



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu:

**W leczeniu napadów padaczkowych
związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek
wspomagający w skojarzeniu z
klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub
starszych.**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

1 Spis treści

1	Spis treści	2
2	WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW	3
3	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
3.1	PRZEDMIOT ANALIZY	4
3.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	4
3.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ	4
3.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI	4
3.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	4
3.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	4
3.7	PODSUMOWANIE	5
4	PRZEDMIOT ANALIZY	6
4.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	6
4.2	Dodatkowe informacje	7
5	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	7
5.1	Opis stanu klinicznego	7
5.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD	8
5.3	Technologie alternatywne	9
5.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA	9
5.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	10
5.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia	11
5.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	11
6.	OCENA POPULACJI DOCELOWEJ	12
7.	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	12
7.1.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy	12
7.1.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych	13
8.	OCENA SIŁY INTERWENCJI	13
9.	SZACOWANIE LYG	18
10.	ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE	18
11.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	19
12.	DODATKOWE INFORMACJE	19
13.	PIŚMIENNICTWO	19

2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM</i> International <i>Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LZ	Lecznictwo zamknięte
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i>)
RCT	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
RMST	ang. <i>restricted mean survival time</i>
RMTL	ograniczony średni czas utracony
Rpz	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

3.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Zespół Dravet jest chorobą rzadką. Przyrost populacji w skali roku oszacowano na 12 pacjentów.

3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Produkt leczniczy Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, został zarejestrowany przez EMA na podstawie dwóch badań rejestracyjnych: GWPCARE1 (GWEP1332 Part B) i GWPCARE2 (GWEP1424). Badania te są: III fazy, RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe. Do badania GWPCARE1 włączono 120 pacjentów (interwencja-kannabidiol 61 vs komparator-placebo 59). Natomiast do badania GWPCARE2 włączono 199 pacjentów (I ramię: CBD-OS 10mg/kg/dobę (n=66); II ramię: CBD-OS 20mg/kg/dobę (n=67); III ramię: placebo (n=65)). Brak jest wyników dotyczących przeżycia całkowitego bądź wyleczenia. Pacjenci w badaniach stosowali dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. W badaniach rejestracyjnych brak jest wyników dotyczących przeżycia całkowitego bądź wyleczenia. W badaniu GWPCARE2 I rzędownym punktem końcowym była: Procentowa redukcja częstości napadów drgawkowych w okresie leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych [% , mediana]. W badaniu GWPCARE1 I rzędownym punktem końcowym była: Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu 28 dni w okresie leczenia [% , mediana]. W każdym badaniu stosowanie kannabidiolu wiązało się istotnie statystycznie ze wzrostem odsetka uczestników, u których występowało zmniejszenie liczby napadów padaczkowych lub redukcją częstości napadów

3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Produkt leczniczy Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, został zarejestrowany przez EMA na podstawie dwóch badań rejestracyjnych: GWPCARE1 (GWEP1332 Part B) i GWPCARE2 (GWEP1424). Badania te są: III fazy, RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe. Dokonano oceny jakości badań wg Cochrane RoB 2. Analogicznie w badaniu GWPCARE1 i GWPCARE2, we wszystkich domenach ryzyko błędów określono jako niskie, jedynie w przypadku domeny "Zaślepienie oceny wyników" określono jako niejasne.

3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Główne ograniczenia badań rejestracyjnych GWPCARE1 i GWPCARE2 to: kannabidiol był stosowany jako terapia dodana do konwencjonalnego leku przeciwpadaczkowego, część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie, dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii. W szczególności potencjalne interakcje z walproinianem i klobazamem wymagają dodatkowych badań. LPP stosowane dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. Dodatkowo w badaniu GWPCARE1 przebadano tylko jedną dawkę kannabidiolu. Czas obserwacji wynosił jedynie 14 tygodni. Do badania GWPCARE2 były włączane dzieci i młodzież, więc brak jest odniesienia do populacji dorosłych. Brak zbadania skuteczności i bezpieczeństwa dawki niższej niż 10mg/kg/d. Wskazanie rejestracyjne preparatu Epidyolex zarejestrowany jest w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Należy zauważyć, że aktualnie klobazam nie jest refundowany w Polsce. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability): Różnorodność etniczna w badaniu GWPCARE2 była niewielka (88,9% pacjentów rasy kaukaskiej). Badanie GWPCARE1 było przeprowadzone w 23 ośrodkach, natomiast badanie GWPCARE2 przeprowadzono w 38 ośrodkach, w tym także w Polsce.

