

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol)
w leczeniu napadów padaczkowych
związanych z zespołem Lennox-Gastauta
(LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek
wspomagający w skojarzeniu
z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat
lub starszych – analiza ekonomiczna

Kraków, listopad 2022



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA EKONOMICZNA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. METODYKA	8
1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	8
1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej	10
1.2.3. Perspektywa	10
1.2.1. Horyzont czasowy	11
1.2.2. Technika analityczna	11
1.2.3. Dyskontowanie	12
1.2.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	12
1.2.5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex®	13
1.2.5.1. Uzasadnienie ceny produktu leczniczego Epidyolex®	13
1.3. MODEL EKONOMICZNY – LGS, DS	14
1.3.1. Opis modelu	14
1.3.2. Główne założenia modelu	18
1.3.3. Walidacja modelu	21
1.3.4. PARAMETRY MODELU	22
1.3.4.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu, rozkłady stanów zdrowia	22
1.3.4.2. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami	23
1.3.4.3. Czas trwania względnego efektu leczenia (efekt placebo)	25
1.3.4.1. Przerwanie leczenia	25
1.3.4.2. Zdarzenia niepożądane	27
1.3.4.3. Śmiertelność	28
1.3.4.4. Dawkowanie CBD	28
1.3.4.1. Koszty i zużycie zasobów	29
1.3.4.1.1. Koszty kannabidiolu	29
1.3.4.1.2. Koszty standardowej terapii (SoC)	29
1.3.4.1.3. Koszt kwalifikacji do programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	31
1.3.4.1.4. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego	32
1.3.4.1.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	32
1.3.4.1.6. Pozostałe koszty w modelu	32
1.3.4.2. Współczynnik <i>compliance</i>	34
1.3.4.3. Użyteczności	34
1.4. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	38
1.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELÓW	38
1.6. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI	40
1.7. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW	41
1.7.1. Analiza podstawowa	41
1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa	41

1.7.2.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	41
1.7.2.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	45
1.8. OGRANICZENIA, DYSKUSJA I WNIOSKI	48
1.8.1. Wnioski.....	51
2. ZAŁĄCZNIKI	53
2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	53
2.1.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	53
2.1.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	53
2.1.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.....	55
2.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI	58
2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności	58
2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności	59
2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności	59
2.3. PRAWDOPODOBIEŃSTWA ZGONU W POPULACJI OGÓLNEJ.....	61
3. PIŚMIENNICTWO	62
4. SPIS TABEL	66
5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	68

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA/ WNIOSKODAWCA	GW International BV	Holandia
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	listopad 2022	

AUTORZY - Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Adaptacja modelu Walidacja modelu Opracowanie dokumentu Koordynacja prac
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Adaptacja modelu Walidacja modelu Opracowanie dokumentu Koordynacja prac
[REDAKTOWANE]	Adaptacja modelu Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Przegląd analiz ekonomicznych Wyszukiwanie użyteczności
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie neurologii mającymi doświadczenie w leczeniu padaczki w Polsce. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

[REDAKTOWANE]

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [12].

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę GW International BV.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

ADHD	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>attention deficit hyperactivity disorder</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AED	Lek przeciwpadaczkowy (ang. <i>antiepileptic drug</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASD	Zaburzenia ze spektrum autyzmu
CBD	Kannabidiol (ang. <i>cannabidiol</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
DS	Zespół Dravet (ang. <i>Dravet's syndrome</i>)
HRQL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IC	Koszt inkrementalny (ang. <i>incremental cost</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
kg	Kilogram
LGS	Zespół Lennox-Gastauta (ang. <i>Lennox-Gastaut syndrome</i>)
mg	Milligram
mc.	Masa ciała
nd	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OLE	Otwarta faza dodatkowa będąca przedłużeniem badania (ang. <i>open-label extension</i>)
Op.	Opakowanie
OWSA	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. <i>one-way sensitivity analysis</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
Pkt.	Punkt
PL	Program Lekowy
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>severe adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SoC	Standardowe postępowanie terapeutyczne (ang. <i>standard of care</i>)
SUDEP	Nagła niespodziewana śmierć w przebiegu padaczki (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (ang. <i>time trade-off</i>)
TSC	Zespół stwardnienia guzowatego (ang. <i>tuberous sclerosis complex</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex[®]) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego.

Obecnie terapia kannabidiolem nie jest finansowana ze środków płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Produkt leczniczy Epidyolex znajduje się na liście technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej [24].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy GW International BV.

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [5] oraz analizą efektywności klinicznej [6]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populację docelową stanowią pacjenci w wieku ≥ 2 lat z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) oraz z zespołem Dravet (DS), które są chorobami rzadkimi. Epidyolex jest pierwszym i obecnie jedynym lekiem zawierającym CBD, wskazanym w leczeniu wspomagającym w skojarzeniu z klobazamem dla omawianych pacjentów. Leczenie napadów padaczkowych związanych z LGS czy też DS jest spersonalizowane i nie istnieje jedna zalecana ścieżka terapeutyczna. Komparatorem dla ocenianej interwencji jest standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC) tzn. różne skojarzenia leków przeciwpadaczkowych dobrane indywidualnie dla pacjenta.

Opłacalność stosowania wnioskowanego leku została oceniona w ramach analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi były: kannabidiol (CBD) stosowany jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem (CBD+SoC) oraz standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC, ang. *standard of care*) w leczeniu epilepsji związanej odpowiednio z LGS i DS. W analizie ekonomicznej wykorzystano otrzymany od Wnioskodawcy, utworzony w programie *MS Excel*, model Markowa, który uwzględni najistotniejsze z punktu widzenia rozważanego problemu stany, w jakich może znaleźć się pacjent z populacji docelowej w dożywotnym horyzoncie, uwzględniając przy tym dni wolne od ataków padaczki (ang. *seizure-free days*) oraz częstość napadów (ang. *seizure frequency*).

Model jest kompatybilny z zapisami proponowanego programu lekowego. Leczenie w ramach programu trwa do momentu spełnienia kryteriów zakończenia udziału w programie.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leczenia CBD, koszty terapii standardowej (tj. koszty leków przeciwpadaczkowych) odpowiednio w LGS i DS, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego, koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym, oraz pozostałe koszty związane z występowaniem napadów padaczkowych.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że zastosowanie kannabidiolu jako leku wspomagającego w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych jest **strategią kosztowo efektywną**. Średnia wartość współczynnika ICUR uwzględniająca liczebności każdej z populacji w ramach proponowanego programu lekowego wyniosła [REDAKOWANE] (poniżej aktualnego progu 175 926 PLN/QALY).

Zespół Lennox-Gastauta (LGS)

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że zastosowanie kannabidiolu jako leczenia wspomagającego u pacjentów z LGS wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym wynosi [REDAKOWANE]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania CBD+SoC w porównaniu z SoC w napadach padaczkowych u pacjentów z LGS w ramach proponowanego programu lekowego wyniosł [REDAKOWANE].

Oznacza to, że stosowanie CBD u pacjentów z LGS w ramach proponowanego programu lekowego jest **strategią kosztowo efektywną**. Wartość współczynnika ICUR jest niższa od wysokości progu opłacalności.

Zespół Dravet (DS)

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że zastosowanie kannabidiolu jako leczenia wspomagającego u pacjentów z DS wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym wynosi [REDAKOWANE]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania CBD+SoC w porównaniu z SoC w napadach padaczkowych u pacjentów z DS w ramach proponowanego programu lekowego wyniosł [REDAKOWANE].

Oznacza to, że stosowanie CBD u pacjentów z DS w ramach proponowanego programu lekowego jest **strategią kosztowo efektywną**. Wartość współczynnika ICUR jest niższa od wysokości progu opłacalności.

Wnioski końcowe

Zespół Lennox-Gastauta oraz zespół Dravet są chorobami rzadkimi. Schorzenia te charakteryzują się napadami padaczki przy których stosowanie leczenia nie przynosi efektów (padaczka lekooporna).

Epidyolex to pierwszy lek na bazie CBD, który ogranicza ryzyko napadów padaczkowych. W październiku 2021 r. Minister Zdrowia, na podstawie opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta, umieścił go na liście technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej [24]. Epidyolex został wyróżniony z 374 niefinansowanych technologii włączonych do oceny.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej, rekomendację Prezesa AOTMiT, a także elementy oceny technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej określone w ustawie i złożoność całego procesu można wnioskować, że udostępnienie pacjentom leku Epidyolex finansowanego ze środków publicznych jest zasadne. Wprowadzenie refundacji produktu Epidyolex przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności leczenia dla grup pacjentów z najcięższymi, trudnymi do leczenia napadami padaczkowymi tj. z zespołem Lennox-Gastauta i z zespołem Dravet. Będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę i może przynieść istotną poprawę wskaźników zdrowotnych Polaków z omawianymi chorobami rzadkimi.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny; 100 ml) stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych (ICD-10: G40)”.

Obecnie terapia kannabidiolem nie jest finansowana ze środków płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Produkt leczniczy Epidyolex wskazany w leczeniu LGS i DS znajduje się na liście technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej [24].

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 1.2.1).

Efektywność kosztów i efektów kannabidiolu (Epidyolex[®]) oceniono metodą analizy koszty-użyteczność (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi były kannabidiol (CBD) stosowany jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem (CBD+SoC) oraz standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC) w leczeniu napadów padaczkowych związanych odpowiednio z LGS i DS.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy GW International BV.

1.2. Metodyka

1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [5] oraz analizą efektywności klinicznej [6]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex[®] [4]

- Epidyolex jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych;
- Epidyolex jest wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych (ICD-10: G40)” jest zgodna z wskazaniami do stosowania zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego Epidyolex.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Epidyolex[®] (kannabidiol), dostępny w postaci roztworu doustnego (100 mg/ml, opakowanie 100 ml). Każdy ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu.

Epidyolex jest pierwszym i obecnie jedynym lekiem CBD zatwierdzonym przez FDA, który zawiera substancję pochodzącą z konopi [20, 26]. Komisja Europejska przyznała dla kannabidiolu (produkt leczniczy Epidyolex) status leku sierocę stosowanego w chorobach rzadkich – DS, LGS i TSC [21, 22, 23].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex [4] zalecana dawka początkowa w pierwszym tygodniu stosowania kannabidiolu dla wszystkich pacjentów wynosi 2,5 mg na kg masy ciała przyjmowana dwa razy na dobę. Po pierwszym tygodniu dawkę należy zwiększyć do dawki wynoszącej 5 mg/kg mc. dwa razy na 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) w przypadku pacjentów z LGS i DS,
- 12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (25 mg/kg mc./dobę) w przypadku pacjentów z TSC.

Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki, należy podejmować po indywidualnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka.

Tabela 1. Dawkowanie kannabidiolu

Parametr	Zespół Lennox-Gastauta i zespół Dravet	Stwardnienie guzowate
Dawka początkowa – pierwszy tydzień	2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę)	
Drugi tydzień	Dawka podtrzymująca 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę)	5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę)
Dalsze dobieranie dawki, jeśli właściwe (etapy zwiększenia)	cotygodniowe zwiększenia dawki o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg/dobę)	
Maksymalna zalecana dawka	10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę)	12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (25 mg/kg mc./dobę)

Epidyolex podawany jest doustnie, a jego dawka odmierzana jest za pomocą strzykawki z podziałką. Stosowanie produktu leczniczego Epidyolex powinien wprowadzać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu padaczki. Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [5].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [10] obecnie lek Epidyolex[®] nie jest refundowany.

Lek Epidyolex jest stosowany w połączeniu z klobazamem lub z klobazamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi (CBD+SoC) w leczeniu napadów padaczkowych, które występują w związku z dwoma rzadkimi chorobami: zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta [4].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego.

Podsumowując informacje dotyczące wyboru technologii opcjonalnej zawarte w analizie problemu decyzyjnego [5] należy stwierdzić, że leczenie napadów padaczkowych związanych z LGS i DS jest spersonalizowane i nie istnieje jedna zalecana ścieżka terapeutyczna w leczeniu wspomagającym. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinno być zatem standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC), czyli różne skojarzenia leków przeciwpadaczkowych, dobrane indywidualnie do typu zespołu padaczkowego, towarzyszących objawów i stanu klinicznego pacjenta.

Powyższą alternatywną opcję terapeutyczną dla kannabidiolu przyjęto również w raportach i rekomendacjach opracowanych przez AOTMiT w sprawie oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) w ramach importu. W argumentacji podkreślano, że odpowiedź na leczenie w padaczcze lekoopornej jest kwestią indywidualną [27, 28, 29, 30, 31, 32].

Eksperti kliniczni biorący udział w konsultacjach w trakcie prac nad niniejszą analizą potwierdzili wybór komparatora [12].

Efekty (O)

Głównym celem leczenia padaczki jest osiągnięcie jak najlepszej kontroli napadów przy jak najmniejszych działaniach niepożądanych [34]. W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [6] w niniejszej analizie modelowanie przebiegu rozważanych zespołów uwzględniało częstość napadów (ang. *seizure frequency*) oraz liczbę dni bez napadów (ang. *seizure-free days*).

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year, QALY*), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych.

Podstawowy wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania terapii wspomagającej kannabidiolem (CBD+SoC) zamiast komparatorem (SoC).

1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Analizy ekonomiczne dla poszczególnych grup pacjentów (LGS i DS) zostały opracowane w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę model opracowany w programie *Microsoft Excel*. Jego struktura, założenia oraz dane zostały opisane w dokumencie dostarczonym od Zleceniodawcy [1]. Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [5] oraz analizą kliniczną [6].

1.2.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [13] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (perspektywa płatnika publicznego, Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia) – perspektywa płatnika;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (płatnika publicznego i pacjenta).

W październiku 2021 r. Epidyolex został umieszczony na liście technologii o wysokiej wartości klinicznej we wskazaniach:

- napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta u osób w wieku 2 lat lub starszych w skojarzeniu z klobazamem;

- napady padaczkowe związane z zespołem Dravet u osób w wieku 2 lat lub starszych w skojarzeniu z klobazamem [24].

W związku z powyższym źródłem finansowania produktu leczniczego Epidyolex będzie Fundusz Medyczny.

Niniejszą analizą ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii w niniejszym dokumencie skoncentrowano się na wynikach analizy ekonomicznej przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej znajdują się w rozdziale 1.7.2.

Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym. Współdzielili koszty standardowej terapii oraz pokrywa w całości koszty zakupu klobazamu, które są nieznaczące w odniesieniu do kosztów CBD. Ponadto wydatki na SoC są niezależne od zastosowanego leczenia (koszty nieróżniące), gdyż pacjenci zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora stosują leczenie standardowe. W związku z powyższym wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego opracowania.

1.2.1. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Rozważane postacie padaczki (LGS, DS) to schorzenia ciężkie i przewlekłe, w związku z powyższym analizę przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego.

1.2.2. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [13] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

Skuteczność kannabidiolu w leczeniu wspomagającym napadów drgawek związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) oceniano w dwóch badaniach randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, w grupach równoległych GWPCARE3 [56] i GWPCARE4 [58]. W przypadku napadów drgawek związanych z zespołem Dravet (DS) były to dwa tego samego typu badania GWPCARE2 [55] i GWPCARE1 [63]. W zidentyfikowanych badaniach, dla podgrupy pacjentów leczonych w skojarzeniu z klobazamem odnotowano istotne statystycznie wyniki na korzyść kannabidiolu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, który stanowiła procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu 28 dni w okresie leczenia.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu omawianych rodzajów padaczki (LGS, DS) wykorzystując otrzymany od Wnioskodawcy model ekonomiczny, w którym porównano opłacalność stosowania kannabidiolu jako leku wspomagającego w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS lub z DS u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych (CBD+SoC) z odpowiednim komparatorem (SoC). W celu uwzględnienia efektów klinicznych oraz wpływu ocenianej opcji terapeutycznej na jakość życia pacjentów z rozważanych populacji (DS, LGS), opłacalność stosowania leku Epidyolex została oceniona w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Wynikiem każdej z przeprowadzonych analiz użyteczności kosztów (CUA)

jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progę opłacalności (patrz rozdział 1.2.4).

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną – OWSA, ang. *one-way sensitivity analysis*, oraz probabilistyczną – PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modeli związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

W niniejszym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji [13], gdyż analiza kliniczna zawiera randomizowane badania typu *head-to-head* dowodzące wyższości zastosowania kannabidiolu jako leku wspomagającego standardową terapię nad standardowym leczeniem napadów padaczkowych u pacjentów z LGS i DS.

Jest to zgodnie ze stanowiskiem Agencji, gdyż w Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) [32, 29], w podrozdziale *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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)* zamieszczono odpowiedź *Nie dotyczy.*

1.2.3. Dyskontowanie

W analizie podstawowej, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [2, 13]. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [13] oraz z Wytycznymi HTA [2].

1.2.4. Ustawowa wysokość progę kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm [14]) wysokość progę kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.).

Mając na uwadze powyższe przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020 opublikowane w dniu 31 października 2022 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2022 r., poz. 1039), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020 w Polsce określona została na kwotę 58 642 PLN [8], wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

W związku z powyższym wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN).

1.2.5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex®

Encefalopatie padaczkowe to choroby o ciężkim przebiegu charakteryzujące się nawracającymi, trudnymi do leczenia napadami padaczkowymi o zmiennym charakterze. Według klasyfikacji ILAE (ang. *International League Against Epilepsy*) w ramach encefalopatii padaczkowych można wyróżnić następujące zespoły: wczesna encefalopatia miokloniczna, zespół Ohtahara, zespół Westa, zespół Dravet, stan padaczkowy napadów mioklonicznych w encefalopatiach niepostępujących, zespół Lennox-Gastauta, zespół Landau-Kleffnera, padaczka z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie oraz dodatkowo padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt oraz padaczka o ciężkim przebiegu z licznymi niezależnymi ogniskami iglic. W związku z powyższym, rozważane w analizie wskazania (LGS, DS) nie zawsze traktowane są jako oddzielne jednostki chorobowe, a jedynie jako zespoły występujące w ramach encefalopatii padaczkowej [33]. Dlatego zasadne jest utworzenie jednego programu lekowego związanego z leczeniem napadów padaczkowych (ICD-10: G40) zamiast kilku odrębnych programów dla poszczególnych podgrup pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Epidyolex®.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex® (kannabidiol)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa produktu	Epidyolex®
Skład jakościowy i ilościowy	Kannabidiol 100 mg/ml (każdy ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu)
Postać farmaceutyczna	Roztwór doustny
Zawartość opakowania jednostkowego	100 ml
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Cena zbytu netto [PLN]	██████████ za opakowanie

1.2.5.1. Uzasadnienie ceny produktu leczniczego Epidyolex®

Zgodnie z wytycznymi HTA opracowanymi przez AOTMiT [2] w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu rzadkim (gdy zachorowalność nie przekracza 5 przypadków na 10 000 tysięcy mieszkańców) do analizy ekonomicznej zaleca się dołączyć uzasadnienie ceny. Łączna populacja kwalifikująca się do ocenianej technologii medycznej, z uwzględnieniem wszystkich zarejestrowanych wskazań spełnia kryterium choroby rzadkiej.

