

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

Institut Arcana  
a CERTARA Company  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
tel./fax +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Kraków, 25 listopada 2022



## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	GW International BV (Holandia)	
WYKONAWCA	Institut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	25 listopada 2022 r.	

### LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metodyka</li><li>• Opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>• Przeszukiwanie baz danych</li><li>• Selekcja badań do analizy</li><li>• Ekstrakcja danych</li><li>• Analiza wyników</li><li>• Opublikowane przeglądy systematyczne</li><li>• Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li><li>• Streszczenie i wnioski</li><li>• Dyskusja i ograniczenia</li><li>• Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Koncepcja analizy</li><li>• Kontrola merytoryczna</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

### EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje w formie badania ankietowego. W badaniu ankietowym uczestniczyło 2 czołowych ekspertów klinicznych w dziedzinie neurologii mających doświadczenie w leczeniu padaczki w Polsce. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych niezany.

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę GW International BV.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY .....	2
SPIS TREŚCI .....	3
Indeks skrótów .....	6
Streszczenie .....	9
<b>1. Metodyka .....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel analizy .....	11
1.2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	11
1.3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	15
<b>2. Analiza efektywności klinicznej kannabidiolu stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu chorych na DS – analiza główna .....</b>	<b>17</b>
2.1. Charakterystyka badania GWPCARE2 .....	17
2.2. Skuteczność kliniczna .....	17
2.3. Bezpieczeństwo .....	18
<b>3. Analiza efektywności klinicznej kannabidiolu stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu pacjentów z Zespołem Lennox-Gastauta – Analiza główna .....</b>	<b>22</b>
3.1. Charakterystyka badania GWPCARE3 .....	22
3.2. Skuteczność kliniczna .....	22
3.3. Bezpieczeństwo .....	24
<b>4. Długoterminowa efektywność kliniczna kannabidiolu .....</b>	<b>26</b>
4.1. Brak różnic w skuteczności ze względu na dawkę w badaniu GWPCARE5 .....	26
4.2. Badanie GWPCARE5 w populacji z zespołem Dravet (DS) .....	27
4.2.1. Długoterminowa skuteczność kliniczna .....	27
4.2.2. Bezpieczeństwo .....	29
4.3. Badanie GWPCARE5 w populacji z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) .....	30
4.3.1. Długoterminowa skuteczność kliniczna .....	30
4.3.2. Bezpieczeństwo .....	32
<b>5. Analiza efektywności praktycznej .....</b>	<b>33</b>
<b>6. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa .....</b>	<b>34</b>
6.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	34
6.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Epidyolex .....	35
6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIpB i WHO-UMC .....	35
6.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badania GWPCARE1A .....	38
<b>7. Opublikowane przeglądy systematyczne .....</b>	<b>41</b>
<b>8. Wnioski końcowe .....</b>	<b>43</b>
<b>9. Mocne strony i ograniczenia .....</b>	<b>45</b>
<b>10. Dyskusja .....</b>	<b>47</b>
10.1. Wyszukiwanie .....	47
10.2. Wybór komparatora .....	48
10.3. Wiarygodność zewnętrzna .....	49
10.4. Wiarygodność wewnętrzna .....	51

10.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	52
<b>11. Załącznik A - Metodyka .....</b>	<b>53</b>
11.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	53
11.2. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	54
11.3. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	55
11.4. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	56
11.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	60
11.6. Ocena jakości danych .....	60
11.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	60
11.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	61
11.7. Analiza ilościowa .....	62
11.7.1. Parametry efektywności klinicznej .....	62
11.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	62
11.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	62
11.8. Metaanaliza statystyczna .....	62
11.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy .....	62
11.8.2. Analiza heterogeniczności .....	63
11.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	63
11.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	64
<b>12. Załącznik B – Strategia wyszukiwania .....</b>	<b>65</b>
12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	65
12.2. Diagram wyszukiwania publikacji.....	68
<b>13. Załącznik C – Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....</b>	<b>69</b>
13.1. Analiza główna .....	69
13.2. Badania dodatkowe (GWPCARE1A, GWPCARE5).....	90
13.3. Badania dotyczące efektywności praktycznej.....	104
<b>14. Załącznik D – Opis przeglądów systematycznych .....</b>	<b>108</b>
<b>15. Załącznik E – Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy .....</b>	<b>146</b>
15.1. Ocena wg <i>Cochrane Collaboration</i> .....	146
15.2. Ocena badań w skali NICE .....	150
15.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2 .....	150
<b>16. Załącznik F – Wykresy przeprowadzonych metaanaliz .....</b>	<b>159</b>
<b>17. Załącznik G – Badania RCT: wyniki stosowania CBD20+CLB w populacji pacjentów z DS.....</b>	<b>161</b>
17.1. Charakterystyka zidentyfikowanych badań wraz z oceną heterogeniczności.....	161
17.2. Skuteczność kliniczna .....	162
17.3. Bezpieczeństwo.....	166
<b>18. Załącznik H – Badania RCT: wyniki stosowania CBD20+CLB w populacji pacjentów z LGS .....</b>	<b>171</b>
18.1. Charakterystyka zidentyfikowanych badań wraz z oceną heterogeniczności.....	171
18.2. Skuteczność kliniczna .....	172
18.3. Bezpieczeństwo.....	176
<b>19. Załącznik I – Badania RCT: dane kliniczne wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej.....</b>	<b>180</b>
<b>20. Załącznik J – Badania RCT: wyniki stosowania CBD+SoC w populacji pacjentów z DS.....</b>	<b>182</b>
20.1. Skuteczność kliniczna .....	182



20.2. Bezpieczeństwo.....	185
<b>21. Załącznik K – Badania RCT: wyniki stosowania CBD+SoC w populacji pacjentów z LGS .....</b>	<b>192</b>
21.1. Skuteczność kliniczna .....	192
21.2. Bezpieczeństwo.....	195
<b>22. Załącznik L – Wyniki analiz post-hoc .....</b>	<b>203</b>
22.1. Wyniki analizy post-hoc Madan Cohen 2021 .....	203
22.1.1. Skuteczność kliniczna .....	203
22.1.2. Bezpieczeństwo .....	205
22.2. Wyniki analizy post-hoc Privitera 2021 .....	208
22.2.1. Skuteczność kliniczna .....	208
22.2.2. Bezpieczeństwo .....	211
<b>23. Załącznik M – Długoterminowa efektywność kliniczna kannabidiolu .....</b>	<b>215</b>
23.1. Skuteczność: populacja DS ogółem (CBD+SoC) .....	215
23.2. Bezpieczeństwo: populacja DS ogółem (CBDs20 + SoC) .....	220
23.3. Skuteczność: populacja LGS ogółem .....	222
23.4. Bezpieczeństwo: populacja LGS ogółem .....	228
<b>24. Załącznik N – Dodatkowa analiza efektywności praktycznej .....</b>	<b>232</b>
<b>25. Piśmiennictwo .....</b>	<b>233</b>
25.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja .....	233
25.2. Przeglądy systematyczne .....	234
25.3. Analiza główna .....	235
25.4. Długoterminowa ocena efektywności klinicznej CBD .....	236
25.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa .....	237
25.6. Efektywność praktyczna .....	237
25.7. Badania wyłączone z analizy .....	237
<b>Spis tabel .....</b>	<b>247</b>
<b>Spis wykresów .....</b>	<b>250</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

IA	Klasyfikacja doniesień naukowych: metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
IB	Klasyfikacja doniesień naukowych: systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
ADR	Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> )
AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i> )
AEDs	Leki przeciwpadaczkowe (ang. <i>antiepileptic drugs</i> )
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
ASM	Leki przeciwpadaczkowe (ang. <i>anti-seizure medications</i> )
AIAT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i> )
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
bd	Brak danych
CBD	Kannabidiol (ang. <i>cannabidiol</i> )
CBD+CLB	Terapia wspomagająca kannabidiolem podawanym w skojarzeniu z klobazamem (wraz z możliwością stosowania innych leków przeciwpadaczkowych)
CBD+SoC	Terapia wspomagająca kannabidiolem w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym przy zastosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych
CBD10	Kannabidiol stosowany w dawce 10 mg/kg mc. /dobę (dawka podstawowa, najczęściej stosowana w praktyce klinicznej)
CBD20	Kannabidiol stosowany w dawce 20 mg/kg mc. /dobę (maksymalna dopuszczalna dawka, nie stosowana powszechnie w praktyce klinicznej)
CLB	Klobazam (ang. <i>clobazam</i> )
CGIC	<i>Caregiver Global Impression of Change</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DILI	Polekowe uszkodzenie wątroby (ang. <i>drug-induced liver injury</i> )
DS	Zespół Dravet (ang. <i>Dravet syndrome</i> )
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	Sprawozdania EMA (ang. <i>European public assessment reports</i> )
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
GGN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i> )
GRADE	Ocena w skali GRADE (ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ) – ocena pewności dowodów i siły zaleceń w opiece zdrowotnej
HRQL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
IVRS/IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych lub drogą elektroniczną (ang. <i>Interactive voice/web response system</i> )

$I^2$	Test heterogeniczności
IS	Wynik istotny statystycznie
ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogram
mg	Miligramy (ang. milligrams)
ml	Mililitry (ang. millilitres)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference; difference in means)
MCSF	Miesięczna częstotliwość napadów drgawkowych (ang. monthly convulsive seizure frequency)
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
nd	Nie dotyczy
NS	Wynik nieistotny statystycznie
nRCT	Niekontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. non-randomized controlled trial)
NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. number needed to harm)
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. number needed to treat)
LGS	Zespół Lennox-Gastauta (ang. Lennox-Gastaut syndrome)
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
PICOS	Populacja (ang. population), interwencja (ang. intervention), komparator (ang. comparator), wyniki zdrowotne (ang. outcomes), typ badania (ang. study)
P/CGIC	Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Patient/Carer Global Impression of Change)
PL	Placebo
PRO	Efekty zdrowotne zorientowane na pacjenta (ang. Patient-reported outcome)
QoL	Jakość życia (ang. Quality of Life)
r.	rok
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
r.ż.	Rok/roku życia
RWE	Badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world evidence)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. serious adverse event/events)
S/CGIC	Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Subject/Carer Global Impression of Change)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SoC	Standardowego postępowania terapeutycznego (ang. standard of care)
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (ang. System Organ Class)
SUDEP	Nagły, niespodziewany zgon osoby chorej na epilepsję (ang. Sudden unexpected death in epilepsy)
TEAE/TEAEs	Zdarzenie/a niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment emergent adverse event/events)

TEN	Toksyczna nekroliza naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> )
THC	Tetrahydrokannabinol (ang. <i>9-tetrahydrocannabinol</i> )
TSC	Zespół stwardnienia guzowatego (ang. <i>Tuberous sclerosis complex</i> )
tyg.	Tygodnie
URPLWMiPB	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ww.	wyżej wymienione
vs	versus
WHO-UMC	WHO Uppsala Monitoring Centre

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny; 100 ml; CBD) stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem (CLB) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS, ang. *Lennox-Gastaut syndrome*) lub z zespołem Dravet (DS, ang. *Dravet's syndrome*) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, w porównaniu do standardowego postępowania terapeutycznego (SoC, ang. *standard of care*).

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Epidyolex i rozpatrywana w analizie spełnia kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego: „Leczenie kannabidiolem napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet u pacjentów w wieku od 2 lat (ICD-10: G40.4)” [13].

Produkt leczniczy Epidyolex wskazany w leczeniu LGS i DS znajduje się na liście technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej [14] i może być refundowany w Polsce w ramach importu docelowego.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

### Problem zdrowotny

LGS oraz DS są chorobami rzadkimi, znacząco obniżającymi zarówno jakość życia, jak skracającymi oczekiwaną długość życia. Napady padaczkowe wpływają negatywnie na rozwój chorego, opóźniając lub zatrzymując rozwój psycho-motoryczny, a nawet mogą doprowadzić do śmierci. Dlatego kluczowa jest jak największa i najwcześniejsza redukcja ilości napadów. Z drugiej strony DS i LG charakteryzują się napadami padaczkowymi, przy których stosowanie aktualnie dostępnych leków nie przynosi efektów (jest to tak zwana padaczka lekooporna).

Szacuje się, że padaczka lekooporna występuje u około 90% chorych na LGS oraz 83% chorych na DS. W przypadku tych pacjentów leczenie nie prowadzi do zakładanych rezultatów. Lekooporność jest zatem problemem powszechnym w DS i LGS. Istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba dostępu do dobrze tolerowanej terapii, która zapewni odpowiednio wczesną i skuteczną kontrolę napadów oraz poprawę ogólnego stanu pacjentów z DS i LGS, bez istotnego wzrostu zdarzeń niepożądanych.

Epidyolex to pierwszy lek na bazie kannabidiolu, który ogranicza ryzyko napadów padaczkowych i pacjentów z padaczką lekooporną. Epidyolex stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę dostępności do leków o nowych mechanizmach działania, mogących rozwiązać problem lekooporności.

### Metodyka

Analizę efektywności klinicznej analizowanej technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Jakość badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

### Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

Odnaleziono 907 rekordów. Na etapie selekcji abstraktów wyłączono 754 rekordy (duplikaty: 232; wyłączenia na podstawie wstępnej oceny tytułów i streszczeń: 522). Analizie pełnych tekstów poddano 153 rekordy, z czego wyłączono 137 rekordy. Ostatecznie do analizy głównej włączono 16 publikacji / źródeł danych.

Zidentyfikowano wyniki 2 badań (GWPCARE1B, GWPCARE2) obejmujących chorych na DS, 2 badań (GWPCARE3, GWPCARE4) obejmujących chorych na LGS. Były to zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badania III fazy (RCT, ang. *randomized controlled trials*).

Wyniki otwartej fazy przedłużonej (OLE, ang. *open-label extension*) do tych badań opublikowano jako wyniki odrębnego badania (GWPCARE3).



Odnaleziono 17 przeglądów systematycznych analizujących skuteczność lub bezpieczeństwo CBD, z czego 3 przedstawiały wyniki dla pacjentów stosujących CBD w skojarzeniu z CLB.

## Wyniki

W badaniach RCT kannabidiol wykazał klinicznie i statystycznie istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych oraz zwiększał szanse pacjentów na osiągnięcie braku napadów padaczkowych i liczby dodatkowych dni bez napadów padaczkowych.

W ocenie jakości życia kannabidiol istotnie statystycznie zwiększał prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany.

Kannabidiol posiada spójny oraz dobrze zdefiniowany profil bezpieczeństwa, jest dobrze tolerowany oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, co wykazano w pięciu randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, dotyczących populacji pacjentów z ciężkimi napadami padaczkowymi związanymi z DS, LGS oraz TSC. W badaniach GWPCARE1B, GWPCARE2, GWPCARE3 oraz GWPCARE4 większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia, miała charakter przemijający oraz ustąpiła do końca badania.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa dawekowań wykazała, że kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę cechuje się podobną skutecznością oraz nieznacznie lepszym profilem bezpieczeństwa niż dawka 20 mg/kg mc./dobę. Powyższe uzasadnia, że dawka 10 mg/kg mc./dobę stanowi optymalny wybór w ramach praktyki klinicznej.

## Wnioski

Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) stanowi nową opcję leczenia napadów padaczkowych dla pacjentów z DS i LGS, o innym mechanizmie działania niż aktualnie dostępne leki przeciwpadaczkowe. Zaletą kannabidiolu jest jego stosowanie u chorych, u których występują niekontrolowane napady padaczkowe pomimo stosowania co najmniej dwóch leków przeciwpadaczkowych. Jest to zgodne z definicją padaczki lekoopornej (gdy pacjent jest oporny na leczenie) według Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz stowarzyszeń międzynarodowych.

Kannabidiol jest dobrze tolerowaną terapią o udowodnionej, długoterminowej skuteczności klinicznej u pacjentów z DS i LGS z napadami padaczkowymi opornymi na leczenie. Kannabidiol zmniejszając częstość napadów padaczkowych daje pacjentom możliwość życia bez napadów i osiągnięcia dodatkowego czasu wolnego od napadów padaczkowych, ogranicza pogorszenie stanu neurologicznego oraz wpływa na poprawę wyników rozwojowych.

## 1. METODYKA

### 1.1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej 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, ang. *Lennox-Gastaut syndrome*) lub z zespołem Dravet (DS, ang. *Dravet's syndrome*) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, w porównaniu do standardowego postępowania terapeutycznego (SoC, ang. *standard of care*).

W Polsce produkt leczniczy Epidyolex wskazany w leczeniu LGS i DS znajduje się na liście technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej [14]. Obecnie produkt leczniczy Epidyolex nie znajduje się na wykazie leków refundowanych, a jego ewentualna refundacja może mieć miejsce w ramach importu docelowego [20].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GW International BV*.

### 1.2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS (Tabela 1). Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w Załączniku (rozdział 11).

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet. Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [13].	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
<b>Interwencja</b>	Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol, CBD) dostępny w postaci roztworu doustnego (100 mg/ml, opakowanie 100 ml) stosowany jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem wraz z możliwością stosowania innych leków przeciwpadaczkowych. Schemat dawkowania zgodny z ChPL [12]. <b>Dawkowanie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podstawowe (średnie u chrych na DS i LGS, odpowiadające praktyce klinicznej), przedstawione w analizie głównej: 10 mg/kg mc./dobę.</li> <li>• dodatkowe (maksymalne dopuszczalne przez ChPL), przedstawione w analizie dodatkowej: 20 mg/kg mc./dobę.</li> </ul> (szczegółową dyskusję dotyczącą dawkowania przedstawiono pod niniejszą tabelką)	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
<b>Komparator</b>	Komparator: Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC), czyli różne skojarzenia leków przeciwpadaczkowych, dobrane indywidualnie do typu zespołu padaczkowego, towarzyszących objawów i stanu klinicznego pacjenta.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty końcowe związane z kontrolą napadów padaczkowych:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmiana liczby napadów padaczkowych z upadkiem (LGS)/drgawkowych (DS) względem wartości wyjściowych;</li> <li>○ zmiana częstotliwości napadów ogółem względem wartości wyjściowych;</li> </ul> </li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja częstości napadów o ustaloną wartość graniczną (np. z redukcją częstości napadów o 30% w stosunku do wartości wyjściowych);</li> <li>○ liczba dni bez napadu padaczkowego (ang. seizure-free days);</li> <li>○ ocena badacza, opiekuna lub chorego w zakresie wpływu terapii na przebieg choroby;</li> <li>○ inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z oceną kontroli napadów padaczkowych.</li> <li>• Ocena jakości życia (zarówno chorego jak i również jego opiekunów).</li> <li>• Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia/działania niepożądane;</li> <li>○ przerwanie terapii w związku z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa;</li> <li>○ wystąpienie poważnych/ciężkich/umiarkowanych/łagodnych zdarzeń niepożądanych;</li> <li>○ zgony;</li> <li>○ inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>Typ badań</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza główna: zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT, ang. <i>randomized controlled trials</i>).</li> <li>• Dodatkowe dane:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Długoterminowa efektywność kliniczna na podstawie fazy przedłużonej włączonych do analizy głównej badań RCT: dopuszczono możliwość włączenia badań dostępnych w postaci abstraktów/posterów oraz innych doniesień konferencyjnych, jeżeli przedstawisz dodatkowe dane np. dla dłuższego okresu czasu, niż publikacja pełnotekstowa.</li> <li>○ Efektywność praktyczna terapii wspomagającej kannabidiolem: dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (badania z okresem obserwacji wynoszącym powyżej 12 miesięcy oraz obejmujące minimum 30 pacjentów; wyniki prezentowane dla populacji LGS i/lub DS).</li> <li>○ Poszerzona ocena bezpieczeństwa: ChPL Epidyolex; dokumenty URPL, EMA, FDA; dane pochodzące z dodatkowych badań (randomizowanych i/lub nierandomizowanych) zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania terapii wspomagającej kannabidiolem.</li> <li>○ W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną włączone opublikowane przeglądy systematyczne; opublikowane od 2018 roku.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia</p>
<p><b>Status publikacji</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);</li> <li>• Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej<sup>^</sup></li> </ul>	<p>Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia</p>

<sup>^</sup>Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

### Dawkowanie kannabidiolu

Ocenianą interwencję stanowi kannabidiol jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem. Zgodnie z ChPL w przypadku populacji LGS i DS zalecana dawka początkowa kannabidiolu wynosi 2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) przez jeden tydzień. Po pierwszym tygodniu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę). Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dodatkowo zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę). Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 20 mg/kg mc./dobę, należy podejmować po indywidualnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania.

