



Rekomendacja nr 85/2023

z dnia 4 sierpnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego: „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”, **pod warunkiem:**

- 1) obniżenia kosztu leku co najmniej do poziomu gwarantującego efektywność kosztową (w wariantcie bez uwzględniania efektów związanych z opiekunami pacjentów),
- 2) wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka opartego na ocenie skuteczności – w przypadku wykazania braku skuteczności w pierwszej ocenie (po pierwszych 4 miesiącach) koszty ponosi podmiot odpowiedzialny,
- 3) modyfikacji programu lekowego:
 - obowiązek monitorowania częstości napadów zgodnie z obowiązującym standardem,
 - raportowanie powinno obejmować co najmniej liczbę i rodzaj zdarzeń niepożądanych,
 - kryterium skuteczności jest rozumiane jako co najmniej 50% redukcja częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowych,
 - kryterium skuteczności jest oceniane co 4 miesiące.

Uzasadnienie rekomendacji

Wnioskowane wskazanie dla Epidyolex (kannabidiol; CBD) jako leku wspomagającego w leczeniu napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych stanowiłoby dodatkową opcję terapeutyczną w tym problemie zdrowotnym. CBD jest finansowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu w ramach importu docelowego.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w ramach której włączono randomizowane badanie kliniczne GWPCARE6 oraz badanie GWPCARE6 OLE (będące przedłużoną fazą otwartą badania GWPCARE6). Włączone do przeglądu badanie GWPCARE6 wykazało istotną statystycznie (IS) różnicę na korzyść wnioskowanej technologii [CBD w dawce 25 mg/kg/dobę

dodany do terapii przeciwpadaczkowej (SoC)] w porównaniu do komparatora [placebo dodanego do SoC] w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. procentowej zmiany względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC [różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła 30,1% (95% CI: 13,9%; 43,3%), $p < 0,001$]. Ponadto różnice IS na korzyść CBD25+SoC raportowano także dla drugorzędowych punktów końcowych w tym: $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych [OR=30,12 (95%CI 1,75; 518,71), $p=0,019$]; liczby dni bez napadów padaczkowych/28 dni (różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych pomiędzy grupami 2,82 (95% CI 0,87; 4,77), [redacted]). Terapia ocenianą interwencją była porównywalna z terapią komparatorem dla m.in.: $\geq 50\%$ i $\geq 25\%$ zmniejszenia częstości napadów padaczkowych związanych z TSC, całkowitego braku napadów, a także jakości życia ocenianej w skali QOLCE i QOLIE-31-P. Wyniki dotyczące długookresowej skuteczności klinicznej na podstawie badania GWPCARE6 OLE wykazały utrzymanie się efektu terapii CBD25+SoC w czasie dla zmniejszenia częstości napadów (w okresie obserwacji 156) i jakości życia (w okresie obserwacji 52 tyg. i 104 tyg.). Zgodnie z analizą bezpieczeństwa ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały IS częściej w grupie CBD25 [OR=10,03 (2,22; 45,39), $p=0,003$]. Ponadto w grupie stosującej CBD25 wykazano, że IS częściej wystąpiło zwiększenie poziomów ALAT, AspAT, GGT ogółem, zwiększenie poziomu GGT o nasileniu łagodnym oraz gorączka o nasileniu łagodnym. Na niepewność wnioskowania wpływa przede wszystkim fakt, że w momencie rozpoczęcia leczenia CBD u pacjentów zmieniono dotychczas stosowany schemat leczenia. Ponadto wnioskowanie na temat równoważności dawek CBD obarczone jest dużą niepewnością.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy ICUR wynosi niezależnie od perspektywy [redacted]. Analiza wpływu na budżet wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji dla perspektywy NFZ [redacted]

[redacted] Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, zidentyfikowania licznych ograniczeń wnioskowania o skuteczności CBD w redukcji liczby napadów padaczkowych u pacjentów z TSC. W związku z tym przyjęte koszty mogą nie odzwierciedlać stanu rzeczywistego. Na niepewność wnioskowania wpływa także przyjęty przez wnioskodawcę schemat dawkowania [w propozycji programu lekowego dawka wg ChPL (maksymalna dopuszczalna wynosi 25 mg/kg) w modelu wnioskodawcy 12 mg/kg (średnia dawka w badaniu obserwacyjnym Chemały 2020)].