3.7 PODSUMOWANIE

Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) został zarejestrowany 19.09.2019 r. przez EMA. Lek nie jest finansowany w Polsce, nie spełnia kryteriów oceny w ramach TLI. Lek nie był oceniony przez Agencję. Produkt leczniczy Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych został zarejestrowany przez EMA na podstawie 2 badań rejestracyjnych: GWPCARE1 (GWEP1332 Part B) oraz GWPCARE2 (GWEP1424). Były to badania RCT III fazy, z randomizacją równoległą, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe. Do badania GWPCARE1 włączono 120 pacjentów (interwencja-kannabidiol 61 vs komparator-placebo 59). Natomiast do badania GWPCARE2 włączono 199 pacjentów (I ramię: CBD-OS 10mg/kg/dobę (n=66); II ramię: CBD-OS 20mg/kg/dobę (n=67); III ramię: placebo (n=65)). Brak jest wyników dotyczących przeżycia całkowitego bądź wyleczenia. Pacjenci w badaniach stosowali dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid.

Badania rejestracyjne GWPCARE1 oraz GWPCARE2 to badania RCT III fazy, z randomizacją równoległą, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe. Brak jest wyników dotyczących przeżycia całkowitego bądź wyleczenia. W badaniu GWPCARE2 I rzędownym punktem końcowym była: Procentowa redukcja częstości napadów drgawkowych w okresie leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych [% , mediana]. W badaniu GWPCARE1 I rzędownym punktem końcowym była: Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu 28 dni w okresie leczenia [% , mediana]. W każdym badaniu stosowanie kannabidiolu wiązało się istotnie statystycznie ze wzrostem odsetka uczestników, u których występowało zmniejszenie liczby napadów padaczkowych lub redukcją częstości napadów.

4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Epidyolex
Substancja czynna	Kannabidiol
Kod ATC	N03AX24
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2019-09-19
Zarejestrowane wskazanie	W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.
Oceniane wskazanie	W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.
Podmiot odpowiedzialny	GW Pharma (International) B.V.
Postać farmaceutyczna	Roztwór doustny
Droga podania	Doustnie
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa: 2,5 mg/kg mc. 2x/dobę na dobę przez jeden tydzień. Po pierwszym tygodniu: dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg/kg mc. 2x/dobę. Dawkowanie na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dodatkowo zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane 2x/dobę, do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg/kg mc. 2x/dobę
Schemat leczenia	Zalecana dawka początkowa kannabidiolu wynosi 2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) przez jeden tydzień. Po pierwszym tygodniu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę). Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dodatkowo zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę). Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 20 mg/kg mc./dobę, należy podejmować po indywidualnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania.
Czas leczenia	-
Szczegółowe warunki stosowania	Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Aktywność aminotransferaz ponad 3-krotnie przekraczająca górną granicę normy (GGN) i stężenia bilirubiny ponad 2-krotnie przekraczające GGN. Pokarm może zwiększać stężenie kannabidiolu i dlatego należy go stosować konsekwentnie z lub bez pokarmu, w tym z dietą ketogenną. W przypadku przyjmowania leku z pokarmem należy, jeśli to możliwe, rozważyć przestrzeganie podobnego składu pokarmu. Zaleca się podawanie doustne, w razie potrzeby jednak dopuszczalne może być podawanie drogą dojelitową przez zgłębnik nosowo-żołądkowy i sondę gastrostomijną.

Badania diagnostyczne	Badanie aktywności aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i AspAT), stężenie bilirubiny całkowitej,
Badania przy kwalifikacji	jw.
Badania przy monitorowaniu	Badanie aktywności aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i AspAT), stężenie bilirubiny całkowitej,

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Epidyolex]

4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	TAK
Lek stosowany w onkologii	NIE
Lek biopodobny	NIE
Lek generyczny	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: G40.4

Obszar terapeutyczny: NIEONKOLOGICZNE - Choroby ukł. nerwowego

Opis problemu zdrowotnego

Definicja: Zespół Lennox-Gastauta (LGS, Lennox-Gastaut syndrome) należy do heterogennej, uogólnionej, objawowej lub kryptogennej encefalopatii padaczkowej okresu dziecięcego. LGS charakteryzuje się triadą objawów: 1) różne typy napadów (toniczne, atoniczne, napadowe upadki i nietypowe napady nieświadomości); 2) zaburzenia zachowania i intelektu; 3) rozlana czynność iglica-fala wolna (< 2,5 Hz) oraz napadowa czynność szybka (ok. 10 Hz) w EEG. Epidemiologia: Częstość występowania zespołu wynosi 1mln/rok, rozpowszechnienie Zespołu Lennox-Gastauta obejmuje 5– 10% pacjentów z padaczką i stanowi 1–2% padaczek dziecięcych. U blisko połowy chorych jest on konsekwencją ewoluowania zespołu Westa.