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



W związku z powyższym w analizie klinicznej przedstawiono wyniki dotyczące dawki odpowiadającej praktyce klinicznej (10 mg/kg mc./dobę). Dodatkowo, w zależności od dostępnych danych, zaprezentowano wyniki uwzględniające inne schematy dawkowania dopuszczalne przez charakterystykę produktu leczniczego, aby przedstawić dowody na skuteczność i bezpieczeństwo również w szerszym kontekście. W ocenie długoterminowej efektywności klinicznej kannabidiolu przedstawiono wyniki bez rozróżnienia na dawkę, co wynikało z wykazanej różnicy w skuteczności pomiędzy dawkami.

Oznaczenie skrótów dotyczących dawkowania CBD, użytych w analizie:

- Wnioskowane wskazanie; dawkowanie podstawowe, dawka najczęściej stosowana w praktyce klinicznej: CBD10+CLB – pacjenci stosujący kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc. /dobę natomiast w ramach SoC stosujący klobazam wraz z możliwością stosowania innych leków przeciwpadaczkowych.
- Dodatkowy schemat dawkowania: CBD20+CLB – pacjenci stosujący kannabidiol w dawce 20 mg/kg mc. /dobę natomiast w ramach SoC stosujący klobazam wraz z możliwością stosowania innych leków przeciwpadaczkowych.
- Dodatkowy schemat dawkowania: CBD+CLB: pacjenci stosujący kannabidiol w dawce dopuszczonej przez ChPL (≤20 mg/kg mc. /dobę), natomiast w ramach SoC stosujący klobazam wraz z możliwością stosowania innych leków przeciwpadaczkowych.
- Wskazanie do stosowania szersze niż wnioskowane; dodatkowy schemat dawkowania: CBD+SoC: pacjenci stosujący kannabidiol w dawce dopuszczonej przez ChPL (≤20 mg/kg mc. /dobę) w skojarzeniu z kombinacją różnych leków przeciwpadaczkowych.



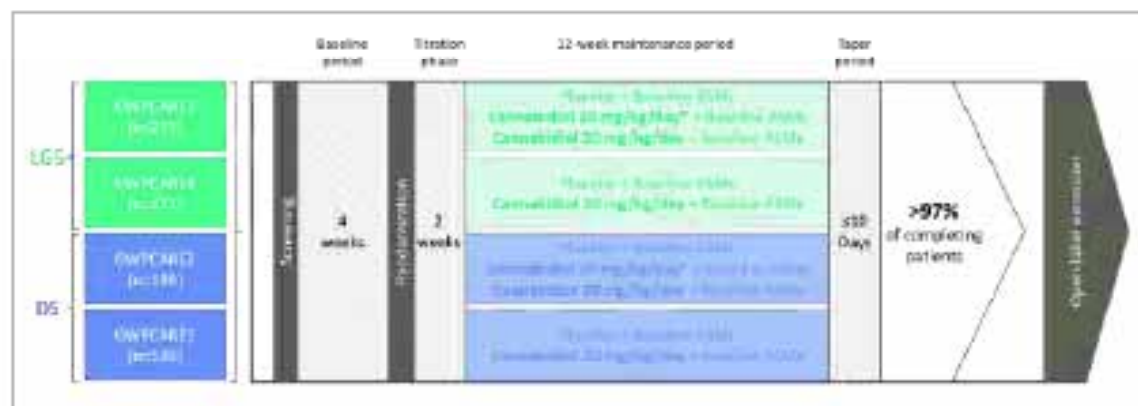
### 1.3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną rozpatrywanych interwencji, tj. kannabidiolu stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem (CBD+CLB) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS lub z DS, w porównaniu do standardowego postępowania terapeutycznego (SoC).

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 907 rekordów. Na etapie selekcji abstraktów wyłączono 754 rekordy (duplikaty: 232; wyłączenia na podstawie wstępnej oceny tytułów i streszczeń: 522). Analizie pełnych tekstów poddano 153 rekordy, z czego wyłączono 137 rekordy. Ostatecznie do analizy głównej włączono 16 publikacji / źródeł danych (zobacz rozdział 12).

Odnaleziono 4 badania kliniczne. Dwa badania GWPCARE1B oraz GWPCARE2 objęły chorych na DS. Dwa badania GWPCARE3 oraz GWPCARE4 objęły chorych na LGS. Wszystkie 4 badania były badaniami III fazy i obejmowały 14-tygodniowy okres leczenia, obejmując 2 tygodnie zwiększania dawki, a następnie 12 tygodni leczenia podtrzymującego. W próbach klinicznych GWPCARE1B oraz GWPCARE4 pacjenci otrzymywali w postaci doustnej kannabidiol w dawce wynoszącej 20 mg/kg/dzień. Natomiast w badaniu GWPCARE2 oraz GWPCARE3 analizowano kannabidiol w dwóch dawkach wynoszących 10 mg/kg/dzień oraz 20 mg/kg/dzień. Wszyscy pacjenci otrzymywali również dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (SoC). We włączonych badaniach podawano zatem produkt leczniczy Epidyolex w schemacie zgodnym z zarejestrowanym (Wykres 2).

Wykres 2. Schematy kluczowych badań klinicznych dla kannabidiolu stosowanego u pacjentów z DS i LGS



Skróty: AMeS: leki przeciwpadaczkowe (ang. antiepileptic medications).

Wyjaśnienie: Na wykresie GWPCARE1 dotyczy badania GWPCARE1B.

W analizie głównej przedstawiono wyniki badań GWPCARE2 (chorzy na DS) oraz GWPCARE3 (chorzy na LGS) dla dawki podstawowej 10 mg/kg m.c./dobę (CBD10), jako dawki odpowiadającej praktyce klinicznej (szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 1.2). Wyniki badań GWPCARE2 (DS) oraz GWPCARE3 (LGS) dla dawki 20 mg/kg m.c./dobę (CBD20) – tj. dawki maksymalnej dopuszczonej do stosowania, lecz nie stosowanej powszechnie w praktyce klinicznej – przedstawiono w analizie dodatkowej (w załączniku).

W analizie dodatkowej przedstawiono również wyniki badań GWPCARE1 (DS) oraz GWPCARE4 (LGS), przeprowadzonych w schemacie dawkowania 20 mg/kg m.c./dobę (CBD20).

Dodatkowo w tym miejscu należy doprecyzować informacje o badaniu GWPCARE1. Na badanie GWPCARE1 składają się badania GWPCARE1A (GWPCARE1 part A) oraz GWPCARE1B (GWPCARE1 part B). GWPCARE1A było randomizowanym badaniem oceniającym bezpieczeństwo i farmakokinetykę CBD (w różnych dawkach 5, 10 albo 20 mg/kg m.c./dobę; vs placebo) u 34 dzieci z DS [76, 77]. GWPCARE1B było randomizowanym badaniem klinicznym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo CBD w dawce 20 mg/kg m.c./dobę w porównaniu

z placebo u 120 dzieci z DS [43, 44, 45]. Wyniki obu badań (GWPCARE1A oraz GWPCARE1B) przedstawiono w analizie dodatkowej.

Zidentyfikowano dane dotyczące długoterminowej efektywności klinicznej w oparciu o wyniki badania GWPCARE5 typu *extension*. Badanie GWPCARE5 było prowadzone w schemacie otwartym u pacjentów z DS, którzy ukończyli leczenie w badaniach GWPCARE1A, GWPCARE1B lub GWPCARE2 oraz z LGS, którzy ukończyli leczenie w badaniach III fazy GWPCARE3 lub GWPCARE4.

W badaniach analizowano populację pacjentów z DS stosujących CBD+SoC, gdzie w ramach standardowego postępowania terapeutycznego CLB stosowała ogółem ponad połowa pacjentów. W niniejszej analizie populację docelową stanowią pacjenci stosujący kannabidiol w połączeniu z klobazamem (CBD+CLB), a zatem w analizie głównej przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z ramienia CBD+SoC stosujących CLB w ramach SoC. Wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach w całej włączonej populacji przedstawiono w analizie dodatkowej.

Tabela 2 przedstawia zestawienie badań klinicznych uwzględnionych w poszczególnych częściach analizy, z wyszczególnieniem schematów dawkowania, rodzajów badań oraz publikacji.

Tabela 2. Zestawienie badań klinicznych uwzględnionych w poszczególnych częściach analizy

Cześć analizy	Analiza główna		Analizy dodatkowe	
	DS	LGS	DS	LGS
Analiza efektywności klinicznej	CBD10+CLB vs PL+CLB RCT: GWPCARE2 Gunning 2021 [55], Miller 2020 [46]	CBD10+CLB vs PL+CLB RCT: GWPCARE3 Gunning 2021 [55], Thiele 2017 [56], Devinsky 2018 [49, 50]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CBD20+CLB vs PL+CLB</li> <li>• CBD10+SoC vs PL+SoC</li> <li>• CBD20+SoC vs PL+SoC</li> </ul> RCT: GWPCARE1B, GWPCARE2 Gunning 2021 [55], Miller 2020 [46, 47], EMA [53], <i>ClinicalTrials</i> [44, 47], Devinsky 2017 [43, 44]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CBD20+CLB vs PL+CLB</li> <li>• CBD10+SoC vs PL+SoC</li> <li>• CBD20+SoC vs PL+SoC</li> </ul> RCT: GWPCARE3, GWPCARE4 Gunning 2021 [55], Thiele 2018 [52], EMA [53], Devinsky 2018 [49, 50], <i>ClinicalTrials</i> [51, 53]
Analiza post-hoc	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CBD10+SoC vs PL+SoC</li> <li>• CBD20+SoC vs PL+SoC</li> <li>• CBD+SoC vs PL+SoC</li> </ul> RCT: GWPCARE1B, GWPCARE2, Madan Cohen 2021 [57]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CBD10+SoC vs PL+SoC</li> <li>• CBD20+SoC vs PL+SoC</li> <li>• CBD+SoC vs PL+SoC</li> </ul> RCT: GWPCARE3, GWPCARE4, Privitera 2021 [58]
Długoterminowa efektywność kliniczna	CBD+CBL (uwzględniono CBD w oparciu o stwierdzenie braku różnic w skuteczności pomiędzy dawkami kannabidiolu) Badanie <i>extension</i> typu <i>open-label</i> GWPCARE3 Dane data on file [64]		CBD+SoC Badanie <i>extension</i> typu <i>open-label</i> : GWPCARE3 Devinsky 2018 [59], Schaffer 2021 [60]	CBD+SoC Badanie <i>extension</i> typu <i>open-label</i> : GWPCARE3 Thiele 2019 [61], Patel 2021 [62], Thiele 2017b [63]
Analiza efektywności praktycznej	-	-	CBD+SoC Badanie rozszerzonego dostępu (ang. <i>expanded access program</i> ): Loux 2019 [78]	
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	EMA [66], FDA [67], URPLWMIpB [68], WHO Uppsala Monitoring Centre [69], MHRA [70], ChPL Epidyolex [72]; GWPCARE1A (Devinsky 2018b [76, 77])		Nie dotyczy	Nie dotyczy

## 2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KANNABIDIOLU STOSOWANEGO JAKO LEK WSPOMAGAJĄCY W SKOJARZENIU Z KLOBAZAMEM W LECZENIU CHORYCH NA DS – ANALIZA GŁÓWNA

### 2.1. Charakterystyka badania GWPCARE2

W niniejszym rozdziale przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabidiolu w dawce wynoszącej 10 mg/kg mc./dobę (CBD10+CLB) pochodzące z badania GWPCARE2.

Badanie GWPCARE2 to wieloośrodkowe randomizowane badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), prowadzone w schemacie grup równoległych. Badanie zostało zaprojektowane w metodyce *superiority*.

Do badania GWPCARE2 włączano pacjentów w wieku od 2 do 18 lat chorych na DS, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszych leków przeciwpadaczkowych oraz, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 4 napadów drgawkowych w analizowanym okresie początkowym. Średnia wieku była podobna pomiędzy analizowanymi grupami i wynosiła 9 lat. Odsetki pacjentów płci męskiej oraz żeńskiej były zbliżone.

Mediana liczby stosowanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych wynosiła 3. Najczęściej stosowanymi lekami były: klobazam, walproinian, styrypentol, lewetyracetam oraz topiramet.

Okres leczenia we włączonym badaniu wynosił 14 tygodni i obejmował 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki oraz 12-tygodniowy okres stosowania kannabidiolu w stabilnej dawce tzw. okres podtrzymujący (*ang. maintenance period*). Okres leczenia w badaniu GWPCARE2 był poprzedzony 4-tygodniowym okresem przesiewowym (*skrining*) przed randomizacją.

Wyniki GWPCARE2 pochodzą z publikacji Gunning 2021 [55] oraz Miller 2020 [46].

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania GWPCARE2 oraz metodykę badania przedstawiono szczegółowo w Załączniku (rozdział 13.1).

### 2.2. Skuteczność kliniczna

W randomizowanym badaniu klinicznym analizowano kluczowe istotne klinicznie punkty końcowe. Wykazano, że CBD10+CLB jest terapią skuteczną u chorych na DS, zarówno w ocenie pierwszorzędowych jak i drugorzędowych punktów końcowych (

Tabela 3):

- Pierwszorzędowy punkt końcowy:
  - Procentowa redukcja napadów drgawkowych wyniosła 60,9% vs 37,6% dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Efekt leczenia wyniósł 0,63 na korzyść CBD+CLB. Różnica jest znamienna statystycznie na korzyść CBD ( $p=0,0042$ ).
- Drugorzędowe punkty końcowe:
  - Procentowa redukcja napadów ogółem wyniosła 66% vs 41% dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Różnica jest znamienna statystycznie na korzyść CBD ( $p=0,0003$ ).
  - Liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni wyniosła 5,3 dnia vs 2,6 dnia dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Różnica jest znamienna statystycznie na korzyść CBD ( $p=0,0015$ ).



- Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o  $\geq 75\%$  stwierdzono u 36% vs 10% pacjentów dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Różnica jest istotna statystycznie na korzyść CBD.
- Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o  $\geq 50\%$  stwierdzono u 55,6% vs 36,6% pacjentów dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Różnica jest na korzyść CBD.
- Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna stwierdzono u 73% vs 42% pacjentów dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Różnica jest istotna statystycznie na korzyść CBD.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna CBD10+CLB vs PL+CLB w DS (GWPCARE2)

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość <sup>a</sup>	Różnica lub procentowa redukcja w porównaniu z PL+CLB (95% CI) <sup>*,**</sup> , wartość p <sup>§</sup>	Efekt leczenia (95% CI) <sup>§*</sup>	
Procentowa redukcja napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych (pierwszorządowy punkt końcowy)	CBD10+CLB	45	60,9%	37,4% (13,9%; 54,5%); p=0,0042	0,63 [0,46; 0,86]; p=0,0042	
	PL+CLB	41	37,6%			
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych <sup>0</sup>	CBD10+CLB	45	66%	p=0,0003**	-	
	PL+CLB	41	41%			
Liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych <sup>0</sup>	CBD10+CLB	45	3,3 dni	p=0,0015**	-	
	PL+CLB	41	2,6 dni			
Punkt końcowy	Interwencja	N	n <sup>^</sup> (%)	OR (95% CI) <sup>^</sup>	NNT (95% CI) <sup>^</sup>	Wartość p <sup>^</sup>
Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o $\geq 75\%$ <sup>0</sup>	CBD10+CLB	45	16 (36)	5,10 (1,54; 16,92)	4 (3; 13)	0,008
	PL+CLB	41	4 (10)			
Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o $\geq 50\%$ <sup>0</sup>	CBD10+CLB	45	25 (55,6)	2,17 (0,91; 5,15)	-	0,080
	PL+CLB	41	15 (36,6)			
Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna <sup>0</sup>	CBD10+CLB	45	33 (73)	3,88 (1,57; 9,62)	4 (3; 10)	0,003
	PL+CLB	41	17 (42)			

Analiza skuteczności została opracowana w oparciu o dane z publikacji Gunning 2021 [55]. Okres obserwacji: 14 tygodni.

<sup>a</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych. <sup>\*</sup>Przedstawione przez autorów publikacji; <sup>^</sup>Dane z badania GWPCARE2 oraz dla podgrupy przyjmującej klobazam przedstawiono jako procentową redukcję względem wartości wyjściowych oszacowaną na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji; <sup>\*\*</sup>Dane z badania GWPCARE2 and dla podgrupy przyjmującej klobazam szacowano na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji; <sup>§</sup>Nominalna wartość p; <sup>0</sup>Metoda dwumianowej negatywnej analizy regresji. <sup>0</sup> Drugorzędowe punkty końcowe.

### 2.3. Bezpieczeństwo

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie pacjentów z DS przy zastosowaniu CBD10+CLB jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uznany jest za akceptowalny:

- Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny i umiarkowany stopień nasilenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie CBD10+CLB wynosiła 88%. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była stosunkowo niska i wynosiła 22%.

- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania CBD10+CLB należały: senność (34%), gorączka (22%), zmniejszenie apetytu (18%), biegunka (14%) oraz zapalenie płuc (12%).
- W grupie CBD10+CLB nie odnotowano wystąpienia przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.
- Nie wystąpiły przypadki zgonu.
- Występowanie zwiększonego poziomu AspAT odnotowano u 3 pacjentów (6%) stosujących CBD10+CLB, natomiast występowanie podwyższonego poziomu AlAT odnotowano u 2 pacjentów (4%).
- Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wykazała brak różnic statystycznie istotnych dla porównania CBD10+CLB vs PL+CLB.

Kannabidiol posiada dobrze zdefiniowany profil bezpieczeństwa, jest dobrze tolerowany oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi. Analogiczne wnioski wskazywane m.in. w rekomendacjach NICE dla DS [22].

Profil bezpieczeństwa CBD10+CLB w porównaniu z PL+CLB oceniano w oparciu o wyniki zidentyfikowane w publikacjach *Gunning 2021* oraz *Miller 2020* (GWPCARE2).

W przypadku oceny bezpieczeństwa w publikacji *Gunning 2021* były dostępne dane w postaci analizy zbiorczej. Odstąpiono zatem od przeprowadzenia analizy statystycznej dla porównania CBD10+CLB vs PL+CLB, ponieważ dane dla grupy placebo były dostępne w postaci danych *spoolowanych* pochodzących z następujących trzech badań GWPCARE1B, GWPCARE2 oraz GWPCARE1A (zbiorcze dane dotyczące oceny bezpieczeństwa uwzględniają dodatkowo 24 pacjentów z badania GWPCARE1). Analizę statystyczną przeprowadzono dla danych z zakresu bezpieczeństwa pochodzących z publikacji *Miller 2020*.

Tabela 4 przedstawia szczegółowe wyniki bezpieczeństwa stosowania CBD10+CLB w porównaniu z PL+CLB w populacji DS.

