

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.23.2023
Tytuł:	Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: **MICHAŁ OPUCHLIK**

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: w dniu 31 lipca 2023r.

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

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

dotyczącego:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

.....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Jestem Pełnomocnikiem Wnioskodawcy w tym postępowaniu, jestem Pełnomocnikiem spółki z ograniczoną odpowiedzialnością, która świadczy doradctwo w zakresie refundacji leków.

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.6, str. 29	<p>W Analizie Weryfikacyjnej stwierdzono, że część pacjentów z populacji docelowej może mieć leczone napady padaczkowe z wykorzystaniem leku Votubia w programie lekowym B.89.</p> <p><i>Everolimus jest wskazany 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 stwardnienia guzowatego (ang. TSC).⁶</i></p> <p>Jednakże nie jest on refundowany w tym wskazaniu w Polsce.</p> <p>Program lekowy „B.89. LECZENIE EWEROLIMUSEM CHORYCH NA STWARDNIENIE GUZOWATE Z NIEKWALIFIKUJĄCYMI SIĘ DO LECZENIA OPERACYJNEGO GUZAMI PODWYŚCIÓŁKOWYMI OLBRZYMIOKOMÓRKOWYMI (SEGA) ICD-10 Q85.1” nie jest bezpośrednio przeznaczony dla pacjentów z padaczką związaną z TSC, a jedynie dla pacjentów z TSC z SEGA, więc program lekowy nie jest dedykowany dla pacjentów z napadami padaczkowymi.</p>
Rozdział 4.1.3.3, str. 35	<p>W Analizie Weryfikacyjnej zamieszczono następujące stwierdzenia: <i>„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.”</i></p> <p>Jako kryteria włączenia do badania klinicznego GWPCARE6 zapisano wymóg ustabilizowanej terapii na obecnych lekach oraz skłonność pacjenta do stosowania ustabilizowanego schematu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci stosujący leki przeciwpadaczkowe w dawce stabilnej przez co najmniej 4 tygodnie przed skringiem; • 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 skringiem, a pacjentowi nie pozwolono na dodanie dodatkowych nowych leków przeciwpadaczkowych podczas randomizowanej fazy badania. <p>Mediana liczby leków stosowanych przed włączeniem do badania wyniosła 4, o odpowiada liczbie leków przez okresem 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie terapii kannabidolem albo stosowaniem</p>

⁶ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170726138419/anx_138419_pl.pdf, dostęp dnia 26.07.2023]