Tabela 3. Uzasadnienie ceny produktu leczniczego Epidyolex® (kannabidiol)

Element oceny	Ocena/ uzasadnienie oceny
Niepewność oszacowań skuteczności klinicznej i siły interwencji względem opcjonalnych sposobów postępowania oraz niepewność oszacowań profilu bezpieczeństwa leku	Brak niepewności. Epidyolex był oceniany przez Agencję. Prezes AOTMiT w rekomendacji podkreślał, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają użyteczność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut, zespołu Dravet oraz w przebiegu stwardnienia guzowatego, a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny w ww. wskazaniach [25].
Liczebność populacji docelowej	██████████ Szczegóły w analizie wpływu na budżet [7].
Niepewność oszacowań najważniejszych danych wejściowych oraz prezentowanych wyników analizy kosztów i analizy finansowej	Model zweryfikowany przez zagraniczne agencje HTA. Obecna wersja modelu zawiera poprawki wynikające z komentarzy ze strony zagranicznych organów oceny technologii medycznych [1].
Stopień innowacyjności (terapeutyczna, farmakologiczna i technologiczna)	Oceniany przez AOTMiT. Epidyolex jest pierwszym i obecnie jedynym lekiem CBD zatwierdzonym przez FDA, który zawiera substancję pochodzącą z konopi [20, 26]. W październiku 2021 r. Minister Zdrowia, na podstawie opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta, umieścił Epidyolex na liście technologii o wysokiej wartości klinicznej [24].
Propozycja ceny leku oraz informacje o cenach i porozumieniach cenowych w innych krajach	Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia cena produktu leczniczego Epidyolex, roztwór doustny 100 mg/ml (import docelowy) wynosi ok. 6 500,00 zł netto/100 ml. Jest to szacunkowa cena sprzedaży leku pacjentowi, zawierająca marżę hurtową w wysokości 10% [32].
Koszt terapii jednostkowej	Z perspektywy płatnika koszt 1 mg CBD wynosi ██████████ Dawka leku uzależniona jest od masy ciała pacjenta. Przy założeniu, że średnia dawka CBD wynosi 10 mg/kg mc./dobę, a średnia waga pacjenta wynosi 38 kg, dzienny koszt terapii (z persp. płatnika) to ok. ██████████
Aktywność biznesowa i aktywność w zakresie prac badawczo-rozwojowych (R&D) producenta w Polsce, UE i krajach EFTA	brak danych
Koszty R&D oraz koszty produkcji	brak danych
Planowane koszty marketingu w przypadku uzyskania refundacji	brak danych
Propozycje porozumień podziału ryzyka	brak danych

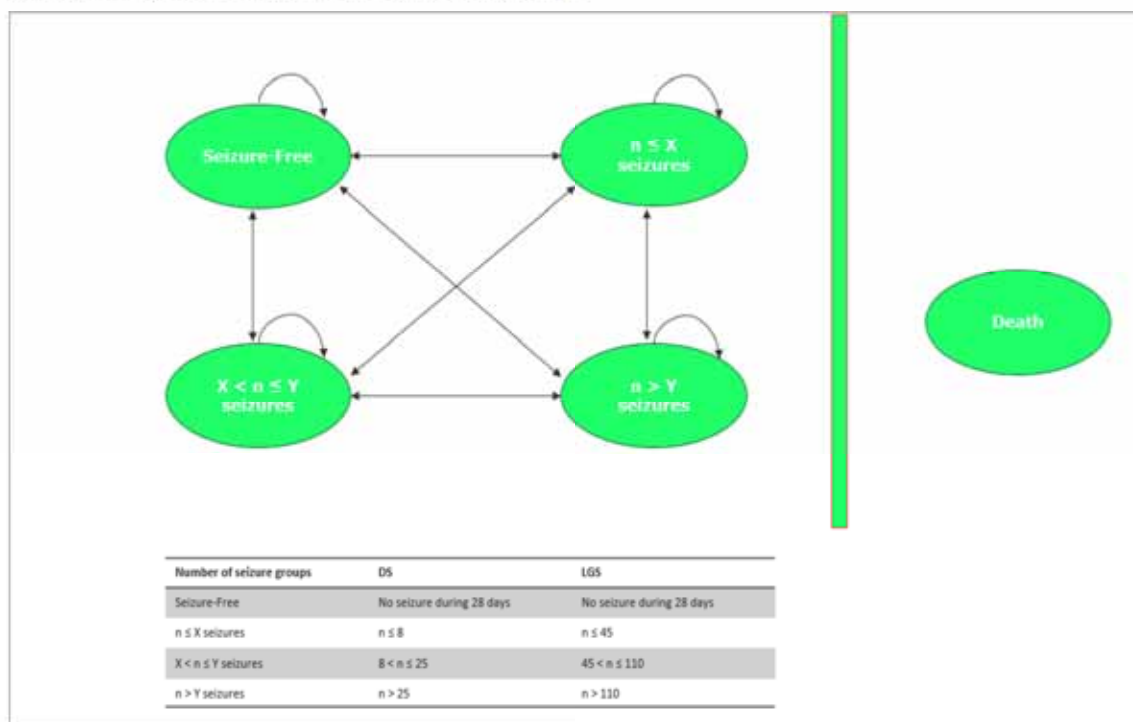
1.3. Model ekonomiczny – LGS, DS

1.3.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności stosowania kannabidiolu (produkt leczniczy Epidyolex) jako leku wspomagającego w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS i DS u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych wykorzystano otrzymany od Wnioskodawcy model korporacyjny. Został on zaprojektowany jako kohortowy model Markowa, a jego struktura i założenia były konsultowane z ekspertami klinicznymi w dziedzinie neurologii [1]. Pierwotna wersja modelu, oceniana przez NICE [49, 50], została zmodyfikowana w celu uwzględnienia uwag komisji, a następnie przedłożona w wielu innych krajach (np. w Szwecji, Szkocji [45, 46], Irlandii [47, 48]). Obecna wersja modelu zawiera poprawki wynikające z komentarzy ze strony zagranicznych organów oceny technologii medycznych [1].

Podejście do modelowania dla obu rozważanych wskazań (LGS i DS) jest identyczne, jednak dla każdej grupy pacjentów model wykorzystuje inne dane wejściowe. Modele oparto na cyklu o długości 3 miesięcy. Schemat struktury modeli dla LGS i DS zamieszczono poniżej.

Rysunek 1. Uogólniony schemat modelu Markowa dla LGS i DS



n – liczba napadów padaczkowych w ciągu miesiąca

Stany zdrowia

Leczenie wspomagające pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut (LGS)

Zespół Lennox-Gastaut charakteryzuje się licznymi, opornymi na leczenie napadami padaczkowymi. Częstość napadów jest bardzo różna dla poszczególnych pacjentów. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania klinicznego była procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych z upadkiem, jednak definiowanie stanów modelu na podstawie procentowej redukcji liczby napadów w stosunku do stanu wyjściowego może nie być poprawnym podejściem, ponieważ pacjenci z podobnym procentowym zmniejszeniem liczby napadów są grupowani razem, niezależnie od całkowitej liczby napadów występujących w stanie wyjściowym. Dla przykładu, założmy, że u pacjenta A występuje 50, a u pacjenta B 10 napadów padaczkowych miesięcznie. Po leczeniu, u obu pacjentów liczba napadów zmniejszyła się o 50%. Pacjent A nadal doświadcza stosunkowo dużej liczby napadów padaczkowych (25 na miesiąc), podczas gdy liczba napadów padaczkowych u pacjenta B zmniejszyła się do 5 na miesiąc. Zastosowanie tych samych kosztów i QALY dla obu pacjentów byłoby obciążone znacznym błędem.

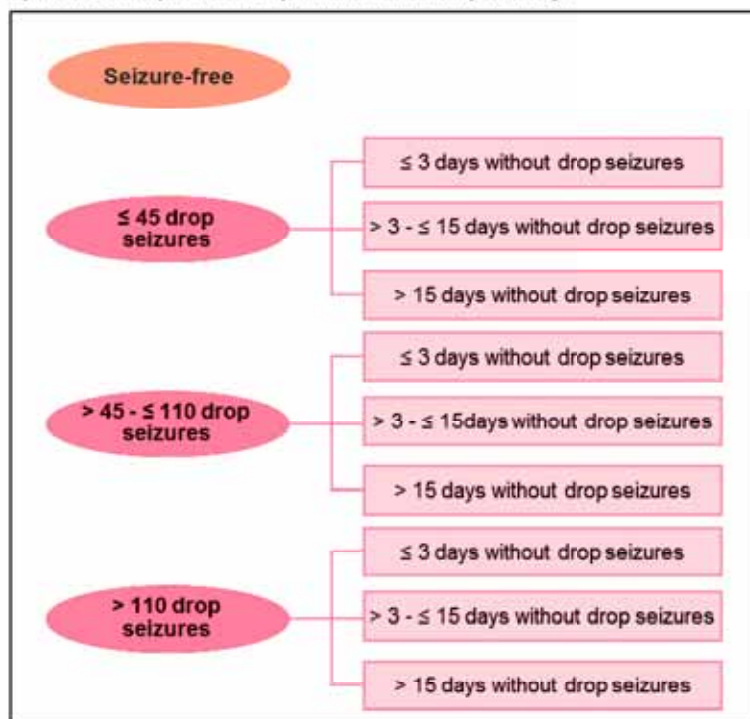
W związku z tym, model został zaprojektowany w taki sposób, aby uwzględnić koszty i efekty zdrowotne związane z całkowitą liczbą napadów padaczkowych z upadkiem: atonicznych, tonicznych lub toniczno-klonicznych, które mogły prowadzić do nagłego upadku lub urazu (ang. *drop seizures*) występujących w ciągu miesiąca (n).

W modelu wyróżniono następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowia:

- brak napadów padaczkowych (ang. *seizure-free*), $n=0$,
- do 45 napadów na miesiąc, $n \leq 45$,
- od 45 do 110 napadów na miesiąc, $45 < n \leq 110$
- powyżej 110 napadów na miesiąc, $n > 110$,
- zgon.

Jakość życia pacjenta jest związana zarówno z całkowitą liczbą napadów padaczkowych, jak również i z tym, jak te napady rozkładają się w czasie, tj. z liczbą dni wolnych od napadów w danym okresie. W modelu uwzględniono zatem liczbę dni wolnych od napadów na miesiąc. Każdy stan związany z napadami padaczki podzielono na trzy kolejne podkategorie zgodnie z poniższym schematem (Rysunek 2).

Rysunek 2. Stany zdrowia i wyróżnione w ich obrębie kategorie - LGS



Leczenie wspomagające u pacjentów z zespołem Dravet

Zespół Dravet to ciężka padaczka miokloniczna niemowląt, która charakteryzuje się licznymi, opornymi na leczenie napadami drgawkowymi. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania klinicznego była procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów konwulsyjnych: atonicznych, tonicznych, klonicznych i toniczno-klonicznych.

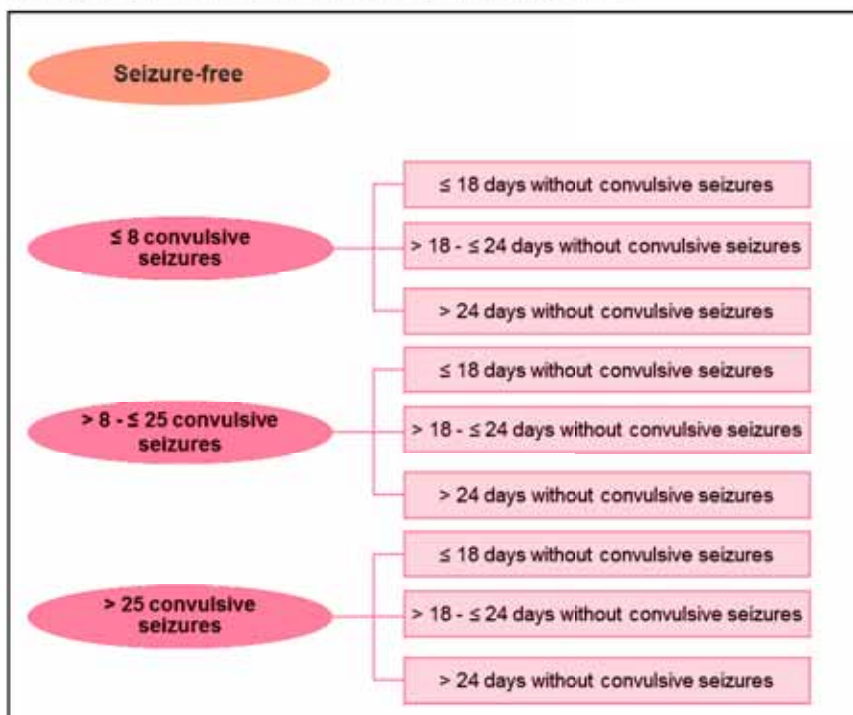
Model został zaprojektowany w taki sposób, aby uwzględnić koszty i efekty zdrowotne związane z całkowitą liczbą napadów drgawkowych (ang. *convulsive seizures*) występujących w ciągu miesiąca (n).

W modelu wyróżniono następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowia:

- brak napadów padaczki (ang. *seizure-free*), $n=0$,
- do 8 napadów na miesiąc, $n \leq 8$,
- od 8 do 25 napadów na miesiąc, $8 < n \leq 25$,
- powyżej 25 napadów na miesiąc, $n > 25$,
- zgon.

Jakość życia pacjenta jest związana zarówno z całkowitą liczbą napadów padaczkowych, jak również i z tym, jak te napady rozkładają się w czasie, tj. z liczbą dni wolnych od napadów w danym okresie. W modelu uwzględniono zatem liczbę dni wolnych od napadów na miesiąc. Każdy stan związany z napadami padaczki podzielono na trzy kolejne podkategorie zgodnie z poniższym schematem (Rysunek 3).

Rysunek 3. Stany zdrowia i wyróżnione w ich obrębie kategorie - DS



Przejścia pomiędzy stanami

Pacjenci mogą wejść do modelu poprzez dowolny z trzech stanów zdrowia związany z napadami padaczkowymi (≤ 45 , $> 45 - \leq 110$ i > 110 *drop seizures* dla LGS oraz ≤ 8 , $> 8 - \leq 25$ i > 25 *convulsive seizures* dla DS). Wynika to z faktu, że wśród pacjentów włączonych do badań klinicznych (stan wyjściowy) nie było osób bez napadów padaczkowych.

Na końcu każdego cyklu pacjenci mogą kontynuować leczenie CBD, przerwać je lub umrzeć, według następujących reguł:

- W przypadku kontynuacji leczenia CBD pacjenci mogą przejść do innego stanu zdrowia (mniejsza lub większa liczba napadów padaczkowych) lub pozostać w tym samym stanie zdrowia.
 - Pacjenci przechodzą pomiędzy stanami zdrowia do końca cyklu 9 (tj. 27 miesięcy), w którym to momencie pozostaną w swoim stanie zdrowia aż do przerwania leczenia lub śmierci. Wynika to z faktu, że badanie GWPCARES obejmuje 27 miesięcy obserwacji. Rozkład stanów zdrowia na koniec tego okresu jest zatem wykorzystywany jako wskaźnik skuteczności CBD w długim okresie.
- Pacjenci wycofani z leczenia CBD przechodzą do stanu leczenia standardowe. U pacjentów z tej grupy nie uwzględniono możliwości ponownego podjęcia terapii kannabidiolem. W modelu założono, że pacjenci, którzy przerwali terapię CBD są podzieleni zgodnie z rozkładem stanów zdrowia na koniec cyklu 1 w ramieniu SoC. Jest to podejście konserwatywne, które zakłada, że wszelkie korzyści po odstawieniu CBD są natychmiast tracone, a pacjenci są traktowani tak, jakby nigdy nie otrzymywali CBD.
- W każdym cyklu możliwy jest zgon pacjenta (stan terminalny).

Pacjenci w ramieniu SoC (nazywanym w arkuszu kalkulacyjnym *usual-care arm*) w pierwszym cyklu mogą przejść do innego stanu zdrowia (mniejsza lub większa liczba napadów padaczkowych) lub pozostać w tym samym stanie zdrowia. Prawdopodobieństwa przejścia uzyskano na podstawie danych dotyczących pacjentów przyjmujących

kłobazam w ramieniu placebo w badaniu GWPCARE3 [56] (LGS)/ GWPCARE2 [55] (DS). Począwszy od drugiego cyklu, rozkład stanów zdrowia z końca cyklu 1 pozostaje stały (pacjenci pozostają w swoim stanie zdrowia przez resztę horyzontu czasowego). Powyższe założenie wynika z braku innych opublikowanych danych dla rozważanych rzadkich schorzeń, które pozwoliłyby oszacować zmiany stanu zdrowia po upływie 3 miesięcy standardowego leczenia. Rozkłady otrzymane z badania GWPCARE3 [56] stanowią zatem najlepsze dostępne źródło opisujące rozmieszczenie pacjentów nieleczonych CBD w różnych stanach. Ponadto, w przeciwieństwie do ramienia CBD, pacjenci w ramieniu SoC z definicji nie mogą przerwać leczenia, dlatego otrzymują ją przez cały czas, aż do śmierci. W każdym cyklu modelu możliwy jest zgon pacjenta.

Założono, że pacjenci, u których wystąpią napady w którymkolwiek z ramion modelu, są narażeni na ryzyko zgonu z powodu SUDEP (ang. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) oraz z przyczyn niezwiązanych z SUDEP, takich jak stan padaczkowy, czy asfiksja. Wskaźniki zgonów z powodu SUDEP i przyczyn innych niż SUDEP uzyskano z opublikowanej literatury (rozdział 1.3.4.2). Konserwatywnie założono, że ryzyko wystąpienia SUDEP i zgonów niezwiązanych z SUDEP jest takie samo dla wszystkich stanów zdrowia. W modelu uwzględniono również współczynniki umieralności w populacji ogólnej (oparte na danych GUS).

1.3.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu dla LGS i DS.

- Model ekonomiczny stanowi dostosowanie globalnego modelu opracowanego z wykorzystaniem pakietu MS Excel. Został on zaprojektowany jako kohortowy model Markowa o dożywotnim horyzoncie czasowym (90 lat), gdyż analiza danych na poziomie pacjenta z kluczowych badań klinicznych wykazała, że efekt leczenia CBD nie różnił się istotnie w podgrupach pacjentów podzielonych według wieku, płci, liczby i rodzaju przyjmowanych leków AED. W modelu istnieje możliwość wyboru odpowiedniej populacji pacjentów (LGS, DS).
- Kluczowe dane wejściowe dotyczące skuteczności i charakterystyki pacjentów pochodzą z badań klinicznych. Parametry dla ramienia CBD dla pierwszego cyklu modelu określono na podstawie danych z badania GWPCARE3 [56] dla pacjentów z LGS oraz GWPCARE2 [55] dla chorych z DS (dane dla subpopulacji pacjentów leczonych CBD w dawce 10 mg/kg mc./dobę, którzy w momencie rozpoczęcia badania przyjmowali kłobazam). Dla kolejnych cykli kalkulacje oparto na wynikach badania GWPCARE5 [59-62]. W przypadku kohorty objętej standardową opieką w modelu, parametry kliniczne uzyskano z danych dla populacji pacjentów w ramieniu placebo w GWPCARE3 (dla LGS) oraz GWPCARE2 (dla DS). Szczegółowy opis badań GWPCARE znajduje się w analizie klinicznej [6].
- Rodzaj leków przeciwpadaczkowych wchodzących w skład SoC został określony na podstawie charakterystyki wyjściowej populacji przyjmującej kłobazam w badaniach GWPCARE3 [56] i GWPCARE4 [58] dla LGS/ GWPCARE1 [63] i GWPCARE2 [55] dla DS.
- Długość cyklu w modelu wynosi 3 miesiące. Parametr ten został skonsultowany z ekspertami klinicznymi biorącymi udział w procesie tworzenia modelu ekonomicznego [1].
- Stany zdrowia zostały zdefiniowane na podstawie całkowitej liczby napadów padaczkowych na miesiąc oraz liczby dni wolnych od napadów padaczkowych w tym okresie. Model uwzględnia cztery podstawowe stany zdrowia. Każdy stan związany z napadami padaczkowymi jest podzielony na trzy kolejne podkategorie określone na podstawie liczby dni wolnych od napadów. Stąd też w modelu można wyróżnić dziesięć wzajemnie wykluczających się stanów zdrowotnych, dla których można przypisać użyteczności i koszty. Zgon jest stanem terminalnym.
- Głównymi źródłami danych dotyczących charakterystyki demograficznej oraz wyników klinicznych (częstość napadów padaczkowych, liczba dni bez napadów padaczkowych, przerwanie leczenia) zarówno dla komparatora (standardowa opieka bez CBD), jak i interwencji (CBD w połączeniu z SoC) są badania kliniczne

GWPCARE3 [56] i GWPCARE4 [58] dla LGS/ GWPCARE1 [63] i GWPCARE2 [55] dla DS oraz otwarte badanie GWPCARE5 [59-62].