Tabela 4. Bezpieczeństwo CBD10+CLB vs PL+CLB w populacji pacjentów z DS (GWPCARE2)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)
AEs <sup>a</sup>	CBD10+CLB	50	44 (88)
	PL+CLB	84	73 (87)
AEs prowadzące do przerwania leczenia <sup>b</sup>	CBD10+CLB	50	0
	PL+CLB	84	1 (1)
Ciężkie AEs <sup>a</sup>	CBD10+CLB	50	11 (22)
	PL+CLB	84	9 (11)
Zgony <sup>a</sup>	CBD10+CLB	50	0
	PL+CLB	84	0
AEs występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup			
Senność <sup>a</sup>	CBD10+CLB	50	17 (34)
	PL+CLB	84	13 (16)
Zmniejszenie apetytu <sup>a</sup>	CBD10+CLB	50	9 (18)
	PL+CLB	84	8 (10)
Biegunka <sup>a</sup>	CBD10+CLB	50	7 (14)
	PL+CLB	84	9 (11)
Gorączka <sup>a</sup>	CBD10+CLB	50	11 (22)
	PL+CLB	84	13 (16)
Zapalenie nosogardzieli <sup>a</sup>	CBD10+CLB	50	5 (10)
	PL+CLB	84	5 (6)



Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)			
Wymioty <sup>Q</sup>	CBD10+ CLB	50	3 (6)			
	PL+CLB	84	5 (6)			
Zmęczenie <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	4 (8)			
	PL+CLB	84	7 (8)			
Konwulsje <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	5 (10)			
	PL+CLB	84	7 (8)			
Infekcje górnych dróg oddechowych <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	3 (6)			
	PL+CLB	84	4 (5)			
Letarg <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	1 (2)			
	PL+CLB	84	5 (6)			
Zaparcia <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	1 (2)			
	PL+CLB	84	3 (4)			
Zwiększenie aktywności AspAT <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	3 (6)			
	PL+CLB	84	0			
Zapalenie płuc <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	6 (12)			
	PL+CLB	84	0			
Wysypka <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	3 (6)			
	PL+CLB	84	0			
Sedacja <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	1 (2)			
	PL+CLB	84	0			
<b>Inne AEs</b>						
Drażliwość <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	4 (8)			
	PL+CLB	84	2 (2)			
Zwiększenie aktywności AIAT <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	2 (4)			
	PL+CLB	84	0			
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	0			
	PL+CLB	84	2 (2)			
Agresja <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	1 (2)			
	PL+CLB	84	1 (1)			
Zmniejszenie masy ciała <sup>Q</sup>	CBD10+CLB	50	0			
	PL+CLB	84	1 (1)			
Nieprawidłowa czynność wątroby <sup>Q</sup>	CBD10 + CLB	50	0			
	PL+CLB	84	1 (1)			
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania</b>						
Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>*</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>*</sup>	Wartość p <sup>*</sup>
Senność, zmęczenie, letarg lub sedacja <sup>M</sup>	CBD10+CLB	44	19 (43,2)	1,84 (0,73; 4,51)	-	0,185
	PL+CLB	41	12 (29,3)	nd	nd	nd
Wysypka <sup>**</sup> lub uogólniona wysypka plamisto-grudkowa <sup>M</sup>	CBD10+CLB	44	6 (13,6)	6,32 (0,73; 54,94)	-	0,095
	PL+CLB	41	1 (2,4)	nd	nd	nd
Zapalenie płuc <sup>M</sup>	CBD10+CLB	44	6 (13,6)	6,32 (0,73; 54,94)	-	0,095
	PL+CLB	41	1 (2,4)	nd	nd	nd
Agresja lub drażliwość <sup>M</sup>	CBD10+CLB	44	3 (6,8)	1,43 (0,23; 9,00)	-	0,705
	PL+CLB	41	2 (4,9)	nd	nd	nd

Tabela przedstawia wyniki dla 14-tygodniowego okresu obserwacji. <sup>®</sup> GWPCARE2: Gunning 2021 [55]; <sup>™</sup> GWPCARE2: Miller 2020 [46].  
\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\*Zdefiniowany jako dowolny preferowany termin MedDRA zawierający słowo wysypka;  
^Zdefiniowany jako dowolny preferowany termin MedDRA zawierający słowo zapalenie płuc.

### 3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KANNABIDIOLU STOSOWANEGO JAKO LEK WSPOMAGAJĄCY W SKOJARZENIU Z KLOBAZAMEM W LECZENIU PACJENTÓW Z ZESPOŁEM LENNOXA-GASTAUTA – ANALIZA GŁÓWNA

#### 3.1. Charakterystyka badania GWPCARE3

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane dla kannabidiolu w dawce wynoszącej 10 mg/kg mc./dobę (CBD10) pochodzące z badania GWPCARE3.

Badanie GWPCARE3 to wieloośrodkowe randomizowane badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem (double-blind), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Badanie zostało zaprojektowane w metodyce *superiority*.

Do badania GWPCARE3 włączano pacjentów w wieku od 2 do 55 lat z zespołem Lennox-Gastauta, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszych leków przeciwpadaczkowych oraz, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 2 napadów padaczkowych z upadkiem/tydzień w analizowanym okresie początkowym. Średnia wieku w analizowanym badaniu dla rozważanej populacji pacjentów (populacja pacjentów stosujących kannabidiol jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem) wynosiła 12,5-14,7 lat. We włączonym badaniu odsetki pacjentów płci męskiej oraz żeńskiej były zbliżone.

Mediana liczby stosowanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych wynosiła 3. Najczęściej stosowanymi lekami były: klobazam, walproinian, lewetyracetam, lamotrygina oraz rufinamid.

Okres leczenia we włączonym badaniu wynosił 14 tygodni (2-tygodniowy okres dostosowywania dawki oraz 12-tygodniowy okres stosowania kannabidiolu w stabilnej dawce tzw. okres podtrzymujący, ang. *maintenance period*). Okres leczenia w badaniu GWPCARE3 poprzedzał 4-tygodniowy okres przesiewowy (*skringing*) przed randomizacją.

Wyniki GWPCARE3 pochodzą z publikacji Gunning 2021 [55] oraz Thiele 2017 [56].

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania GWPCARE3 oraz metodykę badania przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 13.1.

#### 3.2. Skuteczność kliniczna

W randomizowanym badaniu klinicznym analizowano kluczowe istotne klinicznie punkty końcowe. Wykazano, że CBD10+CLB jest terapią skuteczną u chorych na LGS, zarówno w ocenie pierwszorzędowych jak i drugorzędowych punktów końcowych (Tabela 5):

- Pierwszorzędowy punkt końcowy:
  - Procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem wyniosła 45,6% vs 22,7% dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Efekt leczenia wyniósł 0,70 na korzyść CBD+CLB. Różnica jest znamienna statystycznie na korzyść CBD ( $p=0,0355$ ).
- Drugorzędowe punkty końcowe:
  - Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem wyniosła 53% vs 25% dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Różnica jest znamienna statystycznie na korzyść CBD ( $p=0,0025$ ).
  - Liczba dni bez napadów padaczkowych z upadkiem/28 dni wyniosła 6,7 dnia vs 3,4 dnia dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Różnica jest znamienna statystycznie na korzyść CBD ( $p=0,0259$ ).

- o Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o  $\geq 75\%$  stwierdzono u 11% vs 3% pacjentów dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Różnica jest na korzyść CBD.
- o Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o  $\geq 50\%$  stwierdzono u 40,5% vs 21,6% pacjentów dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Różnica jest na korzyść CBD.
- o Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o  $\geq 25\%$  stwierdzono u 65% vs 51% pacjentów dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Różnica jest na korzyść CBD.
- o Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekun stwierdzono u 76% vs 46% pacjentów dla CBD10+CLB vs PL+CLB. Różnica jest istotna statystycznie na korzyść CBD.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna CBD10+CLB vs PL+CLB w LGS (GWPCARE3)

Punkt końcowy	Interwencja	N	Procentowa redukcja względem wartości wyjściowych <sup>a</sup>	Różnica lub procentowa redukcja w porównaniu z PL+CLB [95% CI] <sup>*^^</sup> , wartość p <sup>a</sup>	Efekt leczenia [95% CI] <sup>#*</sup>	
Procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych <sup>6</sup> (pierwszorzędowy punkt końcowy)	CBD10+CLB	37	43,6%	29,6% (2,4%; 49,2%); p=0,0355	0,70 (0,51; 0,98); p=0,0355	
	PL+CLB	37	22,7%			
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych w czasie okresu leczenia <sup>6,2</sup>	CBD10+CLB	37	53%	p=0,0025	-	
	PL+CLB	37	25%			
Liczba dni bez napadów padaczkowych z upadkiem/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych <sup>6,2</sup>	CBD10+CLB	37	6,7	p=0,0259	-	
	PL+CLB	37	3,4			
Punkt końcowy	Interwencja	N	n <sup>a</sup> (%)	OR (95% CI) <sup>a</sup>	NNT (95% CI) <sup>a</sup>	Wartość p <sup>a</sup>
Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 75\%$ <sup>6,2</sup>	CBD10+CLB	37	4 (11)	4,36 (0,46; 41,06)	-	p=0,198
	PL+CLB	37	1 (3)			
Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 50\%$ <sup>6,2</sup>	CBD10+CLB	37	15 (40,5)	2,47 (0,89; 6,86)	-	p=0,083
	PL+CLB	37	8 (21,6)			
Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 25\%$ <sup>7,2</sup>	CBD10+CLB	37	24 <sup>a</sup> (65)	1,75 (0,69; 4,45)	-	p=0,240
	PL+CLB	37	19 <sup>a</sup> (51)			
Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna <sup>6,2</sup>	CBD10+CLB	37	28 (76)	3,66 (1,36; 9,86)	4 (3; 14)	p=0,010
	PL+CLB	37	17 (46)			

Analiza skuteczności została opracowana w oparciu o dane z publikacji: <sup>a</sup> Gunning 2021 [55]; <sup>1</sup> Thiele 2017 [56]. Okres obserwacji: 14 tygodni.

<sup>2</sup> Drugorzędowe punkty końcowe; <sup>a</sup>Obliczone na podstawie dostępnych danych; <sup>\*</sup>Przedstawione przez autorów publikacji; &W badaniu GWPCARE3 dane dla całej populacji przedstawiono jako medianę procentowej redukcji względem wartości wyjściowych, dane dla podgrupy przyjmującej klobazam przedstawiono jako procentową redukcję względem wartości wyjściowych oszacowaną na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji; <sup>^^</sup>Dane dla całej populacji przedstawiono jako szacunkową medianę różnicy i wartość p- z testu sumy stopni Wilcoxona. Dane dla podgrupy przyjmującej klobazam szacowano na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji; <sup>\*\*</sup>Nominalna wartość p; <sup>#</sup>Metoda dwumianowej negatywnej analizy regresji

### 3.3. Bezpieczeństwo

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie pacjentów z LGS przy zastosowaniu CBD10+CLB jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uznany jest za akceptowalny:

- Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia. W grupie pacjentów otrzymujących CBD10+CLB częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 89%.
- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas terapii CBD10+CLB należały: senność (31%), zmęczenie (14%), infekcje górnych dróg oddechowych (14%), zmniejszenie apetytu (11%) oraz zapalenie płuc (11%).
- Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była stosunkowo niska i wynosiła odpowiednio 23% oraz 1%.
- Nie wystąpiły przypadki zgonu.
- Występowanie zwiększonego poziomu AspAT odnotowano u 2 pacjentów stosujących CBD10+CLB, natomiast występowanie podwyższonego poziomu AlAT odnotowano u 3 pacjentów.

Kannabidiol posiada dobrze zdefiniowany profil bezpieczeństwa, jest dobrze tolerowany oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi. Jest to również wskazywane w rekomendacjach NICE dla LGS [23].

Profil bezpieczeństwa CBD10+CLB w porównaniu z PL+CLB oceniano w oparciu o wyniki z badania *Gunning 2021* (GWPCARE3).

W przypadku oceny bezpieczeństwa w odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej dla porównania CBD10+CLB vs PL+CLB, ponieważ dane dla grupy placebo w publikacji *Gunning 2021* były dostępne wyłącznie w postaci danych spoolowanych pochodzących z dwóch badań (GWPCARE3 oraz GWPCARE4). Natomiast ramię CBD10+CLB jest analizowane wyłącznie w jednym badaniu GWPCARE3.

Tabela 6 przedstawia wyniki bezpieczeństwa stosowania CBD10+CLB w porównaniu z PL+CLB w populacji LGS.

Tabela 6. Bezpieczeństwo CBD10+CLB vs PL+CLB w LGS (GWPCARE3)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)
AEs	CBD10+CLB	35	31 (89)
	PL+CLB	80	58 (73)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	CBD10+CLB	35	1 (3)
	PL+CLB	80	0
Ciężkie AEs	CBD10+CLB	35	8 (23)
	PL+CLB	80	6 (8)
Zgony	CBD10 + CLB	35	0
	PL+CLB	80	0
AEs występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup			
Senność	CBD10+CLB	35	11 (31)
	PL+CLB	80	8 (10)
Zmniejszenie apetytu	CBD10+CLB	35	4 (11)
	PL+CLB	80	4 (5)
Biegunka	CBD10+CLB	35	2 (6)



Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)
Gorączka	PL+CLB	80	7 (9)
	CBD10+CLB	35	3 (9)
Zapalenie nosogardzieli	PL+CLB	80	11 (14)
	CBD10 + CLB	35	0
Wymioty	PL+CLB	80	6 (8)
	CBD10 + CLB	35	2 (6)
Zmęczenie	PL+CLB	80	13 (16)
	CBD10 + CLB	35	3 (14)
Konwulsje	PL+CLB	80	4 (5)
	CBD10+CLB	35	1 (3)
Infekcje górnych dróg oddechowych	PL+CLB	80	10 (13)
	CBD10+CLB	35	3 (9)
Stan padaczkowy	PL+CLB	80	0
	CBD10+CLB	35	2 (6)
Letarg	PL+CLB	80	2 (3)
	CBD10 + CLB	35	2 (6)
Zaparcie	PL+CLB	80	4 (5)
	CBD10 + CLB	35	2 (6)
Zwiększenie aktywności AspAT	PL+CLB	80	1 (1)
	CBD10 + CLB	35	2 (6)
Zapalenie płuc	PL+CLB	80	0
	CBD10+CLB	35	4 (11)
Wysypka	PL+CLB	80	1 (1)
	CBD10+CLB	35	0
Sedacja	PL+CLB	80	1 (1)
	CBD10+CLB	35	2 (6)
<b>Inne AEs</b>			
Drażliwość	PL+CLB	80	2 (3)
	CBD10+CLB	35	3 (9)
Zwiększenie aktywności AIAT	PL+CLB	80	1 (1)
	CBD10+CLB	35	3 (9)
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	PL+CLB	80	1 (1)
	CBD10+CLB	35	2 (6)
Agresja	PL+CLB	80	0
	CBD10+CLB	35	2 (6)
Zmniejszenie masy ciała	PL+CLB	80	2 (3)
	CBD10+CLB	35	1 (3)
Nieprawidłowa czynność wątroby	PL+CLB	80	0
	CBD10+CLB	35	0

Analiza skuteczności została opracowana w oparciu o dane z publikacji Gunning 2021 [55]. Okres obserwacji: 14 tygodni.

## 4. DŁUGOTERMINOWA EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA KANNABIDIOLU

### 4.1. Brak różnic w skuteczności ze względu na dawkę w badaniu GWPCARES

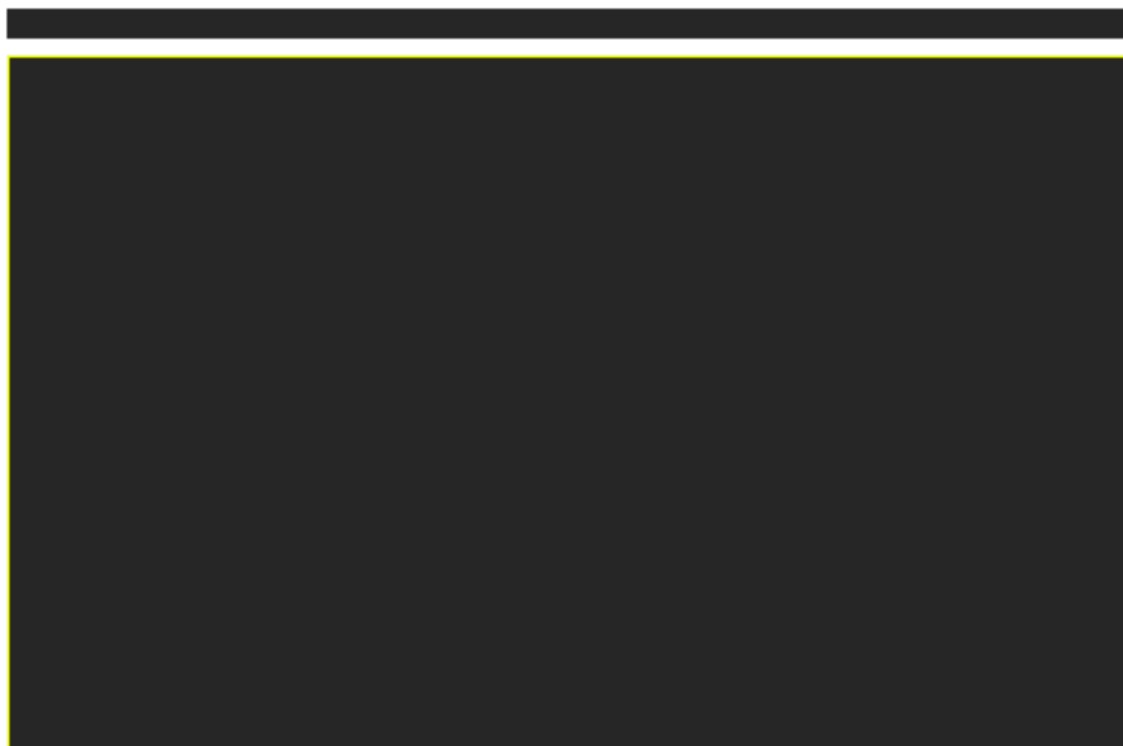
GWPCARES (NCT02224573) to badanie *extension* prowadzone w schemacie otwartym (ang. *open-label*). Celem fazy *open-label extension* badania GWPCARES była długoterminowa ocena wyników dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji kannabidiolu stosowanego jako terapia dodana do SoC u następujących grup pacjentów:

1. z DS, którzy ukończyli leczenie w badaniach GWPCARE1 (Part A: GWPCARE1A lub Part B: GWPCARE1B) lub GWPCARE2 (NCT02091206) oraz
2. z LGS, którzy ukończyli leczenie w badaniach III fazy GWPCARE3 lub GWPCARE4.

Badanie GWPCARES zostało zaprojektowane przed zakończeniem badań fazy 3. Wszyscy pacjenci przyjmowali doustny roztwór CBD (100 mg/mL) w dawce początkowej wynoszącej 2,5 mg/kg/dobę, którą zwiększano do dawki 20 mg/kg/dobę w okresie dwóch pierwszych tygodni, wraz z dotychczas stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi (SoC), a następnie kontynuowali leczenie dobraną dawką w okresie podtrzymującym. Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę CBD można było zmniejszać lub zwiększać do dawki 30 mg/kg/dobę. Po zakończeniu okresu leczenia, następował 10-dniowy okres zmniejszania dawki (*taper*), a następnie 4-tygodniowy ( $\pm 3$  dni) okresu obserwacji (*follow-up*) po przyjęciu ostatniej dawki CBD.

Nie była znana optymalna dawka kannabidiolu, dlatego w badaniu GWPCARES badacze mogli dawkować kannabidiol powyżej 20 mg/kg mc./dobę (co jest dawką wyższą niż dawka dopuszczalna przez ChPL). W związku z tym średnia dawka w GWPCARES była wyższa niż w badaniach klinicznych 3 fazy oraz w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

Badania 3 fazy nie wykazały znaczących liczbowych ani statystycznych różnic w skuteczności między dawkami 10 i 20 mg/kg mc./dobę, co doprowadziło do zatwierdzenia przez EMA zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg/kg mc./dobę.



Całość dowodów w badaniach GWPCARE nie wskazuje na większą odpowiedź na dawkę powyżej 10 mg/kg mc./dobę. Zostało to również stwierdzone przez EMA, gdy w ChPL ustalono dawkę podtrzymującą na poziomie 10 mg/kg mc./dobę. W związku z tym długoterminowe wyniki skuteczności z badania typu extension (GWPCARE5) prawdopodobnie odzwierciedlają wyniki pacjentów otrzymujących dawkę podtrzymującą 10 mg/kg mc./dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania GWPCARE5 była długoterminowa ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii wspomagającej CBD określona na podstawie częstość występowania zdarzeń niepożądanych, ocena parametrów życiowych, EKG oraz parametrów laboratoryjnych, w tym enzymów wątrobowych. Drugorzędownym punktem końcowym była ocena skuteczność terapii. Szczegółowe informacje o badaniu GWPCARE5 przedstawiono w załączniku (rozdział 13.2).

Wobec powyższego w ramach oceny długoterminowej efektywności przedstawiono wyniki łączne (bez rozróżnienia na dawkę, co wynikało z dostępności danych) w grupie kannabidiol + klobazam. W załączniku przedstawiono wyniki dla populacji szerszej stosującej kannabidiol + SoC (rozdział 23).

## 4.2. Badanie GWPCARE5 w populacji z zespołem Dravet (DS)

### 4.2.1. Długoterminowa skuteczność kliniczna







#### 4.2.2. Bezpieczeństwo

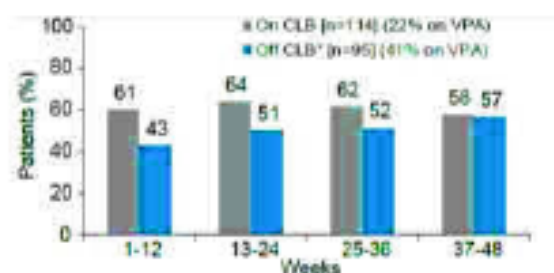
Odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania skojarzenie kannabidiol + SoC. Długoterminowa analiza bezpieczeństwa w oparciu o przedłużone badanie GWPCARES typu *open-label* wykazała, że terapia kannabidiol + SoC cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowana przez pacjentów z DS. Szczegółowe wyniki przedstawiono w załączniku (rozdział 23.2).