	<p>placebo. Mediana ta nie dotyczy zatem sytuacji, w której pacjenci rozpoczynając terapię w badaniu klinicznym zmienili stosowane leki, lecz dotyczy sytuacji zmiany leków przed okresem 4 tygodni poprzedzających badanie kliniczne. Przywołane stwierdzenia w Analizie weryfikacyjnej nie są zatem prawdziwe.</p> <p>Zdaniem autorów publikacji: potencjalnie z powodu zwiększonych oczekiwań dotyczących leczenia kannabidiolem zaobserwowano wyższy niż oczekiwano efekt placebo; nie wpłynęło to jednak na istotność statystyczną efektu leczenia. („<i>Potentially because of enhanced expectations for cannabidiol treatment, a higher than expected placebo effect was observed; however, this did not affect statistical significance of the treatment effect.</i>” [Theiele 2021]) Dlatego mylące jest sformułowanie przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej, z którego może wynikać, że autorzy badania wnioskowali o efekcie placebo opierając się na porównaniu median liczby leków.</p>
<p>Rozdział 4.2.1.1, str. 40.</p> <p>Rozdział 4.2.2.1, str. 43-44.</p> <p>Rozdział 5.3.4, str. 51.</p> <p>Rozdział 11. Str. 67.</p>	<p>Komentarz dotyczący dawkowania.</p> <p>1. Średnia dawka 12 mg/kg/dzień przyjęta w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet jest poparta dowodami z realnej praktyki klinicznej i opiniami ekspertów klinicznych doświadczonych w stosowaniu leku Epidyolex w praktyce klinicznej.</p> <p>W rzeczywistej praktyce klinicznej większość pacjentów otrzyma dawkę znacznie niższą niż 25 mg/kg mc./dobę. Uwzględnienie średniej dawki na poziomie 25 mg/kg mc./dobę nie jest klinicznie wiarygodne, gdyż nie jest możliwe, aby wszyscy pacjenci stosowali maksymalną dopuszczalną dawkę.</p> <p>Zgodnie z charakterystyka produktu leczniczego Epidyolex średnia dawka na poziomie 12 mg/kg mc./dobę jest uzasadniona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku napadów związanych z TSC dawkę należy zwiększyć do 10 mg/kg mc./dobę, a następnie ocenić odpowiedź kliniczną i tolerancję. W oparciu o indywidualną odpowiedź kliniczną i tolerancję, każdą dawkę można dalej zwiększać tylko w razie potrzeby. • W związku z tym dawka docelowa w przypadku padaczki związanej z TSC nie wynosi 25 mg/kg mc./dobę (jest to maksymalna dozwolona dawka), a w kohorcie pacjentów w praktyce klinicznej zakres stosowanych dawek wynosi od ≤10 mg/kg mc./dobę do maksymalnie 25 mg/kg mc./dobę. • ChPL wyraźnie wymaga, aby w pierwszej kolejności stosować dawkę 10 mg/kg mc./dobę. Klinicyści powinni zwiększać dawkę u danego pacjenta tylko wtedy, gdy uznają, że większa skuteczna dawka może być wyższa i może być tolerowana. W

związku z tym uzasadnione jest oczekiwanie, że średnia dawka w praktyce klinicznej będzie znacznie bliższa 10 mg/kg/dobę niż maksymalna dawka wynosząca 20 mg/kg/dobę (LGS/DS) lub 25 mg/kg/dobę (TSC), jeśli przestrzegana jest ChPL.

- W ramach konsultacji, polski ekspert kliniczny wskazał, że: *„Najwyższych dawek 20mg/kg/dobę dużo dzieci nie toleruje. Uważam, że 10mg/kg, max 15mg/kg jest najczęstszą tolerowaną dawką.”*
- W obliczeniach przyjęto średnią dawkę 12 mg/kg/dobę, co pozwala uwzględnić pełen zakres dawek obserwowanych w praktyce klinicznej w kohorcie pacjentów z padaczką i TSC. Średnia dawka pozwala zatem uwzględnić fakt, że klinicyści stosują różne dawki dążąc do optymalizacji dawki dla indywidualnych pacjentów.

Informacje uzyskane od ekspertów klinicznych i dane z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają założenie o średniej dawce 12 mg/kg mc./dobę:

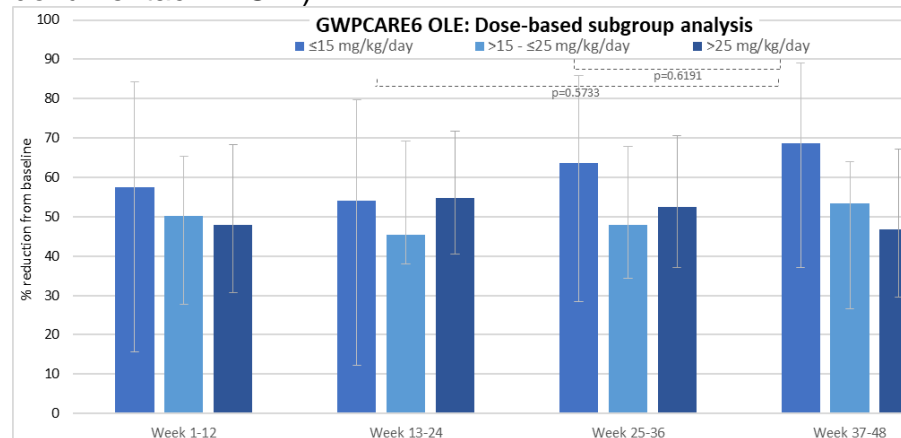
- Dyskusje w całej Europie z klinicystami-ekspertami, którzy mają doświadczenie w stosowaniu leku Epidyolex w praktyce klinicznej, wskazują, że średnia dawka w rzeczywistej praktyce klinicznej będzie wynosić około lub często poniżej 12 mg/kg mc./dobę.
- Rzeczywiste dane dotyczące dawkowania w praktyce klinicznej z niemieckiej bazy danych dotyczącej wydawania leków (baza danych SHARK, Insight Health, obejmująca 64 miliony ubezpieczonych historii leków od 2018 r.). Dzienna dawka kannabidiolu została oszacowana na grupie pacjentów z receptami dotyczącymi leku Epidyolex w 2021 roku. Masę ciała pacjentów oszacowano na podstawie wieku i średniej masy ciała w niemieckiej populacji ogólnej. Padaczka związana z TSC – u łącznie 118 pacjentów obserwowana mediana dawki wynosiła 12,21 mg/kg mc./dobę u dzieci i 7,77 mg/kg mc./dobę u dorosłych.

2. Dane z badań klinicznych dla wskazań DS, LGS oraz TSC wykazują na brak dodatkowej/większej odpowiedzi na dawkę dla kannabidiolu powyżej dawek około 10 mg/kg/dobę.

Protokół badania w fazie przedłużonej (OLE) GW CARE6 w TSC umożliwił utrzymanie pacjentów w zakresie dawek, według uznania badacza. Analiza podgrup według dawki w badaniu OLE umożliwi zatem bezpośrednią ocenę korelacji między skutecznością a dawką. We wszystkich punktach czasowych badania zmniejszenie liczby napadów w porównaniu z wartością wyjściową było klinicznie podobne u pacjentów otrzymujących dawki ≤ 15 mg/kg mc./dobę i pacjentów otrzymujących większe dawki (patrz Wykres poniżej). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic

między pacjentami otrzymującymi dawki równe lub bliskie 10 mg/kg mc./dobę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi większe dawki.

Wykres 1: Zmniejszenie napadów padaczkowych w stosunku do wartości wyjściowej przy zastosowaniu dawki modalnej w badaniu GWPCARE6 OLE (wykres opublikowany w dokumentach NICE⁷)



Wyniki badania GWPCARE6 OLE są zgodne z danymi zależności pomiędzy dawkami oraz odpowiedziami na leczenie obserwowanymi w długoterminowym, otwartym badaniu przedłużonym, GWPCARE5 dla wskazań DS oraz LGS. Skuteczność w porównaniu z wartością wyjściową była taka sama niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali dawki podobne do zalecanej dawki podtrzymującej 10 mg/kg mc./dobę w LGS i DS, czy też dawki wyższe.

Podsumowując, dostępne dane kliniczne z pięciu kluczowych badań fazy 3 potwierdzają, że skuteczność kannabidiolu może stać się klinicznie widoczna przy dawkach znacznie niższych niż dawki maksymalne dopuszczalne przez charakterystykę produktu leczniczego Epidyolex.

Analiza wyników z podgrupy według dawkowania z badania GWPCARE6 OLE (TSC) sugeruje, że wyniki napadów padaczkowych obserwowane w badaniu są prawdopodobnie zgodne z tymi, których można by się spodziewać w rzeczywistej praktyce klinicznej, gdy pacjenci otrzymują przewidywaną średnią dawkę 12 mg/kg mc./dobę.