- W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty kannabidiolu (wnioskowanej technologii, produkt leczniczy Epidyolex®) jako leczenia wspomagającego, koszty standardowej terapii (SoC), czyli koszty stosowanych leków przeciwpadaczkowych w LGS oraz w DS, w tym klobazamu, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego, oraz pozostałe koszty związane z napadami padaczkowymi w LGS i DS. Biorąc pod uwagę trudności związane z oszacowaniem kosztów bezpośrednich niemedycejskich (tj. koszty transportu chorego, utrzymania infrastruktury szpitala) w analizie zdecydowano ograniczyć się do kosztów bezpośrednich medycznych.
- Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu Excel, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.
- Zdarzenia niepożądane związane z terapią CBD i zastosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych na ogół występują tylko w ciągu kilku pierwszych miesięcy po rozpoczęciu leczenia, po tym okresie ich częstość jest bardzo niska [1]. W modelu uwzględniono najbardziej istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów w ramieniu kannabidiolu (10 mg/kg mc./dzień) oraz 1% pacjentów w ramieniu placebo, na podstawie wyników badań klinicznych GWPCARE1 [63] i GWPCARE2 [55] (dla DS) oraz GWPCARE3 [56] i GWPCARE4 [80] (dla LGS). Wyróżniono zdarzenia niepożądane, mające wpływ na koszty leczenia LGS i DS oraz ciężkie zdarzenia niepożądane powodujące zmniejszenie użyteczności (*disutility*). Spadek użyteczności ma miejsce wyłącznie w pierwszym cyklu.
- Dawka CBD jest zależna od masy ciała pacjenta oraz dostosowana do jego indywidualnych potrzeb. W analizie ekonomicznej zastosowano średnie dawkowanie kannabidiolu wynoszące 10 mg/kg mc./dobę, gdyż mało prawdopodobne jest, aby wszyscy pacjenci stosowali dawkę maksymalną. Potwierdzają to dostępne dane dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej [57] i opinia eksperta [12]. Ponadto w badaniach GWPCARE2 [55] i GWPCARE3 [56] nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością dawek 10 mg/kg mc./dobę i 20 mg/kg mc./dobę. Uzasadnienie przyjętej wartości przedstawiono w rozdziałach 1.3.4.4 i 1.8.
- Źródłem danych o zużyciu zasobów związanych z częstością napadów jest opinia ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu panelowym podczas tworzenia modelu [1].
- W analizie podstawowej dla stanów zdrowia związanych z częstością napadów wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Lo 2021 [37], w którym HRQL określono na podstawie badania w populacji ogólnej (metoda epizodów (ang. *vignettes*)), a pomiaru jakości życia dokonano techniką TTO (ang. *time trade-off*). W modelu uwzględniono wpływ padaczki związanej z zespołem LGS lub z zespołem DS zarówno na pacjentów, jak i na ich opiekunów.
- W modelu uwzględniono przerwanie/wycofanie z leczenia obliczone na podstawie danych klinicznych. Długoterminowy odsetek przerywania leczenia (ang. *long-term discontinuation rate*) dla stanów zdrowia z napadami padaczkowymi przyjęto na poziomie 10%. W przypadku stanu zdrowia "bez napadów padaczkowych" (ang. *seizure-free*) przyjęto wartość 0,5% na cykl, co odzwierciedla fakt, że w przypadku choroby przewlekłej jest mało prawdopodobne, aby długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek leczenia wynosiło 100%. Przerwanie leczenia oparto również na zapisach proponowanego programu lekowego [11] i warunku *stopping rule* (rekomendacja NICE [52]), zgodnie z którym pacjenci, u których nie uzyskano

zmniejszenia częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowej o minimum 30% (brak adekwatnej odpowiedzi), przerywają leczenie po 6 miesiącach, 1 roku lub 2 latach.

- Założono, że kolejna linia leczenia przeciwpadaczkowego (po przerwaniu leczenia CBD) będzie tożsama z SoC.
- Pacjenci z LGS i DS charakteryzuje się wyższą śmiertelnością w porównaniu z populacją ogólną. W analizie ekonomicznej uwzględniono śmiertelność związaną z SUDEP, z przyczyn niezwiązanych z SUDEP i śmiertelność w populacji ogólnej. Współczynniki pochodzą z opublikowanej literatury. Przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu jest niezależne od częstości napadów.
- Uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [2, 13].
- W niniejszej analizie współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100% (szczegóły rozdział 1.3.4.2).
- Model jest kompatybilny z zapisami proponowanego programu lekowego. Leczenie w ramach programu trwa do momentu spełnienia kryteriów zakończenia udziału w programie.

Podsumowanie głównych założeń modelu ekonomicznego wraz z ich uzasadnieniem przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4). Parametry modelu zostały szczegółowo opisane w poniższych rozdziałach (rozdział 1.3.4).

Tabela 4. Podsumowanie głównych założeń modelu

Założenia modelu	Wybrane wartości	Uzasadnienie
Struktura modelu	model Markowa	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [2], które zalecają, aby model był możliwie prosty i przejrzysty, przy zachowaniu szczegółowości koniecznej do prawidłowego określenia opłacalności porównywanych technologii medycznych.
Horyzont czasowy	dożywotni (90 lat)	Horyzont czasowy dożywotni, zgodnie z wytycznymi AOTMIT [2] – uzasadnienie w rozdziale 1.2.1.
Długość cyklu	3 miesiące	Zgodnie z opinią ekspertów biorących udział w tworzeniu założeń modelu.
Dawkowanie CBD	Rozdział 1.3.4.4 średnia dawka 10 mg/kg mc./dobę	W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [4] i opinię eksperta [12]. W analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę CBD wynoszącą 10 mg/kg mc./dobę. Przyjęta wartość jest uzasadniona danymi z praktyki klinicznej.
SoC	Tabela 15	Uzasadnienie wyboru leków znajduje się w rozdziale 1.3.4.1.2. Wybór innego koszyka leków AED w ramach SoC nie wpływa na wnioski płynące z analizy.
Charakterystyka pacjentów	Tabela 5	Początkowe charakterystyki pacjentów określono na podstawie danych z badań klinicznych dla subpopulacji przyjmującej klobazam (szczegóły opisano w rozdziale 1.3.4.1).
Dane kliniczne	GWPCARE3 [56], GWPCARE4 [58], GWPCARE5 [61, 62] dla LGS GWPCARE1 [63], GWPCARE2 [55], GWPCARE5 [59, 60] dla DS	Modele opracowano na podstawie dostępnych danych. Szczegółowy opis badań znajduje się w analizie efektywności klinicznej [6]. Posłużono się danymi z poziomu pacjenta (ang. <i>patient-level data</i>) dla subpopulacji pacjentów stosujących klobazam.
Przerwanie terapii	Rozdział 1.3.4.1	Wskaźnik dla 1 cyklu został oszacowany na podstawie danych z badań klinicznych dla LGS i DS. Dla cykli 2-9 uwzględniono dane z GWPCARE5 OLE. Dla kolejnych cykli przyjęto wartość 10% (podejście konserwatywne). Ponadto, w modelu uwzględniono zasadę przerywania terapii (ang. <i>stopping rule</i>) odzwierciedlającą konsekwencje braku odpowiedzi na leczenie, stosowaną po 6 miesiącach oraz po 1 i 2 roku leczenia. Pacjenci, u których częstość napadów nie zmniejszyła się o 30% w stosunku do wartości wyjściowej zaprzestają leczenia.
Śmiertelność	Rozdział 1.3.4.2	Oprócz naturalnej śmiertelności, pacjenci narażeni są na ryzyko zgonu związane z chorobą i z atakiem padaczki.

Założenia modelu	Wybrane wartości	Uzasadnienie
Źródła kosztów	NFZ, MZ, dane z portalu Medycyna Praktyczna	Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.
Źródła użyteczności	Rozdział 1.3.4.3	W analizie podstawowej zastosowano wartości przedstawione w publikacji Lo 2021 [37]. Jest to jedyna publikacja, w której znaleziono adekwatne wartości użyteczności zarówno dla pacjentów z LGS i DS, jak i ich opiekunów.
Miara wyników zdrowotnych	QALYs	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2]. Efekty zdrowotne są obliczane jako QALY, naliczane dla opiekunów i pacjentów do końca horyzontu czasowego modelu.
Dyskontowanie	5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2].
Perspektywa	płatnika publicznego, wspólna	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2].
Wskaźnik <i>compliance</i>	100%	Biorąc pod uwagę specyfikę rozważanego problemu (leczenie w ramach programu lekowego), nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

1.3.3. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 1.7.2. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/ zwiększenia kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia/ zwiększenia kosztów całkowitych;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- wydłużenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zwiększenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem CBD w analizowanej populacji (LGS lub DS). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie analizy ekonomiczne: Neuberger 2020 [51] (LGS) i Wijnen 2020 [52] (LGS i DS). W ramach wyszukiwania dodatkowego zidentyfikowano siedem raportów zagranicznych agencji: HAS [44], SMC [45, 46], NCPE [47, 48], NICE [49, 50]. Ich charakterystykę przedstawiono w rozdziale 2.1.3.

W pracy Neuberger 2020 [51] skonstruowany model definiuje stany modelu na podstawie procentowej redukcji liczby napadów w stosunku do stanu wyjściowego. Jak już wspomniano, nie zawsze jest to dobre podejście, ponieważ pacjenci z podobnym procentowym zmniejszeniem liczby napadów są grupowani razem, niezależnie od całkowitej liczby napadów występujących w stanie wyjściowym. W pozostałych ocenach ekonomicznych wykorzystano model Wnioskodawcy ze stanami zdrowia określonymi na podstawie liczby napadów i liczby dni bez napadów. Niemniej jednak należy być ostrożnym przy porównywaniu wyników poszczególnych analiz z wynikami niniejszej analizy, gdyż model był wielokrotnie modyfikowany, w celu eliminacji ograniczeń

wskazywanych przez zagraniczne agencje. Wykorzystany w tej analizie model uwzględnił uwagi zagranicznych agencji HTA [1, 52, 45, 46].

Walidacja zewnętrzna

Badanie GWPCARE5 OLE (*open-label extension study*) stanowi kontynuację randomizowanych badań klinicznych GWPCARE1, GWPCARE2, GWPCARE3, GWPCARE4 (szczegóły znajdują się w analizie klinicznej [6]). Wyniki długoterminowej efektywności klinicznej kannabidiolu z tego badania zostały uwzględnione w modelu.

Dane przedstawione w analizie efektywności klinicznej [6] potwierdzają, że skuteczność CBD utrzymuje się w dłuższej perspektywie.

Ze względu na brak innych opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia.

1.3.4. Parametry modelu

1.3.4.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu, rozkłady stanów zdrowia

Charakterystykę wyjściową populacji w modelu w zakresie parametrów takich jak średni wiek, mediana masy ciała i rozkłady stanów zdrowia (tj. częstości napadów i liczby dni bez napadów) określono na podstawie analizy danych na poziomie pacjenta (ang. *patient-level data*) w badaniach GWPCARE.

Modelowane grupy wiekowe

Mediana masy ciała, rozkład wieku i średnia wieku zostały skalkulowane bazując na wartościach dla populacji pacjentów przyjmujących klobazam (baseline) we wszystkich ramionach badań GWPCARE3 i GWPCARE4 (LGS)/ GWPCARE1 i GWPCARE2 (DS).

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów

Parametr	2-5 lat	6-11 lat	12-17 lat	≥ 18 lat
zespół Lennox-Gaustata				
Średni wiek [lata]			■	
Mediana masy ciała [kg]			■	
Rozkład populacji wg wieku [%]	■	■	■	■
zespół Dravet				
Średni wiek [lata]			■	
Mediana masy ciała [kg]			■	
Rozkład populacji wg wieku [%]	■	■	■	■

Wyjściowe rozkłady stanów zdrowia

Dla rozkładów stanów zdrowia wykorzystano połączone dane dla populacji pacjentów otrzymujących klobazam w ramieniu CBD 10mg/kg mc./dobę i pacjentów z ramienia placebo w badaniu GWPCARE3 (LGS)/ GWPCARE2 (DS).

Tabela 6. Wyjściowe rozkłady stanów zdrowia - LGS

Stan zdrowotny: liczba napadów padaczkowych (drop seizures) w ciągu miesiąca	Rozkład wyjściowy stanów zdrowia	Liczba dni bez napadów w ciągu miesiąca	Częstotliwość liczby dni bez napadów
Brak napadów padaczkowych	█	-	█
≤ 45 napadów padaczkowych	█	≤ 3 dni	█
		> 3 - ≤ 15 dni	█
		> 15 dni	█
> 45 - ≤ 110 napadów padaczkowych	█	≤ 3 dni	█
		> 3 - ≤ 15 dni	█
		> 15 dni	█
> 110 napadów padaczkowych	█	≤ 3 dni	█
		> 3 - ≤ 15 dni	█
		> 15 dni	█

Tabela 7. Wyjściowe rozkłady stanów zdrowia – DS.

Stan zdrowotny: liczba napadów padaczkowych (convulsive seizures) w ciągu miesiąca	Rozkład wyjściowy stanów zdrowia	Liczba dni bez napadów w ciągu miesiąca	Częstotliwość liczby dni bez napadów
Brak napadów padaczkowych	█	-	█
≤ 8 napadów padaczkowych	█	≤ 18 dni	█
		> 18 - ≤ 24 dni	█
		> 24 dni	█
> 8 - ≤ 25 napadów padaczkowych	█	≤ 18 dni	█
		> 18 - ≤ 24 dni	█
		> 24 dni	█
> 25 napadów padaczkowych	█	≤ 18 dni	█
		> 18 - ≤ 24 dni	█
		> 24 dni	█

1.3.4.2. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami

Pacjenci mogą wejść do modelu poprzez dowolny z trzech stanów zdrowia związany z napadami. Schemat przejść opisano w rozdziale 1.3.1. Główne założenia podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 8. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami – źródła danych i założenia

Ramię modelu (interwencja)	Cykl	LGS	DS
CBD+SoC	cykl 1	subpopulacja pacjentów leczonych klobazamem w ramieniu CBD 10 mg/kg mc./dobę w badaniu GWPCARE4	subpopulacja pacjentów leczonych klobazamem w ramieniu CBD 10 mg/kg mc./dobę w badaniu GWPCARE2
	cykle 2-9	subpopulacja pacjentów leczonych klobazamem w ramieniu CBD 10 mg/kg mc./dobę w badaniu GWPCARE4, którzy przeszli do badania GWPCARE5	subpopulacja pacjentów leczonych klobazamem w ramieniu CBD 10 mg/kg mc./dobę w badaniu GWPCARE2, którzy przeszli do badania GWPCARE5

Ramię modelu (interwencja)	Cykl	LGS	DS
	cykle 10+	model zakłada, że pacjenci pozostają w tym samym stanie zdrowia, który został przypisany po cyklu 9	model zakłada, że pacjenci pozostają w tym samym stanie zdrowia, który został przypisany po cyklu 9
SoC	cykl 1	subpopulacja pacjentów leczonych klobazamem w ramieniu placebo w badaniu GWPCARE4	subpopulacja pacjentów leczonych klobazamem w ramieniu placebo w badaniu GWPCARE2
	cykle 2+	założono utrzymanie efektu z cyklu 1 przez całe życie	założono utrzymanie efektu z cyklu 1 przez całe życie

Macierze z prawdopodobieństwami przejść pomiędzy stanami są przedstawione w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym.

Poprawa jakości życia pacjentów jest związana ze wzrostem liczby dni wolnych od napadów w miesiącu. Dlatego stany zdrowia pacjentów doświadczających napadów zostały podzielone na trzy kolejne grupy w oparciu o liczbę dni wolnych od napadów doświadczanych w odpowiednim stanie zdrowia (Rysunek 2, Rysunek 3). Rozkłady poszczególnych podkategorii zostały określone na podstawie analizy danych na poziomie pacjenta (subpopulacja pacjentów leczonych klobazamem w ramieniu CBD 10 mg/kg mc./dobę i placebo w badaniu GWPCARE4 [58] dla LGS / subpopulacja pacjentów leczonych klobazamem w ramieniu CBD 10 mg/kg mc./dobę i placebo w badaniu GWPCARE2 [55] dla DS) i są przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 9. Rozkład pacjentów w podstanach związanych z liczbą dni bez napadów

Parametr		Pacjenci w wieku > 2 lat		
Zespół Lennox-Gaustata				
Stan zdrowia		Liczba dni bez napadów w ciągu miesiąca		
		≤ 3 dni	> 3 - ≤ 15 dni	> 15 dni
ramię CBD+SoC	brak napadów	■	■	■
	≤ 45	■	■	■
	45-110	■	■	■
	> 110	■	■	■
ramię SoC	brak napadów	■	■	■
	≤ 45	■	■	■
	45-110	■	■	■
	> 110	■	■	■
Zespół Dravet				
Stan zdrowia		Liczba dni bez napadów w ciągu miesiąca		
		≤ 18 dni	> 18 - ≤ 24 dni	> 24 dni
ramię CBD+SoC	brak napadów	■	■	■
	≤ 8	■	■	■
	8-25	■	■	■
	> 25	■	■	■
ramię SoC	brak napadów	■	■	■
	≤ 8	■	■	■
	8-25	■	■	■
	> 25	■	■	■

1.3.4.3. Czas trwania względnego efektu leczenia (efekt placebo)

W pierwszym cyklu, rozkład stanów zdrowia zarówno dla ramienia CBD+SoC, jak i ramienia SoC oparty jest na danych z badań klinicznych III fazy (GWPCARE3 [56] dla LGS/ GWPCARE2 [55] dla DS). W cyklach 2-9 (do 27 miesięcy) rozkład pacjentów pomiędzy stanami w ramieniu CBD+SoC opiera się na danych z otwartego badania GWPCARE5 [59-62]. Po tym czasie pacjenci pozostają w swoim stanie zdrowia do momentu przerwania leczenia lub śmierci.

W ramieniu SoC, z uwagi na brak ramienia porównawczego w GWPCARE5, utrzymywany jest rozkład pacjentów między stanami zdrowia po cyklu 1. Biorąc pod uwagę fakt, że nie ma dostępnych żadnych danych dotyczących historii naturalnej, które pozwoliłyby oszacować zmiany stanów zdrowia po 3 miesiącach standardowego leczenia w tych bardzo rzadkich schorzeniach, powyższe uproszczenie należy uznać za najlepsze przybliżenie rozmieszczenia pacjentów w stanach zdrowia. Należy mieć na uwadze, że podejście to wiąże się z przeszacowaniem efektów SoC poprzez przedłużenie efektu placebo związanego z badaniem klinicznym. Odpowiedź na placebo może zmniejszać się po pewnym czasie od zakończenia badań klinicznych.

W związku z powyższym, w modelu uwzględniono możliwość wyboru scenariusza, w którym efekt placebo nie jest utrzymywany. Liczba cykli, w których rozkład stanów zdrowia na koniec cyklu 1 jest stosowany do pacjentów w ramieniu SoC i pacjentów, u których zaprzestano stosowania CBD, może być zmieniona w zakresie do 3 lub 9 cykli, a także do końca życia.

1.3.4.1. Przerwanie leczenia

Model uwzględnia możliwość przerwania leczenia produktem Epidyolex. Przerwanie leczenia jest uwzględnione tylko w ramieniu CBD, ponieważ CBD stanowi terapię dodaną do SoC, a w ramieniu SoC pacjenci nie mogą pozostać bez leków.

W modelu zastosowano wskaźnik przerwania leczenia z dowolnego powodu określony na podstawie danych z badań klinicznych oraz tzw. wskaźnik *stopping rule* zaimplementowany w celu uwzględnienia odsetka pacjentów, którzy nie osiągnęli klinicznie znaczącego lub pożądanego poziomu skuteczności.

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia dla pierwszego cyklu w modelu zostało obliczone na podstawie danych dla subpopulacji pacjentów przyjmujących klobazam (w ramieniu CBD 10 mg/kg mc./dobę) w badaniu GWPCARE4 [58] dla LGS / GWPCARE2 [55] dla DS. Przerwanie leczenia w ciągu pierwszych kilku miesięcy stosowania nowej terapii jest najczęściej związane z tolerancją leku. Taka sytuacja miała miejsce w badaniach GWPCARE1-GWPCARE4: zdarzenia niepożądane były najczęstszą przyczyną zaprzestania stosowania leku. Ponieważ przerwanie leczenia w ciągu pierwszych 3 miesięcy będzie prawdopodobnie spowodowane zdarzeniami niepożądanymi, jest mało prawdopodobne, aby wskaźnik różnił się między stanami zdrowia zdefiniowanymi na podstawie częstości napadów. W związku z tym, w pierwszym cyklu modelu zastosowano jednakową wartość wskaźnika przerwania leczenia dla wszystkich stanów zdrowia i podgrup wiekowych. Dla kolejnych cykli (cykle 2-9) wykorzystano wartości zaobserwowane w badaniu GWPCARE5 [59-62], w zależności od danego stanu zdrowia pacjenta. W tym okresie przerwanie leczenia spowodowane jest zazwyczaj niewystarczającym efektem leczenia, a nie zdarzeniami niepożądanymi (w GWPCARE5 większość pacjentów wycofała się z powodów innych niż zdarzenie niepożądane). Wszystkie prawdopodobieństwa przerwania leczenia zostały skorygowane w celu uwzględnienia 3-miesięcznego okresu cyklu.

