SoC		
	n (%)	n (%)	OR (95%CI); p	RD (95%CI) ; p	
$\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC	12 (16)	0	30,12 (1,75; 518,71) p=0,019	0,16 (0,07; 0,25) p<0,001	
$\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC	27 (36)	17 (22,4)	1,95 (0,95; 4) p=0,067	0,14 (-0,01; 0,28) p=0,063	
$\geq 25\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC	43 (57)	33 (43)	1,75 (0,92; 3,33) p=0,088	0,14 (-0,02; 0,3) P=0,084	
Całkowity brak napadów (ang. total seizure freedom)	1 (1)*	0 (0)*	3,08 (0,12; 76,83) p=0,493	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,469	
Ocena w skali Physician Global Impression of Change (PGIC)	Bardzo duża poprawa	6 (8) N=72	1 (1)	6,82 (0,80; 58,11) 0,079	0,07 (0; 0,14) p=0,046
	Duża poprawa	19 (26) N=72	9 (12)	2,67 (1,12; 6,38) p=0,027	0,15 (0,02; 0,27) p=0,023
	Niewielka poprawa	18 (25) N=72	17 (22)	1,16 (0,54; 2,47) p=0,707	0,03 (-0,11; 0,16) p=0,707
	Brak zmian	24 (33) N=72	45 (59)	0,34 (0,18; 0,67) p=0,002	-0,26 (-0,41; -0,1) p=0,001
	Niewielkie pogorszenie	3 (4) N=72	4 (5)	0,78 (0,17; 3,62) p=0,754	-0,01 (-0,08; 0,06) p=0,753
	Duże pogorszenie	2 (3) N=72	0	5,43 (0,26; 114,97) p=0,278	0,03 (-0,02; 0,07) p=0,231
	Bardzo duże pogorszenie	0 N=72	0	Brak różnic (brak zdarzeń w obu grupach)	

Punkt końcowy		CBD25+SoC, N=75	PLC+SoC, N=76	CBD+SoC vs PLC+SoC	
		n (%)	n (%)	OR (95%CI); p	RD (95%CI) ; p
Ocena w skali Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/CGIC)	Poprawa ogółem	48 (69)	30 (39)	2,73 (1,41; 5,27) p=0,003	0,25 (0,09; 0,4) p=0,002
	Bardzo duża poprawa	11 (14)	3 (4)	4,18 (1,12; 15,66) p=0,034	0,11 (0,02; 0,2) p=0,021
	Duża poprawa	14 (19)	10 (13)	1,51 (0,63; 3,66) p=0,357 ns	0,06 (-0,06; 0,17) p=0,354
	Niewielka poprawa	27 (36)	17 (22)	1,95 (0,95; 4) p=0,067	0,14 (-0,01; 0,28) p=0,063
	Brak zmian	15 (20)	42 (55)	0,2 (0,1; 0,42) p<0,001	-0,35 (-0,5; -0,21) p<0,001
	Niewielkie pogorszenie	4 (6)	3 (4)	1,37 (0,3; 6,34) p=0,687	0,01 (-0,05; 0,08) p=0,686
	Duże pogorszenie	3 (4)	1 (1)	3,13 (0,32; 30,74) p=0,329	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,304
	Bardzo duże pogorszenie	1 (1)	0 (0)	3,08 (0,12; 76,83) p=0,493	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,469

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia u pacjentów biorących udział w badaniu GWPCARE6. Zarówno w skali QOLCE¹¹, odnoszącej się do pacjentów w wieku 2-18 lat, jak i w skali QOLIE-31-P¹², odnoszącej się do pacjentów w wieku ≥19 lat różnice pomiędzy terapią kannabidiolem w dawce 25 mg/kg/dobę dodanym do terapii standardowej a placebo w skojarzeniu z terapią standardową nie były istotne statystycznie.

Tabela 22. Wyniki badania GWPCARE6 w zakresie jakości życia, okres obserwacji: 16 tyg.

	Jakość życia w skali QOLCE		Jakość życia w skali QOLIE-31-P	
	CBD25+SoC; N=35	PLC+SoC; N=38	CBD25+SoC; N=10	PLC+SoC; N=10
Zmiana w stosunku do wartości początkowych [średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)]	2,9 (-1,3; 7,0)	2,4 (-1,6; 6,4)	-1,2 (-10,8; 8,5)	1,7 (-7,6; 11,1)
CBD+SoC vs PLC+SoC (95% CI)	0,5 (-4,7; 5,6)		2,9 (-16,8; 10,9)	

¹¹ QOLCE to kwestionariusz zgłaszany przez opiekunów, który ocenia jakość życia związaną ze zdrowiem dzieci w wieku od 2 do 18 lat. Zawiera 76 pozycji z 16 podskalami obejmującymi 7 domen funkcji życiowych: aktywność fizyczna, aktywność społeczna, funkcje poznawcze, dobre samopoczucie emocjonalne, zachowanie, ogólny stan zdrowia i ogólną jakość życia. Wszystkie pozycje w kwestionariuszu są oceniane w 5- lub 6-stopniowej skali kategoriowej. Na podstawie odpowiedzi na pozycje w każdej domenie wyprowadzane są wyniki dla 16 podskal.

¹² QOLIE-31-P jest badaniem jakości życia związanej ze zdrowiem osób dorosłych z padaczką. Składa się z 38 pytań dotyczących zdrowia i codziennych czynności, a także zawiera pytania mające na celu ocenę stopnia niepokoju pacjenta związanego z problemami i zmartwieniami związanymi z padaczką. QOLIE-31-P będzie podawany pacjentom w wieku 19 lat lub starszym. Jeżeli pacjent nie jest w stanie samodzielnie wypełnić kwestionariusza QOLIE-31-P, dopuszczalna jest pomoc opiekuna. Kwestionariusz składa się z następujących 7 podskal: energia, nastrój, codzienne czynności, funkcje poznawcze, działanie leków, lęk przed napadami padaczkowymi i ogólna jakość życia. Każda podskala składa się z pewnej liczby pytań oprócz pozycji „cierpienia”. Surowy wynik dla każdego pytania i pozycja „dystres” są konwertowane na wynik 0-100 zgodnie z punktacją manualną (wyższe wyniki oznaczają lepsze samopoczucie). Przeliczone wyniki dla każdego pytania w podskali są następnie wykorzystywane do obliczenia ostatecznego ważonego wyniku podskali (wyższe wyniki odzwierciedlają lepszą jakość życia, niższe, gorszą jakość życia)

Skuteczność długoterminowa (GWPCARE6 OLE)

- Okres obserwacji: 48 tyg. (Thiele 2022a)

W publikacji pełnotekstowej Thiele 2022a podano, że mediana całkowitego okresu leczenia w badaniu wyniosła 267 dni (zakres: 18-910 dni), liczba pacjento-lat poddanych leczeniu wyniosła 152,9, a średnia modalna dawka kannabidiolu wyniosła 27 mg/kg/dobę (SD=7,3). Średnia modalna dawka w tygodniach 1-12 wyniosła 26 mg/kg/dobę (SD=6,1), a w kolejnych tygodniach (13-48 tydzień leczenia) 28 mg/kg/dobę (SD=7,7-8,8). Spośród całkowitej liczby pacjentów biorących udział w badaniu (N=199) 156 pacjentów (78%) otrzymało dawkę modalną kannabidiolu ≤ 25 mg/kg/dobę, ze średnią wynoszącą 24 mg/kg/dobę (SD=3,3), a 43% pacjentów (22%) otrzymało dawkę modalną > 25 mg/kg/dobę, ze średnią wynoszącą 38 mg/kg/dobę (SD=7,4).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane u pacjentów leczonych dawką modalną kannabidiolu ≤ 25 mg/kg/dobę w kolejnych 12-tygodniowych okresach leczenia. Skuteczność kliniczna mierzona jako redukcja liczby napadów padaczkowych związanych z TSC i redukcja liczby napadów ogółem utrzymywała się w całym okresie obserwacji (48 tyg.).

Tabela 23. Wyniki GWPCARE6 OLE u pacjentów otrzymujących dawkę modalną kannabidiolu ≤ 25 mg/kg/dobę w poszczególnych 12-tygodniowych okresach leczenia, okres obserwacji: 48 tyg., źródło: Thiele 2022a

Punkt końcowy mediana (Q1; Q3)	okres lecz.: 1-12 tyg. N=156	okres lecz.: 13-24 tyg. N=119	okres lecz.: 25-36 tyg. N=89	okres lecz.: 37-48 tyg. N=74
Redukcja liczby napadów padaczkowych związanych z TSC w przeliczeniu na 28 dni [%]	56 (14; 83)	52 (4; 87)	68 (22; 91)	73 (30; 95)
Redukcja liczby napadów padaczkowych ogółem w przeliczeniu na 28 dni [%]	53 (12; 81)	53 (3; 85)	64 (19; 89)	70 (29; 87)

- Okres obserwacji: 156 tyg. (Thiele 2022b)

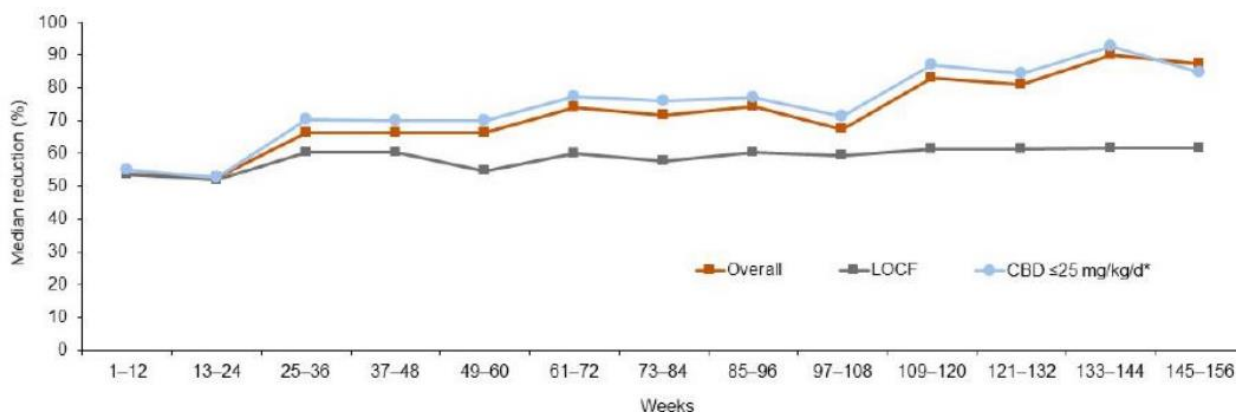
Autorzy posteru konferencyjnego Thiele 2022b, opisującego 3-letni okres obserwacji w badaniu GWPCARE6 OLE podają, że mediana całkowitego okresu leczenia w badaniu GWPCARE6 OLE wyniosła 631 dni (zakres: 18-1462 dni), średnia modalna dawka kannabidiolu wyniosła 28 mg/kg/dobę, a 140 pacjentów (70%) było leczonych dawką ≤ 25 mg/kg/dobę.

Wyniki dotyczące zmniejszenia częstości napadów z okresu obserwacji wynoszącego 156 tygodni oraz jakości życia z okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg. i 104 tyg. wskazują, że efekt terapii kannabidiolem w dawce ≤ 25 mg/kg/dobę dodanym do terapii standardowej utrzymywał się w czasie.