Etiologia: Większość przypadków zespołu Lennox-Gastauta jest spowodowana istniejącymi zaburzeniami neurologicznymi. Przypadki te mogą być związane z urazami mózgu, które występują przed lub w trakcie porodu, problemami z przepływem krwi w rozwijającym się podczas ciąży mózgu, infekcjami mózgu lub innymi zaburzeniami wpływającymi na układ nerwowy. Zespół Lennox-Gastauta może wynikać również z wad rozwojowych mózgu, takich jak formy dysplazji korowej. U wielu chorych z zespołem Lennox-Gastauta występuje epilepsja rozpoczynająca się w okresie niemowlęcym (skurcze dziecięce) lub choroba pokrewna – zespół Westa, przed pojawieniem się klinicznych cech zespołu Lennox-Gastauta.

Rokowanie: Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespół Lennox-Gastauta należy do zespołów o najcięższym przebiegu. Napady padaczkowe o zróżnicowanej morfologii są lekooporne, a upośledzenie umysłowe, jak i zaburzenia zachowania, mają charakter postępujący. Ze względu na lekooporność, rokowanie, zarówno co do ustąpienia napadów, jak i rozwoju dziecka, jest niepomyślne. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%.

5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Epidyolex stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Padaczka idiopatyczna G40-G41.9, Z82.0 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii G40.4. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 39,0 (25,4 - 54,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 474,5 (312,2 - 637,4) na 100 tys. ludności.

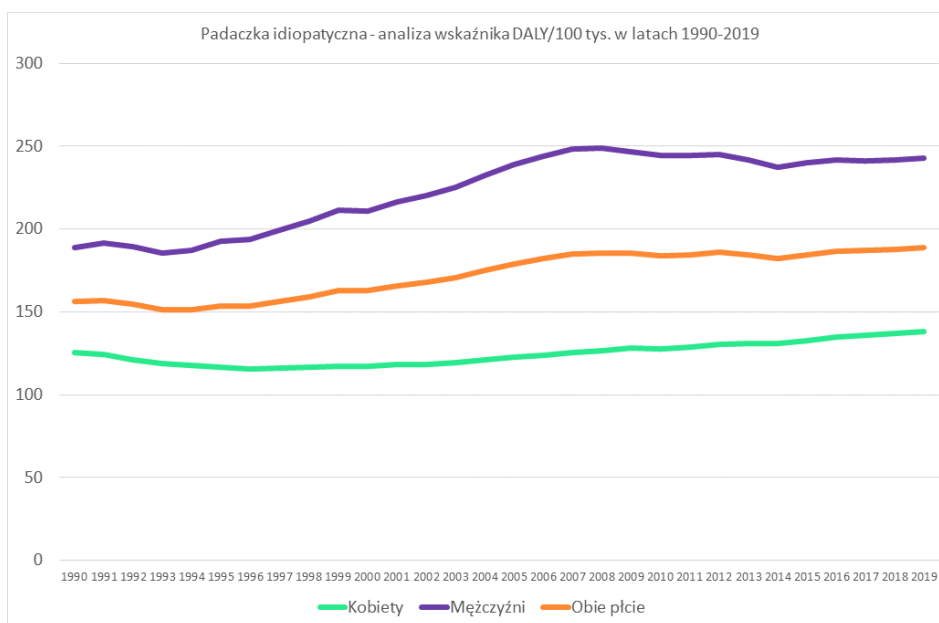
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 188,9 (132,5 - 263,4);
 - Kobiety: 138,3 (205,3 - 85,9);
 - Mężczyźni: 242,7 (326,4 - 176,1);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 71,5 (59,1 - 86,0);
 - Kobiety: 31,0 (39,9 - 22,8);
 - Mężczyźni: 114,5 (144,0 - 91,3);

Wykres trendu dla DALY i YLL:



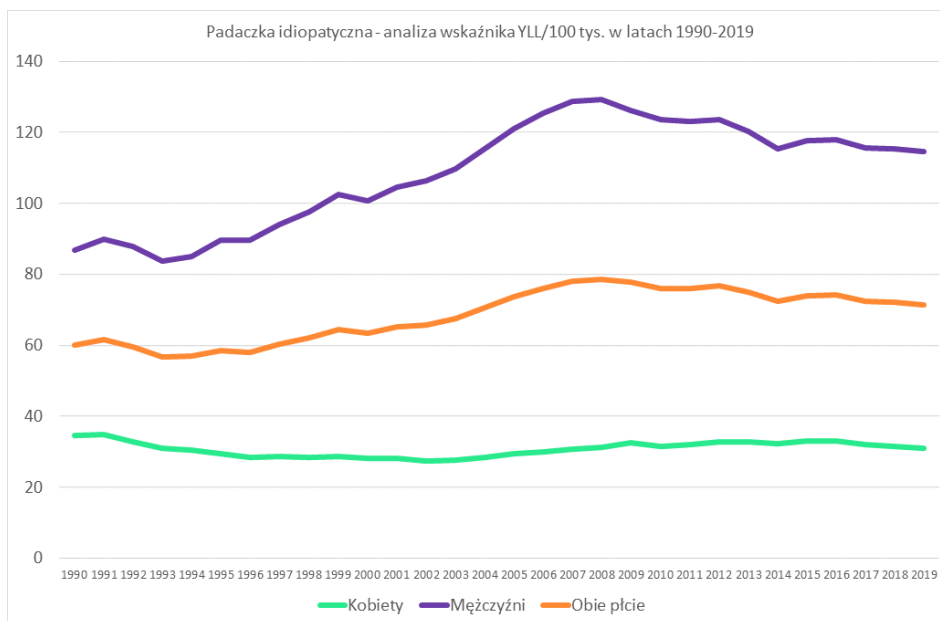


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Padaczka idiopatyczna	Padaczka, drgawki >= raz w miesiącu	pacjent ma napad gwałtownych skurczów mięśni ze sztywnością, utratą przytomności i oddaje mocz i stolec; napady występują jeden raz w miesiącu lub częściej; pomiędzy napadami pacjent ma zaniki pamięci i trudności z koncentracją.	0.552 (0.375-0.71)
Padaczka idiopatyczna	Padaczka, drgawki >= 1-11 epizodów w roku	pacjent ma nagłe napady dwa do pięciu razy w roku połączone z gwałtownymi skurczami mięśni, sztywnością, utratą przytomności oraz oddaje mocz i stolec.	0.263 (0.173-0.367)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Padaczka idiopatyczna

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	6 151,3 (7 906,6 - 4 513,1)	21 312,2 (26 792,8 - 16 986,2)	27 463,5 (22 730,2 - 33 065,5)
DALY	27 422,8 (40 695,2 - 17 022,8)	45 170,0 (60 734,3 - 32 771,4)	72 592,9 (50 927,9 - 101 243,9)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Sstiripentol (STP), przyjmowany w połączeniu z walproinianem sodu (VPA) i klobazamem (CLB), jest obecnie zatwierdzony w UE do leczenia DS (Dravet Syndrome). Valproate (VPA), ani Clobazam (CLB) nie są zatwierdzone do stosowania ani w LGS, ani w DS, ale oba są zatwierdzone do stosowania w padaczce w UE i

szeroko stosowane w obu wskazaniach. VPA jest często stosowany w celu zapobiegania początkowym nawrotom napadów drgawkowych, a benzodiazepiny (np. diazepam, midazolam, klonazepam lub CLB) są często podawane jednocześnie w celu ograniczenia czasu trwania długotrwałych napadów. Opcje drugiego rzutu i późniejsze w DS obejmują zwykle:

1. Stiripentol, topiramát, dietę ketogenną, lewetyracetam (LEV), bromki i stymulację nerwu błędnego (VNS).
2. Powszechna jest politerapia.

Zwraca się uwagę, że chorzy z DS mogą być podatni na zaostrzenie napadów po zastosowaniu modulatorów kanału sodowego, takich jak karbamazepina, okskarbazepina, LTG, fenytoina i wigabatryna.

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

- stiripentol z walproinianem sodu i klobazamem (CLB), benzodiazepiny (diazepam, midazolam, klonazepam lub CLB)
- II i kolejne linie leczenia: stiripentol, topiramát, lewetyracetam (LEV), bromki.