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych 3 pozytywne HAS 2021, G-BA 2021, NCPe 2021 oraz 2 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 CBD.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Epidyolex (kannabidiol), roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 butelka 100 ml + 2 strzykawki 1 ml + 2 strzykawki 5 ml, GTIN 05055813900103, proponowana cena zbytu netto (CZN) wynosi [REDAKTOWANE]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Stwardnienie guzowate (ang. tuberous sclerosis complex, TSC; ICD-10: Q85.1) 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. Obecność guzów w okolicy ciemieniowo-potylicznej wiąże się z częstszym występowaniem padaczki.

Zapadalności na TSC na podstawie danych NFZ z ostatnich 5 lat wynosi 1:14 000 żywych urodzeń. Padaczka jest najczęstszym objawem neurologicznym tej choroby występującym u 60–90% pacjentów. Napady padaczkowe w TSC źle odpowiadają na leczenie, a u około 50% pacjentów występuje lekooporność.

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

Na podstawie danych NFZ z lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie 2 018 pacjentów z TSC stosujących refundowane leczenie przeciwpadaczkowe, wśród których lekooporna padaczka (rozumiana jako uprzednie stosowanie w monoterapii lub w terapii dodanej co najmniej dwóch leków przeciwpadaczkowych) mogła dotyczyć 856 (42,2%) pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca wskazał, że odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej jest kwestią indywidualną dlatego za komparator dla kannabidiol (CBD) uznał dowolne standardowe postępowanie terapeutyczne.

Mając na względzie wytyczne kliniczne, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane w przedmiotowym wskazaniu wybór komparatora uznaje się za zasadny. W Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) wskazano technologie medyczne dostępne i stosowane przez pacjentów w Polsce.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kannabidiol (CBD) - 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 adenozyiny poprzez hamowanie wychwyty komórkowego adenozyiny przez równoważący transporter nukleozydowy 1 (ENT-1).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Epidyolex (kannabidiol; CBD) jest wskazany u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych jako lek wspomagający

- w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS);

- w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (ang. tuberous sclerosis complex, TSC).

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem produkt leczniczy Epidyolex miałby być stosowany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Epidyolex jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dla TSC.

Warto nadmienić, że zarejestrowany schemat dawkowania CBD u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym zaleca dawkowanie pomiędzy 10 mg/kg/dobę a 25 mg/kg/dobę: podawanie CBD 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne GWPCARE6 [międzynarodowe (6 krajach), wieloośrodkowe (44 ośrodki), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CBD w dawce 25 mg/kg/dobę w skojarzeniu z terapią standardową (SoC) z PLC+SoC w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z TSC. Liczba pacjentów N=158 (mediana wieku pacjentów 11,6 lat (CBD25+SoC) oraz 10,9 lat (PLC+SoC); mediana liczby napadów przed włączeniem do badania dla obu grup wynosiła ok 56; okres leczenia 12 tygodni], oraz GWPCARE6 OLE [przedłużona faza otwarta badania GWPCARE6. Liczba pacjentów 199, okres leczenia 1 rok (w USA i Polsce pacjenci mogli przyjmować lek dłużej)]. Ponadto włączono 1 badanie rzeczywistej praktyki klinicznej Weinstock 2021 (dostępne jako abstrakt konferencyjny) oraz 2 badania wtórne Lattanzi 2021 (dane z badania GWPCARE6) i Stockings 2018 (w odniesieniu do analizowanego wskazania - dane z badania obserwacyjnego 18 pacjentów z TCS).

Ryzyko błędu systematycznego oceniano wg Cochrane Collaboration. Zgodnie z oceną wnioskodawcy badanie GWPCARE6 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie wszystkich domen, dodatkowo zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji określono podtyp badania – jako podtyp IIA. Jakość przeglądów systematycznych została oceniana przez wnioskodawcę w oparciu o skalę AMSTAR2 jako krytycznie niska dla Lattanzi 2021 i niska dla Stockings 2018.

Szczegółowy opis badań włączonych do przeglądu systematycznego został ujęty w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (AKL).