Tabela 24. Wyniki GWPCARE6 OLE u pacjentów otrzymujących dawkę modalną kannabidiolu ≤ 25 mg/kg/dobę w poszczególnych 12-tygodniowych okresach leczenia, okres obserwacji: 156 tyg., źródło: Thiele 2022b

Punkt końcowy	mediana lub n(%)
redukcja napadów padaczkowych [%]	53-90%
$\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC, okres obs.: 156 tyg.	52-78%
$\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC, okres obs.: 156 tyg.	29-69%
100% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC, okres obs.: 156 tyg.	6-31%
Poprawa jakości życia pacjentów/opiekunów mierzona w skali S/CGIC w 52 tyg., N=118	105 (89%)
Poprawa jakości życia pacjentów/opiekunów mierzona w skali S/CGIC w 104 tyg., N=73	68 (93%)

Na wykresie poniżej przedstawiono medianę zmniejszenia częstości napadów padaczkowych związanych z TSC do 156 tygodnia leczenia w poszczególnych 12-tygodniowych okresach czasu w GWPCARE6 OLE.



Overall, n	199	184	166	156	144	109	103	98	83	73	69	58	45
LOCF, n	199	199	199	199	199	198	198	199	199	198	199	199	199
≤25 mg/kg/d,* n	140	126	111	104	99	77	73	70	58	51	48	40	30

*Dose category based on a patient's modal dose. LOCF, last observation carried forward.

Rysunek 3. Medianę zmniejszenia częstości napadów padaczkowych związanych z TSC w poszczególnych 12-tygodniowych okresach czasu w badaniu GWPCARE6 OLE, okres obserwacji: 156 tyg., źródło: Thiele 2022b

Równoważność dawek kannabidiolu w zakresie skuteczności klinicznej

Wnioskodawca w swojej analizie klinicznej wskazał, że [redacted]

Wnioskodawca przedstawił poniższy wykres, ze wskazaniem, [redacted].
 Analitycy Agencji nie odnaleźli omawianego wykresu [redacted].

[redacted]. Dodatkowo nie jest jasne jak duża grupa pacjentów stosowała kannabidiol w dawkach ≤25 mg/kg/dobę (wielkość próby ma wpływ na wykazanie IS różnic), w jakim okresie czasu.

Rysunek 4. Wykres przekazany przez wnioskodawcę dotyczący równoważności dawek kannabidiolu

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że w badaniu GWPCARE6 OLE optymalne dawki kannabidiolu dostosowywano do indywidualnych potrzeb pacjentów w zależności od uzyskiwanej skuteczności oraz akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Średnia modalna dawka kannabidiolu wyniosła 28 mg/kg/dobę, ponadto 30% pacjentów wymagało dawki wyższej niż maksymalna dawka zarejestrowana (25 mg/kg/dobę). Protokół badania GWPCARE6 OLE zakładał zmniejszenie dawki wyłącznie w przypadku wystąpienia u pacjenta nietolerancji. Żaden z punktów końcowych w badaniu GWPCARE6 OLE (ani w randomizowanym badaniu GWPCARE6) nie odnosił się do równoważności dawek kannabidiolu.

Wnioskowanie na temat równoważności dawek kannabidiolu obarczone jest dużą niepewnością.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu GWPCARE6 dla porównania kannabidiolu w dawce 25 mg/kg/dobę dodanego do standardowej z placebo dodanym do terapii standardowej dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tyg. Dodanie kannabidiolu do standardowej terapii powodowało IS częściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TE-SAEs) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TE-AEs), ponadto IS różnice odnotowano wyłącznie w zakresie parametru RD dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (częściej występowały u pacjentów otrzymujących kannabidiol). Szczegóły w tabeli poniżej.

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca przedstawił wyniki wyłącznie jako iloraz szans (OR), analitycy Agencji dokonali obliczeń dla różnicy ryzyk (RD) dla pełnego pokazania wielkości efektu.

Tabela 25. Wyniki badania GWPCARE6 w zakresie bezpieczeństwa, okres obserwacji: 16 tyg.

Punkt końcowy	CBD25+SoC N=75	PLC+SoC N=76	CBD+SoC vs PLC+SoC	
	n (%)	n (%)	OR (95%CI) p	RD (95% CI) p
Zgon	0	0	Brak różnic (brak zdarzeń)	
AEs ogółem	70 (93)	72 (95)	0,78 (0,2; 3,02) p=0,716	-0,01 (-0,09; 0,06) p=0,716
SAEs	16 (21)	2 (3)	10,03 (2,22; 45,39) p=0,003	0,19 (0,09; 0,29) p<0,001
AEs prowadzące do przerwania leczenia	8 (11)	2 (3)	4,42 (0,91; 21,54) p=0,066	0,08 (0; 0,16) p=0,045
AEs prowadzące do trwałego zmniejszenia dawki	9 (12)	4 (5)	2,45 (0,72; 8,35) p=0,151	0,07 (-0,02; 0,16) p=0,138
TE-AEs	52 (69,3)	40 (52,6)	2,03 (1,05; 3,96) p=0,037	0,17 (0,01; 0,32) p=0,033
TE-SAEs	8 (10,7)	0	19,27 (1,09; 340,11) p=0,043	0,11 (0,03; 0,18) p=0,004

Dodanie kannabidiolu w dawce 25 mg/ kg/ dobę do terapii standardowej w porównaniu do placebo z terapią standardową spowodowało, że IS częściej wystąpiło zwiększenie poziomów AIAT, AspAT, GGT ogółem, zwiększenie poziomu GGT o nasileniu łagodnym oraz gorączka o nasileniu łagodnym.

Tabela 26. Częstość występowania różniących zdarzeń niepożądanych w GWPCARE6, okres obserwacji: 16 tyg.

Punkt końcowy	CBD25+SoC N=75	PLC+SoC N=76	CBD+SoC vs PLC+SoC	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
zwiększenie poziomu AIAT ogółem	9 (12)	0	21,86 (1,25; 382,71) p=0,035	0,12 (0,04; 0,2) p=0,002
zwiększenie poziomu AspAT ogółem	8 (11)	0	19,27 (1,09; 340,11) p=0,043	0,11 (0,03; 0,18) p=0,004
gorączka o nasileniu łagodnym	13 (17)	4 (5)	3,77 (1,17; 12,17) p=0,026	0,12 (0,02; 0,22) p=0,017
zwiększenie poziomu GGT ogółem	12 (16)	0	30,12 (1,75; 518,71) p=0,019	0,16 (0,07; 0,25) p<0,001
zwiększenie poziomu GGT o nasileniu łagodnym	11 (15)	0	27,28 (1,58; 471,94) p=0,023	0,15 (0,06; 0,23) p<0,001

Bezpieczeństwo długoterminowe (GWPCARE6 OLE)

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki badania GWPCARE6 OLE, obejmującego 156 tyg. obserwacji dla grupy pacjentów otrzymujących modalną dawkę kannabidiolu wynoszącą ≤ 25 mg/ kg/ dobę. Podczas 3-letniego okresu leczenia najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była biegunka (44%), napady padaczkowe (29%) oraz zmniejszenie apetytu (29%). Zareportowano jeden zgon z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej, który nie został uznany za związany z leczeniem.

W AKL wnioskodawcy można odnaleźć dane z krótszych okresów obserwacji.

Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu GWPCARE6 OLE, okres obserwacji: 156 tyg.

Punkt końcowy	Liczba (odsetek) pacjentów, u których wystąpił [n(%)] Okres obserwacji.: 156 tyg., N=140
Zgon	1 (0)
Biegunka	62 (44)
Napad padaczkowy	41 (29)
Zmniejszenie apetytu	29 (21)
Gorączka	30 (21)
Wymioty	22 (16)
Senność	21 (15)
Zapalenie nosogardzieli	21 (15)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	22 (16)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dowody odnoszące się do dawki kannabidiolu stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej

Proponowany program lekowy zakłada, że schemat dawkowania kannabidiolu odbywać się będzie zgodnie ze wskazaniem w ChPL Epidyolex lub z przyjętą praktyką kliniczną, przy czym wskazano, że maksymalna dawka kannabidiolu to 12,5 mg/kg mc. podawane 2 x dobę (25 mg/kg mc./dobę).

Zarejestrowany schemat dawkowania kannabidiolu u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym zaleca dawkowanie pomiędzy 10 mg/kg/dobę a 25 mg/kg/dobę: podawanie kannabidiolu w dawce początkowej wynoszącej 2,5 mg/kg, przyjmowanej dwa razy na dobę (5 mg/kg/dobę) przez jeden tydzień, a następnie zwiększenie dawki do 5 mg/kg dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę), a także ocenę odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia. Na podstawie indywidualnej oceny, każdą dawkę można dalej zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg/dobę) aż do maksymalnej zalecanej dawki 12,5 mg/kg dwa razy na dobę (25 mg/kg/dobę). Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg/dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 25 mg/kg/dobę, należy podejmować z uwzględnieniem indywidualnej korzyści i ryzyka oraz zgodnie z harmonogramem monitorowania.

Wnioskodawca wskazuje, że w praktyce klinicznej najprawdopodobniej większość pacjentów będzie leczona dawkami niższymi od 25 mg/kg mc./dobę, powołując się min. na opinię eksperta ([redacted]), dane rzeczywistej praktyki klinicznej (Chemaly 2020, Bonadt 2023, [redacted]) oraz skuteczność kannabidiolu w niższych dawkach w innych wskazaniach (zespół Lennox-Gastuata oraz zespół Draveta, na podstawie wyników badań klinicznych GWPCARE2 oraz GWPCARE3).

Zdaniem analityków Agencji wskazane przez wnioskodawcę (Chemaly 2020, Bonadt 2023) oraz odnalezione dodatkowo badania dotyczące rzeczywistej praktyki (Kühne 2022, Georgieva 2021) nie pozwalają w jednoznaczny sposób stwierdzić, jakie dawki kannabidiolu były stosowane u pacjentów z TSC. Pomimo wezwania wnioskodawca nie przekazał Agencji nieopublikowanych danych.

Abstrakt konferencyjny Bonadt 2023 (dane z niemieckiej bazy INSIGHT Health) odnosi się do pacjentów z prawdopodobnym rozpoznaniem stwardnienia guzowatego, zespołu Draveta lub zespołu Lennox-Gastaut, jednakże przyporządkowanie pacjentów do rozpoznania odbyło się wyłącznie na podstawie założenia odnoszącego się do wcześniej stosowanych leków, a nie na podstawie faktycznego rozpoznania lekarza.

W publikacjach Chemaly 2020, Kühne 2022 oraz Georgieva 2021 pacjenci z rozpoznaniem TSC stanowili niewielki odsetek badanej populacji, natomiast wyniki dotyczące dawkowania kannabidiolu zostały przedstawione dla całej populacji.