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dodatkowo, w posterze konferencyjnym *Thiele 2017* [63] przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego do 37 tygodnia leczenia w zakresie oceny uzyskania przez pacjentów  $\geq 50\%$  redukcji napadów padaczkowych z upadkiem. Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Odsetki pacjentów, którzy uzyskali o  $\geq 50\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem; populacja pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut stosująca CLB; okres leczenia do 48 tyg. (GWPCARES) [63]



Odsetek pacjentów stosujących terapię wspomagającą kannabidiolem podawanym w skojarzeniu z klobazamem, u których nastąpiła redukcja napadów padaczkowych o  $\geq 50\%$  wyniósł 61% w 12 tyg. i utrzymywał się na zbliżonym poziomie wynoszącym około 60% w pozostałych 36 tyg. obserwacji.

Na podstawie przedstawionych powyżej danych można stwierdzić, iż działanie kannabidiolu wraz z klobazamem utrzymuje się przez cały okres stosowania leku (do 180 tygodni leczenia).

W zakresie skuteczności w populacji pacjentów z LGS stosujących terapię CBD+CLB (wnioskowana populacja) zidentyfikowano następujące źródła:

- Materiały nieopublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę *data on file* [64], w których przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów stosujących wspomagającą terapię kannabidiolem w skojarzeniu z klobazamem, która stanowi przedmiot niniejszego *dossier* refundacyjnego.
- Poster konferencyjny *Thiele 2017* [63], przedstawiający wyniki z *interim analysis* obejmujące okres leczenia do 48 tygodni (data odcięcia danych *cut-off*: 03 listopada 2016 r.)

Wyniki dla populacji ogółem kannabidiol + SoC (tj. populacji pacjentów z DS bez rozróżnienia na leki wchodzące w skład SoC) przedstawiono w załączniku (rozdział 23.3).

#### 4.3.2. Bezpieczeństwo

Odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania kannabidiolu + SoC. Długoterminowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że wspomagająca terapia kannabidiolem jest lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów z LGS. Szczegółowe wyniki przedstawiono w załączniku (rozdział 23.4).



## 5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono dodatkowe dane dla produktu leczniczego Epidyolex pochodzące z wieloośrodkowego badania rozszerzonego dostępu (ang. *expanded access program*, EAP): *Laux 2019* [78].

Do badania EAP *Laux 2019* w okresie od 15 stycznia 2014 r. do 16 grudnia 2016 r. włączono 607 pacjentów z padaczką oporną na leczenie, a wśród nich 152 osób z LGS i DS. Średnia wieku pacjentów z LGS/DS wynosiła 12,8 lat, prawie dwie trzecie pacjentów stanowili mężczyźni (61%). Do najczęściej stosowanych leków współistniejących należały: klobazam (66%), kwas walproinowy (43%) oraz lewetyracetam (34%).

Pacjenci otrzymywali doustny roztwór kannabidiolu (100 mg/ml) stopniowo zwiększając dawkę od 2-10 mg/kg mc./dobę do granicznej, tolerowanej dawki lub dawki maksymalnej wynoszącej 25-50 mg/kg mc./dobę. Dopuszczalne było zatem stosowanie dawek wyższych niż aktualna dawka dopuszczalna przez ChPL.

Szczegółowa charakterystyka badania *Laux 2019* została przedstawiona w Rozdziale 13.3.

W publikacji *Laux 2019* nie podano wyników dotyczących skuteczności dla dawkowania zgodnego z ChPL ( $\leq 20$  mg/ kg mc./dobę), wobec czego w niniejszym rozdziale nie przedstawiono danych z zakresu skuteczności.

W publikacji *Laux 2019* podano informacje dotyczące bezpieczeństwa z rozróżnieniem na dawkę CBD (0-10, >10-20, >20-30, >30-40 oraz >40 mg/kg/dzień), jednak bez wyszczególnienia subpopulacji stosującej CLB. W związku z powyższym informacje o bezpieczeństwie stosowania kannabidiol + SoC z dawkami CBD  $\leq 20$  mg/ kg mc./dobę w przedstawiono w załączniku (rozdział 24.) Ogólnie wyniki podane w publikacji *Laux 2019* są zbieżne z wynikami oceny bezpieczeństwa z randomizowanych badań klinicznych.

## 6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

### 6.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest kannabidiol (produkt leczniczy Epidyolex) wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS lub z DS jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Epidyolex oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) [66],
- *Food and Drug Administration* ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) [67],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)) [68],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [69],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) ([www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency](http://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency)) [70].

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem terapii wspomagającej CBD w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS lub z DS u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania opracowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono do dn. 21.09.2022 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Epidyolex [72].

## 6.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Epidyolex

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Epidyolex [72].

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu kannabidiolu według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) oraz bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia produktem leczniczym Epidyolex w oparciu o ChPL [72]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania <sup>a</sup>				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc <sup>a</sup> , zakażenie dróg moczowych		X			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone tętnienie	X				
Zaburzenia psychiczne	Rozdrażnienie, agresja		X			
Zaburzenia układu nerwowego	Senność <sup>a</sup>	X				
	Letarg, napady padaczkowe		X			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel		X			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty	X				
	Nudności		X			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności GGT		X			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		X			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	X				
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		X			

<sup>a</sup>Terminy pogrupowane: Zapalenie płuc: zapalenie płuc, zapalenie płuc RSV, mykoplazmatyczne zapalenie płuc, adenowirusowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, zachyłkowe zapalenie płuc; Senność: senność/uspokojenie polekowe.

## 6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB i WHO-UMC

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych European Medicines Agency [66], Food and Drug Administration [67], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [68], WHO-UMC [69] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [70]. W Stanach Zjednoczonych oceniana interwencja jest dopuszczona do obrotu pod nazwą Epidyolex.



### Food and Drug Administration (FDA)

Na stronie FDA [73] odnaleziono dane na temat bezpieczeństwa leku Epidyolex. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u pacjentów leczonych lekiem Epidyolex w badaniach klinicznych były: senność, uspokojenie i letarg; podwyższone wartości enzymów wątrobowych; zmniejszony apetyt; biegunka; wysypka; zmęczenie, złe samopoczucie i osłabienie; bezsenność, zaburzenia snu i niska jakość snu oraz infekcje.

Dodatkowe dane przedstawiono w raporcie *Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s)* [74]. Oprócz danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych w trzech badaniach głównych, baza danych dotyczących bezpieczeństwa kannabidiolu obejmuje wyniki trwającego otwartego badania rozszerzonego (GWEP1415 [NCT02224573]), jak również dane zebrane w ramach programu rozszerzonego dostępu Agencji (EAP). W momencie składania pierwotnego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (NDA) 1756 uczestników było poddanych działaniu roztworu doustnego kannabidiolu w ramach programu rozwojowego wnioskodawcy. 1391 z nich było leczonych z powodu padaczki. Około połowa uczestników z padaczką (684 pacjentów) była leczona niekontrolowanego badania w ramach programu EAP dotyczącego padaczki lekoopornej.

Zarówno w grupie otrzymującej kannabidiol, jak i w grupie placebo, większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęstsze działania niepożądane, które wystąpiły u 10% lub więcej pacjentów, to senność, zmniejszenie apetytu, biegunka, gorączka i zmęczenie. Trzydziestu uczestników z grupy stosującej kannabidiol (9,3%) zgłosiło zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, w porównaniu z 3 uczestnikami (1,3%) w grupie placebo.

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs) w grupie osób z DS i LGS z kannabidiolem wynosiła 5%, w porównaniu z 3,1% w grupie placebo. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożdanymi u osób stosujących kannabidiol były: stan padaczkowy (SE) (5%), zapalenie płuc (2,8%), drgawki (2,2%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) (2,2%). Osoba dokonująca przeglądu klinicznego stwierdziła, że te SAE, z wyjątkiem zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych, są uważane za typowe dla tych populacji pacjentów.

W momencie składania pierwotnego wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w programie rozwojowym było 20 zgonów. Siedem zgonów odnotowano w otwartym badaniu rozszerzonym, a 12 zgonów w badaniu EAP. Przyczyny zgonów były związane z SUDEP i innymi różnymi przyczynami, które są typowe dla tej populacji pacjentów i obejmują (ale nie ograniczają się do) asfiksji, hipoksji, niewydolności oddechowej i powikłania związane z zapaleniem płuc. Pacjenci ci byli na ogół dość chorzy ze złożonymi, przewlekłymi chorobami wieloukładowymi i skomplikowanym przebiegiem. Recenzent kliniczny doszedł do wniosku, że nie jest możliwe, żeby przypisać te zgony kannabidiolowi. Liczba zgonów nie wydaje się znacząco różnić od liczby zgonów, których należałoby się spodziewać w populacjach pacjentów z DS lub LGS [74].

### European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [75].

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*).

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji,



dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka [75].

#### WHO Programme for International Drug Monitoring

Dane o bezpieczeństwie zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [71], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Epidyolex, aktualne na dzień 30 września 2022 r.

Tabela 9. Zgłoszone potencjalne skutki uboczne (ang. *side effects*) podczas stosowania produktu leczniczego Epidyolex [71]

Obszar, do którego można zaliczyć skutek uboczny	Całkowita liczba raportowanych ADR
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	49
Zaburzenia pracy serca	95
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	11
Zaburzenia ucha i błędnika	32
Zaburzenia endokrynologiczne	10
Choroby oczu	119
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1799
Zaburzenia ogólne i związane z miejscem podania	2679
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	53
Zaburzenia układu odpornościowego	103
Zakażenia i zarażenia	739
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	3032
Badania/testy	1455
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	538
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	136
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	25
Zaburzenia układu nerwowego	4650
Ciąża, połóg i choroby okołoporodowe	1
Problemy z produktem	516
Zaburzenia psychiczne	1240
Zaburzenia nerek i układu moczowego	126
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	30
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	383

Obszar, do którego można zaliczyć skutek uboczny	Całkowita liczba raportowanych ADR
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	433
Okoliczności społeczne	117
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	286
Zaburzenia naczyniowe	79

#### Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)

Na stronie Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) zidentyfikowano informację, że Komitet Doradczy ds. Nadużywania Leków zalecił, aby Epidyolex został umieszczony w wykazie 5. do rozporządzeń z 2001 r. *The Misuse of Drugs Regulations*, ponieważ THC występuje w tym leku jedynie jako rodzaj zanieczyszczenia (ilość THC nie przekracza 0,1 miligram na mililitr) i charakteryzuje się on niskim ryzykiem potencjału nadużywania oraz niskim ryzykiem uzależnienia. Podkreślono, że Epidyolex różni się od innych dostępnych na rynku wyrobów zawierających CBD, które nie ubiegały się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jak leki [70].

#### WHO-MC, URPLWMiPB

Na stronach *WHO Uppsala Monitoring Centre* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Epidyolex.

### 6.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badania *GWPCARE1A*

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo 1 badanie z zastosowaniem kannabidiolu u chorych na DS (*GWPCARE1A*: publikacja pełnotekstowa *Devinsky 2018b*; wyniki na stronie [clinicaltrials.gov: NCT02091206](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02091206)), które nie spełniło kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencja (brak danych dla CBD+CLB) oraz brak wyników dotyczących skuteczności klinicznej. Jednakże w celu przedstawienia pełnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji, zdecydowano o uwzględnieniu badania *GWPCARE1A*

w niniejszym rozdziale.

Badanie o identyfikatorze NCT02091206 składa się z dwóch etapów (*Part A* oraz *Part B*). Wyniki pierwszego etapu (*GWPCARE1A*) zostały m.in. przedstawione w pełnotekstowej publikacji *Devinsky 2018b* oraz opisane poniżej, z kolei wyniki etapu drugiego (*GWPCARE1B*) w części głównej niniejszej analizy. Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *GWPCARE1A* (NCT02091206) włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji znajdują się w załączniku niniejszej analizy (Rozdział 13.2). Ocena wiarygodności omawianej próby klinicznej wg *Cochrane Collaboration's Tool* została przedstawiona w Rozdziale 14.

Wyniki dotyczące oceny parametrów farmakokinetycznych (PK) stanowiły dodatkowe punkty końcowe badania (punkty końcowe niestanowiące przedmiotu niniejszej analizy). Mając na uwadze przedmiot niniejszej analizy, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji vs placebo (CBD+SoC vs PL+SoC). Nie przedstawiono zatem wyników PK.

Profil bezpieczeństwa kannabidiolu (CBD+SoC) w porównaniu z placebo (PL+SoC) oceniano w oparciu o wyniki badania *GWPCARE1A* dla 3-tygodniowego okresu leczenia:

- Kannabidiol jest dobrze tolerowany w całym zakresie analizowanych dawek (5-20 mg/kg/dobę). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z profilem obserwowanym w innych badaniach.
- Wykazano podobieństwo porównywanych interwencji (CBD+SoC vs PL+SoC), bez względu na zastosowaną dawkę ocenianej interwencji.
- Dla 3 tygodniowego okresu leczenia + 4 tygodniowego follow-up nie odnotowano wystąpienia zgonów, przypadków polekowego uszkodzenia wątroby (DILI, ang. *drug-induced liver injury*), zespołu Stevensa-Johnsona, czy toksycznej nekrolizy naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*).
- TEAEs odnotowano łącznie u 20 pacjentów CBD+SoC (74%) oraz u 6 pacjentów z PL+SoC (86%). Odsetek pacjentów, u których odnotowano TEAEs wynosił 80%, 63% oraz 78% odpowiednio dla CBD w dawkach 5, 10, 20 mg/kg/d vs 86% dla PL+SoC.
- Do najczęściej występujących w grupie CBD+SoC zdarzeń niepożądanych należały: gorączka (22%), senność (19%), zmniejszenie apetytu (19%), sedacja (15%) oraz wymioty (11%), ataksja (11%) i zaburzenia zachowania (11%). Z kolei w grupie placebo do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono: drgawki (29%) oraz zmęczenie (29%). Zależność od dawki zaobserwowano jedynie w przypadku oceny zmniejszenia apetytu.
- Dwóch pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych: 1 pacjent w grupie CBD10+SoC z powodu gorączki oraz wysypki plamisto-grudkowej, oraz 1 pacjent w grupie CBD20+SoC z powodu podwyższonych transaminaz spełniających kryterium przerwania badania (ALT lub AST >8 × górna granica normy). Poziom transaminaz powrócił do stanu wyjściowego po przerwaniu badania.
- łącznie u 6 pacjentów (18%) odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego TEAE, jakim była wysypka skórna (5 pacjentów w grupie otrzymującej CBD+SoC oraz u 1 pacjenta w grupie PL+SoC). Wszystkie przypadki wysypki ustąpiły. Nie stwierdzono przypadków zajęcia błon śluzowych.
- Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano łącznie u 5 pacjentów, 4 z grupy CBD+SoC (15%) oraz 1 z grupy PL+SoC (14%). Do ciężkich TEAEs obserwowanych łącznie we wszystkich analizowanych grupach u >1 pacjenta były: gorączka (2 pacjentów stosujących CBD10) oraz konwulsje (1 pacjent stosujący CBD10 oraz 1 pacjent w grupie PL+SoC).
- Podczas badania u 6 pacjentów (22%) przyjmujących kannabidiol zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i (lub) aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) tj. ponad 3-krotnie przekraczającą górną granicę normy (>3xGGN). Obserwowany podwyższony poziom AlAT lub AspAT najczęściej występował u pacjentów otrzymujących najwyższą dawkę CBD20 (u 4 z 6 pacjentów). Należy dodać, iż wszystkich 6 pacjentów przyjmowało jednocześnie walproinian, a 4 z 6 analizowanych chorych miało również współistniejące infekcje wirusowe lub bakteryjne. U każdego pacjenta nie wystąpiło polekowe uszkodzenie wątroby (DILI), definiowane jako wzrost stężenia bilirubiny ponad 2-krotnie przekraczające GGN. Wszystkie przypadki podwyższonego poziomu AlAT/AspAT wróciły do poziomu prawidłowego.
- Nie zidentyfikowano klinicznie istotnych odchyień od normy w wynikach badań laboratoryjnych, parametrach życiowych oraz EKG.
- Nie obserwowano wystąpienia TEAE dot. nasilenia napadów lub pojawienia się nowego napadu padaczkowego.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli. Z uwagi na zastosowaną w badaniu GWPCARE1A (Devinsky 2018b) statystykę opisową, autorzy niniejszego raportu odstąpili od przeprowadzenia obliczeń statystycznych pomiędzy poszczególnymi dawkami CBD, a grupą kontrolną placebo.

Tabela 10. Ocena bezpieczeństwa dla porównania kannabidiol (5, 10, 20 mg/kg/d) vs placebo (GWPCARE1A) [76, 77]

Punkt końcowy, n (%)	CBD+SoC			PL+SoC [N=7]
	CBD5+SoC [N=10]	CBD10+SoC [N=8]	CBD20+SoC [N=9]	
TEAEs ogółem	8 (80)	3 (63)	7 (78)	6 (86)
Zgony	0 (0)	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)
Ciężkie TEAEs ogółem	1 (10*)	2 (25*)	1 (11*)	1 (14*)
Utrata pacjentów z powodu AEs	0 (0)	1 (13*)	1 (11*)	0 (0)
Gorączka	3 (30)	3 (38)	0 (0)	0 (0)
Senność	2 (20)	3 (38)	0 (0)	1 (14)
Zmniejszony apetyt	0 (0)	1 (13)	4 (44)	0 (0)
Opanowanie	2 (20)	0 (0)	2 (22)	0 (0)
Wymioty	1 (10)	1 (13)	1 (11)	0 (0)
Zapalenie nosogardzieli	0 (0)	1 (13)	1 (11)	1 (14)
Ataksja	2 (20)	0 (0)	1 (11)	0 (0)
Wirusowe zapalenie żółtątki i jelit	1 (10)	0 (0)	1 (11)	1 (14)
Zmęczenie	0 (0)	0 (0)	1 (11)	2 (29)
Drgawki	0 (0)	1 (13)	0 (0)	2 (29)
Zaburzenia zachowania	3 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie żółtątki i jelit	1 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (29)
Ból górnej części brzucha	0 (0)	0 (0)	2 (22)	0 (0)
Zapalenie płuc	0 (0)	1 (13)	1 (11)	0 (0)
Wysypka <sup>^</sup>	0 (0)	1 (13)	1 (11)	0 (0)
Infekcja wirusowa	0 (0)	0 (0)	1 (11)	1 (14)
Paciorkowcowe zapalenie gardła	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (14)
Nadpobudliwość psychoruchowa	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (14)
Gorączka	0 (0)	2 (25)	0 (0)	1 (14)
Zakażenia parwowirusem <sup>^^</sup>	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)
Infekcja wirusowa <sup>^^</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)
Drgawki	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (14)
Stan padaczkowy <sup>^^</sup>	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Wysypka plamisto-grudkowa <sup>^^</sup>	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event); \* Pacjenci z >1 wystąpieniem tego samego zdarzenia są liczeni tylko raz. Zdarzenia niepożądane są kodowane według preferowanego terminu za pomocą słownika medycznego (the Medical Dictionary for Regulatory Activities), wersja 17.0 i są wymienione w kolejności malejącej ogólnej częstości, a następnie według zmniejszającej się dawki kannabidiolu. <sup>^</sup>Tylko 2 z 6 zdarzeń niepożądanych dot. wysypki zostało uwzględnione w tabeli, ponieważ inne zdarzenia zgłaszano pod różnymi preferowanymi terminami, z nie więcej niż 1 pacjentem każde. <sup>^^</sup>Dane zaczerpnięte ze strony [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02091206?view=results): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02091206?view=results>.