Skuteczność

CBD+SoC vs PLC+ SoC (GWPCARE6)

Wyniki istotne statystycznie (IS) na korzyść wnioskowanej interwencji odnotowano dla:

- pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. procentowa zmiana względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych związanych z TSC: 48,6% (95% CI: 40,4%; 55,8%) CBD25+SoC vs 26,5% (95% CI: 14,9%; 36,5%) PLC+SoC; różnica zmian pomiędzy analizowanymi grupami wynosiła 30,1% (95% CI: 13,9%; 43,3%) $p < 0,001$;
- drugorzędowych punktów końcowych:
 - procentowa redukcja względem wartości wyjściowej liczby napadów padaczkowych ogółem [%] (ang. total seizures) 48,1% (95% CI: 39,8; 55,3) CBD25+SoC vs 26,9% (95% CI: 15,4; 36,8); PLC+SoC; różnica zmian pomiędzy grupami to 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 3,23 (95% CI: 4,84; 7,62) CBD25+SoC vs 3,41 (95% CI: 2,04; 4,79); PLC+SoC; różnica zmian pomiędzy grupami to 2,82 (95% CI: 0,87; 4,77) [redacted];
 - $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych 16% (12/75) CBD25+SoC vs 0% PLC+SoC; OR=30,12 (95% CI: 1,75; 518,71); $p = 0,019$;
 - ocena w skali Physician Global Impression of Change (PGIC) w zakresie:
 - duża poprawa 26% (19/72) CBD25+SoC vs 12% (9/76) PLC+SoC; OR=2,67 (95% CI: 1,12; 6,38); $p = 0,027$;
 - brak zmian 33% (24/72) CBD25+SoC vs 59% (45/76) PLC+SoC; OR=0,34 (95% CI: 0,18; 0,67) $p = 0,002$;
 - ocena w skali Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/CGIC) w zakresie:
 - poprawa ogółem 69% (48/75) CBD25+SoC vs 39% (30/76) PLC+SoC; OR=2,73 (95% CI: 1,41; 5,27); $p = 0,003$;
 - bardzo duża poprawa 14% (11/75) CBD25+SoC vs 4% (3/76) PLC+SoC; OR=0,11 (95% CI: 0,02; 0,2); $p = 0,021$;
 - brak zmian 20% (15/75) CBD25+SoC vs 55% (42/76) PLC+SoC; OR=0,2 (95% CI: 0,1; 0,42) $p < 0,001$.

Terapia ocenianą interwencją była porównywalna z terapią komparatorem dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych tj. $\geq 50\%$ i $\geq 25\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych związanych z TSC, całkowity brak napadów, ocena PGIC i S/CGIC w innych niż wymienione wyżej zakresach, a także jakości życia w skali QOLCE (kwestionariusz zgłaszany przez opiekunów - ocenia jakość życia związaną ze zdrowiem dzieci w wieku od 2 do 18 lat) i QOLIE-31-P (badanie jakości życia związanej ze zdrowiem osób dorosłych z padaczką).

Skuteczność długoterminowa CBD+SoC (GWPCARE6 OLE)

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 CBD25+SoC utrzymywał się w czasie.

Równoważność dawek CBD w zakresie skuteczności klinicznej (GWPCARE6 OLE)

Wnioskodawca na podstawie wykresu wskazał, że [redacted]

[redacted] Agencja nie odnalazła ww. wykresu w dostępnym piśmiennictwie. Dodatkowo nie jest jasne jak duża grupa pacjentów stosowała kannabidiol w poszczególnych dawkach (wielkość próby ma wpływ na wykazanie IS różnic), w jakim okresie.

Średnia modalna dawka CBD 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 CBD.

Dawki CBD stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej (Bonadt 2023, Chemaly 2020, Kühne 2022 oraz Georgieva 2021)

Odnalezione dowody z badań rzeczywistej praktyki klinicznej nie pozwalają w jednoznaczny sposób określić, jakie dawki CBD były stosowane u pacjentów z TSC. Dodatkowo, założenie dotyczące dawkowania CBD u pacjentów z TSC nie powinno opierać się na danych dla padaczek występujących w innych wskazaniach (zespół Dravet, zespół Lennox-Gastauta).