Zdaniem analityków Agencji, przyjęcie dawkowania kannabidiolu u pacjentów z TSC nie powinno opierać się na danych dla padaczek występujących w innych wskazaniach. Przedstawione dowody na równoważność terapeutyczną dawek kannabidiolu u pacjentów z TSC są obciążone dużą niepewnością, co opisano w rozdziale 4.2.1.1. Ponadto, rozróżnienie dawkowania w zależności od rozpoznania występuje w ChPL Epidyolex (zakres dawek w DS oraz LGS wynosi 10-20 mg/kg/dobę, zakres dawek w TSC wynosi 10-25 mg/kg/dobę). Dodatkowo, schematy dawkowania w badaniach RCT prowadzonych u pacjentów z DS oraz LGS odbiegają od schematów dawkowania w badaniu klinicznym GWPCARE6.

W związku z powyższym, przyjęcie założenia o równoważności dawek dla CBD w leczeniu padaczki w TSC na podstawie faktu uzyskania równoważności dawek CBD w leczeniu padaczki w LGS i DS jest obciążone niepewnością i stanowi dowód wątpliwej jakości.

Podsumowując, odnalezione dowody z badań rzeczywistej praktyki klinicznej nie pozwalają w jednoznaczny sposób określić, jakie dawki kannabidiolu były stosowane u pacjentów z TSC. Dodatkowo, założenie dotyczące dawkowania kannabidiolu u pacjentów z TSC nie powinno opierać się na danych dla padaczek występujących w innych wskazaniach (DS, LGS).

W tabeli poniżej przedstawiono skrótowo charakterystykę oraz wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących kannabidiolu w dawkach ≤ 25 mg/kg/dobę u pacjentów z TSC.

Tabela 28. Przegląd badań typu RWD dotyczących kannabidiolu w dawkach ≤ 25 mg/kg/dobę u pacjentów z TSC

Badanie	Skrótowa charakterystyka populacji z TSC	Dawka kannabidiolu	Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa
Bonadt 2023	<p>Pacjenci, u których zrealizowano ≥ 2 recepty na kannabidiol, których wyniki zostały zareportowane w bazie INSIGHT Health w Niemczech.</p> <p>Rozpoznanie wykonano na podstawie wcześniej stosowanych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jako pacjentów z prawdopodobnym TSC uznano tych, którzy wcześniej stosowali ewerolimus lub wigabatrynę, - jako pacjentów z prawdopodobnym zespołem Draveta tych, którzy wcześniej stosowali bromek potasu, - jako pacjentów z prawdopodobnym zespołem Lennox-Gastaut pacjentów, którzy wcześniej otrzymali receptę na felbamat lub rufinamid. <p>Liczba pacjentów z prawdopodobnym TSC wyniosła 85.</p>	<p>U pacjentów dorosłych z prawdopodobnym rozpoznaniem TSC dawka kannabidiolu wyniosła < 12 mg/kg/dobę, a u pacjentów pediatrycznych średnio 12,7 mg/kg/dobę (SD=7,1).</p>	<p>Ocena skuteczności klinicznej nie była przedmiotem badania.</p>	<p>Ocena bezpieczeństwa nie była przedmiotem badania.</p>
Chemaly 2020	<p>Pacjenci w wieku powyżej 2 lat z padaczką lekooporną, głównie z zespołem Draveta oraz z zespołem Lennox-Gastaut. 5 (4,8%) spośród 103 włączonych pacjentów miało rozpoznanie TSC.</p>	<p>Nie wskazano dawki CBD dla pacjentów z TSC. Przeciętna dawka kannabidiolu (average dose) wyniosła 12 mg/kg/dobę.</p>	<p>Nie oceniono dla pacjentów z TSC. Autorzy publikacji wskazują, że wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z innymi chorobami niż DS i LGS są zachęcające.</p>	<p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji badanej, bez wskazania pacjentów z TSC.</p>
Kühne 2022	<p>Pacjenci dorośli i pediatryczni leczeni kannabidiolem z powodu padaczki w Niemczech w okresie 12.2015-12.2021.</p> <p>Spośród 311 pacjentów 44 (18,7%) miało zespół Lennox-Gastaut, 20 (8,5%) miało zespół Draveta, a 12 (3,9%) miało TSC. Wszyscy pacjenci z TSC byli niepełnoletni.</p> <p>Charakterystykę populacji przedstawiono dla całej kohorty (N=311).</p>	<p>Nie wskazano dawki CBD dla pacjentów z TSC. Mediana dawki końcowej w całej populacji: 17,8 mg/kg/dobę (zakres: 2,5; 45; IQR: 11,7-21,93) i była znacząco wyższa u dzieci: mediana: 19 mg/kg/dobę, max. 45,0 vs. u dorosłych: 13,3 mg/kg/dobę, max. 32,0 (p<0,0001)</p>	<p>Zdaniem autorów publikacji, wyniki dla pacjentów z TSC nie różniły się znacząco od wyników dla innych typów padaczek.</p> <p>Ogółem, IS wyższe dawki stosowano u pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczny napadów padaczkowych w porównaniu z pacjentami, u których nie zaobserwowano efektu (p=0,0003). Skuteczność kannabidiolu była skorelowana z dawką końcową kannabidiolu (p=0,00014). Skuteczność kannabidiolu nie była skorelowana z wiekiem pacjentów, u których rozpoczęto terapię kannabidiolem (p=0,3904).</p>	<p>Nie oceniono dla pacjentów z TSC.</p>
Georgieva 2021	<p>Pacjenci stosujący kannabidiol z powodu padaczki lekoopornej, leczeni w jednym ośrodku w Stanach Zjednoczonych w okresie 12.2018-12.2020 r., głównie z zespołem Lennox-Gastaut. 3 (2,8%) spośród 112 pacjentów miało TSC.</p> <p>Charakterystykę populacji przedstawiono dla całej populacji.</p>	<p>Nie wskazano dawki CBD dla pacjentów z TSC. Średnia dawka w całej populacji wyniosła 15,37 mg/kg/dobę (SD=5,7)</p>	<p>W ramach oceny efektywności oceniano kontynuowanie terapii kannabidiolem.</p> <p>Spośród 3 włączonych pacjentów z TSC, 1 przerwał stosowanie terapii, a 2 chorych kontynuowało terapię kannabidiolem.</p>	<p>Nie oceniono dla pacjentów z TSC.</p>

4.2.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wybrane informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania kannabidiolu w zalecanym zakresie dawek od 10 do 25 mg/kg mc./dobę. Najczęściej występujące działania niepożądane to: senność, zmniejszenie łaknienia, biegunka, gorączka, zmęczenie i wymioty. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania kannabidiolu w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wymieniono w tabeli poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W ramach każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w porządku malejącym według stopnia nasilenia.

Tabela 29. Działania niepożądane występujące często lub bardzo często opisane w ChPL Epidyolex

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

Opis wybranych działań niepożądanych

- Uszkodzenie komórek wątroby

Kannabidiol może powodować zależne od dawki podwyższenie aktywności AlAT i AspAT. W badaniach z grupą kontrolną prowadzonych z udziałem pacjentów z LGS, DS (otrzymujących dawkę 10 lub 20 mg/kg mc./dobę) oraz pacjentów z TSC (otrzymujących dawkę 25 mg/kg mc./dobę) częstość występowania zwiększenia aktywności AlAT przekraczająca 3-krotnie górną granicę normy (GGN) wynosiła 12% u pacjentów leczonych kannabidiolem w porównaniu do $< 1\%$ u pacjentów otrzymujących placebo. U mniej niż 1% pacjentów leczonych kannabidiolem występowało zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT większe niż 20-krotność GGN. U pacjentów przyjmujących kannabidiol występowały przypadki zwiększenia aktywności aminotransferaz wymagające hospitalizacji.

Czynniki ryzyka uszkodzenia komórek wątroby:

- Stosowanie w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem

U pacjentów leczonych kannabidiolem otrzymujących dawki 10, 20 i 25 mg/kg mc./dobę częstość wzrostu aktywności AlAT przekraczająca 3-krotnie GGN wynosiła: 23% w przypadku pacjentów przyjmujących równocześnie walproinian i klobazam, 19% w przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian (bez klobazamu), 3% w przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie klobazam (bez walproinianu) i 3% w przypadku pacjentów nieprzyjmujących żadnego z tych leków.

– Dawka

Zwiększenie aktywności AIAT przekraczające 3-krotnie GGN było zgłaszane u 15% pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 20 lub 25 mg/kg mc./dobę w porównaniu do 3% u pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę. Ryzyko wystąpienia zwiększenia aktywności AIAT było większe dla dawek większych niż 25 mg/kg mc./dobę w badaniu pacjentów z TSC prowadzonym z grupą kontrolną.

– Podwyższona wyjściowa aktywność aminotransferaz

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną u pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 20 lub 25 mg/kg mc./dobę częstość występowania aktywności AIAT przekraczającej 3-krotność GGN wynosiła 29% (80% z tych pacjentów przyjmowało walproinian), gdy przed rozpoczęciem leczenia aktywność AIAT była powyżej GGN, w porównaniu do 12% (89% z tych pacjentów przyjmowało walproinian), gdy aktywność AIAT mieściła się w tym czasie w prawidłowym zakresie. Łącznie u 5% pacjentów (wszyscy przyjmowali walproinian) stosujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę wystąpiło zwiększenie aktywności AIAT większe niż 3-krotność GGN, gdy aktywność AIAT była powyżej GGN przed rozpoczęciem leczenia, w porównaniu do 3% pacjentów (wszyscy przyjmowali walproinian), u których aktywność AIAT mieściła się w prawidłowym zakresie.

• Senność i uspokojenie polekowe

Obserwowano działania niepożądane związane z sennością i uspokojeniem polekowym (w tym letarg) w ontrolowanych badaniach klinicznych (patrz punkt 4.4) stosowania kannabidiolu w LGS, DS i TSC, w tym u 29% pacjentów leczonych kannabidiolem (30% pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 20 lub 25 mg/kg mc./dobę i u 27% pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę). Te działania niepożądane obserwowano częściej w przypadku stosowania dawek większych niż 25 mg/kg mc./dobę w badaniu pacjentów z TSC prowadzonym z grupą kontrolną. Odsetek przypadków senności i uspokojenia polekowego (w tym letargu) był wyższy u pacjentów leczonych w skojarzeniu z klobazamem (43% u pacjentów leczonych kannabidiolem przyjmujących klobazam w porównaniu do 14% u pacjentów leczonych kannabidiolem i nie przyjmujących klobazamu).

• Napady (padaczkowe)

W badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z TSC prowadzonym z grupą kontrolną obserwowano zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nasileniem napadów padaczkowych w przypadku stosowania dawek większych niż 25 mg/kg mc./dobę. Chociaż nie ustalono wyraźnego wzorca, działania niepożądane odzwierciedlały zwiększoną częstość lub nasilenie napadów padaczkowych, lub nowe typy napadów. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z nasileniem się napadów wynosiła 11% u pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 25 mg/kg mc./dobę i 18% u pacjentów przyjmujących dawki kannabidiolu większe niż 25 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do 9% u pacjentów przyjmujących placebo.

• Zmniejszenie masy ciała

Kannabidiol może powodować zmniejszenie masy ciała lub zmniejszenie jej przyrostu ciała. U pacjentów z LGS, DS i TSC zmniejszenie masy ciała wydawało się zależne od dawki, a zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ wystąpiło u 21% pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 20 lub 25 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do 7% u pacjentów przyjmujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę. W niektórych przypadkach zmniejszenie masy ciała zgłaszano jako działanie niepożądane. Zmniejszone łaknienie i zmniejszenie masy ciała mogą powodować niewielkie ograniczenie wzrostu.