## 7. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- MEDLINE przez Ovid,
- EMBASE przez Ovid,
- Cochrane Library przez Ovid.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 21.09.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

Biorąc pod uwagę, iż produkt leczniczy Epidyolex został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno (dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej: 19.09.2019 r.), zasadne jest uwzględnienie jedynie aktualnych przeglądów systematycznych, w których przedstawiono wyniki efektywności klinicznej ocenianej interwencji. Mając powyższe na uwadze, poniżej przedstawiono wyniki wszystkich zidentyfikowanych przeglądów systematycznych opublikowanych od 2018 roku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 17 przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO:

- **Bialer 2020:** Bialer M, Perucca E. Does cannabidiol have antiseizure activity independent of its interactions with clobazam? An appraisal of the evidence from randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1082-1089.
- **Brigo 2021:** Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 7;4(4):CD003277.
- **de Carvalho Reis 2020:** de Carvalho Reis R, Almeida KJ, da Silva Lopes L, de Melo Mendes CM, Bor-Seng-Shu E. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2020 Jan;102:106635.
- **Devi 2021:** Devi N, Madaan P, Asrar MM, Sahu JK, Bansal D. Comparative short-term efficacy and safety of add-on anti-seizure medications in Dravet syndrome: An indirect treatment comparison. *Seizure*. 2021 Oct;91:316-324.
- **Devinsky 2020:** Devinsky O, Thiele EA, Wright S, Chicketts D, Morrison G, Dunayevich E, Knappertz V. Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2020 Dec;142(6):531-540.
- **Elliott 2019:** Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, Alexander C, Repetski AE, Shukla V, McCoy B, Wells GA. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2019 Jan;60(1):6-19.
- **Elliott 2020:** Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, Alexander C, Repetski AE, Shukla V, McCoy B, Wells GA. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. *Seizure*. 2020 Feb;75:18-22.

- **Huestis 2019:** Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. *Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. Curr Neuropharmacol.* 2019;17(10):974-989.
- **Lattanzi 2018a:** Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Trinka E, Silvestrini M. *Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. CNS Drugs.* 2018 Oct;32(10):905-916.
- **Lattanzi 2018b:** Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, Silvestrini M. *Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs.* 2018 Nov;78(17):1791-1804.
- **Lattanzi 2020a:** Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Zaccara G, Del Giovane C, Nardone R, Silvestrini M, Brigo F. *Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis. Epilepsia.* 2020 Jun;61(6):1090-1098.
- **Lattanzi 2020b:** Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Del Giovane C, Silvestrini M. *Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. CNS Drugs.* 2020 Mar;34(3):229-241.
- **Pamplona 2018:** Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. *Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. Front Neurol.* 2018 Sep 12;9:759.
- **Stockings 2018:** Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, Harkes GK, Farrell M, Degenhardt L. *Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 Jul;89(7):741-753.
- **Treves 2021:** Treves N, Mor N, Allegaert K, Bassalov H, Berkovitch M, Stolar OE, Matok I. *Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep.* 2021 Dec 6;11(1):23462.
- **Wu 2022:** Wu J, Zhang L, Zhou X, Wang J, Zheng X, Hu H, Wu D. *Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol.* 2022 Aug 31;13:980937
- **Zhang 2022:** Zhang L, Wang J, Wang C. *Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Dev Med Child Neurol.* 2022 Mar;64(3): 305-313.

Uwzględnione przeglądy systematyczne Brigo 2021, Elliott 2019 oraz Elliott 2020 charakteryzowały się wysoką wiarygodnością metodologiczną według skali AMSTAR 2, natomiast pozostałe włączone przeglądy uzyskały krytycznie niską (de Carvalho Reis 2020, Bialer 2020, Devi 2021, Devinsky 2020, Huestis 2019, Lattanzi 2018a, Lattanzi 2018b, Lattanzi 2020a, Lattanzi 2020b, Pamplona 2018, Treves 2021, Wu 2022, Zhang 2022) lub niską ocenę (Stockings 2018). Szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w Załączniku 15.3.

Należy zauważyć, iż produkt leczniczy Epidyolex we wnioskowanym wskazaniu jest stosowany jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem (CBD+CLB). W pierwszej kolejności poszukiwano wyników efektywności klinicznej dla wskazanego skojarzenia. Z uwagi jednak na konstrukcję badań klinicznych po stronie CBD, w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych, wyniki najczęściej przedstawiono z szerszej perspektywy tzn. CBD jako terapia wspomagająca w skojarzeniu z kombinacją różnych leków przeciwpadaczkowych (AED), stanowiących standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC). Mając powyższe na uwadze, autorzy niniejszej analizy przedstawili również ww. dane, przy czym przyjęto oznaczenia grup zgodnie z danymi źródłowymi, w których bardzo często pomijano stwierdzenie, że wszyscy pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowe leki przeciwpadaczkowe.

Metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki oraz wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w Załączniku (Rozdział 14).



## 8. WNIOSKI KOŃCOWE

### Kannabidiol w kontekście problemu zdrowotnego

Zespół Lennox-Gastauta oraz zespół Dravet są chorobami rzadkimi, znacząco obniżającymi zarówno jakość życia, jak skracającymi oczekiwaną długość życia.

Schorzenia te charakteryzują się napadami padaczki przy których stosowanie leczenia nie przynosi efektów, jest to tak zwana padaczka lekooporna. Szacuje się, że padaczka lekooporna występuje u około 90% chorych na LGS oraz 83% chorych na DS. W przypadku tych pacjentów leczenie nie prowadzi do zakładanych i oczekiwanych rezultatów. W związku z powyższym lekooporność jest problemem powszechnym a wprowadzenie dostępu do nowych skutecznych i bezpiecznych terapii jest kluczowe dla chorych.

Epidyolex to pierwszy lek na bazie kannabidiolu, który ogranicza ryzyko napadów padaczkowych i pacjentów z padaczką lekooporną. Epidyolex stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę dostępności do leków o nowych mechanizmach działania, mogących rozwiązać problem lekooporności.

W Polsce skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Epidyolex zostały już kilkakrotnie ocenione pozytywnie.

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 [14].

Epidyolex został wyróżniony z 374 niefinansowanych technologii włączonych do oceny. W procesie włączenia na listę technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej przeprowadzona została dokładna analiza skuteczności i bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem tej substancji leczniczej. Oprócz oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii, dokonano również oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej i wielkości populacji docelowej, a dopełnieniem procesu oceny technologii lekowych była weryfikacja rekomendacji wydanych przez inne Agencji HTA w Europie i na świecie. Omawiana technologia lekowa po opracowaniu materiałów analitycznych została wyłoniona przez ekspertów Rady Przejrzystości [21].

Ponadto, Prezes AOTMiT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [17]. Prezes Agencji podkreślił, 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.

Niniejsza analiza w sposób całościowy ocenia skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Epidyolex, aby dostarczyć wymaganych informacji do oceny zasadności wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex w Polsce.

### Analiza efektywności klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej 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 LGS lub z DS u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, w porównaniu do standardowego postępowania terapeutycznego (SoC, ang. *standard of care*).

Wnioski z przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazują, iż kannabidiol jest skuteczną oraz dobrze tolerowaną technologią terapeutyczną.

W populacji pacjentów z DS lub LGS zastosowanie CBD+CLB przyczyniło się do znamiennej statystycznie zmniejszenia częstości napadów drgawkowych oraz napadów padaczkowych ogółem w porównaniu do PL+CLB. Odsetki pacjentów, u których odnotowano osiągnięcie  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  redukcji liczby napadów oraz poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna były istotnie wyższe w grupie pacjentów

otrzymujących CBD. Ponadto zastosowanie CBD wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem liczby dni bez napadów.

Biorąc pod uwagę fakt, jak trudno w praktyce klinicznej jest uzyskać brak napadów padaczkowych w przypadku padaczki lekoopornej, jest to niezwykle ważny wynik z perspektywy klinicznej chorego oraz jego rodziny.

#### Wnioski końcowe

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 umotywowany jest wniosek, 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.

## 9. MOCNE STRONY I OGRANICZENIA

W ocenie mocnych stron i ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Mocne strony:

➤ **Przedstawienie wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem**

Wnioskowaną interwencją jest produkt leczniczy Epidyolex<sup>®</sup> stosowany jako terapia wspomagająca w skojarzeniu z klobazamem w populacji pacjentów wieku 2 lat lub starszych z napadami padaczkowymi związanymi z DS lub z LGS. W badaniach dotyczących populacji pacjentów z DS, kannabidiol stosowano jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC). W ramach SoC w badaniach *GWPCARE1B* oraz *GWPCARE2* klobazam stosowało ogółem około 65% pacjentów. Również w przypadku badań dotyczących populacji pacjentów z LGS, kannabidiol stosowano jako lek wspomagający w skojarzeniu z SoC, z czego klobazam stosowało ogółem około 50% pacjentów.

W analizie głównej przedstawiono wyłącznie wyniki dla populacji pacjentów stosujących kannabidiol w skojarzeniu z klobazamem (CBD+CLB). Aby przedstawić wyniki w populacji wnioskowanej wykorzystano zarówno wyniki opublikowane jak również jeszcze nie opublikowane (udostępnione przez Zleceniodawcę).

Wyniki w populacji ogółem (tj. bez rozróżnienia czy pacjenci stosowali klobazam) zostały zestawione w Załączniku niniejszej analizy.

Szeroka dostępność wyników badań klinicznych – obejmując różne okresy obserwacji oraz różne subpopulacje – pozwoliła na przeprowadzenie gruntownej poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

➤ **Przedstawienie wyników dla dawkowania zgodnego z wnioskowanym wskazaniem**

Zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Epidyolex dawka zalecana kannabidiolu to 10 mg/kg mc./dobę. Dawkę można zwiększyć, jednak każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 20 mg/kg mc./dobę, należy podejmować po indywidualnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania. Dostępność danych z realnej praktyki klinicznej oraz opinie polskich ekspertów wskazują, że dawka średnia / najczęściej stosowana wynosi 10 mg/kg mc./dobę. Wobec powyższego w analizie głównej przedstawiono wyłącznie wyniki dla populacji pacjentów stosujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg mc./dobę w skojarzeniu z klobazamem (CBD10+CLB). Wyniki w grupach stosujących inne dawki dopuszczalne przez ChPL przedstawiono w analizie dodatkowej.

Uwzględnienie średniej i najczęściej stosowanej dawki sprawia, że przedstawione wyniki odpowiadają oczekiwanym efektom zdrowotnym.

Szeroka dostępność wyników badań klinicznych – obejmując różne schematy dawkowania kannabidiolu, – pozwoliła na przeprowadzenie gruntownej poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

➤ **Dostępność wyników oceniających jakość życia**

W badaniach RCT wykorzystano instrumenty oceniające jakość życia. Gromadzenie danych związanych z jakością życia w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ciężką i oporną na leczenie padaczką, taką jak padaczka związana z DS, wiąże się z istotnymi wyzwaniami:



- Nie istnieją zwalidowane instrumenty specyficzne dla tej choroby;
- Ogólne narzędzia odnośnie oceny jakości życia w przypadku padaczki nie znajdują dobrego przełożenia w przypadku ciężkiej padaczki (np. zadawanie pytań o szkołę/pracę pacjentowi z DS, który ma trudności fizyczne/trudności z uczeniem się, co oznacza, że nie chodzi on do szkoły/do pracy);
- Wiele pytań dotyczących ogólnych instrumentów oceny jakości życia jest nieodpowiednich, brakuje danych, co utrudnia wyciągnięcie istotnych wniosków.

W związku z powyższym wnioski dotyczące oceny jakości życia zostały przeprowadzone na podstawie oceny wrażenia zmiany stanu przez pacjenta/opiekuna. Bezpośredni pomiar samopoczucia chorych i zakres ich funkcjonowania w życiu codziennym określane są jako punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. patient-reported outcomes, PRO). Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta/opiekuna należy do punktów końcowych ocenianych przez pacjenta i/lub opiekunów. Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta/opiekuna została zastosowana również w innych badaniach klinicznych III fazy dotyczących populacji pacjentów z ciężką padaczką i stanowi akceptowalną miarę ogólnego stanu pacjenta jako wskaźnika jakości życia. Ocena stanowi istotną miarę jakości życia, ponieważ określa wpływ leczenia na ogólny stan pacjenta w oparciu o napady padaczkowe i obciążenie współistniejącymi chorobami, dostarczając w ten sposób cennych informacji na temat znaczenia klinicznego terapii.

#### Ograniczenia:

##### ➤ Okres obserwacji w badaniach RCT

Czas trwania leczenia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy głównej (GWPCARE1B, GWPCARE2, GWPCARE3, GWPCARE4) był stosunkowo niedługi i wyniósł 14 tygodni. Jednakże należy mieć na uwadze, iż pacjenci z badań RCT zostali następnie włączeni do długoterminowego badania GWPCARE5 z okresem *follow-up* trwającym do 156 tyg. w przypadku populacji pacjentów z DS oraz z okresem *follow-up* trwającym do 203 tyg. dla populacji pacjentów z LGS. Wobec dostępności wyników uzyskanych w długim okresie obserwacji w badaniach *extension*, krótki czas obserwacji w randomizowanych badaniach klinicznych nie stanowi istotnego ograniczenia.

##### ➤ Brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej dla niektórych parametrów bezpieczeństwa

Nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych w przypadku porównania CBD10+CLB vs PL+CLB odnośnie punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa. Dane dla grupy PL+CLB były dostępne wyłącznie w postaci danych *spoolowanych* pochodzących z dwóch badań (GWPCARE3 oraz GWPCARE4). Natomiast ramię CBD10+CLB było uwzględnione wyłącznie w jednym badaniu GWPCARE3.

##### ➤ Dostępność opublikowanych danych

Przy długoterminowej ocenie efektywności klinicznej kannabidiolu korzystano z materiałów nieopublikowanych, udostępnionych przez Zleceniodawcę *data on file*, w których przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów stosujących wspomagającą terapię kannabidiolem w skojarzeniu z klobazamem. Należy podkreślić, że – w świetle braku publikacji – materiały te stanowiły źródło danych niezbędne do przeprowadzenia rzetelnej analizy.

## 10. DYSKUSJA

### 10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla leku Epidyolex nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia wyników badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania badań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono 17 przeglądów systematycznych: *Bialer 2020*, *Brigo 2021*, *de Carvalho Reis 2020*, *Davi 2021*, *Devinsky 2020*, *Elliott 2019a*, *Elliott 2019b*, *Huestis 2021*, *Lattanzi 2018a*, *Lattanzi 2018b*, *Lattanzi 2020a*, *Lattanzi 2020b*, *Pamplona 2019*, *Stockings 2018*, *Troves 2021*, *Wu 2022* oraz *Zhang 2022*, w których przedstawiono dostępne dowody naukowe odnoszące się do efektywności klinicznej stosowania terapii kannabidiolem jako leku wspomagającego w skojarzeniu z kombinacją różnych leków przeciwpadaczkowych, w tym z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS lub z DS. Należy podkreślić, iż w przypadku 3 przeglądów systematycznych (*Bialer 2020*, *Devinsky 2020*, *Lattanzi 2020a*) przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów stosujących kannabidiol w skojarzeniu z klobazamem (CBD+CLB).

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego, niezależnie przez 2 osoby do dn. 21.09.2022 r. zidentyfikowano 4 pierwotne, randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem: *GWPCARE1B*, *GWPCARE2*, *GWPCARE3* oraz *GWPCARE4*, w którym porównywano efektywność kliniczną CBD+SoC vs PL+SoC w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS (*GWPCARE3*, *GWPCARE4*) lub z DS (*GWPCARE1B*, *GWPCARE2*). Należy jednak podkreślić, iż w ramach SoC pacjenci stosowali kombinację różnych leków przeciwpadaczkowych (w tym klobazam) oraz była możliwość wyodrębnienia wyników dla podgrupy, w której wszyscy pacjenci stosowali klobazam wraz z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (CBD+CLB). W głównej części niniejszej analizy przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kannabidiolu i klobazamu jednocześnie. Celem przedstawienia poszerzonego obrazu efektywności klinicznej kannabidiolu, tj. dla populacji szerszej niż wnioskowana w załączniku niniejszego przeglądu przedstawiono wyniki analizy efektywności klinicznej terapii kannabidiolem (CBD+SoC) dla populacji ITT z włączonych do analizy głównej badań RCT (*GWPCARE1B*, *GWPCARE2*, *GWPCARE3*, *GWPCARE4*). Szersze spojrzenie na efektywność kliniczną pozwoliło przede wszystkim dostarczyć więcej informacji na temat bezpieczeństwa.

W niniejszym przeglądzie przedstawiono również długoterminową efektywność kliniczną terapii wspomagającej kannabidiolem w oparciu o wyniki badania *GWPCARE5* typu *extension*, prowadzonego w schemacie otwartym u pacjentów:

- z DS, którzy ukończyli leczenie w badaniach *GWPCARE1A*, *GWPCARE1B* lub *GWPCARE2*;
- z LGS, którzy ukończyli leczenie w badaniach III fazy *GWPCARE3* lub *GWPCARE*.



W ramach oceny efektywności praktycznej uwzględniono jedno badanie rozszerzonego dostępu (ang. *expanded access program*): *Laux 2019*.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, ujęto zidentyfikowane możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł z tego zakresu, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre*. Uwzględniono także dodatkowe dane pochodzące z randomizowanego badania II fazy testującego dawkę kannabidiolu: *GWPCARE1A*, które nie spełniło kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencja (brak danych dla podgrupy CBD+CLB).

W załączniku niniejszego przeglądu przedstawiono ponadto dwie analizy post-hoc zawierające istotne informacje na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kannabidiolu: *Madan Cohen 2021* (post-hoc do badań: *GWPCARE1B* oraz *GWPCARE2*) oraz *Privitera 2021* (post-hoc do badań: *GWPCARE3* oraz *GWPCARE4*).

Powyższe wskazuje, że w niniejszej analizie uwzględniono dużą liczbę wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzących z relatywnie dużej liczby źródeł. Duża liczba danych pozwoliła na szeroką i jednocześnie precyzyjną analizę skuteczności i bezpieczeństwa kannabidiolu.

## 10.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2] oraz Wytyczne Oceny Technologii Medycznych opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Wskazaniem rejestracyjnym terapii kannabidiolem stosowanego jako leku wspomagającego w skojarzeniu z klobazamem jest leczenie napadów padaczkowych związanych z LGS lub z DS u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. 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 ani nawet kilka głównych, zalecanych ścieżek terapeutycznych 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. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [5].

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 docelowego. [15, 16, 17, 18, 19, 20]

Wobec powyższego jako technologię alternatywną wybrano dowolne standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC, ang. *standard of care*).

### 10.3. Wiarygodność zewnętrzna

#### Populacja

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci z napadami padaczkowymi związanymi z LGS lub z DS. Populacja docelowa wskazana we wniosku o refundację dla produktu leczniczego Epidyolex jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Epidyolex [12] oraz spełnia kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego [13].

Do badań *GWPCARE1B* oraz *GWPCARE2* włączono pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z DS, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszego leczenia AEDs, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 4 napadów drgawkowych podczas okresu początkowego, z kolei do badań *GWPCARE3* oraz *GWPCARE4* włączano chorych w wieku od 2 do 55 lat z LGS, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszego leczenia AEDs oraz, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 2 napadów padaczkowych z upadkiem/tydzień w analizowanym okresie początkowym.

Należy podkreślić, iż w wymienionych źródłach analizowano populację pacjentów z DS lub LGS stosujących CBD+SoC, gdzie w SoC tylko część stanowił klobazam. W ramach standardowego postępowania terapeutycznego w badaniach *GWPCARE1B* oraz *GWPCARE2* klobazam stosowało ogółem około 65% pacjentów, a w przypadku badań *GWPCARE3* oraz *GWPCARE4* około 50% pacjentów. Spośród pacjentów, którzy nie przyjmowali klobazamu, większość przyjmowała go wcześniej, a następnie przerwała jego stosowanie. Dostępne były wyniki efektywności klinicznej dla podgrupy pacjentów stosujących terapię wspomagającą kannabidiolem podawanym w skojarzeniu z klobazamem (wraz z możliwością stosowania innych leków przeciwpadaczkowych).

Populacja włączona do ww. badań klinicznych zawiera populację wnioskowaną, zdefiniowaną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla leku Epidyolex, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z omawianych eksperymentów były przedstawione szczegółowo. Wyniki dla wnioskowanej populacji zostały szczegółowo przedstawione w publikacji *Gunning 2021*. Należy zaznaczyć, że wyniki badań klinicznych wskazały, że skuteczność kannabidiolu jest większa przy równoczesnym stosowaniu klobazamu w porównaniu z subpopulacją pacjentów leczonych kannabidiolem przy równoczesnym braku stosowania klobazamu. Wyższa skuteczność kannabidiolu stosowanego jednocześnie z klobazamem wskazuje, że wnioskowana populacja jest optymalna pod względem skuteczności.