Bezpieczeństwo

CBD+SoC vs PLC+ SoC (GWPCARE6)

Wykazano IS różnice na niekorzyść wnioskowanej interwencji w zakresie:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) 21% (16/75) CBD25+SoC vs 3% (2/76) PLC+SoC; OR=10,03 (95%CI 2,22; 45,39); p=0,003;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem (TE-SAEs) 10,7% (8/75) CBD25+SoC vs 0% PLC+SoC; OR=2,03 (95%CI 1,05; 3,96); p=0,037;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TE-AEs) 69,3% (52/75) CBD25+SoC vs 52,6% (40/76) PLC+SoC; OR=19,27 (95%CI 1,09; 340,11); p=0,043;
- zwiększenia poziomu AlAT ogółem 12% (9/75) CBD25+SoC vs 0% PLC+SoC; OR=21,86 ((95% CI 1,25; 382,71) p=0,035;
- zwiększenia poziomu AspAT ogółem 11% (8/75) CBD25+SoC vs 0% PLC+SoC; OR=19,27 (95% CI 1,09; 340,11) p=0,043;
- gorączki o nasileniu łagodnym 17% (13/75) CBD25+SoC vs 5% (4/76) PLC+SoC; OR=3,77 (95% CI 1,17; 12,17) p=0,026;
- zwiększenia poziomu GGT ogółem 16% (52/75) CBD25+SoC vs 0% PLC+SoC; OR=30,12 (95% CI 1,75; 518,71) p=0,019;
- zwiększenia poziomu GGT o nasileniu łagodnym 15% (11/75) CBD25+SoC vs 0% PLC+SoC; OR=27,28 (1,58; 471,94) p=0,023.

Nie odnotowano IS różnic dla punktów końcowych: zgon, AEs ogółem, AEs prowadzące do trwałego zmniejszenia dawki, AEs prowadzące do przerwania leczenia (w tym przypadku odnotowano IS wyłącznie dla RD=0,08 (95%CI 0; 0,16) p=0,045 – szacunek Agencji).

CBD+SoC (GWPCARE6 OLE)

Podczas 3 letniego okresu leczenia najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była biegunka (44%), napady padaczkowe (29%) oraz zmniejszenie apetytu (29%).

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL Epidyolex działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ($\geq 1/10$), były: zmniejszenie łaknienia; senność, biegunka, wymioty; gorączka i zmęczenie.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Epidyolex na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) i Baza VigiAccess.

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Epidyolex skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Baza VigiAccess - działania niepożądane zostały zgłoszone u 12 588 pacjentów. Do najczęściej raportowanych należały: zaburzenia układu nerwowego 5 461 (24%); zranienia, zatrucia, komplikacje proceduralne 3 944 (17%) i zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania 3 306 (14%).

Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania na podstawie badania GWPCARE6 ma wpływ:

- fakt, iż w momencie rozpoczęcia leczenia CBD u pacjentów zmieniono dotychczas stosowany schemat leczenia (mediana leków stosowanych przed włączeniem do badania wyniosła 4, mediana leków stosowanych wraz z kannabidiolem wyniosła 3, zaś mediana leków stosowanych przed lub w trakcie terapii CBD 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;
- interakcji lek-lek (część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie);
- rozbieżność dotycząca wieku pacjentów (populacja pacjentów włączonych do badania była nieznacznie szersza tj. od 1 r.ż. w proponowanym programie lekowym to pacjenci w wieku 2 lat lub starsi);
- 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);
- rozbieżność między definicją padaczki lekoopornej (w badaniu przyjęto, że jest to niepowodzenie leczenia jedną substancją, a w propozycji programu lekowego co najmniej dwoma substancjami w monoterapii lub leczeniu skojarzonym);
- aktualnie brak jest odpowiedniej jakości danych klinicznych pozwalających na ocenę równoważności terapeutycznej zakresu dawek CBD między 10 a 25 mg/kg m.c./dobę.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w AWA oraz AKL.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii CBD jako leku wspomagającego w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego, została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA).

W analizie przyjęto:

- Interwencja: CBD+ SoC
- komparatory: SoC;
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i wspólnej (pacjent+NFZ);
- horyzont czasowy: dożywotni [100-letni];
- uwzględnione koszty m.in.: leków i ich wydania, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki oraz monitorowania;
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CBD+SoC w miejsce SoC jest [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR znajduje [redacted] i wynosi niezależnie od perspektywy [redacted], natomiast progowa CZN wynosi [redacted] z perspektyw NFZ i [redacted] z wspólnej i jest [redacted] niż wnioskowana CZN.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził:

- analizę deterministyczną – w ramach której testowano łącznie 18 scenariuszy (m.in. alternatywne użyteczności, zmianę horyzontu czasowego czy zmianę założeń dotyczących opiekunów). Brak uwzględniania opiekunów skutkuje znaczną zmianą wyników analizy (ICUR [redacted]);

Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania wpływa przede wszystkim przyjęty w modelu przez wnioskodawcę schemat dawkowania.