Żałono, że przerwanie leczenia w długim okresie (cykl 10 i kolejne cykle) w stanach zdrowia związanych z napadami drgawkowymi będzie wynosić 10%. Jest to podejście konserwatywne i zgodne z oceną NICE. Dane z amerykańskiego programu EAP (ang. *Expanded Access Program*) dla leku Epidyolex, obejmującego otwarte badania obserwacyjne dla pacjentów z padaczką lekooporną pokazują, że odsetek ten kształtował się na poziomie 5%, a przypadki wycofań odnotowywano do 36 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia. Dla stanu

zdrowia „bez napadów” pozostawiono wartość 0,5%/cykl, co odzwierciedla fakt, że długoterminowe utrzymywanie jakimkolwiek leczenia w chorobie przewlekłej jest mało prawdopodobne [1].

Zastosowane w analizie prawdopodobieństwa przerwania terapii dodanej przedstawiono w poniższych tabelach. Pacjenci, którzy przerywają leczenie CBD są przydzielani do stanów zgodnie z rozkładem na koniec 1 cyklu w ramieniu SoC i nie mogą powrócić do terapii z udziałem produktu Epidyolex.

Tabela 10. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia CBD w modelu (na cykl)

Stan modelu/ częstość napadów	Cykl 1	Kolejne cykle (cykle 2-9)	Wskaźniki długoterminowe
zespół Lennox-Gaustata			
Bez napadów	■	■	0,50%
≤ 45 napadów	■	■	10,00%
> 45 i ≤ 110 napadów	■	■	10,00%
> 110 napadów	■	■	10,00%
zespół Dravet			
Bez napadów	■	■	0,50%
≤ 8 napadów	■	■	10,00%
> 8 i ≤ 25 napadów	■	■	10,00%
> 25 napadów	■	■	10,00%

Eksperti biorący udział w tworzeniu założeń modelu wskazywali, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] W związku z zapisami proponowanego programu lekowego model uwzględnia zasady dotyczące wyłączenia z programu z powodu braku adekwatnej odpowiedzi [REDACTED]
[REDACTED] (jest to zgodne z rekomendacjami NICE [1]). W modelu, w każdym punkcie czasowym zasada ta jest stosowana jako jednorazowy wskaźnik przerwania leczenia, uzyskany na podstawie danych z badań klinicznych (GWPCARE4 [58] dla LGS / GWPCARE2 [55] dla DS, subpopulacja pacjentów stosujących klobazam) i obliczony jako odsetek pacjentów, u których nie uzyskano zmniejszenia liczby napadów drgawkowych [REDACTED] ale którzy osiągnęli ten wynik w poprzednim punkcie czasowym. Pacjenci, którzy zaprzestają leczenia, są traktowani w taki sam sposób, jak pacjenci, u których zaprzestano stosowania CBD.

Tabela 11. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu braku adekwatnej odpowiedzi (stopping rule)

Stan modelu/ częstość napadów	Wartość wskaźnika <i>stopping rule</i>		
	w 6 miesiącu	w 12 miesiącu	w 24 miesiącu
zespół Lennox-Gaustata			
Bez napadów	■	■	■
≤ 45 napadów	■	■	■
> 45 i ≤ 110 napadów	■	■	■
> 110 napadów	■	■	■
zespół Dravet			
Bez napadów	■	■	■
≤ 8 napadów	■	■	■
> 8 i ≤ 25 napadów	■	■	■

Stan modelu/ częstość napadów	Wartość wskaźnika <i>stopping rule</i>		
	w 6 miesiącu	w 12 miesiącu	w 24 miesiącu
> 25 napadów	■	■	■

1.3.4.2. Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono najbardziej istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events of special interest*), które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów w ramieniu kannabidiolu (10 mg/kg mc./dzień) oraz 1% pacjentów w ramieniu placebo, na podstawie wyników badań klinicznych GWPCARE1 [63] i GWPCARE2 [55] dla DS oraz GWPCARE3 [56] i GWPCARE4 [58] dla LGS. Wyróżniono zdarzenia niepożądane (AE) mające wpływ na koszty leczenia LGS i DS oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse event*, SAE) powodujące zmniejszenie użyteczności (*disutility*).

Zdarzenia niepożądane na ogół występują w ciągu pierwszych kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia przeciwpadaczkowego i mają charakter przejściowy [1]. Dla kolejnych etapów terapii przyjmuje się, że częstość występowania AE będzie bardzo niska. Dlatego w modelu założono, że zdarzenia tego typu nie pojawiają się w 10 i kolejnych cyklach. Jednocześnie konserwatywnie przyjęto, że aż do 9 cyklu (tj. w okresie obejmującym ponad 2 lata) AE będą obecne z taką samą częstotliwością, jak w pierwszych 14 tygodniach w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AE) naliczane są w cyklach 1-9, natomiast spadek użyteczności związany z wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) ma miejsce wyłącznie w pierwszym cyklu modelu.

Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane w modelu ekonomicznym

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Częstotliwość występowania zdarzenia niepożądanego (AE)		Częstotliwość występowania ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE)	
	CBD+SoC	SoC	CBD+SoC	SoC
zespół Lennox-Gaustata				
wysypka	■	■	■	■
senność	■	■	■	■
zmęczenie	■	■	■	■
letarg	■	■	■	■
sedacja	■	■	■	■
biegunka	■	■	■	■
zmniejszony apetyt	■	■	■	■
agresja	■	■	■	■
drażliwość	■	■	■	■
zespół Dravet				
wysypka	■	■	■	■
senność	■	■	■	■
zmęczenie	■	■	■	■
letarg	■	■	■	■
sedacja	■	■	■	■
biegunka	■	■	■	■
zmniejszony apetyt	■	■	■	■

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Częstotliwość występowania zdarzenia niepożądanego (AE)		Częstotliwość występowania ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE)	
	CBD+SoC	SoC	CBD+SoC	SoC
agresja	■	■	■	■
drażliwość	■	■	■	■

1.3.4.3. Śmiertelność

Ryzyko zgonu jest znacznie podwyższone u pacjentów z lekoopornymi postaciami padaczki. W modelu, oprócz prawdopodobieństwa zgonu zależnego od wieku, zaczerpniętego z tablic trwania życia dla Polski opracowanych przez GUS [42] (rozdział 2.3), uwzględniono również dodatkowe ryzyko związane ze śmiertelnością specyficzną dla omawianych form padaczki. Danych na temat śmiertelności z powodu SUDEP i zgonów niezwiązanych z SUDEP (*non-SUDEP*) dostarczyła praca Cooper 2016 [43]. Wartości 10-letnie przekształcono na prawdopodobieństwa na cykl (3 miesiące).

Tabela 13. Śmiertelność z powodu padaczki

Stan		Prawdopodobieństwo zgonu	
dla LGS*	dla DS	SUDEP	Non-SUDEP
Brak napadów		0,23%	0,16%
≤ 45	≤ 8	0,23%	0,16%
> 45 - ≤ 110	> 8 - ≤ 25	0,23%	0,16%
> 110	> 25	0,23%	0,16%

*W modelu przyjęto, że współczynniki umieralności SUDEP i non-SUDEP dla LGS będą takie same jak współczynniki obserwowane w DS w pracy Cooper 2016 [43].

Można przypuszczać, że ryzyko zgonu u pacjentów z większą liczbą napadów jest większe, niemniej jednak w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że wskaźniki śmiertelności są takie same we wszystkich stanach zdrowia. W ramach analizy wrażliwości ryzyko zgonu pacjentów w stanie bez napadów zmniejszono (zastosowano współczynnik RR=0,71) w celu uniknięcia przeszacowania korzyści z tytułu śmiertelności w tym stanie [1].

1.3.4.4. Dawkowanie CBD

Zgodnie z ChPL Epidyolex [4] pacjenci rozpoczynają leczenie kannabidiolem od małej dawki, a następnie zwiększają ją powoli w celu określenia optymalnej dawki. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, jeśli jest to właściwe, dawkę można dalej zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc., podawanych dwa razy dziennie, aż do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg/kg mc. dwa razy dziennie (20 mg/kg mc./dobę) [4]. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Epidyolex [4] wyraźnie zaznaczono, że każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, należy podejmować po indywidualnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania.

W praktyce klinicznej najprawdopodobniej większość pacjentów będzie leczona dawkami niższymi od maksymalnej dawki. Zwiększanie dawki spodziewane jest tylko u mniejszości pacjentów, a ci, u których nastąpi dalsze dobieranie dawki (w większości przypadków) nie będą miareczkowani do maksymalnej dawki 20 mg/kg mc./dobę. Każda decyzja o zwiększeniu dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę będzie podejmowana indywidualnie mając na uwadze tolerancję leku oraz m.in. możliwe interakcje CBD z innymi jednocześnie stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi. Maksymalna zalecana dawka zostanie najprawdopodobniej przyjęta jedynie przez niewielki odsetek pacjentów. Potwierdza to opinia eksperta klinicznego [12],

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę CBD wynoszącą 10 mg/kg mc./dobę, uwzględniając dostępność danych klinicznych, dane z praktyki klinicznej oraz opinię eksperta klinicznego.

Z uwagi na długość cyklu w modelu przyjęto, że wszyscy pacjenci leczeni CBD w każdym cyklu modelu przyjmują dawkę 10 mg/kg mc./dobę.

1.3.4.1. Koszty i zużycie zasobów

1.3.4.1.1. Koszty kannabidiolu

W rozdziale 1.2.5 przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Epidyolex®.

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Epidyolex® (wraz z kwotą refundacji NFZ) została przedstawiona w poniższej tabeli. Ceny zbytu netto przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [14] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [9]. W sytuacji wprowadzenia refundacji kannabidiolu (Epidyolex®) w ramach WLR (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku (zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją lek kwalifikuje się do nowej grupy limitowej).

Tabela 14. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie i za mg produktu leczniczego Epidyolex®

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Wysokość limitu finansowania - kwota refundacji/op. [PLN]	Liczba mg/ op.	Kwota refundacji/ mg [PLN]
Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny, 100 ml	██████	██████	██████	██████	10 000	██████

op. - opakowanie

Kwota refundacji za 1 mg kannabidiolu wynosi ██████ z perspektywy płatnika.

1.3.4.1.2. Koszty standardowej terapii (SoC)

Terapia standardowa stosowana w przebiegu leczeniu padaczki związanej z LGS lub też DS obejmuje kombinację leków przeciwpadaczkowych (AEDs) dobranych indywidualnie dla danego pacjenta. CBD stanowi terapię wspomagającą, dodaną do SoC. Koszty standardowego postępowania przeciwdrgawkowego są zatem uwzględnione zarówno po stronie interwencji, jak i komparatora w całym horyzoncie czasowym modelu.

Na potrzeby modelowania w ramach SoC uwzględniono dziewięć najczęstszych AEDs, które w badaniach GWPCARE3 [56] i GWPCARE4 [58] dla LGS / GWPCARE1 [63] i GWPCARE2 [55] dla DS były wyjściowo stosowane przez pacjentów przyjmujących klobazam. Ze względu na sierocy charakter rozważanych schorzeń i heterogeniczność pacjentów, porównywanie interwencji do poszczególnych lub specyficznych kombinacji AEDs nie ma znaczenia klinicznego ani statystycznego.

Tabela 15. Leki przeciwpadaczkowe (AEDs) stosowane u pacjentów z LGS i DS

Nazwa AED	Odsetek pacjentów stosujących dany lek	
	LGS	DS
Klobazam	■	■
Rufinamid	■	■
Stiripentol	■	■
Lewetiracetam	■	■
Topiramát	■	■
Walproinian sodu	■	■
Klonazepam	■	■
Zonisamid	■	■
Kwas walproinowy	■	■

Dawkowanie i stosowanie AEDs różni się w zależności od wieku, dlatego zużycie i tym samym koszty AEDs oszacowano w podziale na dzieci i pacjentów ≥ 18 lat. W poniższej tabeli przedstawiono założenia dotyczące dawkowania poszczególnych AEDs oparte na charakterystykach uwzględnionych produktów leczniczych. Szczegółowe dane dotyczące minimalnych i maksymalnych dawek można odnaleźć w arkuszu *Treatment Costs*.

Tabela 16. Dawkowanie AEDs u pacjentów z LGS i DS

Nazwa AED	Średnia dawka (liczba mg/ kg mc./ dobę)			
	LGS		DS	
	Dzieci (0-17 lat)	Dorośli (≥ 18 lat)	Dzieci (0-17 lat)	Dorośli (≥ 18 lat)
Klobazam	0,7	0,5	0,7	0,5
Rufinamid	26,8	40,0	26,8	36,4
Stiripentol	30,0	50,0	30,0	50,0
Lewetiracetam	40,0	40,0	40,0	36,4
Topiramát	7,0	6,0	7,0	5,5
Walproinian sodu	35,0	31,0	35,0	28,2
Klonazepam	0,2	0,1	0,2	0,1
Zonisamid	7,0	8,0	7,0	7,3
Kwas walproinowy	27,5	25,0	27,5	25,0

Koszty wymienionych powyżej substancji czynnych ustalono na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia (lewetiracetam, walproinian sodu, kwas walproinowy, topiramát, klonazepam, stiripentol) [10] oraz portalu Medycyna Praktyczna (klobazam, zonisamid) [3]. Szczegóły obliczeń znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 17. Koszty jednostkowe leków przeciwpadaczkowych

Nazwa AED	Nazwy uwzględnionych leków	Średni koszt/mg [PLN]	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna
Klobazam	Frisium 10	-	0,1173
Kwas walproinowy	Convulex	0,0014	0,0017
Lewetiracetam	Vetira, Levetiracetam Accord, Cezarius, Keppra, Levetiracetam Aurovitas, Levetiracetam NeuroPharma, Trund, Normeg, Polkepral, Levebon	0,0014	0,0018
Rufinamid	nie dotyczy*	-	-
Topiramát	Epitoram, Etopro, Topamax, Oritop, Toramat	0,0102	0,0136

Nazwa AED	Nazwy uwzględnionych leków	Średni koszt/mg [PLN]	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna
Klonazepam	Clonazepamum TZF	0,1639	0,4206
Zonisamid	Zonisamidum Neuraxpharm	-	0,0348
Stiripentol	Diacomit	0,0486	0,0490
Walproinian sodu	Convulex, Depakine, Absenor, ValproLEK 300, Convival Chrono, ValproLEK 500	0,0003	0,0008

*w modelu nie uwzględniono danego leku, z uwagi na brak jego dostępności w Polsce; nie wpływa to na wynik i wnioski płynące z analizy

Biorąc pod uwagę ceny jednostkowe oraz dawkowanie skalkulowano średni koszt leczenia przeciwpadaczkowego (SoC) na cykl modelu.

Tabela 18. Koszty SoC

Perspektywa	Średni koszt/cykl [PLN]	
	2-17 lat	≥18 lat
LGS		
Perspektywa NFZ	141,04	130,97
Perspektywa wspólna	558,69	496,39
DS		
Perspektywa NFZ	2 063,29	3 305,69
Perspektywa wspólna	2 443,88	3 619,57

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że stosowanie kannabidiolu nie wpływa na wielkość dawki AEDs. Oznacza to, że wydatki na SoC są niezależne od zastosowanego leczenia (koszty nieróżniące), gdyż pacjenci zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora stosują leczenie standardowe.

1.3.4.1.3. Koszt kwalifikacji do programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex® [4] przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem należy zbadać aktywność aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i AspAT) oraz stężenia bilirubiny całkowitej. Powyższe parametry należy ocenić również po 1 miesiącu, 3 miesiącach i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kannabidiolem, a następnie okresowo lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zgodnie z powyższymi zaleceniami, stosowanie kannabidiolu jest związane z koniecznością monitorowania czynności wątroby. Lekarze biorący udział w tworzeniu założeń do modelu podkreślali, że u wszystkich pacjentów przyjmujących AEDs regularnie wykonuje się takie badania. Niemniej jednak, ponieważ koszty rutynowego monitorowania związane z otrzymywaniem leków z grupy AED będą takie same w obu ramionach, w analizie zastosowano podejście konserwatywne i przyjęto, że ww. badanie będzie dotyczyć pacjentów w ramieniu z CBD.

Koszty kwalifikacji oraz diagnostyki i monitorowania programu lekowego określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (próby wątrobowe: ALT, AST, GGTP). Oznacza to, że koszt kwalifikacji będzie wynosił 75 PLN. W modelu uwzględniono jednorazowy koszt badań wykonywanych przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem. Założono, że ww. badania będą wykonywane raz na 3 miesiące.

Tabela 19. Diagnostyka w programie lekowym

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Liczba punktów	Wycena punktowa [PLN]	Roczny koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Kwalifikacja do programu lekowego	75 [jednorazowo w 1. cyklu]	1,00	75,00	[16]
Diagnostyka w programie lekowym	300,00 =4*75,00 [ryczałt roczny]	1,00	300,00	[16]

Roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia kannabidiolem określono na poziomie 300 PLN.

1.3.4.1.4. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex®, lek jest roztworem doustnym (płyn do polykania/przyjmowania doustnie). Każde pudełko produktu leczniczego Epidyolex zawiera 2 strzykawki o pojemności 1 ml z podziałką co 0,05 ml i 2 strzykawki o pojemności 5 ml z podziałką co 0,1 ml, co pozwala na odmierzenie odpowiedniej dawki wyznaczonej przez lekarza. Opiekun pacjenta umieszcza końcówkę strzykawki doustnej wewnątrz policzka chorego i poprzez naciśnięcie tłoka podaje lek [4].

W związku z tym, w analizie przyjęto, że lek będzie podawany pacjentowi w domu. W ramach programu lekowego pacjent otrzyma go średnio 4 razy w roku (na pierwszej wizycie, a następnie co 3 miesiące, zgodnie z zapisami programu lekowego w zakresie częstotliwości monitorowania leczenia) [11]. Założono, że koszty podania i/lub wydania leków w programie zostaną rozliczone w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)” z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [15].

Tabela 20. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1,00	108,16	[15]

Średni roczny koszt związany z podaniem/wydaniem kannabidiolu wynosi 432,64 PLN.

1.3.4.1.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Uwzględnione w analizie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie nie wymagają dużego zużycia zasobów. Założono, że ich leczenie będzie obejmować tylko jedną wizytę u wyspecjalizowanej pielęgniarki lub u lekarza POZ/ pediatry. W warunkach polskich opieka lekarza/ pielęgniarki POZ rozliczana jest w ramach rocznego ryczałtu (stawka kapitacyjna) [18], zatem w modelu nie występują dodatkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

1.3.4.1.6. Pozostałe koszty w modelu

Leczenie LGS i DS wymaga stałej kontroli objawów chorobowych. Pacjenci wymagają konsultacji wielospecjalistycznych, a w ciężkich atakach padaczki hospitalizacji.