• Biegunka

Kannabidiol może powodować biegunkę zależną od wielkości dawki. W badaniach klinicznych LGS i DS prowadzonych z grupą kontrolną częstość występowania biegunki wynosiła 13% u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę i 21% u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 20 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do 10% u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu klinicznym TSC prowadzonym z grupą kontrolną częstość występowania biegunki wynosiła 31% u pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 25 mg/kg mc./dobę i 56% u pacjentów otrzymujących dawki kannabidiolu większe niż 25 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do 25% u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych pierwsze wystąpienie biegunki następowało zwykle w pierwszych 6 tygodniach leczenia kannabidiolem. Mediana czasu trwania biegunki wynosiła 8 dni. Biegunka przyczyniła się do zmniejszenia dawki kannabidiolu u 10% pacjentów, tymczasowego przerwania podawania dawki u 1% pacjentów i trwałego przerwania terapii u 2% pacjentów.

- Nieprawidłowe wyniki badań hematologicznych

Kannabidiol może powodować zmniejszenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. U pacjentów z LGS, DS i TSC średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowych (przed rozpoczęciem leczenia) do wartości końcowych (na zakończenie leczenia) wynosiło $-0,36$ g/dl u pacjentów leczonych kannabidiolem w dawce 10, 20 lub 25 mg/kg mc./dobę. Zaobserwowano również zmniejszenie stężenia hematokrytu, ze średnią zmianą o $-1,3\%$ u pacjentów leczonych kannabidiolem. W trakcie badania u 27% pacjentów z LGS i DS oraz u 38% pacjentów z TSC leczonych kannabidiolem (25 mg/kg mc./dobę) rozwinęła się de novo niedokrwistość.

- Zwiększone stężenie kreatyniny

Kannabidiol może powodować zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Nie ustalono dotychczas mechanizmu działania. W kontrolowanych badaniach u zdrowych osób dorosłych oraz u pacjentów z LGS, DS i TSC stwierdzono zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o około 10% w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia stosowania kannabidiolu. Zwiększenie było przemijające u zdrowych osób dorosłych. Nie oceniano odwracalności w badaniach z udziałem pacjentów z LGS, DS lub TSC.

- Zapalenie płuc

Obserwowano działania niepożądane związane z zapaleniem płuc w kontrolowanych badaniach klinicznych stosowania kannabidiolu u pacjentów z LGS, DS lub TSC, w tym u 6% pacjentów leczonych kannabidiolem w porównaniu do 1% pacjentów otrzymujących placebo.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii kannabidiolem. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 12 588 pacjentów. 11 632 (92%) zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej. 84% działań zareportowano w nieznannej grupie wiekowej.

Tabela 30. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Epidyolex wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu nerwowego		5 461 (24%)
	napad padaczkowy	3 542
	senność	789
Zranienia, zatrucia, komplikacje proceduralne		3 944 (17%)
	zastosowanie w niewłaściwym wskazaniu	1 438
	pominięcie dawki produktu	922
	zastosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label)	692
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		3 306 (14%)
	zgon	603
	nieskuteczność leku	495
	zmęczenie	479
	pogorszenie stanu	409

Źródło: baza *VigiAccess* (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 21.06.2023 r.

4.2.2.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W dniu 20.06.2023 r. przeszukano strony: URPL, EMA, FDA w celu odnalezienia komunikatów bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem ocenianej technologii, przy wykorzystaniu słów kluczowych: Epidyolex, Epidiolex, cannabidiol. Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Epidyolex skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny; 100 ml) jako leku wspomagającego w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych (ICD-10 G40)”. Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów porównującą stosowanie kannabidiolu i leczenia standardowego (CBD + SoC) z samym leczeniem standardowym (SoC) z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta) w dożywotnim (100-letnim) horyzoncie czasowym. Model Markowa z trzema stanami zdrowia – stan z aktywnym leczeniem, stan po przerwaniu aktywnego leczenia oraz stan zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna w CUA na podstawie badania GWPCARE6. Uwzględniono m.in. koszty leków i ich wydania, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki oraz monitorowania. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie Lo 2022.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria	CBD + SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Efekt [QALY]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████	
ICUR [zł/QALY]	██████████	

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Kategoria	CBD + SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Efekt [QALY]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████	
ICUR [zł/QALY]	██████████	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CBD + SoC w miejsce SoC jest ██████████ i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł ██████████ niezależnie od perspektywy. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 175 926 zł.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania CBD + SoC vs. SoC, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Epidyolex, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi ██████████ z perspektyw NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Oszacowane ceny progowe są ██████████ niż wnioskowana cena zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne użyteczności, zmianę horyzontu czasowego czy zmianę założeń dotyczących opiekunów (łącznie 18 scenariuszy). W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania. Należy zwrócić uwagę, że brak uwzględniania opiekunów skutkuje znaczną zmianą wyników analizy (ICUR równy ██████████). W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi ██████████. Analiza wrażliwości prawidłowa.

¹³ 175 926 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni (100-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Założenia, technika analityczna, wybór komparatora i struktura modelu prawidłowe. Wątpliwości wzbudził schemat dawkowania zastosowany w modelu (patrz rozdział 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*)

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych dotyczących oceny kannabidiolu we wnioskowanym wskazaniu. W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał wyniki modelowania z wartościami obserwowanymi w badaniach GWPCARE6 i GWPCARE6 OLE w zakresie częstość napadów oraz stosunku liczby dni z napadami do liczby dni bez napadów. Wyniki modelowania są zbieżne z badaniami klinicznymi.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zwrócili uwagę, że schemat dawkowania stosowany w badaniu GWPCARE6 znacznie różni się od zalecanego w ChPL (proponowanego w opisie programu lekowego) i zastosowanego w modelu wnioskodawcy. W szczególności docelowa dawka dobową w badaniu wynosi 25 mg/kg, natomiast w modelu wnioskodawcy 12 mg/kg (średnia dawka w badaniu obserwacyjnym Chemaly 2020). Należy zwrócić uwagę, że dawka 25 mg/kg jest maksymalną dopuszczalną dawką wg ChPL. Dyskusja dotycząca równoważności dawek znajduje się w rozdziale 4.2.1.1 *Wyniki analizy skuteczności*, zaś dotycząca dawek stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej znajduje się w rozdziale 4.2.2.1 *Dowody odnoszące się do dawki kannabidiolu, stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej*.

Ponieważ w modelu wykorzystano dane dot. skuteczności na podstawie badania GWPCARE6, analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić wyniki analizy wrażliwości dla dawkowania zgodnego z badaniem klinicznym. Przyjęto stosowanie dawki 5 mg/kg w dniach 1-3, 10 mg/kg w dniach 4-5, 15 mg/kg w dniach 6-7 (średnio 9,29 mg/kg w pierwszym tygodniu modelu), 20 mg/kg w dniach 8-9 i 25 mg/kg od dnia 10 (średnio 23,57 mg/kg w drugim tygodniu i 25 mg/kg od trzeciego tygodnia w fazie podtrzymującej).

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria	CBD + SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Efekt [QALY]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]		██████████
Efekt inkrementalny [QALY]		██████████
ICUR [zł/QALY]		██████████

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Kategoria	CBD + SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Efekt [QALY]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]		██████████
Efekt inkrementalny [QALY]		██████████
ICUR [zł/QALY]		██████████

Zgodnie z oszacowaniami analizy wrażliwości wykorzystującymi dawkowanie z badania klinicznego stosowanie CBD + SoC w miejsce SoC jest ██████████ i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł ██████████ niezależnie od perspektywy. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 175 926 zł.

Przy wartości ICUR z analizy wrażliwości wykorzystującej dawkowanie z badania klinicznego dla porównania CBD + SoC vs. SoC, oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku Epidyolex, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi ██████████ z perspektyw NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Oszacowane ceny progowe są ██████████ niż wnioskowana cena zbytu netto.

¹⁴ 175 926 zł

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kannabidiolu jako leku wspomagającego w leczeniu napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego. W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy.

W analizie przyjęto scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji produktu leczniczego Epidyolex we wnioskowanym programie lekowym a chorzy z populacji docelowej leczenia będą w dalszym ciągu aktualnym standardowym postępowaniem terapeutycznym. Scenariusz nowy, w którym leczenie napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym u pacjentów w wieku 2 lat i starszych będzie możliwe z wykorzystaniem kannabidiolu. Kannabidiol będzie stosowany ze standardowym leczeniem.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o prognozy dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej, przedstawione jako wariant analizy wrażliwości. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (zużycie innych leków przeciwpadaczkowych, chorobowość, zapadalność, udziały, śmiertelność, koszt jednostkowy kannabidiolu).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania populacji wykorzystując dane literaturowe i opinie ekspertów:

- niepublikowany przegląd systematyczny danych epidemiologiczny odnoszący się do TSC. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia TSC w Polsce, wobec czego za punkt wyjścia przyjęto wartości średnie, eksperci wskazali [redacted];
- napady epilepsji występują średnio u około 79,6% pacjentów z TSC, średnia z opinii ekspertów [redacted];
- padaczka lekooporna dotyczy średnio 53,6%, eksperci wskazali [redacted];

Populacja docelowa, oszacowana w powyższy sposób w kolejnych latach horyzontu czasowego liczy kolejno [redacted] pacjentów. Przy czym należy wskazać, że oszacowania nie obejmują właściwej charakterystyki populacji w zakresie adekwatnej wydolności narządowej, obecności schorzeń współistniejących w analizowanej populacji pacjentów oraz innych przeciwwskazań ograniczających rzeczywistą wielkość populacji.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania praktyki klinicznej w ramach analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazano, że TSC określone jako Q85.1 dotyka **2,1 przypadku / 100 000 mieszkańców**. Oznacza to, że jest to znacznie mniej w porównaniu do wartości wyjściowej wskazanej przez wnioskodawcę **0,00210% vs 0,00732%**. Dodatkowo należy wskazać, że AED były stosowane wśród **54,56%** pacjentów z TSC, a padaczka lekooporna, rozumiana jako zastosowanie **co najmniej 2 AED** rozpoznano u **77,75%** pacjentów stosujących AED w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu TSC. Oszacowano, że wyjściowa wartość liczby pacjentów może wynieść około 800 pacjentów, [redacted] oszacowań wnioskodawcy.

Udziały

W analizie przyjętą średnią z prognoz ekspertów. W pierwszym roku wprowadzenia do refundacji produktu leczniczego Epidyolex udział kannabidiolu w liczbie leczonych pacjentów wyniesie [redacted], w drugim roku - wyniesie [redacted], w trzecim i każdym kolejnym – [redacted].

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty refundacji (ceny) produktu leczniczego Epidyolex; koszty kwalifikacji do programu lekowego leczenia kannabidiolem; koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego leczenia kannabidiolem; koszty diagnostyki i monitorowania pacjenta w programie lekowym leczenia kannabidiolem i poza programem lekowym; koszty standardowego postępowania terapeutycznego (SoC).