Podsumowując, populacja oceniana w badaniach *GWPCARE1B*, *GWPCARE2*, *GWPCARE3*, *GWPCARE4* włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Epidyolex w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

#### Dawkowanie kannabidiolu

Ocenianą interwencję stanowi kannabidiol jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem (CBD+CLB). Zgodnie z ChPL w przypadku populacji LGS i DS zalecana dawka początkowa kannabidiolu wynosi 2,5 mg/kg mc.



przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) przez jeden tydzień. Po pierwszym tygodniu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę). Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dodatkowo zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę). Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 20 mg/kg mc./dobę, należy podejmować po indywidualnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania.

Okres leczenia we wszystkich włączonych badaniach wynosił 14 tygodni (2-tygodniowy okres dostosowywania dawki oraz 12-tygodniowy okres stosowania kannabidiolu w stabilnej dawce tzw. okres podtrzymujący (*maintenance period*)). W próbach klinicznych GWPCARE1B oraz GWPCARE4 pacjenci otrzymywali w postaci doustnej kannabidiol w dawce wynoszącej 20 mg/kg/dzień. Natomiast w badaniu GWPCARE2 oraz GWPCARE3 analizowano kannabidiol w dwóch dawkach wynoszących 10 mg/kg/dzień oraz 20 mg/kg/dzień. Wszyscy pacjenci otrzymywali również dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (SoC). We włączonych badaniach podawano zatem produkt leczniczy Epidyolex w schemacie zgodnym z zarejestrowanym.

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.

Wobec powyższego w analizie głównej przedstawiono wyniki w grupie pacjentów stosujących dawkę 10 mg/kg mc./dobę.

W ocenie długoterminowej efektywności klinicznej kannabidiolu przedstawiono wyniki bez rozróżnienia na dawkę, co wynikało z wykazanej różnicy w skuteczności pomiędzy dawkami.

W związku z powyższym w analizie klinicznej przedstawiono wyniki dotyczące dawki odpowiadającej praktyce klinicznej. Jeśli było to możliwe dostępnością danych, dodatkowo przedstawiono wyniki uwzględniające inne schematy dawkowania, aby przedstawić dowody na skuteczność i bezpieczeństwo również w szerszym kontekście i w ten sposób nie pominąć jakichkolwiek ważnych danych.

#### Wyniki z badań o długim okresie obserwacji

Mając na uwadze fakt, iż do włączonych badań zidentyfikowano badanie *extension* (GWPCARE5), w którym wyniki efektywności klinicznej obejmują ponad 3-letni okres obserwacji, przedstawiono dane charakteryzujące się odpowiednio długim okresem obserwacji, który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji.

#### Punkty końcowe (wyniki w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa)

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne próby kliniczne. W ramach analizy skuteczności klinicznej oceniano następujące punkty końcowe:



- Procentowa miesięczna zmiana liczby napadów względem wartości wyjściowych:
  - Napadów drgawkowych (ang. *convulsive seizure*);
  - Napadów padaczkowych z upadkiem (ang. *drop seizure*);
  - Napadów padaczkowych ogółem (ang. *total seizure*).
- Redukcja liczby napadów padaczkowych (drgawkowych, z upadkiem, ogółem) o  $\geq 25\%$ ,  $\geq 30\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  oraz  $100\%$ ;
- Całkowity brak napadów padaczkowych (drgawkowych, z upadkiem, ogółem) definiowany jako odsetki pacjentów, u których stwierdzono brak poszczególnych typów napadów padaczkowych;
- Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. *Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression, S/CGIC*);
- Liczba dni bez napadu padaczkowego;
- Ocena badacza, opiekuna lub chorego w zakresie wpływu terapii na przebieg choroby;
- Inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z oceną kontroli napadów padaczkowych.

#### W analizie profilu bezpieczeństwa:

- Zgony;
- Utraty pacjentów z badania/ leczenia ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. *serious adverse events*);
- Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related AEs*);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (ogółem oraz z podziałem na łagodne, umiarkowane i poważne);
- Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.

Efekty zdrowotne oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych pokrywają się z wytycznymi EMA, dodatkowo uwzględniają punkty końcowe takie jak toksyczność stosowanej terapii oraz ocena jakości życia pacjenta.

W związku z powyższym punkty końcowe odpowiadają praktyce klinicznej.

## 10.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Epidyolex jako leku wspomagającego w skojarzeniu z klobazamem względem wybranego komparatora tj. standardowego postępowania terapeutycznego (SoC, ang. *standard of care*) we wnioskowanej populacji.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badania kliniczne (GWPCARE1B, GWPCARE2, GWPCARE3, GWPCARE4) to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie, randomizowane próby kliniczne III fazy przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) włączone badania GWPCARE1B, GWPCARE2, GWPCARE3, GWPCARE4 zakwalifikowano jako badania o podtypie IIA.

Wiarygodność badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”). Ryzyko błędu systematycznego wszystkich włączonych do analizy głównej badań (GWPCARE1B, GWPCARE2, GWPCARE3, GWPCARE4) oceniono jako niskie. Powyższe oznacza, że są to próby kliniczne o wysokiej wiarygodności.

Badania zostały zaprojektowane w metodyce *superiority*. We wszystkich włączonych do analizy badaniach (GWPCARE1B, GWPCARE2, GWPCARE3, GWPCARE4) randomizacja została przeprowadzona prawidłowo. Ponadto, we wszystkich badaniach zastosowano scentralizowany system randomizacji, aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych wykorzystano systemy internetowy IVRS/IVRS (*Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System*) zapewniając utajenie kodu randomizacji (*allocation concealment*).

We włączonych badaniach procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, opiekunami, badaczami oraz osobami oceniającymi wyniki. We wszystkich próbach włączonych do analizy głównej szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie dla wszystkich ocenianych badań, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) niniejszych prób klinicznych.

## 10.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 17 przeglądów systematycznych. Uwzględnione przeglądy systematyczne *Brigo 2021*, *Elliott 2019* oraz *Elliott 2020* charakteryzowały się wysoką wiarygodnością metodologiczną według skali AMSTAR 2, natomiast pozostałe włączone przeglądy uzyskały krytycznie niską (*de Carvalho Reis 2020*, *Bialer 2020*, *Devi 2021*, *Devinsky 2020*, *Huestis 2019*, *Lattanzi 2018a*, *Lattanzi 2018b*, *Lattanzi 2020a*, *Lattanzi 2020b*, *Pampaloma 2018*, *Treves 2021*, *Wu 2022*, *Zhang 2022*) lub niską ocenę (*Stockings 2018*).

W zidentyfikowanych przeglądach przedstawiono dostępne dowody naukowe odnoszące się do efektywności klinicznej stosowania terapii kannabidiolem jako leku wspomagającego w skojarzeniu z kombinacją różnych leków przeciwpadaczkowych (w tym z klobazamem) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS lub z DS. W przypadku 3 przeglądów systematycznych (*Bialer 2020*, *Devinsky 2020*, *Lattanzi 2020a*) przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów stosujących kannabidiol w skojarzeniu z klobazamem (CBD+CLB).

Wnioski z omówionych w Rozdziale 2 przeglądów systematycznych są zgodne z wynikami uzyskanymi w ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej na potrzeby niniejszego opracowania.

## 11. ZAŁĄCZNIK A - METODYKA

### 11.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [4]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformulowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.



- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 11.2. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano terapię kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny) stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - MEDLINE przez Ovid;
  - EMBASE przez Ovid;
  - Cochrane Library przez Ovid (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library (przez Ovid) zamieszczono w Załączniku 11.1.



Data ostatniego wyszukiwania badań wtórnych w bazach medycznych to 21.09.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOWANE] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Ewentualne niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOWANE].

### 11.3. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
  - MEDLINE przez Ovid;
  - EMBASE przez Ovid;
  - Cochrane Library przez Ovid (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- b) rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>;
  - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOWANE] a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: [REDAKTOWANE]).

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych to 21.09.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 11.1.

#### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;

- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków [redacted]. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu [redacted].

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku odnośnie dostępności danych jeszcze nie opublikowanych.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMIT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

#### 11.4. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji Epidyolex (kannabidiol) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „*cannabidiol* OR *Epidiolex* OR *Epidyolex* OR *GW42003-P*” z zawężeniem do analizowanej populacji: “*Lennox-Gastaut syndrome*” OR “*Dravet syndrome*”.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 31 badań (21 badań w bazie [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov) oraz 9 badań w bazie [Clinicaltrialsregister.eu](http://Clinicaltrialsregister.eu)).

Przeprowadzone wyszukiwanie do dn. 26.09.2022 r. rejestru badań klinicznych [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) doprowadziło do zidentyfikowania 21 rekordów, spośród których 11 posiada status badań zakończonych (*completed*), w tym 7 badań z dostępnymi wynikami (*has results*), 1 – określone jako przerwane (*terminated*), 1 – z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 3 badania z aktywną fazą rekrutacji (*recruiting*), 1 – z nierozpoczętą fazą rekrutacji (*not yet recruiting*), 4 – wycofane (*withdrawn*). W przypadku 8 rekordów dostępne są wyniki badania. Natomiast, w przypadku rejestru [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) odnaleziono 9 rekordów odnoszących się do ocenianej interwencji stosowanej w populacji pacjentów z LGS lub DS.

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania RCT włączone do analizy głównej raportu:

- *GWPCARE1 Part B: NCT02091375* (publikacja *Devinsky 2017*);
- *GWPCARE2: NCT02224703* (publikacja *Miller 2020*);
- *GWPCARE3: NCT02224560* (publikacja *Devinsky 2018*)
- *GWPCARE4: NCT02224690* (publikacja *Thiele 2018*).

Poniżej przedstawiono wszystkie zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu w zakresie populacji oraz interwencji, które mogłyby stanowić podstawę kwalifikacji do analiz dodatkowych.

Tabela 11. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 26.09.2022)

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT05485831	Prospektywne, wielośrodkowe, obserwacyjne, włoskie badanie kohortowe (nierozpoczęty proces rekrutacji)	Pacjenci w wieku 6-17 lat z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Lennox-Gastauta lub Dravet (N=70)	Terapia wspomagająca kannabidiolem (Epidyolex, CBD) podawanym doustnie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej	Badanie EpiTALY (nieopublikowane) wyłączone z raportu (brak wyników) <sup>A</sup>
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05485831">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05485831</a>				
NCT04611438	Prospektywne, wielośrodkowe badanie typu open-label, jednoramienne, fazy III (na etapie rekrutacji)	Pacjenci w wieku 2-18 lat z zespołem Lennox-Gastauta lub Dravet z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu >2 AED (N=107)	Kannabidiol podawany doustnie (5-10 mg/kg)	Badanie nieopublikowane - wyłączone z raportu (brak wyników; brak grupy kontrolnej)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04611438">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04611438</a>				
NCT02224573 (GWPCARE3)  EudraCT Number: 2014-001834-27	Prospektywne, wielośrodkowe badanie typu extension, jednoramienne, fazy III (zakończone, dostępne wyniki)	Pacjenci z DS lub LGS, którzy ukończyli leczenie w badaniach: NCT02091206, NCT02091375, NCT02224703, NCT02224560, NCT02224703, NCT02224690 (N=681)	Terapia wspomagająca kannabidiolem (CBD) podawanym doustnie (do 30 mg/kg/dobę)	Badanie GWPCARE3 (badanie opublikowane) wyłączone z analizy głównej raportu (brak grupy kontrolnej) – uwzględnione w długoterminowej ocenie efektywności klinicznej
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224573">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224573</a> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001834-27/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001834-27/results</a>				
NCT02224690 (GWPCARE4)  EudraCT Number: 2014-002941-23	RCT, III fazy, typu double-blind, kontrolowane placebo (zakończone, dostępne wyniki)	Pacjenci w wieku 2-55 lat z nadepami padaczkowymi związanymi z zespołem Lennox-Gastauta (N=171)	Terapia wspomagająca kannabidiolem (Epidyolex, CBD 20 mg/kg/dobę)  CBD vs PL*	Badanie GWPCARE4 (badanie opublikowane Thiele 2018) włączone do analizy głównej raportu
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224690">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224690</a> ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002941-23/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002941-23/results</a>				
NCT02224703 (GWPCARE2)  EudraCT Number: 2014-002939-34	RCT, III fazy, typu double-blind, kontrolowane placebo (zakończone, dostępne wyniki)	Pacjenci w wieku 2-18 lat z nadepami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet (N=199)	Terapia wspomagająca kannabidiolem (Epidyolex, CBD 10, 20 mg/kg/dobę)  CBD vs PL*	Badanie GWPCARE2 (badanie opublikowane Miller 2020) włączone do analizy głównej raportu
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224703">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224703</a> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002939-34/PL">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002939-34/PL</a>				



ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT03467113	Badanie typu open-label, jednoramienne, fazy I (zakończone)	Pacjenci w wieku 2-18 lat z napadami padaczkowymi związanymi z LGS lub DS stosujący CBD (N=9)	ZX008 (fenfluramina) w dawce 0,2-0,8 mg/kg/dzień + CBD	Badanie zakończone (nieopublikowane) wyłączone z raportu (nieadekwatna interwencja)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03467113">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03467113</a>				
NCT04133480	Badanie typu open-label, jednoramienne, fazy IV (wycofane)	Pacjenci w wieku 3-10 lat z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Lennox-Gastaut (N=0)	Terapia wspomagająca kannabidiolem (Epidyolex, CBD) podawanym doustnie	Badanie EPI-COG (nieopublikowane, wycofane) wyłączone z raportu (brak wyników; brak grupy kontrolnej)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04133480">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04133480</a>				
NCT02318537	RCT, III fazy, typu double-blind, kontrolowane placebo (wycofane)	Pacjenci w wieku 2-30 lat z nieadekwatnie kontrolowanymi napadami padaczkowymi związanymi z LGS (N=0)	Terapia wspomagająca kannabidiolem (CBD, do 40 mg/kg/dobę) CBD vs PL*	Badanie nieopublikowane, (wycofane) wyłączone z raportu (brak wyników)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318537">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318537</a>				
NCT02318563	RCT, III fazy, typu double-blind, kontrolowane placebo (wycofane)	Pacjenci w wieku 1-30 lat z nieadekwatnie kontrolowanymi napadami padaczkowymi związanymi z DS (N=0)	Terapia wspomagająca kannabidiolem (CBD, do 40 mg/kg/dobę) CBD vs PL*	Badanie nieopublikowane, (wycofane) wyłączone z raportu (brak wyników)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318563">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318563</a>				
NCT02815540	Badanie typu open-label, jednoramienne, fazy I/II (przerwane; dostępne wyniki)	Pacjenci w wieku 2-30 lat z zespołem Lennox-Gastaut lub zespołem Dravet; ciężka padaczka (N=2)	Terapia kannabidiolem (CBD) w zakresie oceny EKG	Badanie CBD1 nieopublikowane (przerwane) wyłączone z raportu (brak grupy kontrolnej)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02815540">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02815540</a>				
NCT05044819	Badanie typu open-label, jednoramienne, fazy IV (na etapie rekrutacji pacjentów)	Pacjenci powyżej 1 r.ż. z zespołem Lennox-Gastaut, zespołem Dravet lub zespołem stwardnienia guzowatego (N=150)	Terapia kannabidiolem podawanym doustnie (CBD; 5-10 mg/kg/dobę)	Badanie nieopublikowane wyłączone z raportu (brak wyników, brak grupy kontrolnej)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05044819">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05044819</a>				



ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT02318602	Badanie nRCT, wielośrodkowe, typu open-label, jednoramienne, fazy III (zakończone, dostępne wyniki)	Pacjenci w wieku 1-18 lat z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi związanymi z LGS lub DS, którzy uczestniczyli wcześniej w badaniach NCT02324673 i NCT02331731 (N=52)	Wspomagająca terapia kannabidiolem podawanym doustnie	Badanie nieopublikowane wyłączone z raportu (brak RCT, brak grupy kontrolnej)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318602">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318602</a>				
NCT02224560 (GWPCARE3)  EudraCT Number: 2014-002940-42	RCT, III fazy, typu double-blind, kontrolowane placebo (zakończone, dostępne wyniki)	Pacjenci w wieku 2-55 lat z nadopami padaczkowymi związanymi z zespołem Lennox-Gastaut (N=225)	Terapia wspomagająca kannabidiolem (CBD 10, 20 mg/kg/dobę)  CBD vs PL*	Badanie GWPCARE3 (badanie opublikowane Davinsky 2018) włączone do analizy głównej raportu
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224560">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224560</a> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002940-42/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002940-42/results</a>				
NCT02091375 (GWPCARE1 Part B)	RCT, III fazy, typu double-blind, kontrolowane placebo (zakończone, dostępne wyniki)	Pacjenci w wieku 2-18 lat z nadopami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet (N=120)	Terapia wspomagająca kannabidiolem (CBD 20 mg/kg/dobę)  CBD vs PL*	Badanie GWPCARE1 Part B (badanie opublikowane Davinsky 2017) włączone do analizy głównej raportu
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091375">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091375</a>				
NCT02091206 (GWPCARE1 Part A)  EudraCT Number: 2014-000995-24	RCT, II fazy, typu double-blind, testujące dawkę, kontrolowane placebo (zakończone, dostępne wyniki)	Pacjenci w wieku 4-10 lat z nadopami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet (N=34)	Terapia wspomagająca kannabidiolem (CBD 5, 10, 20 mg/kg/dobę)  CBD vs PL*	Badanie GWPCARE1 Part A (badanie opublikowane Davinsky 2018b) wyłączone z analizy głównej raportu (nieadekwatna interwencja**) – uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091375">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091375</a> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000995-24/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000995-24/results</a>				
NCT02286986	Badanie typu open-label, testujące dawkę; jednoramienne, fazy I (wycofane) (zakończone, brak dostępnych wyników)	Pacjenci w wieku 2-25 lat z padaczką lekkooporną (N=26)	Terapia kannabidiolem (CBD)	Badanie nieopublikowane wyłączone z analizy głównej raportu (nieadekwatna populacja, brak RCT, brak grupy kontrolnej)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02286986">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02286986</a>				

\*Badanie istotne z perspektywy efektywności praktycznej kannabidiolu; \*Pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe; DS. – zespół Dravet; LGS - zespół Lennox-Gastaut; CBD – kannabidiol; PL – placebo; AED – leki przeciwpadaczkowe;

\*\* brak danych dla populacji pacjentów stosujących klobazamem

## 11.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

## 11.6. Ocena jakości danych

### 11.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [4], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;

- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: 25 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

W przypadku zidentyfikowania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy wykorzystano skalę AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [8].

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 14.

### 11.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).



## 11.7. Analiza ilościowa

### 11.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [4, 7, 9, 10].

### 11.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: *NNH* – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

### 11.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

## 11.8. Metaanaliza statystyczna

### 11.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób



i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

### 11.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [4] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz  $I^2$  [4]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości  $p < 0,1$ . Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

### 11.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [4]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do

metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4, 11].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

#### 11.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ ;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

## 12. ZAŁĄCZNIK B – STRATEGIA WYSZUKIWANIA

### 12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez Ovid (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cannabidiol.af or cannabidiol.mp or cannabidiol/	3022
2.	Epidiolex.af or Epidiolex.mp or Epidiolex/	2860
3.	Epidyolex.af or Epidyolex.mp or Epidyolex/	23
4.	„1,3-Benzenediol, 2-[3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-, (1R-trans)-“.af	1
5.	#1 or #2 or #3 or #4	3023
6.	(Seizure or seizures or seizure*).mp. or (Seizure or seizures or seizure*).af. or Seizure/ or seizure* / or Seizures/	160244
7.	(Convulsion or convuls*).mp. or (Convulsion or convuls*).af. or Convulsion/ or convuls* /	84398
8.	(Epilepsy or epileps*).mp. or (Epilepsy or epileps*).af. or Epilepsy/ or epileps* /	172005
9.	#6 or #7 or #8	267687
10.	#5 and #9	828
11.	"Lennox Gastaut Syndrome" /	433
12.	(Dravet Syndrome or Dravet Syndromes).mp or (Dravet Syndrome or Dravet Syndromes).af or Dravet Syndrome/ or Dravet Syndromes/	3992
13.	"Epilepsies, Myoclonic" / or Epilepsy Myoclonic.mp. or Epilepsy Myoclonic.af. or Epilepsy Myoclonic/ or Myoclonic Epilepsies.mp. or Myoclonic Epilepsies.af. or Myoclonic Epilepsies/ or Myoclonic Epilepsy.mp. or Myoclonic Epilepsy.af. or Myoclonic Epilepsy/	3848
14.	#11 or #12 or #13	6719
15.	#10 and #14	216

Data ostatniego wyszukiwania: 21.09.2022 r.