5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono łącznie 3 dokumenty (NICE 2019. NICE 2012 - aktualizacja w 2021, North American Consensus Panel 2017). Wytyczne wskazują na stosowanie następujących leków w pierwszej lub drugiej linii leczenia: topiramát, walproinian. Stiripentol stosowany w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem. Wytyczne z USA wskazują również, że u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na pierwszą i drugą linię leczenia: klonazepam, lewetyracetam i zonisamid są umiarkowanie skuteczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok, kraj/zasięg	Rekomendowane interwencje
<p>NACP 2017 (USA)</p>	<p>North American Consensus Panel Profilaktyczne leki przeciwpadaczkowe - leczenie pierwszej linii: 1. Klobazam i kwas walproinowy są optymalnymi lekami pierwszego rzutu w zespole Dravet. Leczenie należy rozpocząć od jednego z tych leków, a drugi dodać, jeśli kontrola pozostaje suboptymalna (silna rekomendacja). Druga linia leczenia: 1. Stiripentol i topiramát są optymalnymi lekami drugiego rzutu. Jeden z nich należy zastosować, jeśli kontrola napadów pozostaje słaba po zastosowaniu obu terapii pierwszego rzutu (silna rekomendacja). 2. Stiripentol należy stosować w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem i nie ma dowodów na poparcie jego stosowania w monoterapii (silna rekomendacja). Inne opcje w kolejnych liniach: 1. U pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na pierwszą i drugą linię leczenia: klonazepam, lewetyracetam i zonisamid są umiarkowanie skuteczne (silna rekomendacja). 2. Etosuksymid (w przypadku nietypowych nieobecności) i fenobarbital mogą być skuteczne (umiarkowana siła rekomendacji). 3. Brak konsensusu co do skuteczności rufinamidu, acetazolamidu lub bromków (konsensus). Postępowanie w stanie padaczkowym – pierwsza linia 1. Dożylna benzodiazepiny powinny być lekiem pierwszego rzutu, gdy pacjent zgłasza się do szpitala z trwającym napadem i drugą dawkę benzodiazepiny należy podać w przypadku utrzymującego się napadu padaczkowego; szczególnie jeśli pacjent nie otrzymał domowej dawki leku ratunkowego (silna rekomendacja). Zalecane terapie, jeśli drgawki utrzymują się po dożylnym podaniu benzodiazepiny: 1. Podanie kwasu walproinowego (silna rekomendacja). Stosowanie terapii alternatywnych -Medyczna marihuana jest umiarkowanie skuteczna w zespole Draveta (silna rekomendacja). Nie ma konsensusu co do konkretnego zalecanego rodzaju medycznej marihuany.</p>
<p>NICE 2012/2021 (Wielka Brytania)</p>	<p>The National Institute for Health and Care Excellence • należy rozważyć stosowanie topiramatu dla kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym (w tym młodych dziewcząt, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia w wieku rozrodczym).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć stosowanie walproinianu sodu lub topiramatu w przypadku chłopców, mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym. • nie należy oferować walproinianu sodu jako leczenia pierwszego rzutu kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym (w tym młode dziewczęta, które mogą potrzebować leczenia w wieku rozrodczym), chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nietolerowane, a stosowana jest ochrona przed zająciem w ciąży. • nie należy stosować: karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny lub wigabatryny. [2012]
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>The National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>Kannabidiol z klobazamem jest zalecany jako opcja leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u osób w wieku 2 lat i starszych, tylko jeśli: częstotliwość napadów drgawkowych jest kontrolowana co 6 miesięcy, a leczenie kannabidiolem zostaje przerwane, jeśli częstotliwość napadów nie spadła o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia</p>

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu:

1. stiripentol w monoterapii lub w połączeniu z walproinianem sodu i klobazamem.
2. topiramatem.
3. klonazepamem, lewetyracetamem i zonisamidem - U pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na pierwszą i drugą linię leczenia.
4. benzodiazepiny podawane w celu ograniczenia czasu trwania długotrwałych napadów.

5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej nie odnoszą się do ocenianej technologii.

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do rekomendowania lub nie stosowania ocenianej technologii, jedynie NICE wydał rekomendację refundacyjną wskazującą, że kannabidiol z klobazamem jest zalecany jako opcja leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u osób w wieku 2 lat i starszych, tylko jeśli: częstotliwość napadów drgawkowych jest kontrolowana co 6 miesięcy, a leczenie kannabidiolem zostaje przerwane, jeśli częstotliwość napadów nie spadła o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia.

5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹ na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

- Stiripentol – katalog A1, gr. limitowa: 244.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – styrypentol we wskazaniu 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
- Diazepam – katalog A1, gr. limitowa: 181.2, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doustnego we wskazaniu padaczka oraz 181.2, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doustnego
- Klonazepam – katalog A1, gr. limitowa: 158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – benzodiazepiny we wskazaniu padaczka
- Topiramatem – katalog A1, gr. limitowa: 164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – topiramatem we wskazaniu padaczka oporna na leczenie

¹ [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

- Lewetyracetam – katalog A1, gr. limitowa: 166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - płynne postacie farmaceutyczne we wskazaniu padaczka

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji – opis
Według Orpha.net średnia częstość występowania syndromu Dravet to 1/30 000 urodzeń (zakres 1/15 000-40 000).
Populacja docelowa
-
Zakres min-max
- -
Zapadalność
12 -
Źródła
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10307&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=dravet&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Dravet-syndrome&title=Dravet%20syndrome&search=Disease_Search_Simple https://stat.gov.pl/index.php
Podsumowanie
Zespół Dravet jest chorobą rzadką. Przyrost populacji w skali roku oszacowano na 12 pacjentów.

7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań.

Badanie GWPCARE2

Ocena jakości badania GWPCARE2		
Skala oceny	Cochrane	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Randomizacja	niskie
	Ukrycie kodu alokacji	niskie
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie

	Zaślepienie oceny wyników	niejasne
	Kompletność danych	niskie
	Selektywne raportowanie wyników	niskie
	Inne czynniki	niskie

We wszystkich domenach ryzyko błędu określono jako niskie, jedynie w przypadku domeny "Zaślepienie oceny wyników" określono jako niejasne.