3. W Analizie Weryfikacyjnej przedstawiono wyniki przeglądu literatury przeprowadzonego przez analityków Agencji (strona 44. Analizy Weryfikacyjnej). Przegląd wskazał jednoznacznie,

⁷ NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873/documents/committee-papers>, str. 318; dostęp dnia 26.07.2023)

	<p>że średnia dawka 25 mg/kg mc./dobę nie jest realna w praktyce klinicznej.</p> <p>4. Celem analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet jest modelowanie wyników ekonomicznych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W związku z powyższym uważamy, że właściwe i racjonalne jest uwzględnienie średniej dawki 12 mg/kg mc./dobę jednocześnie uzasadnione jest oszacowanie korzyści zdrowotnych przy tej średniej dawce na podstawie danych z badania klinicznego GWPCARE6 (TSC).</p> <p>Wobec powyższego dowody z badań klinicznych (przy dawce 25 mg/kg mc./dobę) są reprezentatywne dla skuteczności, jakiej można by się spodziewać w praktyce klinicznej u pacjentów otrzymujących przewidywaną średnią dawkę 12 mg/kg mc./dobę. Przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające dawkę 25 mg mg/kg mc./dobę) nie odpowiadają realnej praktyce klinicznej.</p>
<p>Rozdział 5.2.1, strona 49.</p> <p>Rozdział 5.2.3, str. 49.</p>	<p>Jak opisano to w Analizie problemu decyzyjnego wnioskowane wskazanie dotyczy ciężkiej choroby rzadkiej. TSC wpływa bardzo obciążająco na pacjentów, jak również ich rodziny. Częstotliwość oraz rodzaje napadów w bardzo dużym stopniu wpływają na jakość życia oraz na codzienne funkcjonowanie. Z drugiej strony liczebność populacji docelowej jest relatywnie mała.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej znajdowały się powyżej progu opłacalności. Jednak w przypadku ciężkich chorób rzadkich wyniki poniżej progu opłacalności są trudne do osiągnięcia, co jest często podkreślane w literaturze (Postma 2022⁸ oraz Blonda 2021⁹), wobec czego w przypadku ciężkich chorób rzadkich zasadne jest uwzględnienie obciążenia chorobą jako elementu oceny wnioskowanej technologii.</p>
<p>Rozdział 3.2, Strona 13.</p>	<p>W Analizie Weryfikacyjnej zamieszczono następujące stwierdzenie: <i>„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.”</i></p> <p>Wnioskodawca pragnie uprzejmie wskazać, że diagnoza TSC oparta wyłącznie na zmianach skórnych jest niedokładna.</p>

⁸ Postma MJ, Noone D, Rozenbaum MH, Carter JA, Botteman MF, Fenwick E, Garrison LP. Assessing the value of orphan drugs using conventional cost-effectiveness analysis: Is it fit for purpose? *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Apr 5;17(1):157.

⁹ Blonda A, Denier Y, Huys I, Simoens S. How to Value Orphan Drugs? A Review of European Value Assessment Frameworks. *Front Pharmacol.* 2021 May 12;12:631527