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane przez Ovid (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cannabidiol.af or cannabidiol.mp or cannabidiol/	979
2.	Epidiolex.af or Epidiolex.mp or Epidiolex/	113
3.	Epidyolex.af or Epidyolex.mp or Epidyolex/	19
4.	„1,3-Benzenediol, 2-[3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-, (1R-trans)-“.af	0
5.	#1 or #2 or #3 or #4	983
6.	(Seizure or seizures or seizure*).mp. or (Seizure or seizures or seizure*).af. or Seizure/ or seizure* / or Seizures/	10084
7.	(Convulsion or convuls*).mp. or (Convulsion or convuls*).af. or Convulsion/ or convuls* /	2943

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	(Epilepsy or epileps*).mp. or (Epilepsy or epileps*).af. or Epilepsy/ or epileps*/	8918
9.	#6 or #7 or #8	15326
10.	#5 and #9	202
11.	"Lennox Gastaut Syndrome"/	40
12.	(Dravet Syndrome or Dravet Syndromes).mp or (Dravet Syndrome or Dravet Syndromes).af or Dravet Syndrome/ or Dravet Syndromes/	174
13.	"Epilepsies, Myoclonic"/ or Epilepsy Myoclonic.mp. or Epilepsy Myoclonic.af. or Epilepsy Myoclonic/ or Myoclonic Epilepsies.mp. or Myoclonic Epilepsies.af. or Myoclonic Epilepsies/ or Myoclonic Epilepsy.mp. or Myoclonic Epilepsy.af. or Myoclonic Epilepsy/	223
14.	#11 or #12 or #13	285
15.	#10 and #14	83

Data ostatniego wyszukiwania: 21.09.2022 r.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE przez Ovid (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cannabidiol.af or cannabidiol.mp or cannabidiol/	8607
2.	Epidiolex.af or Epidiolex.mp or Epidiolex/	3991
3.	Epidyolex.af or Epidyolex.mp or Epidyolex/	7452
4.	„1,3-Benzenediol, 2-[3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-3-pentyl-, (1R-trans)-“.af	0
5.	#1 or #2 or #3 or #4	8613
6.	(Seizure or seizures or seizure*).mp. or (Seizure or seizures or seizure*).af. or Seizure/ or seizure*/ or Seizures/	274738
7.	(Convulsion or convuls*).mp. or (Convulsion or convuls*).af. or Convulsion/ or convuls*/	61279
8.	(Epilepsy or epileps*).mp. or (Epilepsy or epileps*).af. or Epilepsy/ or epileps*/	304739
9.	#6 or #7 or #8	452325
10.	#5 and #9	1863
11.	"Lennox Gastaut Syndrome"/	4296
12.	(Dravet Syndrome or Dravet Syndromes).mp or (Dravet Syndrome or Dravet Syndromes).af or Dravet Syndrome/ or Dravet Syndromes/	3016
13.	"Epilepsies, Myoclonic"/ or Epilepsy Myoclonic.mp. or Epilepsy Myoclonic.af. or Epilepsy Myoclonic/ or Myoclonic Epilepsies.mp. or Myoclonic Epilepsies.af. or Myoclonic Epilepsies/ or Myoclonic Epilepsy.mp. or Myoclonic Epilepsy.af. or Myoclonic Epilepsy/	10447
14.	#11 or #12 or #13	14059
15.	#10 and #14	566

Data ostatniego wyszukiwania: 21.09.2022 r.



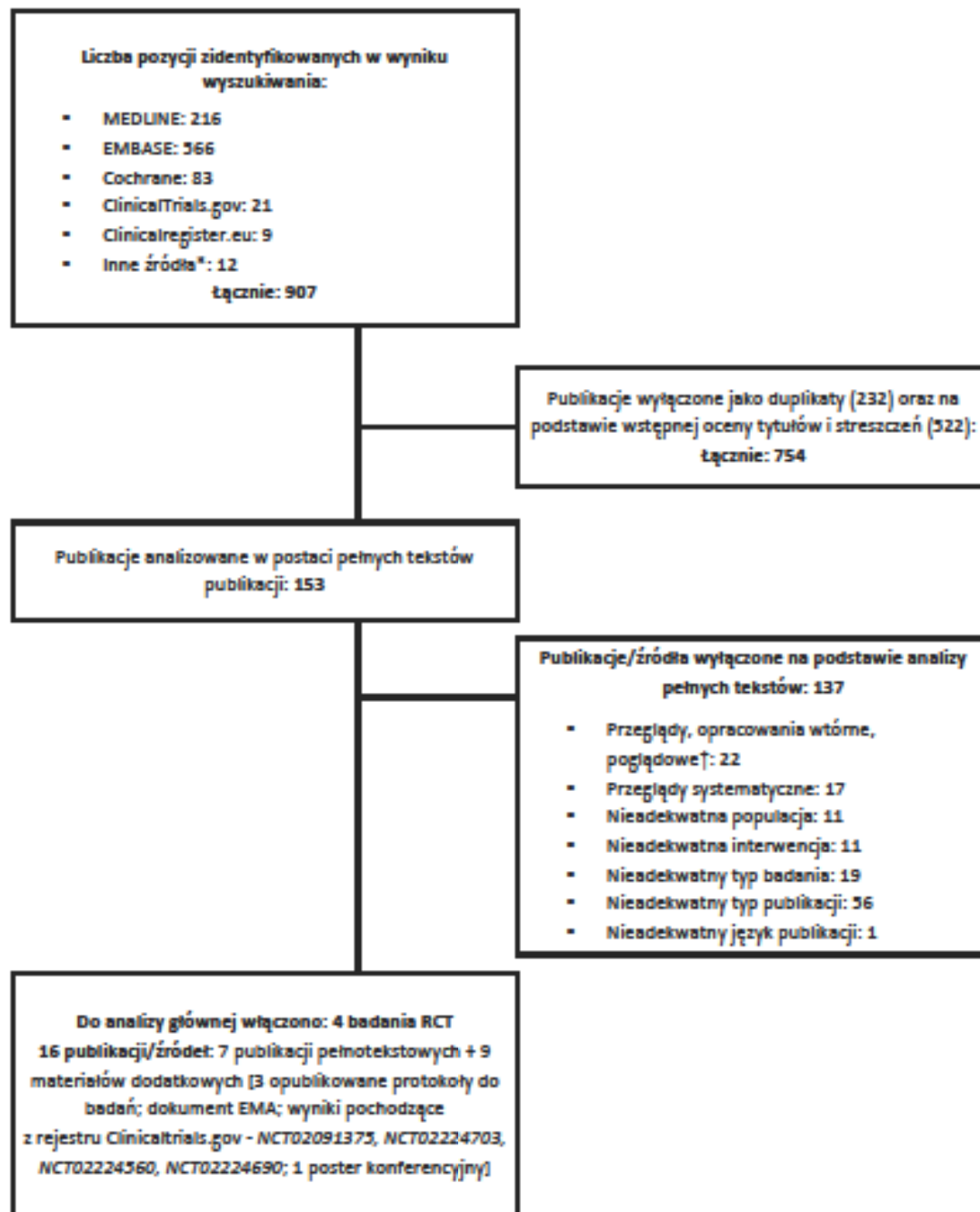
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	("cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P") AND ("Lennox-Gastaut syndrome" OR "Dravet syndrome")	21
2.	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	("cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P") AND ("Lennox-Gastaut syndrome" OR "Dravet syndrome")	9

Data ostatniego wyszukiwania: 26.09.2022 r.

## 12.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji



\*Lub innych źródeł danych tj. dane udostępnione przez Zleceniodawcę, dane z dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych; †Kategoria zawiera: przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla ocenianej interwencji, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe

## 13. ZAŁĄCZNIK C – CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU

### 13.1. Analiza główna

Tabela 16. Charakterystyka badania GWPCARE1B

Badanie	GWPCARE1B
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędów systematycznych (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 23 ośrodki (Stany Zjednoczone oraz Europa)
Typ badania	Prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z placebo, podwójnie zaślepienie (podtyp II A)
Opis randomizacji	Po 4-tygodniowym okresie początkowym pacjenci spełniający kryteria włączenia zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej kannabidiol lub do grupy otrzymującej placebo (do dotychczas stosowanych leków). Schemat randomizacji został ustalony przez niezależnego statystyka. Randomizacja ze stratyfikacją. Czynnikiem stratyfikacyjnym był wiek pacjentów (2-5 lat, 6-12 lat, 13-18 lat). Randomizacja centralna. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych wykorzystano system internetowy IVRS/IVRS (Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System)*.
Zaślepienie	Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, opiekunami, badaczami oraz osobami oceniającymi wyniki*.
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości).
Wielkość próby	Oceniana próba kliniczna została tak zaprojektowana tak, aby testem dwustronnym (5%) z 80% mocą statystyczną dla pierwszorzędowego punktu końcowego wykryć różnice znamienne statystycznie pomiędzy CBD20+SoC a PL+SoC. Na podstawie ww. założeń oszacowano, że do badania należy włączyć 100 pacjentów.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<b>Skuteczność kliniczna (punkty końcowe analizowane w niniejszym przeglądzie):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa redukcja napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych;</li> <li>• Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych;</li> <li>• <math>\geq 30\%</math> zmniejszenie częstości napadów drgawkowych;</li> <li>• <math>\geq 75\%</math> zmniejszenie częstości napadów drgawkowych;</li> <li>• Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez opiekuna (ang. <i>Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression</i>);</li> <li>• Liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych.</li> </ul> <b>Bezpieczeństwo (punkty końcowe analizowane w niniejszym przeglądzie):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);</li> <li>• Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>);</li> <li>• AEs związane z zastosowanym leczeniem;</li> <li>• AEs prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Analiza ITT	Analiza ITT nie została zachowana w przypadku osiągnięcia poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez opiekuna (ang. <i>Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression</i> ). W przypadku pozostałych punktów końcowych analiza ITT została zachowana. W ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana.

Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny):</p> <p><b>Pacjenci z grupy CBD20+SoC:</b>                      9 pacjentów (14,8%)* → ogółem                      8 pacjentów (13,1%)* → zdarzenia niepożądane                      1 pacjent (1,3%)* → wycofanie przez badacza 43 dnia badania</p> <p><b>Pacjenci z grupy PL+SoC:</b>                      3 pacjentów (5,1%)* → ogółem                      1 pacjent (1,7%)* → zdarzenia niepożądane                      1 pacjent (1,7%)* → wycofanie przez rodzica lub opiekuna                      1 pacjent (1,7%)* → utrata z okresu obserwacji</p>	
Źródła finansowania	GW Pharmaceuticals	
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacja pełnotekstowa: Devinsky 2017 [43];</li> <li>• Dokument EMA: EMA 2019 [34];</li> <li>• Publikacja Gunning 2021 [35];</li> <li>• Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [45];</li> <li>• Dostępny on-line protokół do badania GWPCARE1B [44];</li> <li>• Analiza post-hoc: Madan Cohen 2021 [37].</li> </ul>	
Identyfikatory badania	NCT02091373, GWEP1332B	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci obu płci w wieku 2-18 lat<sup>A</sup>;</li> <li>• Udokumentowana historia zespołu Dravet, który nie był w pełni kontrolowany przez obecne leki przeciwpadaczkowe<sup>A</sup>;</li> <li>• Pacjenci stosujący jeden lub więcej leków przeciwpadaczkowych w stabilnej dawce, przez co najmniej cztery tygodnie;</li> <li>• Pacjenci z co najmniej czterema napadami drgawkowymi w ciągu pierwszych 28 dni okresu początkowego;</li> <li>• Stosowane leki lub interwencje w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego) musiały być ustabilizowane 4 tygodnie przed skринingiem, a pacjent był skłonny utrzymać ustabilizowany schemat leczenia przez cały czas trwania badania.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia<sup>A</sup></b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z niestabilnymi, znaczącymi klinicznie schorzeniami medycznymi innymi niż padaczka;</li> <li>• Pacjenci z klinicznie istotnymi objawami lub klinicznie istotną chorobą w ciągu 4 tygodni przed skринingiem lub randomizacją, innymi niż padaczka;</li> <li>• Pacjenci stosujący obecnie lub w przeszłości konopie indyjskie w celach rekreacyjnych lub medycznych, lub stosujący syntetyczne leki na bazie kannabinoidów (włączając Sativex<sup>®</sup>) w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• Pacjenci niezdolni do powstrzymania się od stosowania konopii indyjskich w celach rekreacyjnych lub medycznych lub syntetycznych leków na bazie kannabinoidów (włączając Sativex<sup>®</sup>) podczas badania;</li> <li>• Jakkolwiek znana lub podejrzewana nadwrażliwość na kannabinoidy lub którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku;</li> <li>• Pacjenci biorący udział w badaniu klinicznym uwzględniającym inny produkt leczniczy w poprzednich 6 miesiącach;</li> <li>• W trakcie badania planowano wyjazd pacjenta poza kraj zamieszkania;</li> <li>• Pacjenci zrandomizowani wcześniej do tego badania. W szczególności pacjenci, którzy uczestniczyli w części A badania nie mogli zostać włączeni do części B.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
Cecha populacji/parametr	CBD20 + SoC	PL + SoC
Liczebność populacji, N	61	39
Wiek w latach	Średnia (SD)	9,7 (4,7)
	Mediana (zakres)	9,1 (2,3; 18,0)
Płeć, n (%)	Żeńska	26 (43)
	Męska	33 (57)
	Stany Zjednoczone	37 (63)



Region geograficzny, n (%)	Reszta świata	26 (43)	22 (37)
Wskaźnik BMI, średnia (SD)		18,3 (4,5)	19,1 (4,7)
Liczba wcześniej stosowanych AEDs <sup>a</sup> , średnia (SD)		4,6 (4,3)	4,6 (3,3)
Liczba współistniejących AEDs, średnia (SD)		3,0 (1,0)	2,9 (1,0)
AEDs, n (%)	Klobazam	40 (66)	38 (64)
	Walproinian, wszystkie postaci	37 (61)	34 (38)
	Styrypentol	30 (49)	21 (36)
	Lewetyracetam	16 (26)	17 (29)
	Topiramet	16 (26)	15 (25)
Inne interwencje, n (%)	Dieta ketogeniczna	6 (10)	4 (7)
	Stymulacja nerwu błędnego	6 (10)	9 (15)
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
		<b>CBD20+SoC</b>	<b>PL+SoC</b>
Dawkowanie		Kannabidiol w dawce 20 mg/kg/dzień SoC: ustabilizowane schematy AEDs	Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna (kannabidiol) SoC: ustabilizowane schematy AEDs
		Zwiększanie dawki kannabidiolu do dawki wynoszącej 20 mg/kg/dzień (lub równoważnej objętości dla placebo) podczas 2-tygodniowego okresu dostosowywania dawki zostało zatwierdzone przez Komitet Monitorujący (ang. <i>Data and Safety Monitoring Committee</i> ). Po zakończeniu okresu leczenia zmniejszono dawkę kannabidiolu oraz równoważnej objętości placebo przez okres 10 dni (10% każdego dnia).	
Sposób podawania leku		Doustnie, dwa razy dziennie Doustny roztwór kannabidiolu zawierał 100 mg kannabidiolu/ml	Doustnie, dwa razy dziennie Roztwór placebo był identyczny jak roztwór kannabidiolu (z wyjątkiem braku kannabidiolu)
Czas trwania badania		Badanie obejmowało 4-tygodniowy okres początkowy przed randomizacją, 14-tygodniowy okres leczenia oraz 10-dniowy okres zmniejszania dawki (ang. <i>tapering period</i> ). 14-tygodniowy okres leczenia obejmował: 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki (do 20 mg/kg/dzień lub równoważnej objętości dla placebo) oraz 12-tygodniowy okres stosowania kannabidiolu w stabilnej dawce (okres podtrzymujący, ang. <i>maintenance period</i> ). Po zakończeniu badania wszyscy pacjenci mogli zostać włączeni do długoterminowego badania typu <i>open-label</i> (GWPCARES).	

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (uwzględnionych w niniejszej analizie)		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia w analizie
Procentowa zmiana w miesięcznej liczbie napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych	Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana w miesięcznej (28 dni) liczbie napadów drgawkowych względem 4-tygodniowego okresu początkowego oceniana podczas 14-tygodniowego okresu leczenia. Napady drgawkowe określano jako atoniczne, toniczne, kloniczne i toniczno-kloniczne napady padaczkowe.	Mediana (IQR), procentowa różnica (95% CI), wartość p
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych	Mediana procentowej miesięcznej redukcji napadów padaczkowych ogółem. Napady padaczkowe ogółem (ang. total seizure) obejmowały wszystkie rodzaje napadów łącznie, w tym również napady nie drgawkowe.	Mediana, procentowa różnica (95% CI), wartość p
Liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych	W badaniu analizowano zmianę liczby dni bez napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych. Ocenę przeprowadzono dla okresu leczenia/28 dni.	Średnia, wartość p
≥25%, ≥50%, ≥75% oraz ≥100% redukcja częstości napadów drgawkowych	Odsetki pacjentów, u których w czasie leczenia zaobserwowano co najmniej 25%, 50%, 75% lub 100% zmniejszenie (redukcję) częstości napadów drgawkowych.	n (%), OR (95% CI)
Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez opiekuna (ang. Caregiver Global Impression of Change)	Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu pacjenta przez opiekuna była oceniana za pomocą 7-stopniowej skali Likerta uwzględniającej 3 kategorie poprawy (niewielka poprawa, duża poprawa, bardzo duża poprawa), 3 kategorie pogorszenia (niewielkie pogorszenie, duże pogorszenie, bardzo duże pogorszenie) oraz brak zmian. W badaniu przedstawiono odsetki pacjentów, u których w czasie leczenia zaobserwowano poprawę w co najmniej jednej kategorii wg CGIC.	n (%), OR (95% CI)
Bezpieczeństwo	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, utratę pacjentów z badania/leczenia ogółem oraz z powodu AEs. W badaniu GWPCARE1B analizowano zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. Treatment Emergent Adverse Event) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.	n (%), OR (95% CI)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*; <sup>b</sup>Dane zaczerpnięte z protokołu dostępnego on-line

Tabela 17. Charakterystyka badania GWPCARE2

Badanie	GWPCARE2
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędów systematycznych (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 43 ośrodki, 38 ośrodków włączyło pacjentów (Stany Zjednoczone: 23, Hiszpania: 7, Polska: 3, Holandia: 2, Australia: 2, Izrael: 1)
Typ badania	Prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z placebo, podwójnie zaślepienie (podtyp II A)
Opis randomizacji	<p>Podczas drugiej wizyty pacjenci spełniający kryteria włączenia zostali poddani randomizacji i otrzymywali wysocze oczyszczony kannabidiol (Epidyolex w Stanach Zjednoczonych oraz Epidyolex w Europie, 100 mg/ml roztwór doustny) lub pasujący roztwór placebo, dostarczane w identycznych 100-mL buteleczkach ze szkła bursztynowego.</p> <p>Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 2:2:1:1, z liczbą bloków wynoszącą 6). Zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem wieku (2-5 lat, 6-12 lat oraz 13-18 lat). Schemat randomizacji został wygenerowany komputerowo przez niezależnego informatyka.</p> <p>Randomizacja centralna. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych (kannabidiol w dawce 10 mg/kg/dzień lub 20 mg/kg/dzień lub placebo w równoważnej objętości) użyto technologii interaktywnej odpowiedzi systemu odpowiedzi głosowych IWR (ang. <i>Interactive Web Response</i>). W przypadku pacjentów z grup placebo dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa raportowano łącznie (dane spoolowane).</p>
Zaślepienie	Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy (do momentu zakończenia badania) przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, opiekunami, badaczami, osobami oceniającymi wyniki oraz sponsorem. Nie pozostawali jednak zaślepieni w odniesieniu do objętości otrzymywanych produktów leczniczych.
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości).
Wielkość próby	<p>Oceniana próba kliniczna została zaprojektowana tak, aby dwustronnym nieparametrycznym testem Manna-Whitneya-Wilcoxa (poziom istotności 5%) z mocą statystyczną 80% wykryć różnice w rozkładach odpowiedzi.</p> <p>Na podstawie ww. założeń oszacowano, że do badania należy włączyć po 62 pacjentów do każdego ramienia.</p>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><b>Skuteczność kliniczna (punkty końcowe analizowane w niniejszym przeglądzie):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa redukcja napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych;</li> <li>• Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych;</li> <li>• <math>\geq 30\%</math> zmniejszenie częstości napadów drgawkowych;</li> <li>• <math>\geq 75\%</math> zmniejszenie częstości napadów drgawkowych;</li> <li>• Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez opiekuna (ang. <i>Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression</i>);</li> <li>• Liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo (punkty końcowe analizowane w niniejszym przeglądzie):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);</li> <li>• Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>);</li> <li>• AEs związane z zastosowanym leczeniem;</li> <li>• AEs prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Analiza ITT	W ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa analiza ITT nie została zachowana.
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny):</p> <p><b>Pacjenci z grupy CBD10+SoC:</b>  3 pacjentów (4,3%)* → ogółem  1 pacjent (1,3%)* → wycofanie przez badacza</p>