Najczęstsza tolerowana dawka mieści się w przedziale [redacted]. Jest to 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. Na podstawie wielośrodkowego badania obserwacyjnego Chemaly 2020 średnia dawka CBD wynosiła 12 mg/kg mc./dobę. Ponadto w oparciu o dane z bazy SHARK, Insight Health dotyczące rzeczywistego dawkowania kannabidiolu w Niemczech w 2021 r.¹⁵ mediana dawki CBD wśród 118 pacjentów z napadami padaczkowymi związanymi z TSC wyniosła 12,21 mg/kg mc./dobę u dzieci i 7,77 mg/kg mc./dobę u dorosłych. W analizie podstawowej **przyjęto średnią dawkę CBD wynoszącą 12 mg/kg mc./dobę**, uwzględniając opinię eksperta klinicznego oraz odzwierciedlając fakt, że w kohorcie pacjentów w praktyce klinicznej będzie istniało szerokie spektrum dawek od poniżej 10 mg/kg mc./dobę do maksymalnej dawki 25 mg/kg mc./dobę.

Koszt kwalifikacji do programu lekowego określono na poziomie 75 zł. Średni roczny koszt związany z podaniem/wydaniem kannabidiolu wynosi 432,64 zł.

¹⁵ dane Wnioskodawcy, niedostępne Agencji

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■	■
Pacjenci, u których będzie stosowany kannabidiol w scenariuszu nowym	■	■	■	■	■

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

wariant	Perspektywa NFZ				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
minimalny	■	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy					
minimalny	■	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■	■
Koszty kannabidiolu					
minimalny	■	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne					
minimalny	■	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy leczenie pacjentów z TSC ograniczone wyłącznie do kosztów refundacji AED wyniosło nieco ponad 2 tys. na pacjenta na rok, z kolei refundacja świadczeń opieki zdrowotnej wyniosło 11 tys. zł. Według danych rzeczywistych dla populacji polskiej z lekooporną padaczką w przebiegu stwardnienia guzowego średnie obciążenie budżetu w przeliczeniu na pacjenta w 2021 roku wyniosło 2 728,77 zł z tytułu refundacji AED i około 20 tys. zł związanych z realizacją świadczeń. W związku z powyższym oszacowania scenariusza istniejącego wnioskodawcy można uznać generalnie za wiarygodne, choć nieco niedoszacowane.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Epidyolex w ramach wnioskowanego wskazania, spowoduje, że wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ■ w pierwszym roku analizy ■ w roku kolejnym, a następnie ■. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Epidyolex, wynosi kolejno 5 ■.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	założenia przyjęte przez wnioskodawcę do szacunku populacji docelowej zostały przeprowadzone w oparciu o dane literaturę i opinie ekspertów, dane NFZ wskazują na niższą potencjalną liczebność populacji wnioskodawca nie przedstawił oszacowań dla ograniczeń wynikających z założeń programu lekowego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	wykonano analizę w horyzoncie 5-letnim
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	dane są zbliżone do oszacowań analityków agencji pochodzących z analizy zawartości baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	w związku z licznymi ograniczeniami wnioskowania o skuteczności kannabidiolu w redukcji liczby napadów padaczkowych u pacjentów z TSC wydaje się, że udział pacjentów objętych leczeniem w ramach programu może być niższy niż przyjęty w analizie
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	jako komparator wskazano leczenie standardowe bez precyzowania jaki schemat AED jest wiodący lub preferowany w analizowanej populacji
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	dane NFZ wskazują na niższą potencjalną liczebność populacji, dane kosztowe były na zbliżonym poziomie
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	lek wydawany bezpłatnie
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	odrębna, nowa grupa limitowa
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	przeprowadzono analizę wrażliwości, jednak przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były zdecydowanie zbyt ograniczone szczegóły w rozdziale 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB i/lub uzupełnieniu analiz.

Analitycy Agencji zwrócili uwagę, że schemat dawkowania stosowany w badaniu GWPCARE6 znaczenie różni się od zalecanego w ChPL (proponowanego w opisie programu lekowego) i zastosowanego w modelu wnioskodawcy. W szczególności docelowa dawka dobową w analizowanym ramieniu badania wynosi 25 mg/kg, natomiast w modelu wnioskodawcy 12 mg/kg. Należy zwrócić uwagę, że dawka 25 mg/kg jest maksymalną dopuszczalną dawką wg ChPL.

Wnioskodawca wskazuje, że koszty jednostkowe dla uwzględnionych zasobów wyznaczono w oparciu o polskie dane kosztowe, natomiast zużycie zasobów przyjęto na poziomie zużycia wyznaczonego dla warunków angielskich (dwuetapowe badanie panelowe Delphi z udziałem 10 ekspertów klinicznych). Dane brytyjskie mogą nie odpowiadać do końca warunkom polskim. W analizie uwzględniono również świadczenia związane z leczeniem w ramach wnioskowanego programu lekowego. Powyższe skutkuje potencjalnym nieznacznym zawyżeniem kosztów świadczeń w przypadku leczenia kannabidiolem, gdyż mogą być podwójnie naliczone świadczenia związane z monitorowaniem przebiegu terapii.

Według analityków Agencji, zasadniczo głównym ograniczeniem analizy jest fakt, zidentyfikowania licznych ograniczeń wnioskowania o skuteczności kannabidiolu w redukcji liczby napadów padaczkowych u pacjentów z TSC. W związku z czym przyjęte koszty mogą nie odzwierciedlać stanu rzeczywistego, ponadto wydaje się, że udział pacjentów objętych leczeniem w ramach programu może być niższy niż przyjęty w analizie. Dodatkowo należy wskazać, że dane NFZ wskazują na niższą potencjalną liczebność populacji, a wnioskodawca nie przedstawił oszacowań dla ograniczeń wynikających z założeń programu lekowego, jednak co należy podkreślić są to ograniczenia dodatkowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla zużycia innych leków przeciwpadaczkowych, chorobowości, zapadalności, udziałów, śmiertelności, kosztu jednostkowego kannabidiolu. 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.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała pewne ograniczenia, które w ograniczony sposób wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Wobec powyższego odstąpiono od przeprowadzania obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Epidyolex spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na wprowadzeniu do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiednika(ów) w EMA (tj. produkty generyczne). Przedstawione w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe zastosowane w grupach limitowych: 1145.0, Fumaran dimetylu; i 1147.0, Pertuzumab. W wyniku zastosowania przedstawionego w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić 105 mln zł rocznie.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Formułując zlecenie Minister Zdrowia zwrócił się do Agencji z prośbą o ocenę (1), czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie leczenia” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”, są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu, a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii. W tym miejscu przytoczono również, że na etapie uzgadniania programu lekowego wątpliwości pojawiły się szczególnie w zakresie punktu 3) Kryteria wyłączenia z programu 3) dodanie nowego leku do schematu leczenia przeciwpadaczkowego w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi zgodnie z punktem 3.1 (nie dotyczy leków stosowanych krótkotrwale do przerywania napadu). Uprzejmie proszę o analizę (2) czy po dodaniu nowego leku do schematu leczenia przeciwpadaczkowego jest możliwość rzetelnej oceny skuteczności leku finansowanego w programie lekowym. Dodać należy, że o skuteczności terapii decyduje liczba napadów określana przez pacjenta lub jego opiekuna, a taki sposób określania skuteczności budzi wątpliwości związane z brakiem możliwości kontroli stanu faktycznego (3) i dużą możliwością nadużyć. Istotna jest również ilość kombinacji w politerapii – obecnie refundowanych jest 17 substancji czynnych mających zastosowanie w leczeniu kontroli napadów padaczkowych przy czym nie wszystkie leki zarejestrowane w tym wskazaniu są refundowane.

Ad 1

Projekt wymienia monitorowanie następujących punktów końcowych:

- liczba napadów padaczkowych w miesiącu, liczba dni bez napadów; najdłuższy czas trwania napadu; objawy napadu; nazwa, liczba i dawki przyjmowanych leków przerywających napad; stężenia aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej, bilirubiny całkowitej; procentowa zmiana miesięcznej liczby napadów padaczkowych z ostatnich 6 miesięcy leczenia [%] w porównaniu z miesięczną liczbą napadów z okresu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem; poprawa stanu klinicznego pacjenta w ocenie lekarza; działania niepożądane.

Należy wskazać, że w ramach badania klinicznego GPWCARE6 stanowiącego rdzeń analizy klinicznej analizowano następujące punkty końcowe:

- zmiana liczby napadów padaczkowych związanych z TSC (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- zmiana liczby napadów padaczkowych ogółem;
- liczba dni bez napadów padaczkowych;
- całkowity brak napadów;
- ocena jakości życia: jakość życia w skali QOLCE w przypadku pacjentów w wieku 2-18 lat oraz jakość życia w skali QOLIE-31-P w przypadku pacjentów w wieku ≥ 19 lat;
- ocena w skali Physician Global Impression of Change;
- ocena w skali Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/CGIC).

Analizy Agencji proponują konstrukcję SMPT który pozwoli w możliwie pełnym zakresie ocenić skuteczność kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu stwardnienia guzowatego **pod warunkiem** zasady obligatoryjności wprowadzania punktów kontrolnych po 1., 3., 6. następnie co każde 6 miesięcy terapii.

- i. Weryfikacja proponowanych zapisów wykazała, że potencjalnie wszyscy pacjenci ze stwardnieniem guzowatym, którzy zaczynają terapię kolejnym lekiem przeciwpadaczkowym (padaczka lekooporna) powinni rozpocząć prowadzenie dziennika napadów, z uwagi kryterium kwalifikacyjne nakładające rygor 6-miesięcznego retrospektywnego sprawozdania z leczenia napadów padaczkowych. Wydaje się, że realizacja tego kryterium może być niemożliwa w warunkach rzeczywistej praktyki. Z uwagi na wyrażone zastrzeżenia dotyczące konieczności udokumentowania padaczki lekoopornej rozumianej jako prowadzenie przez pacjenta dzienniczka przez pół roku przed włączeniem do leczenia kannabidiolem dzienniczka napadów padaczkowych proponuję rezygnację z tego kryterium włączenia oraz jednoczesną modyfikację zapisów określających adekwatną odpowiedź na leczenie:

- 1) 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 z miesięczną wartością wyjściową deklarowaną przez pacjenta lub opiekuna.**

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wnioskowanie o skuteczności na podstawie zebranej w chwili kwalifikacji do leczenia deklaracji może być również znacznie ograniczone, jednak wydaje się realne do spełnienia a następnie oceny.