W modelu istnieje możliwość wprowadzenia kosztów związanych z hospitalizacją, wizytą w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR), wizytą lekarską/specjalistyczną, czy też postępowania w przypadku ostrych napadów drgawkowych. Wyceny monetarnej powyższych kosztów określono na podstawie zarządzeń NFZ. Szczegóły dotyczące kosztów jednostkowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Koszty jednostkowe innych świadczeń związanych z leczeniem pacjentów z padaczką lekooporną

Parametr zużytych zasobów	Koszty jednostkowe [PLN]	Źródło	Opis/komentarz
Wizyta u lekarza rodzinnego/pielęgniarka POZ	nd*	Zarządzenie NFZ [18]	Należność za świadczeniobiorcę ma miejsce bez względu czy świadczeniobiorca skorzystał z porady w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej czy też świadczenie nie zostało zrealizowane. Wobec powyższego w analizie nie uwzględniono kosztów wizyty u lekarza rodzinnego/pielęgniarki w ramach POZ, jako kosztów nieistotnych/nieróżniących.
Wizyta u neurologa/neurologa dziecięcego	44,00	Zarządzenie NFZ [16]	Jako koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) w zakresie neurologii/neurologii dziecięcej.
Wizyta u chirurga ortopedy/ chirurga ortopedy dziecięcego	44,00	Zarządzenie NFZ [16]	Jako koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu/dla dzieci.
Wizyta u stomatologa	280,14/rok (dzieci) 261,96/rok (dorośli)	Sprawozdanie z działalności NFZ [54]	Przyjęto roczny koszt obliczony w oparciu o dane ze Sprawozdania z działalności NFZ (rok 2021) o liczbie osób, którym udzielono świadczenia ogólnostomatologiczne i wartości tych świadczeń. Roczny koszt został dostosowany w modelu do przyjętej częstotliwości wizyt/cykl.
Leczenie ostrych napadów drgawkowych u dzieci (1 dawka)	106,94 (persp. NFZ) 107,74 (persp. wspólna)	Obwieszczenie MZ [10]	Uwzględniono terapię ratunkową midazolamem. Koszt za opakowanie produktu leczniczego Buccolam jest niezależne od mocy dawki (2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg).
Hospitalizacja	593,66/ dzień	Statystyki NFZ za 2020 r. [40, 41]	Koszt hospitalizacji ustalono na poziomie średniego kosztu hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem padaczki (grupy A66 i A67).
Wizyta na oddziale ratunkowym (SOR)	593,66	Statystyki NFZ za 2020 r. [40, 41]	Finansowanie świadczeń udzielanych w SOR odbywa się w oparciu o stawkę ryczałtu dobowego. Kalkulacji ceny jednostki rozliczeniowej w SOR dokonuje się z uwzględnieniem liczby pacjentów i rodzaju zrealizowanych procedur medycznych oraz potencjału wykonawczego, rozumianego jako: personel medyczny, wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, a także możliwości diagnostyczno – terapeutyczne. Jak wynika z powyższego zapisu nie jest możliwe dokładne oszacowanie kosztu przyjęcia na SOR pacjenta, w związku z czym koszt ten ustalono na poziomie średniej wartości kosztów hospitalizacji związanych z diagnostyką i leczeniem padaczki (grupy A66 i A67) ważonej liczbą hospitalizacji. Przepisy nie określają maksymalnego czasu leczenia, jednak patrząc na cel i istotę działania SOR, czas hospitalizacji nie powinien przekraczać jednej doby, a zatem przyjęto taką samą wartość jak w przypadku średniego dziennego kosztu hospitalizacji.

nd – nie dotyczy; *należność z tytułu udzielonych świadczeń finansowanych metodą kapitacyjną stanowi sumę iloczynów liczby świadczeniobiorców albo uczniów objętych opieką w poszczególnych grupach i stawki miesięcznej stanowiącej 1/12 kapitacyjnej stawki rocznej, z uwzględnieniem współczynników korygujących, jeśli zostały określone dla danego zakresu świadczeń

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych biorących udział w tworzeniu założeń modelu [1] przyjęto brak dodatkowych kosztów różniących związanych z zespołem nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP). Uwzględniono natomiast dodatkowe koszty związane z pozostałymi zgonami (tj. *non-SUDEP*) w postaci hospitalizacji pacjentów. W modelu dla zdarzenia *non-SUDEP* przyjęto średnią liczbę dni hospitalizacji oraz jej koszt jednostkowy wykorzystując dane opublikowane w Statystykach NFZ [40, 41] dla grup JGP A66 i A67. W poniższej tabeli przedstawiono sposób kalkulacji kosztu zdarzenia *non-SUDEP*.

Tabela 22. Koszt jednostkowy zdarzenia non-SUDEP

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Mediana czasu pobytu (dni)	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]	Koszt/dzień [PLN]
A66	6 673	4	1 788,11	447,03
A67	4 233	6	4 948,85	824,81
Średnia z grup A66 i A67 ważona liczbą hospitalizacji	-	4,78	-	593,66

Dane dotyczące wykorzystanych zużytych zasobów w modelu określono na podstawie opinii ekspertów [1]. Szczegółowe dane znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym. Ostatecznie, koszty leczenia pacjentów z LGS i DS naliczono w każdym cyklu przebywania chorych w stanach uzależnionych od rodzaju i częstotliwości napadów.

Tabela 23. Pozostałe koszty leczenia pacjenta z LGS, DS: podsumowanie (całkowite koszty NFZ/cykl modelu)

Stan zdrowia	LGS		DS		
	Dzieci	Dorośli	Stan zdrowia	Dzieci	Dorośli
Brak napadów	■	■	Brak napadów	■	■
≤ 45 napadów	■	■	≤ 8 napadów	■	■
> 45 i ≤ 110 napadów	■	■	> 8 i ≤ 25 napadów	■	■
≥ 110 napadów	■	■	≥ 25 napadów	■	■

1.3.4.2. Współczynnik *compliance*

W leczeniu padaczki bardzo istotne jest stosowanie leków regularnie i ściśle z zaleceniami lekarza.

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę specyfikę rozważanego problemu (leczenie w ramach programu lekowego), a także ciężkość i lekooporność zespołów padaczkowych (LGS, DS) nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

1.3.4.3. Użyteczności

Padaczka związana z LGS lub DS stanowi istotne wyzwanie kliniczne, zwłaszcza u pacjentów opornych na obecnie dostępne leki AEDs. Jakość życia i codzienne funkcjonowanie pacjentów pogarszają się wraz ze wzrostem częstotliwości napadów i/lub ich nasilenia. W wyniku upadków pojawiają się uszkodzenia mózgu oraz urazy. Zmniejszenie częstotliwości napadów i zwiększenie kontroli nad padaczką może prowadzić do poprawy jakości życia.

LGS i DS to schorzenia mające istotny wpływ na jakość życia nie tylko chorych, ale także ich rodzin i opiekunów. Ciężar opieki nad chorymi i skutki napadów są przyczyną zmian praktycznie we wszystkich aspektach życia opiekunów i członków rodzin. Zaburzenia funkcji poznawczych stanowią dodatkowe obciążenie dla opiekunów zmagających się już z napadami padaczkowymi u podopiecznych. U pacjentów diagnozuje się umiarkowane lub silne upośledzenie umysłowe, opóźnienie rozwoju, oraz inne zaburzenia neuropsychiatryczne, które powodują, że pacjenci wymagają całodobowej opieki.

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana, jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności w niniejszej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Użyteczność można określić na podstawie kwestionariusza EQ-5D lub podobnych standaryzowanych miar, jednakże w kontekście rzadkich pediatrycznych zespołów padaczkowych stosowanie standaryzowanych miar jest problematyczne. W przypadku schorzeń padaczkowych kwestionariusz EQ-5D nie jest właściwym instrumentem pomiaru użyteczności, gdyż nie uwzględnia wyników specyficznych dla padaczki i może mieć słabą trafność i czułość na zmiany [37].

Efekty zdrowotne w niniejszej analizie ekonomicznej są wyrażone w kategoriach QALY pacjenta skorygowanych o QALY opiekunów pacjentów z omawianymi zespołami padaczkowymi. Wycenę efektów zdrowotnych przeprowadzono w oparciu o częstości napadów na dobę i liczbę dni wolnych od napadów. Założono, że użyteczności odpowiadające odpowiednim stanom są niezależne od zastosowanego leczenia.

W analizie ekonomicznej przyjęto, że na jednego pacjenta z padaczką związaną z LGS lub DS przypada dwóch opiekunów (są to np. rodzice). Liczba opiekunów została określona na podstawie publikacji Lagae 2019 [36], w której oceniano wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i społecznej, produktywność i jakość życia opiekunów pacjentów z DS. Uzyskane w badaniu wyniki wskazują, że główny opiekun zapewnia opiekę nad pacjentem przez 84% czasu. Oznacza to, że codzienna opieka jest dzielona między co najmniej dwie osoby.

Zastosowane w analizie podejście, polegające na uwzględnieniu HRQL opiekunów zaakceptowano w ocenie kannabidiolu w leczeniu pacjentów z LGS i DS (NICE [38, 39]).

W ramach badania klinicznego zbierano dane dotyczące jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQL) mierzone za pomocą kwestionariuszy QOLIE 31-P i QOLCE. To powszechnie używane narzędzia diagnostyczne, opracowane specjalnie do oceny jakości życia u pacjentów chorych na padaczkę. Z powodu m.in. braku opublikowanych algorytmów mapowania do odpowiednich miar opartych na preferencjach dane te nie zostały wykorzystane w modelu.

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność w zależności od ilości napadów u pacjentów z LGS, DS bądź wartości dla ich opiekunów. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dwie publikacje zawierające odpowiednie dane do modelu: Lo 2021 [37]; Auvin 2021 [53]. Szczegóły przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.2.

W badaniu Auvin 2021 [53] użyteczności w podziale na kategorie związane z częstością napadów oparto na pomiarze przy pomocy wizualnej skali analogowej (ang. *visual analogue scale*, VAS). Dane zbierano za pomocą ankiety internetowej zawierającej winiety. W badaniu uczestniczyli pacjenci z LGS, DS lub z innymi formami epilepsji oraz ich opiekunowie (Wielka Brytania i Francja). Uzyskane wartości użyteczności odpowiadają stanom uwzględnionym w modelu, nie zostały jednak one zastosowane w wariancie podstawowym analizy z uwagi na zastosowanie VAS. Warto dodać, że były one wykorzystane w pierwotnym modelu ekonomicznym, jednakże, z powodu uwag zagranicznych agencji HTA [45, 46], zgodnie z którymi preferowane są miary oparte na preferencjach, zostały zamienione na inne. Powyższe podejście jest zbieżne z polskimi Wytocznymi [2].

W analizie podstawowej zastosowano wartości przedstawione w publikacji Lo 2021 [37]. Jest to jedyna publikacja, w której znaleziono adekwatne wartości użyteczności (odpowiadające stanom zdrowia, z odpowiednią metodą pomiaru) zarówno dla pacjentów z LGS i DS, jak i ich opiekunów.

W badaniu Lo 2021 [37] w celu zebrania danych do oceny jakości życia wykorzystano metodę epizodów (ang. *vignettes*). Epizod (winieta) jest to krótki, starannie przygotowany opis osoby lub sytuacji, który ma na celu symulowanie kluczowych cech prawdziwego, rzeczywistego zdarzenia. Badanemu przedstawia się pewien epizod w formie słownego opisu, ilustracji graficznej lub materiału filmowego, pozbawionego wieloznaczności czy niejednoznaczności. Zadaniem badanego jest odpowiadanie na przygotowane pytania o charakterze otwartym lub zamkniętym. Metodę epizodów wykorzystuje się w celu wywołania reakcji badanego na epizod, co związane jest z kontekstem hipotetycznego scenariusza. Odpowiedzi badanych umożliwiają w pewnym sensie wgląd w wartości, które leżą u podstawy rozumienia przedstawionej sytuacji, mają zatem charakter normatywny. Zaletą winiety jest to, że można je skonstruować w taki sposób, aby odpowiadały modelowym stanom zdrowia i odzwierciedlały stan pacjenta oraz obciążenie opiekunów.

Opisy winiety uwzględniały padaczkę związaną z LGS lub DS i zostały zaprojektowane tak, aby dokładnie odzwierciedlały profil HRQL osób chorych i ich opiekunów. Winiety rozróżniały częstość napadów i ich typ, oraz liczbę dni bez napadów. Zostały skonstruowane na podstawie dostępnej literatury (przegląd celowany dla

opracowania tekstu wprowadzającego i opisów doświadczeń pacjentów z LGS lub DS i ich opiekunów). Ostatecznie opracowano 24 winiet. Opracowane winiety były następnie walidowane przez dwóch lekarzy oraz sześciu opiekunów. Ostatecznie włączono sześć końcowych stanów zdrowia (na podstawie częstości napadów i liczby dni bez napadów). Uczestnicy zostali poproszeni o wyobrażenie sobie siebie w sposób opisany w winietach pacjentów. W przypadku winiet opiekunów, uczestnicy byli proszeni o wyobrażenie sobie, że są jednym z dwóch głównych opiekunów/rodziców 10-letniego dziecka z chorobą.

Pomiaru preferencji różnych stanów zdrowia (generowanie wag użyteczności) dokonano z wykorzystaniem metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO) w populacji ogólnej (powyżej 18 r.ż.) w Wielkiej Brytanii i Szwecji. Zastosowano TTO, ponieważ jest to metoda standaryzowanego wywiadu służąca do wyceny stanów zdrowotnych (jest również zgodna z wytycznymi AOTMiT [2]). Próbę rekrutowano metodą doboru próby, w tym metodą kuli śnieżnej. Przeprowadzono łącznie 200 wywiadów TTO. Otrzymane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Wagi TTO dla winiet stanów zdrowia w padaczkę związanej z LGS i DS (N=200)

Oznaczenie stanu zdrowia	Liczba napadów padaczkowych (ang. <i>drop seizures</i>)/miesiąc	Liczba dni bez napadów	Średnia wartość (SD)	95% CI
zespół Lennox-Gastauta				
<i>Patient health states</i>		Pacjenci (N=100)		
PHS1	Brak napadów (ang. <i>drop seizure-free</i>)	> 15	0,754 (0,371)	0,681; 0,828
PHS2	≤ 45	> 3 - ≤ 15	0,375 (0,575)	0,261; 0,489
PHS3	> 45 - ≤ 110	> 15	0,228 (0,598)	0,110; 0,347
PHS4	> 45 - ≤ 110	≤ 3	-0,008 (0,613)	-0,129; 0,114
PHS5	> 110	> 15	0,032 (0,626)	-0,093; 0,156
PHS6	> 110	≤ 3	-0,186 (0,623)	-0,310; -0,062
<i>Caregiver health states</i>		Opiekunowie (N=100)		
CHS1	Brak napadów (ang. <i>drop seizure-free</i>)	> 15	0,810 (0,281)	0,754; 0,870
CHS2	≤ 45	> 3 - ≤ 15	0,572 (0,479)	0,476; 0,667
CHS3	> 45 - ≤ 110	> 15	0,424 (0,554)	0,314; 0,534
CHS4	> 45 - ≤ 110	≤ 3	0,205 (0,613)	0,084; 0,327
CHS5	> 110	> 15	0,318 (0,643)	0,190; 0,445
CHS6	> 110	≤ 3	0,032 (0,688)	-0,104; 0,169
zespół Dravet				
<i>Patient health states</i>		Pacjenci (N=100)		
PHS1	Brak napadów (ang. <i>convulsive seizure-free</i>)	> 24	0,778 (0,229)	0,732; 0,823
PHS2	≤ 8	> 18 - ≤ 24	0,652 (0,318)	0,589; 0,715
PHS3	> 8 - ≤ 25	> 24	0,618 (0,281)	0,562; 0,674
PHS4	> 8 - ≤ 25	≤ 18	0,386 (0,400)	0,307; 0,465
PHS5	> 25	> 18 - ≤ 24	0,383 (0,408)	0,302; 0,464
PHS6	> 25	≤ 18	0,171 (0,533)	0,065; 0,276
<i>Caregiver health states</i>		Opiekunowie (N=100)		
CHS1	Brak napadów (ang. <i>convulsive seizure-free</i>)	> 24	0,881 (0,153)	0,851; 0,912
CHS2	≤ 8	> 18 - ≤ 24	0,783 (0,252)	0,733; 0,833
CHS3	> 8 - ≤ 25	> 24	0,765 (0,227)	0,720; 0,810
CHS4	> 8 - ≤ 25	≤ 18	0,589 (0,386)	0,512; 0,666
CHS5	> 25	> 18 - ≤ 24	0,648 (0,347)	0,579; 0,716
CHS6	> 25	≤ 18	0,510 (0,457)	0,420; 0,601

W badaniu winietowym nie uwzględniono wszystkich możliwych stanów kombinacji częstości napadów i liczby dni bez napadów. Brakujące użyteczności skalkulowano jako średnie wag ze stanów zbliżonych.

Tabela 25. Użyteczności dla pacjentów z LGS

Liczba napadów	Liczba dni bez napadów		
	≤ 3	> 3 - ≤ 15	> 15
Brak napadów	■	■	■
≤ 45	■	■	■
> 45 - ≤ 110	■	■	■
> 110	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■

Tabela 26. Użyteczności dla pacjentów z DS

Liczba napadów	Liczba dni bez napadów		
	≤ 18	> 18 - ≤ 24	> 24
Brak napadów	■	■	■
≤ 8	■	■	■
> 8 - ≤ 25	■	■	■
> 25	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■

Analogicznie postąpiono w przypadku wartości dla opiekunów (stany CHS). W dalszych kalkulacjach wykorzystano obniżenia użyteczności związane z potrzebą pomocy opiekuna w zależności od częstości napadów i liczby dni wolnych od padaczki. W tym celu za użyteczność bazową przyjęto wartość dla stanu: brak napadów, a różnice pomiędzy tym stanem i każdym kolejnym przekształcone na wartości ujemne potraktowano jako *disutilities*. W poniżej tabeli przedstawiono docelowe obniżenia użyteczności.

Tabela 27. Obniżenia użyteczności związane z opiekunem pacjenta z LGS

Liczba napadów	Liczba dni bez napadów		
	≤ 3	> 3 - ≤ 15	> 15
Brak napadów	■	■	■
≤ 45	■	■	■
> 45 - ≤ 110	■	■	■
> 110	■	■	■

Tabela 28. Obniżenia użyteczności opiekunem pacjenta z DS

Liczba napadów	Liczba dni bez napadów		
	≤ 18	> 18 - ≤ 24	> 24
Brak napadów	■	■	■
≤ 8	■	■	■
> 8 - ≤ 25	■	■	■
> 25	■	■	■

Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej zastosowano podejście oparte na publikacji de Kinderen 2016 [35], w której wykorzystano metodę TTO do wyprowadzenia wyników użyteczności z populacji ogólnej dla stanów zdrowia

związanych z padaczką. Autorzy przedstawili model regresji do przekształcania klinicznie istotnych punktów końcowych takich jak częstość napadów, ciężkość napadów i zdarzenia niepożądane w użyteczności. W modelu uwzględniono współczynnik regresji związany ze zdarzeniami niepożądanymi (-0,061), w szczególności kodowanie dla ciężkich działań niepożądanych (wartość równa 2). Na podstawie wzoru podanego w pracy de Kinderen 2016 [35] przyjęto, że spadek użyteczności (*disutility*) związany z wystąpieniem SAE (wysypka, senność, zmęczenie, letarg, sedacja, biegunka, zmniejszony apetyt, agresja i drażliwość) wyniesie -0,12.

1.4. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kannabidiolu w rozpatrywanym wskazaniu.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS bądź DS, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- *Medline przez PubMed*,
- *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register)*.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Szczegóły znajdują się w rozdziale 2.1.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 opublikowane analizy ekonomiczne dla kannabidiolu stosowanego w leczeniu padaczki związanej z LGS lub z DS (Neuberger 2020 [73], Wijnen 2020 [52]). Do analizy włączono dodatkowo 7 raportów zidentyfikowanych w ramach przeglądu zagranicznych rekomendacji [44-50] dotyczących finansowania produktu leczniczego Epidyolex w analizie problemu decyzyjnego [5]. Ich charakterystykę przedstawiono w rozdziale 2.1.3.

1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modeli

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie) oraz wartości przyjęte w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA). Wartości testowane w ramach analizy probabilistycznej (PSA) przedstawiono w rozdziale 1.7.2.2.

Tabela 29. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Horyzont czasowy	dożywotni	20 lat 30 lat	W modelu istnieje możliwość wyboru długości horyzontu czasowego analizy.
Stopa dyskontowa	koszty 5%, efekty 3,5%	koszty 0%, efekty 0%	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [13] oraz z Wytycznymi AOTMIT [2].