Badanie GWPCARE1

Ocena jakości badania GWPCARE1		
Skala oceny	Cochrane	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Randomizacja	niskie
	Ukrycie kodu alokacji	niskie
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
	Zaślepienie oceny wyników	niejasne
	Kompletność danych	niskie
	Selektywne raportowanie wyników	niskie
	Inne czynniki	niskie

We wszystkich domenach ryzyko błędu określono jako niskie, jedynie w przypadku domeny "Zaślepienie oceny wyników" określono jako niejasne.

7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Produkt leczniczy Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, został zarejestrowany przez EMA na podstawie dwóch badań rejestracyjnych: GWPCARE1 (GWEP1332 Part B) i GWPCARE2 (GWEP1424). Badania te są: III fazy, RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe. Dokonano oceny jakości badań wg Cochrane RoB 2. Analogicznie w badaniu GWPCARE1 i GWPCARE2, we wszystkich domenach ryzyko błędu określono jako niskie, jedynie w przypadku domeny "Zaślepienie oceny wyników" określono jako niejasne.

8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

Badanie GWPCARE1

Nazwa badania	GWPCARE1 (GWEP1332 Part B)	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT, III fazy, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	placebo
	Okres obserwacji	4,5 msc.
	Okres leczenia	14 tygodni, w tym 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki i 12-tygodniowa faza dawki podtrzymującej
	Liczba pacjentów	120 pacjentów (interwencja 61 vs komparator 59)
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu 28 dni w okresie leczenia [mediana%]	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	MD
	Wartość	-22.79
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-41.06

	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-5.43
	Wartość p	0,0123
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -38.94 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -69.5 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: -4.8
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -13.29 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -52.5 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 20.2
Punkt końcowy 2	Odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych [%]	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	OR
	Wartość	2
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.93
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4.3
	Wartość p	0,0784
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 42.6
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 27.1	
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem		
Punkt końcowy 1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	
	Drugorzędowy	
	75% vs 36%	
Punkt końcowy 2	Zdarzenia niepożądane	
	Drugorzędowy	
	interwencja 93% vs PLC 75%. Ogólnie 89% zdarzeń określono jako łagodne lub umiarkowane (84% vs 95%)	
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	Kannabidiol był stosowany jako terapia dodana do konwencjonalnego leku przeciwpadaczkowego, część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie, dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii. W szczególności potencjalne interakcje z walproinianem i klobazamem wymagają dodatkowych badań. LPP stosowane dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. Dodatkowo przebadano tylko jedną dawkę kannabidiolu. Czas obserwacji wyniósł jedynie 14 tygodni.	
Dodatkowe informacje		
Komentarz	LPP stosowane dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. Do badania włączani pacjenci w wieku 2-18 lat z kliniczną diagnozą DS, ≥ 4 napadów konwulsyjnych podczas 28-dniowego okresu początkowego, pomimo przyjmowania ≥ 1 LPP w stabilnej dawce przez ≥ 4 tygodnie. Faza przedłużona badania to badanie otwarte GWEP1415.	

Badanie GWPCARE2

Nazwa badania	GWPCARE2 (GWEP1424)	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT, III fazy, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	placebo
	Okres obserwacji	4,5 msc.
	Okres leczenia	14 tygodni, w tym 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki i 12-tygodniowa faza dawki podtrzymującej
	Liczba pacjentów	199 pacjentów (I ramię: CBD-OS 10mg/kg/dobę (n=66); II ramię: CBD-OS 20mg/kg/dobę (n=67); III ramię: placebo (n=65))
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem		
Punkt końcowy 1	Zgony	
	Drugorzędowy	

	0	
Punkt końcowy 2	Poważne AE	
	Drugorzędowy	
	40 pacjentów (CBD20 - 17; CBD10 - 13; PLC - 10)	
Punkt końcowy 3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolna przyczyna)	
	Drugorzędowy	
	176/198 pacjentów: CBD20 62/69 (89,9%); CBD10 56/64 (87,5%); PLC 58/65 (89,2%). 92% z tych zdarzeń określono jako łagodne lub umiarkowane.	
Punkt końcowy 4	Najczęściej występujące AE (min. 10% pacjentów)	
	Drugorzędowy	
	Zmniejszony apetyt, biegunka, senność, gorączka i zmęczenie	
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	OR
	Wartość	2.21
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.06
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4.62
	Wartość p	0,0332
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 43.9
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 26.2
	Opis	<i>Porównanie CBD-OS 10 mg/kg/dobę vs PLC</i>
	Parametr statystyczny względny 2	OR
	Wartość	2.74
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.32
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5.7
	Wartość p	0,0069
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 49.3
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 26.2
	Opis	<i>Porównanie CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs PLC</i>
	Punkt końcowy 2	Procentowa zmiana całkowitej częstości napadów względem wartości wyjściowych [% , mediana]
		Drugorzędowy
Parametr statystyczny inny 1		Szacowana mediana różnicy
Wartość		25.1
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica		3.5
Przedział ufności (95%CI) - górna granica		41.9
Wartość p		0,03
Wartość w ramieniu interwencji		Wartość: 47.3 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 36.9 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 56
Wartość w ramieniu komparatora		Wartość: 29.7 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 16 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 41.1
Opis		<i>Porównanie CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs PLC</i>
Parametr statystyczny inny 2		Szacowana mediana różnicy
Wartość		38