- II. W ramach oceny skuteczności SMPT powinno uwzględniać co najmniej następujące atrybuty:
- I. W sekcji kwalifikacja, gdzie rekordy powielane są przy informacji dla poszczególnych punktów kontrolnych
- kolumna „**Liczba AED**”, wartość: format liczbowy 0-100, rozumiana jako ilość aktualnie stosowanych technologii z grupy leków przeciwpadaczkowych;
 - kolumna „**Stosowane AED**” wartość: tekst, rozumiana jako opis stosowanych w momencie kwalifikacji do programu substancji czynnych w formie nazw międzynarodowych INN rozdzielonych średnikiem;
 - kolumna „**AED n.ref.**” wartość: lista wyboru TAK/NIE, rozumiana jako wartość czy pacjent stosuje aktualnie lek przeciwpadaczkowy spoza systemu refundacyjnego (finansowany ze środków własnych);
 - kolumna „**Uprzednie AED**”, wartość: tekst, rozumiana jako wskazanie substancji czynnych w formie nazw międzynarodowych INN rozdzielonych średnikiem, **których wykorzystanie** było u pacjenta nieskuteczne,
 - kolumna „**Liczba napadów – wejściowa**”, wartość: format liczbowy 0-1000, rozumiana jako deklaracja pacjenta lub opiekuna dotycząca liczby napadów padaczkowych niezależnie od faktu czy były związane bezpośrednio z przebiegiem stwardnienia guzowatego czy też nie dotycząca liczby napadów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do leczenia kannabidiolem w ramach programu, będzie to wartość podstawowa do pomiaru rzeczywistej skuteczności leczenia;
 - kolumna „**Ocena jakości życia – skala**”, wartość: lista QOLCE¹⁶/QOLIE-31-P¹⁷, rozumiana jako jakość życia w skali QOLCE w przypadku pacjentów w wieku 2-18 lat oraz jakość życia w skali QOLIE-31-P w przypadku pacjentów w wieku ≥19 lat;
 - kolumna „**Ocena jakości życia – wynik**”, wartość: liczbową, pozycje w obrębie każdej podskali zostaną przekształcone liniowo, zgodnie z instrukcją Sabaz 2003¹⁸, do wyniku od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najniższą lub najslabszą kategorię, a 100 reprezentuje najwyższy poziom funkcjonowania. Wynik podskali jest obliczany poprzez obliczenie średniej pozycji w podskali. „Ogólny wynik jakości życia” można obliczyć, biorąc średnią z wyników podskali. Uznano za wystarczające raportowanie wyniku ogólnego;
- II. w sekcji punktów kontrolnych, gdzie sprawozdawane są unikatowe rekordy dla każdego z punktów kontrolnych uznano za niezbędne sprawozdawanie:
- kolumna „**dawka CBD**”, wartość: format dziesiętny nieograniczony, rozumiana jako dawka, którą stosuje się u pacjenta w danym punkcie kontrolnym. W związku z zapisami ChPL, w której od drugiego tygodnia dawkę należy zwiększyć do dawki 10 mg/kg/dobę, a także ocenić odpowiedź kliniczną i tolerancję leczenia. Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dalej zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg) aż do maksymalnej zalecanej dawki 12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (25 mg).

¹⁶ QOLCE to kwestionariusz zgłaszany przez opiekunów, który ocenia jakość życia związaną ze zdrowiem dzieci w wieku od 2 do 18 lat. Zawiera 76 pozycji z 16 podskalami obejmującymi 7 domen funkcji życiowych: aktywność fizyczna, aktywność społeczna, funkcje poznawcze, dobre samopoczucie emocjonalne, zachowanie, ogólny stan zdrowia i ogólną jakość życia. Wszystkie pozycje w kwestionariuszu są oceniane w 5- lub 6-stopniowej skali kategoriycznej. Na podstawie odpowiedzi na pozycje w każdej domenie wprowadzane są wyniki dla 16 podskal.

¹⁷ QOLIE-31-P jest badaniem jakości życia związanej ze zdrowiem osób dorosłych z padaczką. Składa się z 38 pytań dotyczących zdrowia i codziennych czynności, a także zawiera pytania mające na celu ocenę stopnia niepokoju pacjenta związanego z problemami i zmartwieniami związanymi z padaczką. QOLIE-31-P będzie podawany pacjentom w wieku 19 lat lub starszym. Jeżeli pacjent nie jest w stanie samodzielnie wypełnić kwestionariusza QOLIE-31-P, dopuszczalna jest pomoc opiekuna. Kwestionariusz składa się z następujących 7 podskal: energia, nastrój, codzienne czynności, funkcje poznawcze, działanie leków, lęk przed napadami padaczkowymi i ogólna jakość życia. Każda podskala składa się z pewnej liczby pytań oprócz pozycji „cierpienia”. Surowy wynik dla każdego pytania i pozycja „dystres” są konwertowane na wynik 0-100 zgodnie z punktacją manualną (wyższe wyniki oznaczają lepsze samopoczucie). Przeliczone wyniki dla każdego pytania w podskali są następnie wykorzystywane do obliczenia ostatecznego ważonego wyniku podskali (wyższe wyniki odzwierciedlają lepszą jakość życia, niższe, gorszą jakość życia)

¹⁸ Sabaz M, Cairns D, Lawson J, Nheu, N, Bleasel A, Bye A. Data instructions for the quality of life in childhood epilepsy questionnaire – parent form

- kolumna „**Śr. mies. liczba napadów**”, wartość: format dziesiętny nieograniczony, rozumiana jako wartość średnia z liczby napadów w miesięcznym horyzoncie czasowym z okresu między kwalifikacją a oceną po 1. miesiącu a następnie jako wartość średnia z liczby napadów w miesięcznym horyzoncie czasowym między kolejnym punktem kontrolnym (3. 6. i każdy kolejny 6. miesiąc terapii);
 - kolumna „**Śr. mies. dni bez napadów**”, wartość: format dziesiętny nieograniczony, rozumiana jako wartość średnia z liczby dni bez napadów w miesięcznym horyzoncie czasowym z okresu między kwalifikacją a oceną po 1. miesiącu a następnie jako wartość średnia z liczby dni bez napadów w miesięcznym horyzoncie czasowym między kolejnym punktem kontrolnym (3. 6. i każdy kolejny 6. miesiąc terapii);
 - kolumna „**Zmiana schematu leczenia**”, wartość: lista wyboru TAK/NIE, rozumiana jako sytuacja, w której ze względu na stan kliniczny lub inne uwarunkowania dokonano zmiany w zakresie stosowanych AED u pacjenta;
 - kolumna „**Zmiana schematu leczenia – data**”, wartość: data, rozumiana jako data, od której zastosowano nowy schemat leczenia;
 - kolumna „**Zmiana schematu leczenia – opis**”, wartość: tekst, rozumiana jako opis modyfikacji w ramach stosowanych substancji czynnych;
 - kolumna „**Ocena jakości życia – skala**”, wartość: lista wyboru QOLCE/QOLIE-31-P, rozumiana jako jakość życia w skali QOLCE w przypadku pacjentów w wieku 2-18 lat oraz jakość życia w skali QOLIE-31-P w przypadku pacjentów w wieku ≥ 19 lat;
Ocenę jakości życia należy przeprowadzać przy kwalifikacji, następnie po 6 miesiącach oraz po roku terapii kannabidiolem.
 - kolumna „**Ocena jakości życia – wynik**”, wartość: liczbowa.
- III. W ramach oceny bezpieczeństwa raportowanie powinno obejmować co najmniej liczbę i rodzaj zdarzeń niepożądanych

Każde nowe nieprzewidziane zdarzenie medyczne lub pogorszenie istniejącego wcześniej stanu medycznego u pacjenta, któremu podano substancję czynną i które niekoniecznie ma związek przyczynowy z tym leczeniem. Dowolne niekorzystne i niezamierzone objawy (takie jak nieprawidłowy wynik badań laboratoryjnych), stan tymczasowo związany ze stosowaniem leku, niezależnie od tego, czy uważa się je za związane z badanym lekiem, czy nie. Związek przyczynowy z badanym lekiem powinien być określany przez lekarza i powinien być wykorzystany do oceny wszystkich zdarzeń niepożądanych.

Związek przyczynowy może być jednym z następujących:

- Powiązany: istnieje racjonalny związek przyczynowy, czyli dowody sugerujące związek przyczynowy między podawaniem badanego leku a zdarzeniem niepożądanym.
- Brak związku: nie ma związku przyczynowego między podawaniem badanego leku a zdarzeniem niepożądanym.

Dodanie kolumn przy opisie punktów kontrolnych '**zdarzenie niepożądane**', wartość: lista wyboru TAK/NIE; '**zdarzenie niepożądane – opis**' wartość typu tekst.

Ad 2

Na podstawie analizy protokołu badania klinicznego oraz publikacji analitycy Agencji zwracają uwagę, że aktualnie nie ma możliwości sformułowania jednoznacznej odpowiedzi czy po dodaniu nowego leku do schematu leczenia przeciwpadaczkowego jest możliwość rzetelnej oceny skuteczności leku finansowanego w programie lekowym. W badaniu GWPCARE6 nie wskazano, czy była możliwość dokonania przez prowadzących zmian w ramach schematu podstawowego leczenia przeciwpadaczkowego. Mając jednak na uwadze metody statystyczne¹⁹ pozwalające na matematyczną eliminację wpływu czynników zakłócających w rodzaju treatment switching zaproponowano brzmienie atrybutu pozwalającego na znakowanie czasem faktu modyfikacji zmiany leczenia w ramach AED, co umożliwi dokonanie ocenę efektu działania kannabidiolu.

¹⁹ krańcowe modele strukturalne (MSM, *marginal structural models*) z wykorzystaniem odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia cenzorującego (IPCW, *inverse probability of censoring weighting*); dostosowanie dwustopniowe oraz modele strukturalne z zachowaniem rangi (RPSFTM, *rank preserving structural failure time models*) z wykorzystaniem oszacowania g

Ad 3

Rzeczywiście sposób określania skuteczności proponowany w programie na podstawie prowadzonego przez pacjenta dzienniczka napadów padaczkowych budzi wątpliwości związane z brakiem możliwości kontroli stanu faktycznego. Należy jednak zauważyć, że jest to typowy sposób określenia skuteczności leczenia napadów padaczkowych niezależnie od jednostki chorobowej w przebiegu której występują. Niemniej, analitycy podjęli działania w celu sformułowania propozycji alternatywnej możliwości monitorowania obciążenia chorobą.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd literatury Banote 2022²⁰, w którym opisano postępy w zakresie selekcji biomarkerów możliwych do pozyskania w badaniach laboratoryjnych do monitorowania stanu w padaczce.

- **Enolaza swoista dla neuronów** zwiększa się i odzwierciedla częstość napadów, była również związana z czasem trwania napadu u dzieci. W niektórych pracach raportowano również korelacje z ciężkością i częstością napadów dla metaloproteiny w surowicy (MMP-9).
- W różnych badaniach stężenie **IL-6** w surowicy wiązano z nasileniem napadów padaczkowych i proponowano je jako marker ciężkiej padaczki. Podobnie, **IL-8** również odgrywa rolę w nasileniu napadów. Inne cytokiny związane z obciążeniem napadowym obejmują **IL-1, IL-10, IL-17a, TNF-α**.
- Zwraca się uwagę na enzymy mięśniowe – kinaza kreatynowa (CK) i mlecza. Zmiany te są jednak przejściowe, przez co nie są zbyt przydatne jako wskaźniki odpowiedzi na terapię.

Po konsultacji z ekspertami klinicznymi do rozważenia pozostaje poszerzenie pakietu badań przy monitorowaniu skuteczności leczenia o enolazę i interleukiny.

²⁰ Banote RK, Akel S, Zelano J. Blood biomarkers in epilepsy. Acta Neurol Scand. 2022 Oct;146(4):362-368. doi: 10.1111/ane.13616. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35411571; PMCID: PMC9790299.