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Długość cyklu	3 miesiące	-	Zgodnie z danymi klinicznymi i opinią ekspertów.
Próg opłacalności	175 926 PLN/QALY	-	Wartość ustalona urzędowo.
Perspektywa	płatnika publicznego	wspólna	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [2].
Dawkowanie CBD	10 mg/kg mc./dobę (zalecana dawka podtrzymująca)	9 mg/kg mc./dobę lub 12 mg/kg mc./dobę	Testowanie alternatywnych wartości. Rzeczywiste dane wskazują, że wielu pacjentów stosuje mniej niż 10 mg/kg mc./dobę [1]. W wariantcie maksymalnym założono, że 20% pacjentów otrzyma maksymalną dawkę 20 mg/kg mc./dobę, stąd średnia dawka będzie wynosić 12 mg/kg mc./dobę [1].
Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	Tabela 5	wiek startowy: 2 lata	Opis w rozdziale 1.3.4.1. Uwzględniono scenariusz, w którym początkowy wiek pacjenta z DS lub LGS wynosi 2 lata. Scenariusz ten przedstawia zatem wyniki, których można by się spodziewać, gdyby pacjent rozpoczynał leczenie w najmłodszym możliwym wieku zgodnie ze wskazaniem leku Epidyolex.
Odpowiedź na placebo	utrzymanie efektu placebo w całym horyzoncie	efekt zanika	Model umożliwia wybór scenariusza, w którym „efekt placebo” w ramieniu SoC nie jest stosowany dożywotnio. Wyjściowy rozkład stanów zdrowia zostaje przywrócony, a efekt leczenia utrzymuje się przez jeden cykl. Oznacza to, że nie ma długotrwałych efektów placebo. Powyższe założenie stosuje się również do pacjentów, którzy przerywają leczenie CBD.
Przerwanie leczenia (ang. <i>stopping rule</i>)		brak	Założenie zaakceptowane przez NICE.
Prawdopodobieństwo zgonu	SUDEP, non-SUDEP, zgon z przyczyn naturalnych	założenie, że pacjenci z większą liczbą napadów są narażeni na większe ryzyko zgonu w porównaniu z osobami z mniejszą liczbą napadów (RR=0,71 dla braku napadów)	Szczegóły w rozdziale 1.3.4.2.
Użyteczności dla stanów zdrowia	na podstawie pracy Lo 2021 [37]	na podstawie badania online wykorzystującego metodę epizodów z użyciem skali EQ-5D VAS	Szczegółowy opis danych wykorzystanych w scenariuszu został zaprezentowany w materiałach udostępnionych przez wnioskodawcę [1].
Liczba opiekunów	Z opiekunów przypisanych do jednego pacjenta	brak opiekunów	Alternatywny wariant, w którym nie uwzględnia się wpływu choroby na jakość życia opiekunów pacjentów.
Zastosowanie <i>disutilities</i> dla zdarzeń niepożądanych	spadek użyteczności związany z wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (-0,12 / zdarzenie) w 1 cyklu modelu	uwzględnienie zmian użyteczności związanych z SAE do 9 cyklu	Model może uwzględniać utratę HRQL spowodowaną zdarzeniami niepożądanymi. Domyślnie przyjęto, że zmniejszenie użyteczności ma miejsce w 1 cyklu. W ramach analizy wrażliwości rozważono, że spadek będzie następował do 9 cyklu. Obniżenie użyteczności z powodu SAE oparto na badaniu przeprowadzonym w Holandii [35].
Koszty CBD		-	Rozdział 1.3.4.1.1
Koszty kwalifikacji do PL	75,00 PLN	-	Rozdział 1.3.4.1.3

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Koszty podania/wydania leku w ramach PL (koszt roczny)	432,64 PLN	-	Rozdział 1.3.4.1.4
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL (koszt roczny)	300,00 PLN	-	Rozdział 1.3.4.1.3
Koszt terapii standardowej (SoC) dla LGS/ DS	Tabela 18	-	Koszt nieróżniący. Zmiana parametru nie wpłynie na wyniki analizy.
Pozostałe koszty	Tabela 21, Tabela 23	-	Rozdział 1.3.4.1.6

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 30. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla pacjentów z LGS

Parametr	Perspektywa płatnika	
	CBD+SoC	SoC
Kategoria koszty		
Koszty całkowite [PLN]	■	■
Koszty interwencji [PLN]	■	-
Koszty SoC [PLN]	8 238	8 238
Koszty diagnostyki i monitorowania oraz podania/wydania leku [PLN]	1 956	-
Koszty związane z leczeniem napadów w LGS	■	■
Kategoria wyniku zdrowotnego		
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	■	■
Liczba lat życia skorygowana o jakość (pacjent) [QALY]	■	■
Liczba lat życia [LY]	■	■

Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla pacjentów z DS

Parametr	Perspektywa płatnika	
	CBD+SoC	SoC
Kategoria koszty		
Koszty całkowite [PLN]	■	■
Koszty interwencji [PLN]	■	-
Koszty SoC [PLN]	171 575	171 575
Koszty diagnostyki i monitorowania oraz podania/wydania leku [PLN]	2 023	-
Koszty związane z leczeniem napadów w DS	■	■
Kategoria wyniku zdrowotnego		
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	■	■
Liczba lat życia skorygowana o jakość (pacjent) [QALY]	■	■
Liczba lat życia [LY]	■	■

1.7. Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla uwzględnionego w analizie horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 32. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Populacja	CBD+SoC		SoC		Inkrementalny koszt [PLN]	Inkrementalny efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Średni ważony ICUR [PLN/QALY]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]				
LGS	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DS	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że w rozważanym horyzoncie czasowym terapia z udziałem CBD wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość zarówno dla LGS jak i DS. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania CBD+SoC w porównaniu z leczeniem standardowym w napadach padaczkowych w ramach proponowanego programu lekowego wyniósł ████████ dla pacjentów z LGS oraz ████████ dla pacjentów z DS, co oznacza, że zastosowanie kannabidiolu jest **strategią kosztowo efektywną w obu rozważanych populacjach**.

Biorąc pod uwagę liczebności populacji docelowych ████████ oszacowano uśrednioną wartość współczynnika ICUR na ████████

1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

1.7.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów (szczegóły przedstawiono w Tabeli 29). Oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant 0 to wyniki analizy podstawowej):

0. Analiza podstawowa,

1. Brak dyskontowania (0% koszty oraz 0% efekty) zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2],
2. Brak uwzględnienia wartości użyteczności dla opiekunów pacjentów,
3. Zanik efektu placebo (opcja 'No maintain' w modelu),
4. Wiek startowy: 2 lata,
5. Horyzont czasowy: 20 lat,
6. Horyzont czasowy: 30 lat,

7. Analiza z perspektywy wspólnej,

8. Alternatywne wartości użyteczności dla stanów zdrowia
9. Dawkowanie kannabidiolu: 9 mg/kg mc./dobę,
10. Dawkowanie kannabidiolu: 12 mg/kg mc./dobę,
11. Mniejsze ryzyko zgonu pacjentów w stanie bez napadów,

12. Uwzględnienie zmian użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi do 9 cyklu,
13. Brak uwzględnienia *stopping rule*.

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy płatnika (zmiana ICUR o 0,001% w LGS i 0,01% w DS). Średnia wartość współczynnika ICUR uwzględniająca liczebności każdej z populacji w tym wariancie analizy wyniosła [REDACTED]

Największe zmiany w wysokości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR) obserwujemy w przypadku braku uwzględnienia użyteczności opiekunów, przyjęcia alternatywnych użyteczności stanów zdrowia oraz założenia, że efekt placebo zanika po pierwszym cyklu.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej wyznaczającej cenę zbytu netto za opakowanie leku Epidyolex, przy której współczynnik ICUR/ łączny ICUR jest równy wysokości progu opłacalności.

Tabela 33. Zestawienie wyników analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Wariant	ICUR [PLN/QALY]		Średni ważony (łączny) ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa [PLN]
	LGS	DS		
0 Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1 Brak dyskontowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2 Brak obniżenia użyteczności (opiekunowie)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3 Zanik efektu placebo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4 Wiek startowy: 2 lata	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5 Horyzont czasowy: 20 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6 Horyzont czasowy: 30 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7 Analiza z pers. wspólnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8 Alternatywne użyteczności	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9 Kannabidiol 9 mg/kg/dobę	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10 Kannabidiol 12 mg/kg/dobę	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11 Śmiertelność – RR 0,71 dla stanów bez napadów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12 AE <i>disutilities</i> do 9 cyklu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13 Brak <i>stopping rule</i>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – LGS

Wariant	CBD+SoC				SoC				Wzrost (+)/spadek (-) ICUR
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa (cena zbytu netto) [PLN]	
0 Analiza podstawowa									
1 Brak dyskontowania									-6,5%
2 Brak obniżenia użyteczności (opiekunowie)									161,3%
3 Zanik efektu placebo									-53,4%
4 Wiek startowy: 2 lata									-0,4%
5 Horyzont czasowy: 20 lat									8,4%
6 Horyzont czasowy: 30 lat									3,8%
7 Analiza z pers. wspólnej									0,00%
8 Alternatywne użyteczności									94,0%
9 Kannabidiol 9 mg/kg/dobę									-10,1%
10 Kannabidiol 12 mg/kg/dobę									20,1%
11 Śmiertelność – RR 0,71 dla stanów bez napadów									0,2%
12 AE <i>disutilities</i> do 9 cyklu									0,3%
13 Brak <i>stopping rule</i>									12,2%

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – DS

Wariant	CBD+SoC				SoC				Wzrost (+)/spadek (-) ICUR
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa (cena zbytu netto) [PLN]	
0 Analiza podstawowa									
1 Brak dyskontowania									-2,7%
2 Brak obniżenia użyteczności (opiekunowie)									137,3%
3 Zanik efektu placebo									-59,7%
4 Wiek startowy: 2 lata									-0,5%
5 Horyzont czasowy: 20 lat									11,8%
6 Horyzont czasowy: 30 lat									5,4%
7 Analiza z pers. wspólnej									-0,01%
8 Alternatywne użyteczności									21,2%
9 Kannabidiol 9 mg/kg/dobę									-11,0%
10 Kannabidiol 12 mg/kg/dobę									22,0%

Wariant	CBD-SoC				SoC		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa (cena zbytu netto) [PLN]	Wzrost (+)/spadek (-) ICUR
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]							
11 Śmiertelność – RR 0,71 dla stanów bez napadów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	-2,6%
12 AE disutilities do 9 cyklu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	0,6%
13 Brak stopping rule	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	13,3%

1.7.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy opierają się na stałych, deterministycznych oszacowaniach dla każdego niepewnego parametru wejściowego. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. W związku z tym, za każdym razem, gdy model jest uruchamiany, wybierane są losowe wartości z zadanego rozkładu, obliczany jest nowy ICUR. Rozkład wartości współczynnika ICUR z wielu powtórzeń pozwala na oszacowanie niepewności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości rozrzut parametrów wejściowych opisywany jest następującymi rozkładami:

Tabela 36. Rozrzut parametrów wejściowych w PSA

Rozkład	Zmienne modelu
Gamma	Masa ciała Średni wiek pacjenta Średnia wielkość dawki podtrzymującej produktu Epidyolex Ryzyko względne zgonu dla zdarzeń SUDEP (pomiędzy różnymi stanami modelu) Ryzyko względne zgonu dla zdarzeń non-SUDEP (pomiędzy różnymi stanami modelu) Koszty terapii ratunkowej midazolamem Koszty wizyt ambulatoryjnych Koszty hospitalizacji Koszty zdarzeń non-SUDEP Całkowite pozostałe koszty leczenia Liczba opiekunów Spadki użyteczności (disutilities)
Beta	Odsetki dyskontynuacji Odsetek pacjentów przerywających leczenie przy przyjęciu <i>stopping rule</i> Prawdopodobieństwo zgonu dla zdarzeń SUDEP Prawdopodobieństwo zgonu dla zdarzeń non-SUDEP Użyteczności

Z uwagi na ilość zmiennych testowanych w ramach analizy PSA (około 200 parametrów) tabelę z przypisanymi rozkładami przedstawiono jedynie w arkuszu kalkulacyjnym. Model umożliwia włączenie i wyłączenie z PSA poszczególnych zmiennych.

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji w formie:

- tabeli zbiorczej zawierającej średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora,
- wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji,
- wykresu krzywej akceptowalności, która dostarcza informacji dotyczących opłacalności omawianej strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (QALY).

Tabela 37. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – LGS

Parametr	CBD+SoC		SoC		Inkrementalne koszty [PLN]	Inkrementalne efekty [PLN]
	Całkowite koszty [PLN]	Całkowite QALY [PLN]	Całkowite koszty [PLN]	Całkowite QALY [PLN]		
Średnia	████	████	████	████	████	████
Mediana	████	████	████	████	████	████
Odchylenie standardowe	████	████	████	████	████	████
25 percentyl	████	████	████	████	████	████
75 percentyl	████	████	████	████	████	████
ICUR probabilistyczny [PLN/QALY]						████
Prawdopodobieństwo, że CBD+SoC jest terapią kosztowo-efektywną						████

Wykres 1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych - LGS



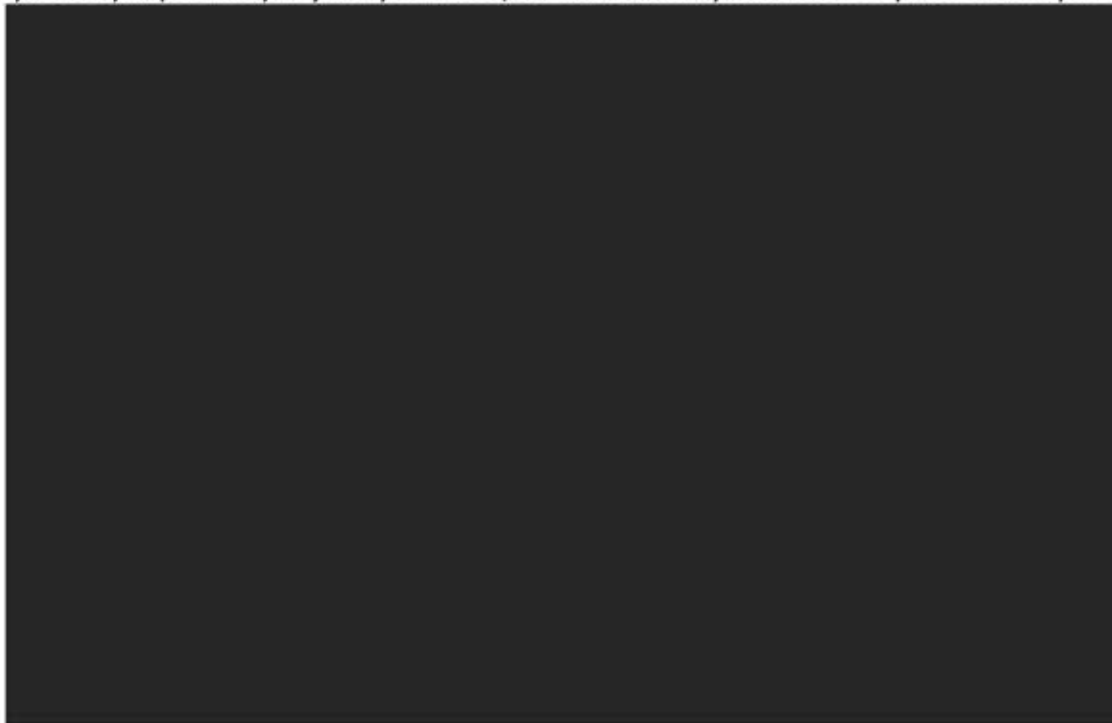
Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, krzywa akceptowalności - LGS



Tabela 38. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – DS

Parametr	CBD+SoC		SoC		Inkrementalne koszty [PLN]	Inkrementalne efekty [PLN]
	Całkowite koszty [PLN]	Całkowite QALY [PLN]	Całkowite koszty [PLN]	Całkowite QALY [PLN]		
Średnia	████	██	████	██	████	██
Mediana	████	██	████	██	████	██
Odchylenie standardowe	████	██	████	██	████	██
25 percentyl	████	██	████	██	████	██
75 percentyl	████	██	████	██	████	██
ICUR probabilistyczny [PLN/QALY]						████
Prawdopodobieństwo, że CBD+SoC jest terapią kosztowo-efektywną						██

Wykres 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych - DS



Wykres 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, krzywa akceptowalności - DS



1.8. Ograniczenia, dyskusja i wnioski

Zespół Lennox-Gastauta oraz zespół Dravet są chorobami rzadkimi. Schorzenia te charakteryzują się między innymi napadami padaczki przy których stosowanie leczenia nie przynosi efektów (padaczka lekooporna). LGS

i DS to dwie ciężkie formy padaczki o wysokim wskaźniku zachorowalności i śmiertelności, które stanowią znaczne obciążenie dla rodzin i opiekunów. U wielu pacjentów występuje nawet kilka napadów dziennie, co naraża ich na ryzyko upadków. Pomimo obecnego leczenia lekami przeciwpadaczkowymi, powyższe postacie padaczki pozostają wysoce odporne na leczenie.

Epidyolex to pierwszy lek na bazie CBD, który ogranicza ryzyko napadów padaczkowych (zarówno ich liczbę, jak i częstotliwość). Dodatkowo nie posiada psychoaktywnego THC [19]. W październiku 2021 r. Minister Zdrowia, na podstawie opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta, umieścił go na liście technologii o wysokiej wartości klinicznej [24]. Epidyolex został wyróżniony z 374 niefinansowanych technologii lekowych włączonych do oceny. Ponadto, Prezes AOTMiT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [25]. Prezes Agencji podkreślił, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają użyteczność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut oraz w przebiegu zespołu Dravet, a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny w ww. wskazaniach.

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex[®]) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS).

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu utworzonego w programie *MS Excel*. Jest to kohortowy model Markowa, walidowany przez zagraniczne agencje – NICE, HAS, SMC i NCPE. Pierwotnie skonstruowany model ekonomiczny bazował na założeniach, które mogły stanowić ograniczenia [52, 45, 46]. Wykorzystany w tej analizie model uwzględnił uwagi zagranicznych agencji.

Wykorzystano strukturę modelu kohortowego Markowa, ponieważ analiza danych na poziomie pacjenta z kluczowych badań III fazy dotyczących DS i LGS wykazała, że efekt leczenia nie różnił się znacząco w podgrupach pacjentów wydzielonych z uwagi na wiek, płeć, liczbę wcześniej przyjętych AEDs i stosowania określonych leków przeciwpadaczkowych.

Podejście do modelowania dla obu rozważanych wskazań (LGS i DS) jest identyczne, jednak dla każdej grupy pacjentów model wykorzystuje inne dane wejściowe. Model obejmuje 10 stanów zdrowia określonych w oparciu zarówno o liczbę napadów padaczkowych w miesiącu, jak i liczbę dni bez napadów epilepsji w miesiącu. Pacjenci w każdym momencie mogą przejść do stanu absorbującego (zgon). Ponadto w modelu uwzględniono wpływ na jakość życia nie tylko pacjentów, ale również ich opiekunów, co ma istotne znaczenie w kontekście rozważanych zespołów.

Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje schemat terapii w ramach programu lekowego (bazując na wytycznych AOTMiT [2] zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty). Wiąże się to z różnymi założeniami, które mogą stanowić ograniczenia analizy:

- Kluczowe dane do modelu opierały się na wynikach 14-tygodniowego badania klinicznego GWPCARE. Niemniej jednak niepewność co do długoterminowego efektu leczenia CBD wynikająca z krótkoterminowego charakteru badania nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy, z uwagi na dostępność badania GWPCARE5 OLE potwierdzającego utrzymywanie się skuteczności CBD w czasie.
- Z uwagi na brak danych (odpowiednich do modelowania) dla okresu powyżej 27 miesięcy założono utrzymanie się efektu z 27 miesiąca leczenia do końca życia pacjenta. Niemniej jednak założenie to wiąże się również z przeszacowaniem efektu leczenia SoC i utrzymaniem efektu placebo.
- W analizie podstawowej dla stanów zdrowia związanych z częstością napadów wykorzystano wartości użyteczności, w którym HRQL określono na podstawie badania w populacji ogólnej (metoda epizodów (ang. *vignettes*)), a pomiaru jakości życia dokonano techniką TTO (ang. *time trade-off*). Zgodnie z Wytycznymi [2] preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D, a zmiana jakości życia powinna być raportowana bezpośrednio przez pacjentów. W tym

przypadku, z uwagi na małą liczebność pacjentów z rozważanymi zespołami, rekrutacja odpowiednio dużych prób pacjentów lub opiekunów jest utrudniona bądź praktycznie niewykonalna. Ponadto w kontekście rzadkich pediatrycznych zespołów padaczkowych stosowanie standaryzowanych miar jest problematyczne [37]. Samodzielne wypełnianie np. EQ-5D-Y nie byłoby odpowiednie dla większości pacjentów pediatrycznych z LGS i DS, u których zwykle występują zaburzenia funkcji poznawczych. Ponadto EQ-5D jest krytykowany w literaturze za to, że nie uwzględnia wyników specyficznych dla padaczki i może mieć słabą trafność i czułość na zmiany w schorzeniach padaczkowych [37]. Wielu pacjentów z DS i LGS nie może podejmować "zwykłych czynności", które EQ-5D klasyfikuje jako pracę, naukę, prace domowe, rodzinę lub zajęcia w czasie wolnym.