	<p>Rozpoznanie kliniczne TSC jest ustalane zgodnie z kryteriami uzgodnionymi przez Międzynarodową Konferencję Konsensusu zaktualizowanymi w 2021 r. (Northrup, H i in. 2021, Pediatric Neurology 123, 50-66).</p> <p>W zakresie klinicznych kryteriów diagnostycznych rozróżnia się kryteria większe (ang. „<i>major criteria</i>”) i mniejsze (ang. „<i>minor criteria</i>”). Listę kryteriów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego. Diagnozę zespołu stwardnienia guzowatego stawia się, gdy spełnione są 2 kryteria większe lub 1 kryterium większe z jednoczesnymi co najmniej dwoma kryteriami mniejszymi. Mówi się o prawdopodobnym zespole stwardnienia guzowatego, gdy stwierdzone jest spełnienie albo 1 kryterium większego albo co najmniej 2 kryteriów mniejszych. W połączeniu z tą kliniczną diagnozą TSC, obecność napadów doprowadzi do rozpoznania padaczki związanej z TSC.</p> <p>Jednocześnie, niezależnie od obrazu klinicznego, identyfikacja mutacji w genie TSC1 lub TSC2 jest wystarczająca do rozpoznania lub przewidywania zespołu stwardnienia guzowatego</p>
<p>Rozdział 3.5, Strona 28</p>	<p>Tabela 14 przedstawiająca refundowane produkty lecznicze w leczeniu napadów padaczkowych.</p> <p>Należy wskazać, że wymienione leki są wskazane w padaczce lub niektórych typach napadów bez wyszczególnienia określonych zespołów chorobowych. Lek Epidyolex ma dedykowane wskazanie dla pacjentów z napadami padaczkowymi występującymi w przebiegu TSC, a jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały określone w randomizowanym badaniu klinicznym, które to włączało właśnie pacjentów z napadami padaczkowymi występującymi w przebiegu TSC.</p>
<p>Rozdział 8, Strony 58-61</p>	<p>Komentarz odnośnie biomarkerów możliwych do pozyskania w badaniach laboratoryjnych do monitorowania stanu w padaczce.</p> <p>Aktualnie standardową praktyką kliniczną jest miareczkowanie leków przeciwpadaczkowych na podstawie odpowiedzi klinicznej, a biomarkery nie są powszechnie wykorzystywane do tego celu.</p> <p>Biomarkery, których funkcjonalność byłaby dokładnie określona i które byłyby dostępne w użyciu w rutynowej praktyce klinicznej są bardzo potrzebne w terapii padaczki. Jednak dziedzina ta jest dopiero w początkowej fazie rozwoju, a swoistość i czułość dla biomarkerów w większości sytuacji klinicznych obecnie nie są znane.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy¹⁰

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Strona 49 oraz 67	<p>Analiza weryfikacyjna zawierała następujące stwierdzenie: " <i>Należy zwrócić uwagę, że brak uwzględniania opiekunów skutkuje znaczną zmianą wyników analizy.</i>"</p> <p>Wnioskodawca uważa, że uwzględnienie spadku w zakresie jakości życia opiekunów (ang. <i>disutility</i>) jest całkowicie właściwe i istotne w tym przypadku z następujących powodów:</p> <p>w ciężkich i zagrażających życiu chorobach, takich jak LGS, DS i TSC, pacjenci są narażeni na wysokie, ciągłe ryzyko obrażeń i śmierci z powodu napadów, mają wiele chorób współistniejących i często wymagają całodobowej opieki przez całe życie.</p> <p>Dlatego też padaczka związana z LGS, DS i TSC ma poważny wpływ na jakość życia nie tylko pacjentów, ale także ich rodzin i opiekunów. Obciążenie związane z opieką nad pacjentem i skutki napadów mogą wymagać zmian w praktycznie wszystkich aspektach życia opiekunów i członków rodziny.</p> <p>Opieka nad dzieckiem lub bliską osobą z napadami związanymi z DS/LGS/TSC to całodobowa odpowiedzialność. Pacjenci często mają złożone potrzeby, poważne ograniczenie w codziennym funkcjonowaniu i historię zdarzeń związanych z padaczką, takich jak urazy i hospitalizacje związane z napadami.</p> <p>Opieka nad nimi dyktuje harmonogramy pracy, czas spędzany z rodziną i czas wolny. Opiekunowie cierpią z powodu znacznego lęku i depresji, izolacji społecznej, złej jakości snu, stresu emocjonalnego i wyraźnego wpływu na ich zdolność do pracy, co często skutkuje trudnościami finansowymi.</p> <p>Podczas gdy "padaczka ogólna" bez wątplenia ma wpływ na jakość życia pacjentów i opiekunów, LGS, DS i TSC (podobnie jak inne formy padaczki na skrajnie ciężkim, opornym na leczenie i zagrażającym życiu spektrum choroby) przenoszą ten wpływ na inny poziom.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

¹⁰ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.