



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 84/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku  
w sprawie oceny leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu  
lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem  
stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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, w ramach programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem:*

- 1) obniżenia kosztu leku co najmniej do poziomu gwarantującego efektywność kosztową (w wariancie 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**

Problem decyzyjny

*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, należącą 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.*

Zapadalność była szacowana wielokrotnie i generalnie mieści się w przedziale od 1:6 000 do 1:10 000 żywych urodzeń. W Polsce, na podstawie danych z ostatnich 5 lat odnotowano średnią zapadalność na poziomie 1:14 000 żywych urodzeń.

Objawy neurologiczne związane są z liczbą i lokalizacją guzków korowych. Obecność guzów w okolicy ciemieniowo-potylicznej wiąże się z częstszym występowaniem padaczki. 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. Napady padaczkowe w TSC źle odpowiadają na leczenie. Lekiem z wyboru w niemowlęcych drgawkach mioklonicznych (zespół Westa – wskazanie rejestracyjne wnioskowanego leku) jest wigabatryna. Natomiast w przypadku uogólnionych i ogniskowych napadów drgawkowych stosuje się różne leki przeciwdrgawkowe. Około 50% pacjentów charakteryzuje jednak lekooporność. W populacji polskiej 2 018 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym stosuje refundowane leczenie przeciwpadaczkowe, a lekooporna padaczka może dotyczyć 856 osób z tej populacji.

W Polsce refundowane są leki przeciwpadaczkowe w refundacji aptecznej oraz ewerolimus w programie lekowym obejmującym osoby ze stwardnieniem guzowatym.

#### Dowody naukowe

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa kannabidiolu w dawce 25 mg/kg m.c./dobę 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).

W zakresie skuteczności klinicznej 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. 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.

Jakość życia u pacjentów biorących udział w badaniu GWPCARE6 - zarówno w skali QOLCE, odnoszącej się do pacjentów w wieku 2-18 lat, jak i w skali QOLIE 31 P, odnoszącej się do pacjentów w wieku  $\geq 19$  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.

W 3-letni okresie obserwacji w badaniu 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 kannabidiolem w dawce  $\leq 25$  mg/kg/dobę dodanym do terapii standardowej utrzymywał się w czasie.

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).

Odnalezione dowody z badań rzeczywistej praktyki klinicznej nie pozwalają w jednoznaczny sposób określić, jakie dawki kannabidiolu były stosowane u pacjentów z TSC.

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 kannabidolu u pacjentów, którzy nie są oporni na leki.

#### Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 2 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).

wskazujące na możliwość stosowania ewerolimusu i kannabidiolu, przy czym łączne ich stosowanie nie jest zalecane.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami analizy wrażliwości wykorzystującymi dawki z badania klinicznego stosowanie kannabidiolu + SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. ICUR znacznie przekracza ustawowy próg użyteczności kosztowej. Objęcie refundacją spowoduje zwiększenie wydatków płatnika publicznego o kilkadziesiąt milionów złotych.

#### Główne argumenty decyzji

- Dowody naukowe wskazują na umiarkowane korzyści i akceptowalne bezpieczeństwo stosowania kannabidiolu we wnioskowanej populacji.
- Technologia nie jest efektywna kosztowo, konieczne jest obniżenie ceny.
- Niepewność w zakresie odpowiedzi klinicznej wymusza modyfikację programu lekowego i warunków finansowania.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.23.2023 „Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”; data ukończenia 19.07.2023 r.