<https://doi.org/10.1111/ane.13616>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Epidyolex (kannabidiol) stosowanego u chorych na TSC przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <https://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/> oraz <https://www.pcodr.ca>
- Francja – <https://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.06.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych „Epidyolex” oraz „kannabidiol”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacji pozytywne (HAS 2021, G-BA 2021, NCPE 2021), 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2023, SMC 2022).

Rekomendacje warunkowe odnosiły się do konieczności zapewnienia leku w cenie zapewniającej efektywność kosztową oraz zapewnienia oceny skuteczności klinicznej po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii kannabidiolem. Dodatkowo HAS w swoim dokumencie oprócz pozytywnego stanowiska dla leczenia populacji z padaczką lekooporną, przedstawił negatywne stanowisko dla stosowania kannabidolu u pacjentów, którzy nie są oporni na leki.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla Epidyolex (kannabidiol)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023 (Wielka Brytania)	W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Kannabidiol jest zalecany jako dodatkowa opcja leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u osób w wieku 2 lat i starszych, wówczas gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • napady padaczkowe nie są wystarczająco dobrze kontrolowane przez 2 lub więcej leki przeciwdrgawkowe (stosowane samodzielnie lub w kombinacji) lub nie były tolerowane • częstotliwość napadów będzie sprawdzana co 6 miesięcy, a zakończenie stosowania kannabidolu nastąpi, jeśli częstość napadów nie spadnie o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia • firma dostarcza kannabidiol zgodnie z umową handlową
SMC 2022 (Szkocja)	Lek wspomagający w leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Skuteczność kannabidolu w TSC wykazano w badaniu RCT.</p> <p>Decyzja pozytywna dotyczy sytuacji porozumienia w zakresie podziału ryzyka (PAS. Ang. Patient Access Scheme) zapewniającego kosztową efektywność lub gdy cena będzie równa lub niższa cenie wynikającej z PAS.</p>
G-BA 2021 (Niemcy)	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Wyniki wskazują na niewymierną dodatkową korzyść. Dostępne dane naukowe nie pozwalają na ocenę ilościową korzyści</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021 (Francja)	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, w przypadku lekooporności.</p> <p>Rekomendacja negatywna</p> <p>W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, którzy nie są oporni na leki.</p> <p>Komitet uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania leku Epidyolex (kannabidiol) są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane w leczeniu wspomagającym napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych z padaczką lekooporną • niewystarczające, aby uzasadnić finansowanie publiczne w przypadku pacjentów w wieku 2 lat i starszym z padaczką nielekooporna związaną ze stwardnieniem guzowatym (TSC)
NCPE 2021 (Irlandia)	Lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Zaleca się pełną ocenę HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności kannabidiolu (Epidyolex) w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.</p> <p>Lek uzyskał status refundowanego wskutek poufnych negocjacji, które odbyły się w grudniu 2021.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania Epidyolex w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Cena	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu stwardnienia guzowego jest finansowany ■ krajach UE i EFTA. Należy przy tym wskazać, że wnioskowana technologia finansowana jest również w Polsce w ramach importu.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.05.2023 r., znak PLR.4500.45.2023.18.JWI (data wpływu do AOTMiT 15.05.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Epidyolex (kannabidiol), r-r doustny, 100 mg/ml, 1 but. 100 ml + 2 strzyk. 1 ml + 2 strzyk. 5 ml, GTIN: 05055813900103,

w ramach nowego programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 6 czerwca 2023 r., znak OT.423.1.23.2023.15.MKS. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 28.06.2023 r.

Problem zdrowotny

Stwardnienie guzowate (ang. *tuberous sclerosis complex* - TSC) jest dziedziczną w sposób autosomalny dominujący (mutacja genu TSC1 na chromosomie 9 lub TSC2 na chromosomie 16), postępującą chorobą, należąca do chorób określanymi jako dysplazje neuroektodermalne lub fakomatozy. Choroba charakteryzuje się rozwojem zmian rozrostowych we wczesnym okresie życia, wadami rozwojowymi oraz wrodzonymi guzami układu nerwowego, skóry i narządów wewnętrznych. Gdy zmiany obejmują układ nerwowy określana jest ona terminem choroba Bourneville'a. Zespołowi stwardnienia guzowatego przypisany jest kod Q85.1 według klasyfikacji ICD-10.

Objawy neurologiczne w TSC związane są z liczbą i lokalizacją guzków korowych. Obecność guzów w okolicy ciemieniowo-potylicznej wiąże się z częstszym występowaniem padaczki. Napad padaczkowy jest wynikiem przejściowych zaburzeń fizjologii mózgu, wynikających z samoograniczających się, nieprawidłowych hipersynchronicznych wyładowań elektrycznych w neuronach korowych.

U pacjentów z pełnoobjawowym stwardnieniem guzowatym, przebieg choroby jest postępujący i wiąże się z nasileniem objawów drgawkowych i otępieniem. U dzieci, u których występują drgawki miokloniczne występuje większe ryzyko późniejszych zaburzeń intelektualnych. Ponadto guzy mózgu, obecność stanów padaczkowych, niewydolności nerek, krążenia oraz postępujące uszkodzenie płuc mogą prowadzić do śmierci.

Napady padaczkowe w TSC źle odpowiadają na leczenie. Lekiem z wyboru w niemowlęcych drgawkach mioklonicznych (zespół Westa – wskazanie rejestracyjne wnioskowanego leku) jest wiga batryna. Natomiast w przypadku uogólnionych i ogniskowych napadów drgawkowych stosuje się różne leki przeciwdrgawkowe. Około 50% pacjentów charakteryzuje jednak lekooporność.

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie 1 114 138 pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na padaczkę (G40) lub fakomatozę, mogącą przebiegać z napadami padaczkowymi (Q85) sprawozdawanych zarówno jako główne rozpoznanie w chwili wykonywania danego świadczenia lub jedno z rozpoznanych współistniejących. Stwardnienie guzowate będące fakomatozą nie sklasyfikowaną gdzie indziej zostało zidentyfikowane u 2 053 pacjentów. Ogółem wśród 2 053 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, leki przeciwpadaczkowe były przyjmowane przez **2 018 (98,3%)** z tych pacjentów. Wykazano, że wśród populacji 2 018 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym stosujących refundowane leczenie przeciwpadaczkowe, lekooporna padaczka mogła dotyczyć **856 (42,2%)** pacjentów. Rozpoznanie padaczki lekoopornej, definiowanej jako uprzednie stosowanie w monoterapii lub w terapii dodanej co najmniej dwóch leków przeciwpadaczkowych. Patrząc na dane z ostatnich 5 lat **odnotowano średnią zapadalność na poziomie 1:14 000 żywych urodzeń.**

Wykazano, że u analizowanych 814 pacjentów właściwych do analizy przeżycia całkowitego wystąpiło 27 zdarzeń interpretowanych jako zgon. Średni czas obserwacji wyniósł 77,20 mies. SD: 27,29, zakres wartości zawarł się w przedziale między 0,36 a 95,93 mies. Mediana okresu obserwacji wyniosła 94,09 mies. IQR: 62,36 - 95,28 mies.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał, że komparatorem dla ocenianej interwencji jest dowolne standardowe postępowanie terapeutyczne. Wnioskodawca argumentuje, że odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej jest kwestią indywidualną, co stanowiło uzasadnienie, aby jako alternatywną opcję terapeutyczną dla kannabidiolu we wskazaniu padaczka lekooporna przyjąć najlepsze leczenie wspomagające; ekspert wskazał, że nie istnieje jedna technologia alternatywna dla kannabidiolu, gdyż każda farmakoterapia może być zastąpiona przez kannabidiol. **Kannabidiol jest terapią dodaną/wspomagającą.** Nie istnieje jedna ani nawet kilka głównych, zalecanych ścieżek terapeutycznych w leczeniu wspomagającym (tj. w jednoczesnym skojarzonym stosowaniu dwóch lub więcej leków). Leczenie jest oparte na całej gamie dostępnych farmakoterapii. Analitycy Agencji uważają **wyбір wnioskodawcy za prawidłowy.** Analitycy Agencji w rozdziale 3.3.3 Stosowane opcje terapeutyczne wskazali jakie technologie medyczne są dostępne i stosowane przez pacjentów. Przedstawiono również pogładową analizę schematów terapeutycznych wskazującą na wysoką niejednorodność postępowania. Zidentyfikowano dodatkowo, że program B.89 działa od 2017 roku i do 2022 roku zakwalifikowano do leczenia łącznie 69 pacjentów, z których 57 (83%) na podstawie metodologii określonej przez analityków Agencji zostało określonych jako pacjenci z lekooporną padaczką w przebiegu TSC.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy skuteczności kannabidiolu (CBD) w dawce 25 mg/kg/dobę dodanego do terapii standardowej (SoC) w porównaniu do placebo (PLC) dodanego do SoC na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego GWPCARE6. Oceny punktów końcowych dokonano po 16 tyg. okresie obserwacji.

Wyniki badania GWPCARE6 wskazują, że CBD 25+SoC był IS lepszy niż PLC+SoC w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w liczbie napadów padaczkowych związanych z TSC - redukcja procentowa w stosunku do grupy kontrolnej o 30,1% (95% CI: 13,9%; 43,3%)), a także części drugorzędowych punktów końcowych (procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem, średnia zmiana względem wartości wyjściowych liczby dni bez napadów padaczkowych/ 28 dni, $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC, niektóre punkty końcowe oceniane w skali PGIC: duża poprawa, brak zmian, niektóre punkty końcowe oceniane w skali S/CGIC: poprawa ogółem, bardzo duża poprawa, brak zmian).

Oceniana interwencja była porównywalna z komparatorem w zakresie niektórych drugorzędowych punktów końcowych: $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC, $\geq 25\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC, całkowity brak napadów, niektóre punkty końcowe oceniane w skali PGIC: niewielka poprawa, niewielkie pogorszenie, duże pogorszenie, bardzo duże pogorszenie, niektóre punkty końcowe oceniane w skali S/CGIC: duża poprawa, niewielka poprawa, niewielkie pogorszenie, duże pogorszenie, bardzo duże pogorszenie.

W żadnym z ocenianych punktów końcowych CBD25+SoC nie okazał się IS gorszy niż PLC+SoC.

Jakość życia w badaniu GWPCARE6 oceniano w skali QOLCE, odnoszącej się do pacjentów w wieku 2-18 lat oraz w skali QOLIE-31-P, odnoszącej się do pacjentów w wieku ≥ 19 lat. W żadnej z ocenianych skal nie odnotowano IS różnic pomiędzy CBD25+SoC a PLC+SoC.

Skuteczność długookresowa

Wnioskodawca przedstawił wyniki dotyczące długookresowej skuteczności klinicznej na podstawie badania GWPCARE6 OLE. Było to badanie otwarte, stanowiące fazę przedłużoną badania GWPCARE6. Optymalne dawki kannabidiolu dostosowywano do indywidualnych potrzeb pacjentów w zależności od uzyskiwanej skuteczności oraz akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Najdłuższy okres obserwacji wynosił 156 tyg.

Wyniki dotyczące zmniejszenia częstości napadów z okresu obserwacji wynoszącego 156 tygodni oraz jakości życia z okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg. i 104 tyg. wskazują, że efekt terapii kannabidiolem w dawce ≤ 25 mg/kg/dobę dodanym do terapii standardowej utrzymywał się w czasie.