	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	20.1
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	51.9
	Wartość p	<0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 56.4
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 47.8
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 63.6
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 29.7
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 16
Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 41.1		
Opis	<i>Porównanie CBD-OS 10 mg/kg/dobę vs PLC</i>	
Treatment ratio: Porównanie CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs PLC: 0,749 (95% CI 0,581-0,965); Porównanie CBD-OS 10 mg/kg/dobę vs PLC:0,620 (95% CI 0,481-0,799)		
Punkt końcowy 3	Wynik CGIC (Caregiver Global Impression of Change)	
	Parametr statystyczny względny 1	OR
	Wartość	2.93
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.56
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5.53
	Wartość p	0,0009
	Opis	<i>Porównanie CBD-OS 10 mg/kg/dobę vs PLC</i>
	Parametr statystyczny względny 2	OR
	Wartość	2.02
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.08
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	3.78
	Wartość p	0,0279
	Opis	<i>Porównanie CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs PLC</i>
	Wynik CGIC podczas ostatniej wizyty wg kategorii (CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs CBD-OS 10 mg/kg/dobę vs PLC [%]: 1. Bardzo duża poprawa: 16,7 vs 19,7 vs 1,5; 2. Znaczna poprawa: 15,2 vs 16,7 vs 12,3; 3. Nieznaczna poprawa: 28,8 vs 31,8 vs 27,7; 4. Bez zmian: 25,8 vs 27,3 vs 49,2; 5. Nieznaczne pogorszenie: 7,6 vs 3 vs 6,2; 6. Znaczne pogorszenie: 4,5 vs 1,5 vs 3,1; 7. Bardzo duże pogorszenie: 1,5 vs 0 vs 0.	
	Punkt końcowy 4	Procentowa redukcja częstości napadów drgawkowych w okresie leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych [%, mediana].
Pierwszorzędowy		
Parametr statystyczny inny 1		MD
Wartość		29.8
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica		8.4
Przedział ufności (95%CI) - górna granica		46.2
Wartość p		0,0095
Wartość w ramieniu interwencji		Wartość: 48.7
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 37.9
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 57.6
Wartość w ramieniu komparatora		Wartość: 26.9
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 11.9
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 39.4
Opis	<i>Porównanie CBD-OS 10 mg/kg/dobę vs PLC</i>	
Parametr statystyczny inny 2	MD	
Wartość	25.7	

	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	2.9
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	43.2
	Wartość p	0,0299
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 44.7	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 34.2	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 55.2	
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 26.9	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 11.9	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 39.4	
Opis	Porównanie CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs PLC	
Treatment ratio: Porównanie CBD-OS 20 mg/kg/dobę vs PLC: 0,743 (95% CI 0,568-0,971); Porównanie CBD-OS 10 mg/kg/dobę vs PLC:0,702 (95% CI 0,538-0,916)		
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	Kannabidiol był stosowany jako terapia dodana do konwencjonalnego leku przeciwpadaczkowego, część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie, dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii. W szczególności potencjalne interakcje z walproinianem i klobazamem wymagają dodatkowych badań. LPP stosowane dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. Różnorodność etniczna w tym badaniu była niewielka (88,9% pacjentów rasy kaukaskiej). Do badania były włączane dzieci i młodzież, więc brak jest odniesienia do populacji dorosłych. Brak zbadania skuteczności i bezpieczeństwa dawki niższej niż 10mg/kg/d. Czas obserwacji wynosił jedynie 14 tygodni.	
Dodatkowe informacje		
Komentarz	LPP stosowane dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. Do badania byli włączani pacjenci w wieku 2-18 lat z kliniczną diagnozą DS, ≥ 4 napadów konwulsyjnych podczas 28-dniowego okresu początkowego, pomimo przyjmowania ≥ 1 LPP w stabilnej dawce przez ≥ 4 tygodnie. Faza przedłużona badania to badanie otwarte GWEP1415.	

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

Profil bezpieczeństwa kannabidiol w dawce stosowanego w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL. Najczęstsze działania niepożądane przedstawiono w tabeli.

Najczęściej występujące działania niepożądane to: senność, zmniejszenie łaknienia, biegunka, gorączka, zmęczenie i wymioty.

Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferaz.

AE występujące bardzo często ($\geq 1/10$):

- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszone łaknienie
- Zaburzenia układu nerwowego: senność
- Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, zmęczenie

AE występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych
- Zaburzenia psychiczne: rozdrażnienie, agresja
- Zaburzenia układu nerwowego: letarg, napady padaczkowe
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel
- Zaburzenia żołądka i jelit: nudności
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności GGT, wysypka, zmniejszenie masy ciała

9. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy.

10. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj	Wynik oceny	Uzasadnienie
NICE 2019 (Wielka Brytania)	pozytywna warunkowa	Wskazanie: W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Rekomendacja pozytywna pod warunkiem, że częstotliwość napadów padaczkowych jest sprawdzana co 6 miesięcy, a kannabidiol jest odstawiany, jeśli częstotliwość nie spadła o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia oraz firma dostarcza kannabidiol zgodnie z umową handlową. Badania kliniczne pokazują, że kannabidiol zmniejsza liczbę napadów padaczkowych w porównaniu ze zwykłą terapią. Oszacowania dotyczące efektywności kosztowej dla kannabidiolu są niepewne ze względu na niektóre założenia modelu firmy.
HAS 2020 (Francja)	pozytywna	Wskazanie: terapia wspomagająca napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub zespołem Dravet (DS) w połączeniu z klobazamem dla pacjentów od 2 roku życia. Zespół Lennox-Gastauta i zespół Draveta to ciężkie postacie lekoopornej encefalopatii padaczkowej, powodujące opóźnienie rozwoju neuropoznawczego i znaczne pogorszenie jakości życia pacjentów i ich opiekunów. Epidyolex to objawowe leczenie napadów związanych z zespołem Lennox-Gastauta i zespołem Draveta. Stosunek skuteczności do działań niepożądanych leku Epidyolex jest wysoki. Istnieje ograniczona liczba alternatyw leczniczych.
SMC 2020 (Szkocja)	pozytywna	Wskazanie: W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Produkt leczniczy Epidyolex jest zaakceptowany do stosowania w ramach NHS w Szkocji. W dwóch badaniach fazy III, kontrolowanych placebo, kannabidiol zmniejszał częstość napadów padaczkowych w grupie dzieci (w wieku od 2 do 18 lat) leczonych klobazamem z zespołem Dravet, który nie był wystarczająco kontrolowany innymi lekami przeciwpadaczkowymi.
G-BA 2021 (Niemcy)	pozytywna	Wskazanie: terapia skojarzona z klobazamem pacjentów od 2 roku życia z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub zespołem Dravet (DS) W badaniach uzyskano wyniki dotyczące śmiertelności, zachorowalności i skutków ubocznych. W rozważanej subpopulacji nie wystąpiły żadne zgony. W kategorii zachorowalności zmniejszenie częstości napadów jest ważnym

		celem terapeutycznym w tym wskazaniu i ma duże znaczenie kliniczne. Dowody wskazują na znaczną dodatkową korzyść zdrowotną.
NCPE 2020 (Irlandia)	negatywna	Wskazanie: W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Rekomendacja negatywna warunkowa NCPE nie zaleca finansowania produktu leczniczego Epidyolex ze środków publicznych, chyba, że podmiot odpowiedzialny poprawi efektywność kosztową terapii.

11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych zidentyfikowano następujące ograniczenia:

Główne ograniczenia badań rejestracyjnych GWPCARE1 i GWPCARE2 to: kannabidiol był stosowany jako terapia dodana do konwencjonalnego leku przeciwpadaczkowego, część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie, dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii. W szczególności potencjalne interakcje z walproinianem i klobazamem wymagają dodatkowych badań. LPP stosowane dodatkowo w skojarzeniu: walproinian, klobazam, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid. Dodatkowo w badaniu GWPCARE1 przebadano tylko jedną dawkę kannabidiolu. Czas obserwacji wynosił jedynie 14 tygodni. Do badania GWPCARE2 były włączane dzieci i młodzież, więc brak jest odniesienia do populacji dorosłych. Brak zbadania skuteczności i bezpieczeństwa dawki niższej niż 10mg/kg/d. Wskazanie rejestracyjne preparatu Epidyolex zarejestrowany jest w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Należy zauważyć, że aktualnie klobazam nie jest refundowany w Polsce. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability): Różnorodność etniczna w badaniu GWPCARE2 była niewielka (88,9% pacjentów rasy kaukaskiej). Badanie GWPCARE1 było przeprowadzone w 23 ośrodkach, natomiast badanie GWPCARE2 przeprowadzono w 38 ośrodkach, w tym także w Polsce.

12. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie internetowej amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Epidyolex.

13. PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych/Bibliografia

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224703 , https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091375