- W modelu przyjęto, że dawka kannabidiolu jest stała i wynosi 10 mg/kg mc./dobę, chociaż ChPL [4] dopuszcza leczenie w innych dawkach. Niemniej jednak każda decyzja o zwiększeniu dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę będzie podejmowana indywidualnie, a zatem modelowanie tego parametru wiązałoby się z licznymi ograniczeniami. Biorąc pod uwagę dane z praktyki klinicznej uwzględnienie średniej dawki CBD na poziomie 10 mg/kg mc./dobę wydaje się uzasadnione.
- Przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu jest niezależne od częstości napadów. Można przypuszczać, że ryzyko zgonu u pacjentów z większą liczbą napadów jest większe.

Główne parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki w większości testowanych parametrów nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej (potwierdzenie wiarygodności wyników) niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń. Należy pamiętać, że model bazuje na założeniach konserwatywnych, które prawdopodobnie zaniżają wyniki. Istnieje szereg innych korzyści, których nie da się uwzględnić w modelu ekonomicznym, m.in. szerszy wpływ na jakość życia członków rodziny, zmniejszenie liczby napadów niezakończonych zgonem, skrócenie czasu trwania i zmniejszenie ciężkości napadów, potencjalne zmniejszenie zużycia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych oraz potencjalny długoterminowy wpływ poprawy kontroli napadów na funkcje poznawcze, zachowanie i urazy.

Średnia dawka CBD w modelu

Charakterystyka produktu leczniczego Epidyolex [4] dopuszcza szeroki zakres dawek CBD u pacjentów z LGS i DS: od ≤10 mg/kg mc./dobę do maksymalnej dawki 20 mg/kg mc./dobę. Koszty CBD dla „uśrednionego” pacjenta modelowano w oparciu o średnią dawkę CBD, wynoszącą 10 mg/kg mc./dobę. Przyjęta dawka CBD jest zgodna z opiniami ekspertów klinicznych doświadczonych w stosowaniu produktu Epidyolex oraz zgromadzonymi danymi dotyczącymi rzeczywistego zużycia leku.

- Dostępne badania dowodzą skuteczności klinicznej CBD dla dawek znacznie niższych niż maksymalna dawka [6]. Ponadto nie wykazano, aby zastosowanie większych dawek wiązało się ze zwiększeniem korzyści z leczenia. We wskazaniach LGS i DS badania RCT nie wykazały liczbowych ani statystycznych różnic w skuteczności pomiędzy dawkami 10 mg/kg mc./dobę i 20 mg/kg mc./dobę [6], co przyczyniło się do wyszczególnienia dawki 10 mg/kg mc./dobę w ChPL. Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę należy podejmować po indywidualnej ocenie, mając na uwadze tolerancję leku, a według opinii polskiego eksperta w leczeniu padaczki [redacted]

Rysunek 4. Średnie dawki CBD – dane z praktyki klinicznej w Niemczech



Maksymalna dawka 20 mg/kg mc./dobę może być stosowana przez niewielką liczbę pacjentów, lecz zastosowanie jej w ramach analizy podstawowej nie będzie odzwierciedlać praktyki klinicznej, a jedynie spowoduje przeszacowanie kosztów (mało prawdopodobny scenariusz maksymalny).

1.8.1. Wnioski

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że zastosowanie kannabidiolu jako leku wspomagającego w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych jest **strategią kosztowo efektywną**. Średnia wartość współczynnika ICUR uwzględniająca liczebności każdej z populacji w ramach proponowanego programu lekowego wyniosła [redacted] (poniżej aktualnego progu użyteczności kosztowej tzn. 175 926 PLN/QALY).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania CBD+SoC w porównaniu z SoC w napadach padaczkowych u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta w ramach proponowanego programu lekowego wyniósł [redacted]. Wartość współczynnika ICUR jest niższa od wysokości progu opłacalności. Stosowanie CBD u chorych z LGS w ramach proponowanego programu lekowego jest strategią kosztowo efektywną.

Dla pacjentów z zespołem Dravet koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania CBD+SoC w porównaniu z SoC w leczeniu napadów padaczkowych w ramach proponowanego programu lekowego wyniósł [redacted]. Współczynnik ICUR dla tej populacji jest również niższy od aktualnego progu użyteczności kosztowej. Stosowanie CBD u chorych z DS w ramach proponowanego programu lekowego jest strategią kosztowo efektywną.

W zidentyfikowanych raportach zagranicznych agencji analogicznie jak w przypadku niniejszej analizy leczenie wspomagające z CBD jest strategią droższą w porównaniu z SoC, ale pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej, rekomendację Prezesa AOTMiT, a także elementy oceny technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej określone w ustawie i złożoność całego procesu można wnioskować, że udostępnienie pacjentom leku Epidyolex finansowanego ze środków publicznych jest zasadne. Wprowadzenie refundacji produktu Epidyolex przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności leczenia dla grup pacjentów z najcięższymi, trudnymi do leczenia napadami padaczkowymi tj. z zespołem Lennox-Gastauta i z zespołem Dravet. Będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę i może przynieść istotną poprawę wskaźników zdrowotnych Polaków z omawianymi chorobami rzadkimi. Warto dodać, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego [12]

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS bądź DS.

Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Pubmed (Medline)
#1	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR microsimulation OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	1 148 991
#2	Epidyolex OR cannabidiol OR epidiolex	4 634
#3	#1 AND #2	97

wyszukiwanie zakończone 08.03.2022 r.

Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	The Cochrane Library
#1	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR microsimulation OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	52 714
#2	(Epidyolex) OR (cannabidiol) OR (epidiolex)	887
#3	#1 AND #2	30

wyszukiwanie zakończone 08.03.2022 r.

2.1.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniających kannabidiol (Epidyolex) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS lub DS u osób od 2 roku życia, włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: pacjenci z LGS lub DS w wieku od 2 lat;
- interwencja: kannabidiol;
- metodyka: analiza ekonomiczna, w ramach której przeprowadzono modelowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania kannabidiolu;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

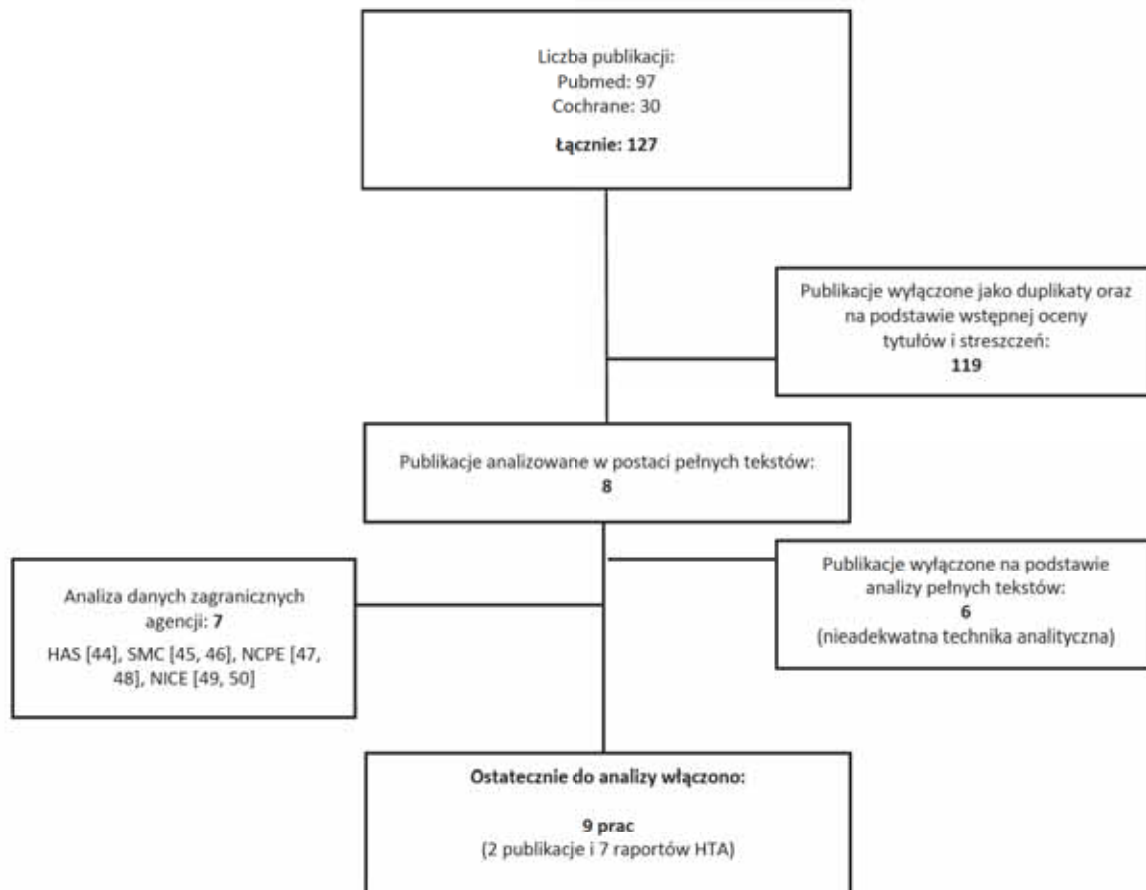
Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia.

2.1.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 41. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych							
Publikacja	Neuberger 2020 [51]						
Interwencje	Cannabidiol 20 mg/kg mc./dobę +standardowa terapia versus SoC						
Populacja	Pacjenci z zespołem Lennox-Gastauta (średni wiek 15 lat) Brak zawężenia do pacjentów stosujących klobazam						
Technika analityczna	Analiza efektywności (użyteczności) kosztów						
Sposób modelowania	<p>Model Markowa – stany określone na podstawie % redukcji w częstości napadów względem wartości wyjściowej</p>						
Horyzont / długość cyklu	Dożywotni/1 miesiąc						
Dyskontowanie	3% dla kosztów i efektów						
Kraj / Perspektywa	USA / płatnika						
Wyniki i wnioski	<p>Terapia dodana z udziałem CBD jest droższa o 314 900 USD od SoC, ale wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z komparatorem SoC wynosi 0,7 QALY).</p> <p>Całkowite koszty CBD+SoC wyniosły 1 755 800 USD, w tym koszt CBD: 331 400 USD. ICER wyniósł 451 800 USD/QALY (445 400 USD/QALY bez dyskontowania).</p> <p>Wyniki PSA wskazują, iż prawdopodobieństwo, że CBD będzie strategią efektywną kosztowo przy progu 150 000 USD/QALY jest równe 0%.</p>						
Publikacja	Wijnen 2020 [52]						
Interwencje	Cannabidiol 10 mg/kg mc./dobę jako terapia dodana (CBD+SoC versus SoC)						
Populacja	Pacjenci z zespołem Lennox-Gastauta oraz pacjenci z zespołem Dravet						
Technika analityczna	Analiza efektywności (użyteczności) kosztów						
Sposób modelowania	Dwa modele kohortowe Ocena modeli złożonych do NICE						
Horyzont / długość cyklu	15 lat/ 3 miesiące						
Dyskontowanie	3,5% dla kosztów i efektów						
Kraj / Perspektywa	Wielka Brytania / płatnika, społeczna						
Wyniki i wnioski	<table border="0"> <tr> <td>cała populacja:</td> <td>zawężenie (CBD w skojarzeniu z klobazamem):</td> </tr> <tr> <td>LGS: ICER = 31 107 GBP/QALY</td> <td>LGS: ICER = 33 721 GBP/QALY</td> </tr> <tr> <td>DS: ICER = 36 046 GBP/QALY</td> <td>DS: ICER = 32 471 GBP/QALY</td> </tr> </table>	cała populacja:	zawężenie (CBD w skojarzeniu z klobazamem):	LGS: ICER = 31 107 GBP/QALY	LGS: ICER = 33 721 GBP/QALY	DS: ICER = 36 046 GBP/QALY	DS: ICER = 32 471 GBP/QALY
cała populacja:	zawężenie (CBD w skojarzeniu z klobazamem):						
LGS: ICER = 31 107 GBP/QALY	LGS: ICER = 33 721 GBP/QALY						
DS: ICER = 36 046 GBP/QALY	DS: ICER = 32 471 GBP/QALY						
Publikacja	SMC LGS [45]						
Interwencje	Epidyolex (kannabidiol) w skojarzeniu z klobazamem i wraz z leczeniem standardowym (SoC); SoC (dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe)						

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Populacja	Pacjenci w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Lennox-Gastauta (LGS), u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana przez inne leki przeciwpadaczkowe
Technika analityczna	Analiza efektywności (użyteczności) kosztów
Sposób modelowania	Model Markowa uwzględniający 10 stanów zdrowia związanych z liczbą napadów i liczbą dni bez napadów w miesiącu
Horyzont / długość cyklu	Dożywotni (90 lat) / 3 miesiące
Dyskontowanie	Brak danych
Kraj / Perspektywa	Szkocja / płatnika, społeczna
Wyniki i wnioski	<p>Koszt CBD ma największy wpływ na koszty całkowite. Zwiększenie liczby pacjentów leczonych kannabidiolem, którzy weszli w stan zdrowia "wolny od napadów" jest kluczowy dla QALY.</p> <p>Model pierwotny (użyteczności otrzymane za pomocą skali VAS) Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem wyniósł 24 586 £/QALY w wariancie złożonym (60 733 £/QALY w wariancie opracowanym przez agencję).</p> <p>Model zmodyfikowany (użyteczności otrzymane za pomocą TTO) Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem wyniósł 13 420 £/QALY w wariancie złożonym (34 128 £/QALY w wariancie opracowanym przez agencję).</p>
Publikacja	SMC DS [46]
Interwencje	Epidyolex (kannabidiol) w skojarzeniu z klobazamem i wraz z leczeniem standardowym (SoC); SoC (dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe)
Populacja	Pacjenci w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet (DS), u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana przez inne leki przeciwpadaczkowe
Technika analityczna	Analiza efektywności (użyteczności) kosztów
Sposób modelowania	Model Markowa uwzględniający 10 stanów zdrowia związanych z liczbą napadów i liczbą dni bez napadów w miesiącu
Horyzont / długość cyklu	Dożywotni (90 lat) / 3 miesiące
Dyskontowanie	Brak danych
Kraj / Perspektywa	Szkocja / płatnika, społeczna
Wyniki i wnioski	<p>Koszt CBD ma największy wpływ na koszty całkowite. Zwiększenie liczby pacjentów leczonych kannabidiolem, którzy weszli w stan zdrowia "wolny od napadów" jest kluczowy dla QALY.</p> <p>Model pierwotny (użyteczności otrzymane za pomocą skali VAS) Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem wyniósł 22 813 £/QALY w wariancie złożonym (44 490 £/QALY w wariancie opracowanym przez agencję).</p> <p>Model zmodyfikowany (użyteczności otrzymane za pomocą TTO) Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem wyniósł 18 528 £/QALY w wariancie złożonym (42 999 £/QALY w wariancie opracowanym przez agencję).</p>
Publikacja	NICE LGS [50]
Interwencje	Epidyolex (kannabidiol) wraz z leczeniem standardowym (SoC); SoC (dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe)
Populacja	Pacjenci z w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z LGS
Technika analityczna	Analiza efektywności (użyteczności) kosztów
Sposób modelowania	Model Markowa uwzględniający 10 stanów zdrowia związanych z liczbą napadów i liczbą dni bez napadów w miesiącu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Horyzont / długość cyklu	15 lat / 3 miesiące
Dyskontowanie	3,5% dla kosztów i efektów
Kraj / Perspektywa	Wielka Brytania / płatnika, społeczna
Wyniki i wnioski	Model zmodyfikowany Różnica w kosztach wyniosła 48 907 £. Zastosowanie kannabidiolu wiązało się z uzyskaniem 2,84 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), czyli o 1,58 QALY więcej w porównaniu do standardowego postępowania terapeutycznego. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem wyniósł 30 970 £/QALY.
Publikacja	NICE DS [49]
Interwencje	Epidyolex (kannabidiol) wraz z leczeniem standardowym (SoC); SoC (dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe)
Populacja	Pacjenci z w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z DS
Technika analityczna	Analiza efektywności (użyteczności) kosztów
Sposób modelowania	Model Markowa uwzględniający 10 stanów zdrowia związanych z liczbą napadów i liczbą dni bez napadów w miesiącu
Horyzont / długość cyklu	15 lat / 3 miesiące
Dyskontowanie	3,5% dla kosztów i efektów
Kraj / Perspektywa	Wielka Brytania / płatnika, społeczna
Wyniki i wnioski	Model pierwotny Wartości zaczernione Model zmodyfikowany – wyniki dla subpopulacji pacjentów stosujących klobazam Różnica w kosztach wyniosła 38 763 £. Zastosowanie kannabidiolu wiązało się z uzyskaniem 4,68 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), czyli o 1,43 QALY więcej w porównaniu do standardowego postępowania terapeutycznego. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem wyniósł 27 181 £/QALY.
Publikacja	NCPE LGS [47]
Interwencje	Epidyolex (kannabidiol) w skojarzeniu z klobazamem i wraz z leczeniem standardowym (SoC); SoC (dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe)
Populacja	Pacjenci z w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z LGS
Technika analityczna	Analiza efektywności (użyteczności) kosztów
Sposób modelowania	Model Markowa
Horyzont / długość cyklu	Dożywni (90 lat) / 3 miesiące
Dyskontowanie	4% dla kosztów i efektów
Kraj / Perspektywa	Irlandia / płatnika
Wyniki i wnioski	Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem wyniósł 65 482 EUR/QALY w wariantcie złożonym (97 179 EUR/QALY w wariantcie opracowanym przez agencję).
Publikacja	NCPE DS [48]
Interwencje	Epidyolex (kannabidiol) w skojarzeniu z klobazamem i wraz z leczeniem standardowym (SoC); SoC (dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe)
Populacja	Pacjenci z w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z DS
Technika analityczna	Analiza efektywności (użyteczności) kosztów
Sposób modelowania	Model Markowa

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Horyzont / długość cyklu	Dożywni (90 lat) / 3 miesiące
Dyskontowanie	4% dla kosztów i efektów
Kraj / Perspektywa	Irlandia / płatnika
Wyniki i wnioski	Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem wyniósł 98 312 EUR/QALY w wariancie złożonym (238 951 EUR/QALY w wariancie opracowanym przez agencję).
Publikacja	HAS [44]
Interwencje	Epidyolex (kannabidiol) w skojarzeniu z klobazamem i wraz z leczeniem standardowym (SoC); SoC (dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe)
Populacja	Pacjenci z w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z LGS lub DS
Technika analityczna	Analiza efektywności (użyteczności) kosztów
Sposób modelowania	Model Markowa
Horyzont / długość cyklu	15 lat / 3 miesiące
Dyskontowanie	4% dla kosztów i efektów
Kraj / Perspektywa	Francja / płatnika
Wyniki i wnioski	ICER = 52 905 EUR/QALY dla LGS ICER = 48 258 EUR/QALY dla DS

2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [2] oraz *Wymaganiami minimalnymi* [13] przeprowadzony został przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej *Medline* (przez *PubMed*).

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja:
 - chorzy z LGS lub DS; opiekunowie pacjentów;
- metodyka badań: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności;
- wyniki badań: jakość życia wyrażona w użytecznościach,
 - wyszukiwanie dla przeglądu użyteczności stanów zdrowia związanych z częstością napadów przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
 - wyszukiwanie dla przeglądu użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych leków przeciwpadaczkowych przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
- język publikacji: angielski, polski;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;

- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace pogładowe;
- wyniki badań: ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom.