Równoważność dawek kannabidiolu w zakresie skuteczności klinicznej

Wnioskodawca w swojej analizie klinicznej wskazał, że

dołączając stosowny wykres. Analitycy Agencji nie odnaleźli omawianego wykresu w dostępnym piśmiennictwie. Jeżeli informacje z wykresu pochodzą z danych nieopublikowanych, nie zostały one udostępnione Agencji. Dodatkowo nie jest jasne jak duża grupa pacjentów stosowała kannabidiol w poszczególnych dawkach (wielkość próby ma wpływ na wykazanie IS różnic), w jakim okresie czasu.

Średnia modalna dawka kannabidiolu w badaniu GWPCARE6 OLE wyniosła 28 mg/kg/dobę, ponadto 30% pacjentów wymagało dawki wyższej niż maksymalna dawka zarejestrowana (25 mg/kg/dobę). Protokół

badania GWPCARE6 OLE zakładał zmniejszenie dawki wyłącznie w przypadku wystąpienia u pacjenta nietolerancji. Żaden z punktów końcowych w badaniu GWPCARE6 OLE (ani w randomizowanym badaniu GWPCARE6) nie odnosił się do równoważności dawek kannabidiolu.

Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowanie na temat równoważności dawek kannabidiolu obarczone jest dużą niepewnością.

Dawki kannabidiolu stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej

Odnalezione dowody z badań rzeczywistej praktyki klinicznej nie pozwalają w jednoznaczny sposób określić, jakie dawki kannabidiolu były stosowane u pacjentów z TSC. Założenie o skuteczności dawek kannabidiolu stosowanych w innych wskazaniach (DS, LGS) u pacjentów z TSC w świetle odnalezionych dowodów wydaje się nieuprawnione.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z analizą bezpieczeństwa ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie kannabidiolu OR=10,03 (2,22; 45,39) p=0,003. Ponadto w grupie stosującej kannabidiol wykazano, że IS częściej wystąpiło zwiększenie poziomów AlAT, AspAT, GGT ogółem, zwiększenie poziomu GGT o nasileniu łagodnym oraz gorączka o nasileniu łagodnym. Podczas 3 letniego okresu leczenia najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była biegunka (44%), napady padaczkowe (29%) oraz zmniejszenie apetytu (29%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CBD + SoC w miejsce SoC jest [] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł [] niezależnie od perspektywy. Aktualna wysokość proggu użyteczności kosztowej to 175 926 zł.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania CBD + SoC vs. SoC, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Epidyolex, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu²¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [] z perspektyw NFZ i [] z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Oszacowane ceny progowe są [] niż wnioskowana cena zbytu netto.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne użyteczności, zmianę horyzontu czasowego czy zmianę założeń dotyczących opiekunów (łącznie 18 scenariuszy). W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania. Należy zwrócić uwagę, że brak uwzględniania opiekunów skutkuje znaczną zmianą wyników analizy (ICUR równy []). W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi []. Analiza wrażliwości prawidłowa.

Analizy Agencji zwrócili uwagę, że schemat dawkowania stosowany w badaniu GWPCARE6 znaczenie różni się od zalecanego w ChPL (proponowanego w opisie programu lekowego) i zastosowanego w modelu wnioskodawcy. W szczególności docelowa dawka dobową w analizowanym ramieniu badania wynosi 25 mg/kg, natomiast w modelu wnioskodawcy 12 mg/kg (średnia dawka w badaniu obserwacyjnym Chemaly 2020). Należy zwrócić uwagę, że dawka 25 mg/kg jest maksymalną dopuszczalną dawką wg ChPL. Zgodnie z oszacowaniami analizy wrażliwości wykorzystującymi dawkowanie z badania klinicznego stosowanie CBD + SoC w miejsce SoC jest również [] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł [] niezależnie od perspektywy. Przy wartości ICUR z analizy wrażliwości wykorzystującej dawkowanie z badania klinicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku Epidyolex, wynosi [] z perspektywy NFZ i [] z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Oszacowane ceny progowe są [] niż wnioskowana cena zbytu netto.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy leczenie pacjentów z TSC ograniczone wyłącznie do kosztów refundacji AED wyniosło nieco ponad 2 tys. na pacjenta na rok, z kolei refundacja świadczeń opieki zdrowotnej wyniosło 11 tys. zł. Według danych rzeczywistych dla populacji polskiej z lekooporną padaczką w przebiegu stwardnienia guzowatego średnie obciążenie budżetu w przeliczeniu na pacjenta w 2021 roku wyniosło 2 728,77 zł z tytułu refundacji AED i około 20 tys. zł związanych z realizacją świadczeń. W związku z powyższym oszacowania scenariusza istniejącego wnioskodawcy można uznać za wiarygodne.

²¹ 175 926 zł

Objęcie refundacją produktu leczniczego Epidyolex w ramach wnioskowanego wskazania, spowoduje, że wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] w pierwszym roku analizy [redacted] w roku kolejnym, a następnie [redacted]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Epidyolex, wynosi kolejno [redacted].

Wnioskodawca wskazuje, że koszty jednostkowe dla uwzględnionych zasobów wyznaczono w oparciu o polskie dane kosztowe, natomiast zużycie zasobów przyjęto na poziomie zużycia wyznaczonego dla warunków angielskich (dwuetapowe badanie panelowe Delphi z udziałem 10 ekspertów klinicznych). Dane brytyjskie mogą nie odpowiadać do końca warunkom polskim. W analizie uwzględniono również świadczenia związane z leczeniem w ramach wnioskowanego programu lekowego. Powyższe skutkuje potencjalnym nieznacznym zawyżeniem kosztów świadczeń w przypadku leczenia kannabidiolem, gdyż mogą być podwójnie naliczone świadczenia związane z monitorowaniem przebiegu terapii.

Według analityków Agencji, zasadniczo głównym ograniczeniem analizy jest fakt, zidentyfikowania licznych ograniczeń wnioskowania o skuteczności kannabidiolu w redukcji liczby napadów padaczkowych u pacjentów z TSC. W związku z czym przyjęte koszty mogą nie odzwierciedlać stanu rzeczywistego, ponadto wydaje się, że udział pacjentów objętych leczeniem w ramach programu może być niższy niż przyjęty w analizie. Dodatkowo należy wskazać, że dane NFZ wskazują na niższą potencjalną liczebność populacji, a wnioskodawca nie przedstawił oszacowań dla ograniczeń wynikających z założeń programu lekowego, jednak co należy podkreślić są to ograniczenia dodatkowe.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacji pozytywne (HAS 2021, G-BA 2021, NCPE 2021), 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2023, SMC 2022) dotyczące stosowania leku Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Rekomendacje warunkowe odnosiły się do konieczności zapewnienia leku w cenie zapewniającej efektywność kosztową oraz zapewnienia oceny skuteczności klinicznej po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii kannabidiolem. Dodatkowo HAS w swoim dokumencie oprócz pozytywnego stanowiska dla leczenia populacji z padaczką lekooporną, przedstawił negatywne stanowisko dla stosowania kannabidiolu u pacjentów, którzy nie są oporni na leki.

Uwagi do programu lekowego

W ramach odpowiedzi na dodatkową prośbę Ministra Zdrowia Agencja zaproponowała kryteria oceny skuteczności terapii kannabidiolem w ocenianym programie lekowym oraz złożyła wyjaśnienia dotyczące wątpliwości i niejasności.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określonych w Rozporządzeniu.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bonadt 2023** 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.
- Chemaly 2020** 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
- Georgieva 2021** Georgieva D, Langley J, Hartkopf K, Hawk L, Margolis A, Struck A, Felton E, Hsu D, Gidal BE. Real-world, long-term evaluation of the tolerability and therapy retention of Epidiolex® (cannabidiol) in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2023 Apr;141:109159. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109159. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36893722 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505023000781?via%3Dihub>
- GWPCARE6** 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 7;78(3):285-292. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4607
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7754080/>
- 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9314914/>
- 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9305454/>
- GWPCARE6 OLE** 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.
- 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)
- Kühne 2022** Kühne F, Becker LL, Bast T, Bertsche A, Borggraefe I, Boßelmann CM, Fahrbach J, Hertzberg C, Herz NA, Hirsch M, Holtkamp M, Janello C, Kluger GJ, Kurlemann G, Lerche H, Makridis KL, von Podewils F, Pringsheim M, Schubert-Bast S, Schulz J, Schulze-Bonhage A, Steinbart D, Steinhoff BJ, Strzelczyk A, Syrbe S, De Vries H, Wagner C, Wagner J, Wilken B, Prager C, Klotz KA, Kaindl AM. Real-world data on cannabidiol treatment of various epilepsy subtypes: A retrospective, multicenter study. *Epilepsia Open.* 2023 Jun;8(2):360-370. doi: 10.1002/epi4.12699. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36693811 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10235575/>
- Lattanzi 2021** Lattanzi S, Trinka 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8005394/>
- Stockings 2018** 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. <https://jnnp.bmj.com/content/89/7/741.long>
- Weinstock 2021** 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)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- G-Ba 2022** des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V/Cannabidiol (neues Anwendungsgebiet: Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, ≥ 2 Jahre, adjuvante Behandlung) vom 4 November 2021 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5109/2021-11-04_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-683_BAnz.pdf data odczytu: 16.06.2023 r.
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé. Opinion on medicinal products. cannabidiol
EPIDYOLEX 100 mg/ml oral solution. New indication. Adopted by the Transparency Committee on 1 December 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/epidyolex_011221_summary_ct19233.pdf, data odczytu : 16.06.2023 r.
- Jóźwiak 2020** Jóźwiak S, Kotulska-Jóźwiak K, Manderka M, Młynarski W. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w stwardnieniu guzowatym. *PRZEGLĄD PEDIATRYCZNY*, 1/2020. Vol 49, No 1, 16-25.

NCPE 2021	https://www.ncpe.ie/cannabidiol-epidyolex-for-the-treatment-of-tuberous-sclerosis-complex-hta-id-21024/# , data odczytu: 16.06.2023 r.
NICE 2023	National Institute for Health and Excellence. Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex Technology appraisal guidance. Published: 1 March 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/ta873 , data odczytu: 16.06.2023 r.
Northrup 2021	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. <i>Pediatr Neurol.</i> 2021 Oct;123:50-66 Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations (sciencedirectassets.com) data odczytu: 23.05.2023 r.
PTE 2020	Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Ryglewicz D, Nagańska E, Mazurkiewicz-Beldzińska M. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. <i>Journal of epileptology</i> , 2019, 27, Suplement 1, 5–12.
PTN 2020	Rejdak K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczuk B, Rysz A, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. Diagnostyka i leczenie padaczki — wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Pol. Przegl. Neurol</i> 2020;16(3):129-144.
SIGN 2021	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Epilepsies in children and young people: Investigative procedures and management. 2021. https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf , data odczytu 16.06.2023 r
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium. cannabidiol 100mg/mL oral solution (Epidyolex®) SMC2402. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6670/cannabidiol-epidyolex-final-jan-2022-amended-200122-for-website.pdf , data odczytu : 16.06.2023 r.
Pozostałe publikacje	
ChPL Epidyolex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Epidyolex https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pl.pdf , data odczytu: 20.06.2023 r.