Obliczenia własne Agencji

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 analizowanym ramieniu badania wynosi 25 mg/kg (maksymalna dopuszczalna dawka wg ChPL), natomiast w modelu wnioskodawcy 12 mg/kg (średnia dawka w badaniu obserwacyjnym Chemaly 2020).

W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości, Agencja przeprowadziła oszacowania zgodnie z którymi ICUR wynosi niezależnie od perspektywy [redacted], natomiast progowa CZN wynosi z perspektyw NFZ [redacted], a wspólnej [redacted] i jest [redacted] niż wnioskowana CZN.

Szczegółowy wyliczenia, a także dyskusja dotycząca równoważności dawek i wielkości dawek stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej znajduje się w AWA.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie zachodzi.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Epidyolex jako leku wspomagającego w leczeniu napadów padaczkowych związanych TSC u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego.

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), przyjęto, że perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama;
- horyzont czasowy: 5-letni;
- uwzględnione koszty: analogiczne jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji – [REDAKTOWANO]

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Epidyolex w ramach wnioskowanego wskazania wpłynie na wzrost wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANO]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości obejmującą alternatywne scenariusze dla zużycia innych leków przeciwpadaczkowych, chorobowości, zapadalności, udziałów, śmiertelności, kosztu jednostkowego kannabidiolu. W żadnym wariantcie nie doszło do zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

Wyniki szczegółowo przedstawiono w Analizie Wpływu na Budżet wnioskodawcy.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, zidentyfikowania licznych ograniczeń wnioskowania o skuteczności kannabidiolu w redukcji liczby napadów padaczkowych u pacjentów z TSC. W związku z tym 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. Ponadto 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 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).

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

Uwagi do programu lekowego

Rada Przejrzystości zgłosiła konieczność modyfikacji proponowanego programu lekowego poprzez: obowiązek monitorowania częstości napadów zgodnie z obowiązującym standardem; raportowanie powinno obejmować co najmniej liczbę i rodzaj zdarzeń niepożądanych; kryterium skuteczności powinno być rozumiane jako co najmniej 50% redukcję częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowej, a także że kryterium skuteczności powinno być oceniane co 4 miesiące.

Ponadto w AWA zawarto odpowiedzi na pytania zgłoszone w zleceniu przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące proponowanego programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wdrożenie proponowanego rozwiązania [redacted] w ocenie wnioskodawcy wpłynie na uwolnienie środków w wysokości [redacted].

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 wytyczne dotyczące leczenia napadów padaczkowych u pacjentów z TSC: polskie Józwiak 2020, Międzynarodowych Grup ds. konsensus leczenia TSC z 2021 roku (International TSC Consensus Group) oraz szkockie SIGN z 2021.

Odnalezione wytyczne w przypadku napadów padaczkowych w przebiegu TSC zalecają wigabatrynę. Hormon adrenokortykotropowy (ACTH), syntetyczny ACTH lub prednizolon można zastosować, jeśli leczenie wigabatryną nie koreluje z poprawą kliniczną.

Do wnioskowanej terapii odnoszą się 2 wytyczne:

- Józwiak 2020 - wskazując, że ewerolimus, kannabidiol mogą być skuteczne w przypadku napadów lekoopornych a także, że nie zaleca się stosowania tych dwóch substancji łącznie;

- International TSC Consensus Group - wskazują, że ewerolimus i kannabidiol są zatwierdzone przez organy regulacyjne do leczenia napadów padaczkowych związanych z TSC. W dokumencie zwrócono uwagę, iż lekarze powinni mieć świadomość, że zarówno ewerolimus, jak i kannabidiol mają istotne interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, w tym między sobą.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych: w tym 3 pozytywne (HAS 2021, G-BA 2021, NCPE 2021) oraz 2 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 CBD. Dodatkowo HAS w swoim dokumencie oprócz pozytywnego stanowiska dla leczenia populacji z padaczką lekooporną, przedstawił negatywne stanowisko dla stosowania CBD u pacjentów, którzy nie są oporni na leki.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu stwardnienia guzowatego jest finansowany w krajach UE i EFTA.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.05.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.45.2023.18.JWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol), we wskazaniu: „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 84/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku sprawie oceny leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku sprawie oceny leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”
2. Raport OT.423.1.23.2023 „Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”; data ukończenia: 19 lipca 2023 r.