2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 42. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w modelu LGS w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	quality adjusted OR "quality adjusted" OR "cost utility" OR "cost benefit" OR "cost utilities" OR CUA OR "health utilities" OR "36-item short-form" OR "12-item short-form" OR "standard gamble" OR "time tradeoff" OR "time trade-off" OR QALY OR QALYs OR QOL OR QWB OR EQ 5D OR EUROQOL OR EURO QOL OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR SF-36 OR SF-12 OR TTO OR VAS OR ICER OR ICERs OR ICUR OR ICURs OR CDLQI	344 926
#2	(Lennox-Gastaut syndrome) OR (Lennox Gastaut syndrome)	1 615
#3	#1 AND #2	34

wyszukiwanie zakończone 22.04.2022 r.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w modelu DS w bazie Medline przez PubMed

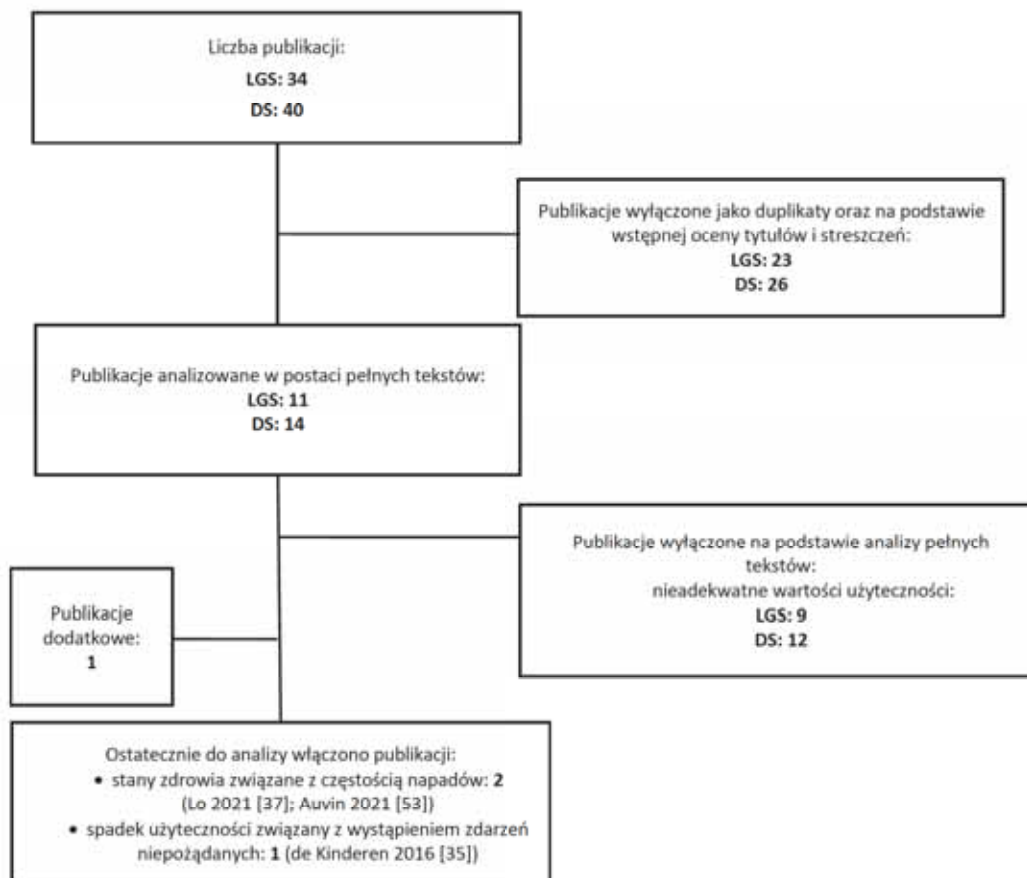
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	quality adjusted OR "quality adjusted" OR "cost utility" OR "cost benefit" OR "cost utilities" OR CUA OR "health utilities" OR "36-item short-form" OR "12-item short-form" OR "standard gamble" OR "time tradeoff" OR "time trade-off" OR QALY OR QALYs OR QOL OR QWB OR EQ 5D OR EUROQOL OR EURO QOL OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR SF-36 OR SF-12 OR TTO OR VAS OR ICER OR ICERs OR ICUR OR ICURs OR CDLQI	344 926
#2	Dravet syndrome	6 357
#3	#1 AND #2	40

wyszukiwanie zakończone 22.04.2022 r.

2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla stanów zdrowia



Łącznie w wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 74 abstrakty. Na etapie przeglądu abstraktów wykluczono 49 prac. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Ostatecznie, do przeglądu dla stanów zdrowia związanych z częstością napadów włączono 2 publikacje (Lo 2021 [37]; Auvin 2021 [53]).

W trakcie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnej publikacji z wartościami użyteczności związanymi ze zdarzeniami niepożądanymi spowodowanymi leczeniem przeciwpadaczkowym. W związku z tym, przeprowadzono wyszukiwanie celowane za pomocą przeglądarki *Google* (słowa kluczowe: *epilepsy, adverse events, utility values*), dzięki któremu odnaleziono pracę de Kinderen 2016 [35].

2.3. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej

W poniższych tabelach przedstawiono prawdopodobieństwa zgonu w polskiej populacji na podstawie Tablic trwania życia z 2020 roku [42].

Tabela 44. Ryzyka zgonu (populacja ogólna) – dzieci

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,003890	0,003150	6	0,000090	0,000070	12	0,000110	0,000100
1	0,000280	0,000190	7	0,000090	0,000070	13	0,000140	0,000120
2	0,000190	0,000140	8	0,000090	0,000070	14	0,000170	0,000130
3	0,000150	0,000110	9	0,000090	0,000070	15	0,000230	0,000150
4	0,000120	0,000090	10	0,000090	0,000080	16	0,000300	0,000170
5	0,000100	0,000080	11	0,000100	0,000090	17	0,000400	0,000190

Tabela 45. Ryzyka zgonu (populacja ogólna) – dorośli

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,000500	0,000210	46	0,004720	0,001640	74	0,052000	0,026940
19	0,000610	0,000230	47	0,005210	0,001840	75	0,056090	0,029700
20	0,000720	0,000250	48	0,005750	0,002060	76	0,060640	0,032770
21	0,000810	0,000260	49	0,006350	0,002300	77	0,065710	0,036210
22	0,000880	0,000270	50	0,007000	0,002580	78	0,071370	0,040110
23	0,000940	0,000270	51	0,007710	0,002880	79	0,077720	0,044610
24	0,000990	0,000270	52	0,008470	0,003190	80	0,084800	0,049870
25	0,001040	0,000280	53	0,009280	0,003520	81	0,092690	0,056000
26	0,001090	0,000280	54	0,010150	0,003880	82	0,101440	0,063160
27	0,001140	0,000290	55	0,011110	0,004270	83	0,111070	0,071480
28	0,001190	0,000310	56	0,012170	0,004710	84	0,121540	0,080920
29	0,001260	0,000330	57	0,013350	0,005200	85	0,132800	0,091440
30	0,001350	0,000350	58	0,014660	0,005760	86	0,144770	0,102990
31	0,001440	0,000380	59	0,016100	0,006380	87	0,157300	0,115440
32	0,001550	0,000420	60	0,017650	0,007070	88	0,170240	0,128630
33	0,001670	0,000460	61	0,019300	0,007830	89	0,183560	0,142580
34	0,001790	0,000510	62	0,021070	0,008630	90	0,197220	0,157280
35	0,001930	0,000570	63	0,022970	0,009490	91	0,211220	0,172710
36	0,002070	0,000630	64	0,025000	0,010420	92	0,225550	0,188880
37	0,002220	0,000690	65	0,027140	0,011420	93	0,240250	0,205770
38	0,002380	0,000750	66	0,029410	0,012520	94	0,255240	0,223290
39	0,002560	0,000820	67	0,031770	0,013750	95	0,270450	0,241300
40	0,002760	0,000900	68	0,034170	0,015100	96	0,285810	0,259690
41	0,002990	0,000990	69	0,036650	0,016620	97	0,301220	0,278290
42	0,003260	0,001090	70	0,039250	0,018290	98	0,316620	0,296960
43	0,003560	0,001200	71	0,042010	0,020140	99	0,331920	0,315540
44	0,003900	0,001330	72	0,045010	0,022190	100	0,347040	0,333870
45	0,004290	0,001480	73	0,048330	0,024450			

3. PIŚMIENNICTWO

1. Technical Report of the Cost-Effectiveness Model of Epidyolex[®] in rare childhood forms of epilepsy (Dravet and Lennox-Gastaut syndromes). 26 September 2022 – data on file, Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
3. Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl>, data dostępu 10.10.2022 r.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Epidyolex[®] (kannabidiol).
5. ██████████ et al Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana a Certara Company, 2022 (praca niepublikowana).
6. ██████████ et al. Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana a Certara Company, 2022 (praca niepublikowana).
7. ██████████ et al. Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana a Certara Company, 2022 (praca niepublikowana).
8. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020, Monitor Polski (M.P. z 2022 r., poz. 1039).
9. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 roku w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług: Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
11. Projekt programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych (ICD-10: G40)”.
12. Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Epidyolex[®], wrzesień 2022 (praca niepublikowana).
13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
14. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
15. Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 119/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
16. Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
17. Zarządzenie Nr 125/2022/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć.
18. Zarządzenie Nr 64/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej.

19. Epidyolex – pierwszy lek z czystym kannabidiolem zatwierdzony!
<https://www.aptekaszpitalna.pl/aktualnosci/epidyolex-pierwszy-lek-z-czystym-kannabidiolem-zatwierdzony/2019-07-29/>, data dostępu: 16.05.2022
20. FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy;
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>, data dostępu: 16.05.2022
21. EMA. EU/3/17/1855: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171855>, data dostępu 12.05.22 r.
22. EMA. EU/3/14/1339: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1339-public-summary-opinion-orphan-designation-cannabidiol-treatment-dravet-syndrome_en.pdf, data dostępu 12.05.22 r.
23. EMA. EU/3/17/1959: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171959>, data dostępu 12.05.22 r.
24. Lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologie-lekowych-o-wysokiej-wartosci-klinicznej>
25. Rekomendacja nr 112/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna
26. Termedia. Zalecenia dotyczące stosowania kannabinoidów w terapii padaczki lekoopornej
<https://www.termedia.pl/neurologia/Zalecenia-dotyczace-stosowania-kannabinoidow-w-terapii-padaczki-lekoopornej,46489.html> data dostępu 12.05.22 r.
27. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta – pacjent pediatryczny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.25.2021.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/RPT/103_OT.4211.25.2021%20Epidyolex%20LGS%20BIP.pdf, data dostępu 16.03.2022 r.
28. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/SRP/U_43_251_13092021_s_111_Epidyolex_cannabidiolum_import_doc_zacz_REOPTR.pdf, data dostępu 16.03.2022 r.
29. AOTMiT. Rekomendacja nr 111/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/REK/2021_10_08_BP_Rekomendacja_111-2021_Epidyolex_LGS_import_BIP.pdf, data dostępu 16.03.2022 r.
30. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.27.2021.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/RPT/111_OT.4211.27.2021%20Epidyolex%20padaczka%20BIP.pdf, data dostępu 12.05.22 r.
31. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: padaczka lekooporna.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/SRP/U_43_252_13092021_s_112_Epidyolex_cannabidiolum_import_doc_zacz_REOPTR.pdf, data dostępu 12.05.22 r.
32. AOTMiT. Rekomendacja nr 112/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/REK/2021_10_08_BP_Rekomendacja_112-2021_Epidyolex_padaczka_lekooporna_import_BIP.pdf, data dostępu 12.05.22 r.
33. AOTMiT. Rekomendacja nr 39/2019 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Inovelon (rufinamid) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastaut, zespół Westa, zespół Rasmussena,

- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/026/REK/RP_39_2019_inovelon.pdf, data dostępu 12.05.22 r.
34. Polskie Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci Chorych na Padaczkę. <https://padaczka.pl/padaczka/leczenie-i-rokowania/>
 35. de Kinderen RJ, Wijnen BF, van Breukelen G et al. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: A time trade-off study. *Epilepsy Res.* 2016;125:24-31.
 36. Lagae L, Irwin J, Gibson E and Battersby A. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: a multinational cohort study. *Seizure.* 2019; 65:72-9.
 37. Lo, Siu Hing, et al. Patient and Caregiver Health State Utilities in Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome. *Clinical therapeutics* 43.11 (2021): 1861-1876.
 38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA614: Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. 2019. (Updated: 18 December 2019); <https://www.nice.org.uk/guidance/TA614>
 39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA615: Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. 2019. (Updated: 18 December 2019); <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/>
 40. Statystyka NFZ. Dane za 2020 rok. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=A+-+Choroby+uk%C5%82adu+nerwowego&S.Name=A66+PADACZKA+-+DIAGNOSTYKA+I+LECZENIE&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=CrossSectionalAnalysis&search=true>
 41. Statystyka NFZ. Dane za 2020 rok. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=A+-+Choroby+uk%C5%82adu+nerwowego&S.Name=A67+PADACZKA+-+DIAGNOSTYKA+I+LECZENIE+%3E+3+DNI&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=CrossSectionalAnalysis&search=true#>
 42. GUS. Tablice trwania życia 2020; <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
 43. Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2016 128:43-47.
 44. HAS. Epidyolex (cannabidiol). Dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), en association au clobazam chez les patients pharmacorésistants de 2 ans et plus. Date de validation par la CEESP : 21 avril 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/epidyolex_21042020_avis_efficience.pdf
 45. SMC. SMC2263. cannabidiol 100mg/ml oral solution (Epidyolex[®]). Lennox-Gastaut syndrome. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5366/cannabidiol-epidyolex-lgs-final-august-2020docx-for-website.pdf>
 46. SMC. SMC2262. cannabidiol 100mg/ml oral solution (Epidyolex[®]). Dravet syndrome. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5365/cannabidiol-epidyolex-ds-final-august-2020docx-for-website.pdf>
 47. NCPE. Cannabidiol (Epidyolex[®]) for the treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. Technical Summary. https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/03/Technical-Summary_Cannabidiol-for-LGS-HTA-ID-20005-Final-Report.pdf
 48. NCPE. Cannabidiol (Epidyolex[®]) for the treatment of Dravet Syndrome. Technical Summary. https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/03/Technical-Summary_Cannabidiol-for-DS-HTA-ID-20004-Final-Report.pdf
 49. NICE. Single Technology Appraisal. Cannabidiol for adjuvant treatment of seizures associated with Dravet syndrome [ID1211]. Committee Papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-7017624830>
 50. NICE. Single Technology Appraisal. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome [ID1308]. Committee Papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-7017627422>
 51. Neuberger, E.E., Carlson, J.J. & Veenstra, D.L. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjuvant Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *Pharmacoeconomics* 38, 1237–1245 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00945-z>
 52. Wijnen, B., Armstrong, N., Ramaekers, B. et al. Cannabidiol for Adjuvant Treatment of Seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 38, 1043–1053 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00932-4>

53. Auvin, Stéphane, et al. The impact of seizure frequency on quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior* 123 (2021): 108239.
54. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 roku sporządzone z godnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, marzec 2022.
55. Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A., Perry, M. S., Saneto, R. P., Checketts, D., Dunayevich, E. and Knappertz, V. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2020. 77(5)(613-621.
56. Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C., Privitera, M., Greenwood, S. M., Roberts, C., Checketts, D., VanLandingham, K. E. and Zuberi, S. M. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018. 378(20)(1888-1897.
57. Chemaly N. et al. Tolérance et efficacité du cannabidiol en ouvert (atu) dans une cohorte de patients suivis au centre de référence des épilepsies rares. 2020.
58. Thiele AE, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K, GWPCARE4 Study Group Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3. Epub 2018 Jan 26.
59. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, Roberts C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019 Feb;60(2):294-302. doi: 10.1111/epi.14628.
60. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh-Malawsky Y, Wong M, Zolnowska M, Checketts D, Dunayevich E, Devinsky O. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021 Oct;62(10):2505-2517. doi: 10.1111/epi.17036.
61. Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, Gil-Nagel A, Gunning B, Halford JJ, Mitchell W, Scott Perry M, Thiele EA, Weinstock A, Dunayevich E, Checketts D, Devinsky O. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021 Sep;62(9):2228-2239. doi: 10.1111/epi.17000.
62. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, Checketts D, Roberts C. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019 Mar;60(3):419-428. doi: 10.1111/epi.14670.
63. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Dawkowanie kannabidiolu.....	9
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex [®] (kannabidiol).....	13
Tabela 3. Uzasadnienie ceny produktu leczniczego Epidyolex [®] (kannabidiol).....	14
Tabela 4. Podsumowanie głównych założeń modelu.....	20
Tabela 5. Charakterystyka pacjentów.....	22
Tabela 6. Wyjściowe rozkłady stanów zdrowia - LGS.....	23
Tabela 7. Wyjściowe rozkłady stanów zdrowia – DS.....	23
Tabela 8. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami – źródła danych i założenia.....	23
Tabela 9. Rozkład pacjentów w podstanach związanych z liczbą dni bez napadów.....	24
Tabela 10. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia CBD w modelu (na cykl).....	26
Tabela 11. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu braku adekwatnej odpowiedzi (<i>stopping rule</i>).....	26
Tabela 12. Zdarzenia niepożądane w modelu ekonomicznym.....	27
Tabela 13. Śmiertelność z powodu padaczki.....	28
Tabela 14. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie i za mg produktu leczniczego Epidyolex [®]	29
Tabela 15. Leki przeciwpadaczkowe (AEDs) stosowane u pacjentów z LGS i DS.....	30
Tabela 16. Dawkowanie AEDs u pacjentów z LGS i DS.....	30
Tabela 17. Koszty jednostkowe leków przeciwpadaczkowych.....	30
Tabela 18. Koszty SoC.....	31
Tabela 19. Diagnostyka w programie lekowym.....	32
Tabela 20. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego.....	32
Tabela 21. Koszty jednostkowe innych świadczeń związanych z leczeniem pacjentów z padaczką lekooporną.....	33
Tabela 22. Koszt jednostkowy zdarzenia <i>non-SUDEP</i>	34
Tabela 23. Pozostałe koszty leczenia pacjenta z LGS, DS: podsumowanie (całkowite koszty NFZ/cykl modelu).....	34
Tabela 24. Wagi TTO dla winiet stanów zdrowia w padaczce związanej z LGS i DS (N=200).....	36
Tabela 25. Użyteczności dla pacjentów z LGS.....	37
Tabela 26. Użyteczności dla pacjentów z DS.....	37
Tabela 27. Obniżenia użyteczności związane z opiekunem pacjenta z LGS.....	37
Tabela 28. Obniżenia użyteczności opiekunem pacjenta z DS.....	37
Tabela 29. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	38
Tabela 30. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla pacjentów z LGS.....	40
Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla pacjentów z DS.....	40
Tabela 32. Wyniki analizy użyteczności kosztów.....	41
Tabela 33. Zestawienie wyników analizy wrażliwości oraz analizy progowej.....	42
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – LGS.....	43
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – DS.....	43
Tabela 36. Rozrzut parametrów wejściowych w PSA.....	45
Tabela 37. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – LGS.....	46
Tabela 38. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – DS.....	47

Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i>	53
Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i>	53
Tabela 41. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	55
Tabela 42. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w modelu LGS w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i>	59
Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w modelu DS w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i>	59
Tabela 44. Ryzyka zgonu (populacja ogólna) – dzieci	61
Tabela 45. Ryzyka zgonu (populacja ogólna) – dorośli	61

5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	54
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla stanów zdrowia	60
Rysunek 1. Uogólniony schemat modelu Markowa dla LGS i DS.....	15
Rysunek 2. Stany zdrowia i wyróżnione w ich obrębie kategorie - LGS.....	16
Rysunek 3. Stany zdrowia i wyróżnione w ich obrębie kategorie - DS.....	17
Rysunek 4. Średnie dawki CBD – dane z praktyki klinicznej w Niemczech	51
Wykres 1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych - LGS	46
Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, krzywa akceptowalności - LGS.....	47
Wykres 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych - DS.....	48
Wykres 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, krzywa akceptowalności - DS	48