	<p>2 pacjentów (3%)* → inne przyczyny  <u>Pacjenci z grupy CBD20+SoC:</u>                  6 pacjentów (9%)* → ogółem                  3 pacjentów (7,3%)* → zdarzenia niepożądane                  1 pacjent (1,3%)* → wycofanie przez rodzica/opiekuna  <u>Pacjenci z grupy PL+SoC:</u> żaden pacjent nie przerwał leczenia w trakcie trwania badania</p>
<b>Źródła finansowania</b>	GWResearch, Ltd.
<b>Publikacje do badania/inne źródła</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacja pełnotekstowa: Müller 2020 [46];</li> <li>Dokument EMA: EMA 2019 [34];</li> <li>Publikacja Gunning 2021 [33];</li> <li>Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [47];</li> <li>Dostępny on-line protokół do badania GWPCARE2 [48];</li> <li>Analiza post-hoc: Madan Cohen 2021 [37].</li> </ul>
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT02224703, GWEP1424, EudraCT Number: 2014-002939-34
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgoda pacjenta i/lub rodzica/przedstawiciela ustawowego na udział w badaniu;</li> <li>Zdolność i gotowość (w opinii badacza) pacjentów i ich opiekunów do przestrzegania wszystkich wymogów badania;</li> <li>Pacjenci obu płci w wieku 2-18 lat;</li> <li>Udokumentowana historia zespołu Dravet, który nie był w pełni kontrolowany przez obecne leki przeciwpadaczkowe;</li> <li>Pacjenci z co najmniej czterema napadami drgawkowymi (napady toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne, atoniczne) w ciągu pierwszych 28 dni okresu początkowego;</li> <li>Pacjenci stosujący jeden lub więcej leków przeciwpadaczkowych w stabilnej dawce, przez co najmniej cztery tygodnie;</li> <li>Stosowane leki lub interwencje w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego) musiały być ustabilizowane 4 tygodnie przed skринingiem, a pacjent był skłonny utrzymać ustabilizowany schemat leczenia przez cały czas trwania badania. Dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego nie były uwzględniane jako leki przeciwpadaczkowe;</li> <li>Pacjenci i/lub rodzic (rodzice)/przedstawiciel ustawowy wyrazili zgodę na powiadomienie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i konsultanta o uczestnictwie w badaniu;</li> <li>Pacjent musiał wypełnić interaktywny dziennik telefoniczny systemu odpowiedzi głosowych przez co najmniej 25 dni okresu początkowego.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z niestabilnymi, znaczącymi klinicznie schorzeniami medycznymi innymi niż padaczka;</li> <li>Pacjenci z klinicznie istotnymi objawami lub klinicznie istotną chorobą w ciągu 4 tygodni przed skринingiem lub randomizacją, innymi niż padaczka;</li> <li>Pacjenci, którzy w opinii badacza posiadali klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas skринingu lub randomizacji;</li> <li>Pacjenci, u których odnotowano klinicznie istotne nieprawidłowości w zapisie EKG mierzonym podczas skринingu lub randomizacji;</li> <li>Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi, które w opinii badacza, utrudniałyby odczytywanie zapisu EKG;</li> <li>Pacjenci z historią lub obecnym nadużywaniem alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu ostatnich dwóch lat przed badaniem lub codzienne spożywanie ≥3 napojów zawierających alkohol;</li> <li>Pacjenci stosujący obecnie lub w przeszłości konopie indyjskie w celach rekreacyjnych lub medycznych, lub stosujący syntetyczne leki na bazie kannabinoidów (włączając Sativex®) w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Pacjenci niezdolni do powstrzymania się od stosowania konopii indyjskich w celach rekreacyjnych lub medycznych lub syntetycznych leków na bazie kannabinoidów (włączając Sativex®) podczas badania;</li> <li>Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły objawy związane ze spadkiem ciśnienia krwi z powodu zmiany postawy (np. zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, niewyraźne widzenie, kołatanie serca, osłabienie, omdlenie);</li> <li>Pacjenci, którzy spożyli alkohol w okresie 24-godzin przed pierwszą wizytą w ramach badania i/lub nie byli zdolni do powstrzymania się od picia alkoholu przez cały okres leczenia;</li> <li>Jakakolwiek znana lub podejrzewana nadwrażliwość na kannabinoidy lub którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku, taką jak np. olej sezamowy;</li> </ul>	



- Kobiety w wieku rozrodczym lub mężczyźni, których partnerki były w wieku rozrodczym, chyba że stosują wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń w czasie trwania badania oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu (np. hormonalne środki antykoncepcyjne, wkładki wewnątrzmaciczne/systemy uwalniające hormony, obustronna niedrożność jajowodów, partner po wazektomii, abstynencja seksualna);
- Kobiety w ciąży (dodatni wynik testu ciążowego), karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu;
- Pacjenci biorący udział w badaniu klinicznym uwzględniającym inny badany produkt leczniczy w poprzednich 6 miesiącach;
- Pacjenci stosujący felbamat przez mniej niż 1 rok przed skринingiem;
- Pacjenci cierpiący na jakąkolwiek inną znaczącą chorobę lub zaburzenie, które w opinii badacza mogłoby narazić pacjenta na ryzyko ze względu na udział w badaniu, mogłoby wpłynąć na wyniki badania lub mogłoby wpłynąć na zdolność pacjenta do wzięcia udziału w badaniu;
- Pacjenci ze znacząco upośledzoną czynnością wątroby podczas wizyty skринingowej (wizyta 1) lub podczas randomizacji (wizyta 2), zdefiniowana jako którekolwiek z poniższych: poziom aminotransferazy alaninowej w surowicy (AIAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) >3x górnej granicy normy; poziom AIAT lub AspAT >3x górnej granicy normy oraz poziom bilirubiny całkowitej w surowicy >2x górnej granicy normy lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) >1,5; poziom AIAT lub AspAT >3x górnej granicy normy z obecnością zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tętności w prawym górnym kwadrancie, gorączki, wysypki i/lub eozynofili (>3%). Kryteria te można było potwierdzić dopiero po udostępnieniu wyników laboratoryjnych; pacjenci zrandomizowani do badania, u których później stwierdzono, że spełniają którekolwiek z tych kryteriów, zostali wycofani z badania;
- Wszelkie nieprawidłowości stwierdzone po badaniu fizykalnym pacjentów, które w opinii badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjentów biorących udział w badaniu;
- Pacjenci, którzy nie chcieli powstrzymać się od oddawania krwi podczas badania;
- W trakcie badania planowano wyjazd pacjenta poza kraj zamieszkania;
- Pacjenci, którzy byli wcześniej randomizowani do badania;
- Jakąkolwiek historią zachowań samobójczych lub myśli samobójczych typu 4 lub 3 w Skali Oceny Samobójstwa z Uniwersytetu Columbia [The Columbia-Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS] podczas skринingu.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parametr	CBD10+SoC	CBD20+SoC	PL+SoC	
Liczebność populacji, N	66 <sup>a</sup>	67 <sup>a</sup>	65	
Wiek w latach, średnia (SD), [zakres]	9,2 (4,3) [2,3; 17,7]	9,3 (4,3) [2,2; 18,9]	9,6 (4,6) [2,2; 18,1]	
Grupy wiekowe, n (%)	2-5	19 (29)	20 (30)	
	6-12	31 (47)	31 (46)	
	13-18	16 (24)	16 (24)	
Płeć żeńska, n (%)	39 (59)	31 (46)	34 (52)	
Liczba wcześniej stosowanych AEDs, mediana (zakres)	4 (0; 10)	4 (0; 11)	4 (0; 11)	
Liczba współistniejących AEDs, mediana (zakres)	3 (1; 5)	3 (1; 4)	3 (1; 5)	
Najczęściej stosowane współistniejące AEDs, n (%)	Walproinian, wszystkie postaci	44 (67)	47 (70)	48 (74)
	Klobazam	43 (68)	40 (60)	41 (63)
	Styrypentol	23 (38)	22 (33)	24 (37)
	Lewetyracetam	19 (29)	21 (31)	14 (22)
	Topiramet	11 (17)	18 (27)	17 (26)
Wyjściowa częstotliwość napadów/28 dni, mediana (IQR)	Napady drgawkowe	14 (6; 31)	9 (6; 21)	17 (7; 31)
	Wszystkie napady	33 (10; 104)	26 (10; 194)	46 (16; 217)

Charakterystyka interwencji			
	CBD10+SoC	CBD20+SoC	PL+SoC
Dawkowanie	Kannabidiol w dawce 10 mg/kg/dzień SoC: ustabilizowane schematy AEDs	Kannabidiol w dawce 20 mg/kg/dzień SoC: ustabilizowane schematy AEDs	Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna (kannabidiol) SoC: ustabilizowane schematy AEDs
Sposób podawania leku	Pacjenci otrzymywali kannabidiol lub pasujący roztwór placebo w identycznych 100-mL buteleczkach ze szkła bursztynowego. Kannabidiol podawano dwa razy dziennie, doustnie, w równych, podzielonych dawkach, zaczynając od 2,5 mg/kg/dobę (lub równoważnej objętości dla placebo), do osiągnięcia dawki 10 mg/kg/dzień 7. dnia oraz dawki 20 mg/dzień 11. dnia. Badacze zostali poinstruowani, aby utrzymać dawki leków współistniejących. Zmiana dawki była dozwolona w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs).		
Czas trwania badania	Badanie obejmowało 4-tygodniowy okres początkowy przed randomizacją, 14-tygodniowy okres leczenia, 10-dniowy okres zmniejszania dawki (ang. <i>tapering period</i> ) oraz 4-tygodniowy okres obserwacji ( <i>follow-up</i> ) pod kątem oceny bezpieczeństwa. 14-tygodniowy okres leczenia obejmował: 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki oraz 12-tygodniowy okres stosowania kannabidiolu w stabilnej dawce (okres podtrzymujący, ang. <i>maintenance period</i> ). Po zakończeniu okresu leczenia wszyscy pacjenci mogli zostać włączeni do długoterminowego badania typu <i>open-label</i> określonego w ramach innego protokołu (GWPCARES).		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (uwzględnionych w niniejszym przeglądzie)			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Procentowa zmiana w liczbie napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych	Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa redukcja w liczbie napadów drgawkowych podczas 14-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych. Napady drgawkowe określano jako toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne lub atoniczne. Napady inne niż drgawkowe określano jako miokloniczne, częściowe lub napady nieświadomości (ang. <i>absences seizures</i> ).	Geometryczna LSM (95% CI), procentowa różnica (95% CI), wartość p	
Procentowa zmiana liczby napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych	W badaniu analizowano procentową zmianę liczby napadów padaczkowych ogółem (wszystkie rodzaje) podczas okresu leczenia względem wartości wyjściowych.	Geometryczna LSM (95% CI), procentowa różnica (95% CI), wartość p	
Liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych	W badaniu analizowano zmianę liczby dni bez napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych. Ocenę przeprowadzono dla okresu leczenia/28 dni.	Średnia, wartość p	

<p>≥25%, ≥50%, ≥75% oraz ≥100% redukcja częstości napadów drgawkowych</p>	<p>Odsetki pacjentów, u których w czasie leczenia zaobserwowano co najmniej 25%, 50%, 75% lub 100% zmniejszenie (redukcję) częstości napadów drgawkowych.</p>	<p>n (%), OR (95% CI)</p>
<p>Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez opiekuna (ang. <i>Caregiver Global Impression of Change</i>)</p>	<p>Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu pacjenta przez opiekuna była oceniana za pomocą 7-stopniowej skali Likerta uwzględniającej 3 kategorie poprawy (niewielka poprawa, duża poprawa, bardzo duża poprawa), 3 kategorie pogorszenia (niewielkie pogorszenie, duże pogorszenie, bardzo duże pogorszenie) oraz brak zmian. W badaniu przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie leczenia zaobserwowano niewielką poprawę, dużą poprawę lub bardzo dużą poprawę wg skali CGIC.</p>	<p>n (%), OR (95% CI)</p>
<p>Bezpieczeństwo</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, utratę pacjentów z badania/leczenia ogółem oraz z powodu AEs.</p> <p>W badaniu GWPCARE2 analizowano zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i>) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.</p>	<p>n (%), OR (95% CI)</p>

\*1 pacjent zrandomizowany do grupy CBD10 + SoC nie otrzymał leczenia i został wycofany z badania przez głównego badacza; \*1 pacjent zrandomizowany do grupy CBD20 + SoC posiadał w bazie danych niepełną listę obecnie stosowanych AEDs, w momencie zamknięcia bazy danych pacjent raportował stosowanie styrypentolu, klobazamu i topiramatu, jednakże później ustalono, że pacjent stosował również felbamat, karbamazepinę oraz lewetyracetam; \*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z zespołem Dravet stosujących klobazam na podstawie danych z badań GWPCARE1B i GWPCARE2 (Gunning 2021)

Badanie	Gunning 2021										
	GWPCARE1B					GWPCARE2					
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	CBD20 + CLB	PL + CLB	CBD10 + CLB	CBD20 + CLB	PL + CLB	CBD10 + CLB	CBD20 + CLB	PL + CLB	CBD10 + CLB	CBD20 + CLB	PL + CLB
Liczoność populacji, N	40	38	45	40	41	45	40	41	45	80	79
Wiek w latach, średnia (SD)	9,0 (4,6)	10,3 (5,1)	9,1 (4,1)	9,6 (4,0)	9,2 (4,9)	9,1 (4,1)	9,6 (4,0)	9,2 (4,9)	9,1 (4,1)	9,3 (4,3)	9,7 (5,0)
Płeć męska, n (%)	22 (55)	16 (42)	23 (51)	23 (58)	19 (46)	23 (51)	23 (58)	19 (46)	23 (51)	45 (56)	35 (44)
Region geograficzny, n (%)											
Stany Zjednoczone	23 (58)	29 (76)	22 (49)	21 (53)	23 (56)	22 (49)	21 (53)	23 (56)	22 (49)	44 (55)	52 (66)
Reszta świata	17 (43)	9 (24)	23 (51)	19 (48)	18 (44)	23 (51)	19 (48)	18 (44)	23 (51)	36 (45)	27 (34)
Masa ciała w kg, średnia (SD)	33,1 (17,9)	36,5 (18,9)	33,5 (17,3)	36,6 (21,9)	33,4 (16,1)	33,5 (17,3)	36,6 (21,9)	33,4 (16,1)	33,5 (17,3)	34,8 (20,0)	34,9 (17,5)
BMI w kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	18,6 (4,5)	19,3 (4,3)	18,9 (5,0)	19,4 (5,4)	18,8 (3,4)	18,9 (5,0)	19,4 (5,4)	18,8 (3,4)	18,9 (5,0)	19,0 (4,9)	19,0 (3,8)
Ciepłota ciała w stopniach Celsjusza/28 dni, mediana (zakres)	10,8 (3,9; 553,5)	15,9 (3,7; 448,9)	13,1 (4,0; 238,4)	9,6 (3,9; 661,2)	17,7 (3,0; 401,0)	13,1 (4,0; 238,4)	9,6 (3,9; 661,2)	17,7 (3,0; 401,0)	13,1 (4,0; 238,4)	10,4 (3,9; 661,2)	17,0 (3,0; 448,9)
Liczba wczesniej stosowanych AEDs, mediana (zakres)	3 (0; 20)	4 (1; 14)	4 (0; 12)	4 (1; 11)	4 (0; 9)	4 (0; 12)	4 (1; 11)	4 (0; 9)	4 (0; 12)	4 (0; 20)	4 (0; 14)
Liczba współistniejących AEDs, mediana (zakres)	3 (1; 5)	3 (2; 5)	3 (1; 5)	3 (2; 4)	3 (1; 5)	3 (1; 5)	3 (2; 4)	3 (1; 5)	3 (1; 5)	3 (1; 5)	3 (1; 5)
Klobazam	40 (100)	38 (100)	45 (100)	40 (100)	41 (100)	45 (100)	40 (100)	41 (100)	45 (100)	80 (100)	79 (100)
Waglinian	26 (65)	21 (55)	30 (67)	30 (75)	29 (71)	30 (67)	30 (75)	29 (71)	30 (67)	56 (70)	50 (63)
Styngentol	23 (58)	14 (37)	17 (38)	18 (45)	17 (41)	17 (38)	18 (45)	17 (41)	17 (38)	41 (51)	31 (39)
Le wetyracetam	6 (15)	9 (24)	11 (24)	9 (23)	8 (20)	11 (24)	9 (23)	8 (20)	11 (24)	15 (19)	17 (22)
Topiramet	8 (20)	7 (18)	8 (18)	10 (25)	11 (27)	8 (18)	10 (25)	11 (27)	8 (18)	18 (23)	18 (23)
Lamotrygina	-	-	-	-	-	0	-	-	0	1 (1)	3 (4)
Rufinamid	-	-	-	-	-	1 (2)	-	-	1 (2)	5 (6)	3 (4)



Tabela 19. Charakterystyka badania GWPCARE3

Badanie	GWPCARE3
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędów systematycznych (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 30 ośrodków (20 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, 3 ośrodki w Hiszpanii, 3 ośrodki w Wielkiej Brytanii, 2 ośrodki we Francji)
Typ badania	Prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z placebo, podwójnie zaślepienie (podtyp II A)
Metodyka	Opis randomizacji
	Zaślepienie
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Opis randomizacji
	Zaślepienie
Analiza ITT	Skuteczność kliniczna (punkty końcowe analizowane w niniejszym przeglądzie):
	Bezpieczeństwo (punkty końcowe analizowane w niniejszym przeglądzie):
Utrata pacjentów z badania	Analiza ITT
	Utrata pacjentów z badania

	<p>2 pacjentów (2,6%)* → ogółem                  1 pacjent (1,3%)* → zdarzenia niepożądane                  1 pacjent (1,3%)* → wycofanie przez pacjenta lub opiekuna</p>
<b>Źródła finansowania</b>	GW Pharmaceuticals
<b>Publikacje do badania/inne źródła</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacja pełnotekstowa: Davinsky 2018 [49];</li> <li>Dokument EMA: EMA 2019 [34];</li> <li>Publikacja Gunning 2021 [33];</li> <li>Poster konferencyjny: Thiele 2017 [36];</li> <li>Rekord w rejestrze badań klinicznych: ClinicalTrials.gov [31];</li> <li>Dostępny on-line protokół do badania GWPCARE3 [30];</li> <li>Analiza post-hoc: Privitera 2021 [38].</li> </ul>
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT02224560, EudraCT Number: 2014-002940-42, GWEP1414
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgoda pacjenta i/lub rodzica/przedstawiciela ustawowego na udział w badaniu;</li> <li>Zdolność i gotowość (w opinii badacza) pacjentów i ich opiekunów do przestrzegania wszystkich wymogów badania;</li> <li>Mężczyźni i kobiety w wieku 2-33 lat;</li> <li>Kliniczna diagnoza zespołu Lennox-Gastaut (LGS) obejmująca pisemną dokumentację spełnienia elektroencefalograficznych kryteriów diagnostycznych w historii pacjenta oraz dowody na więcej niż jeden rodzaj napadów uogólnionych, w tym napadów padaczkowych z upadkiem (stoniczne, toniczne lub toniczno-kloniczne) przez co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>Historia zapisu EEG z wyładowaniami zespołów fal ostrych z falą wolną &lt;3 Hz przed włączeniem do okresu początkowego;</li> <li>Pacjenci z co najmniej dwoma napadami padaczkowymi z upadkiem tygodniowo w ciągu pierwszych 28 dni okresu początkowego;</li> <li>Pacjenci oporni na leczenie (niepowodzenie więcej niż jednego leku przeciwpadaczkowego);</li> <li>Pacjent stosujący jeden lub więcej leków przeciwpadaczkowych w stabilnej dawce, przez co najmniej 4 tygodnie przed skringiem;</li> <li>Stosowane leki lub interwencje w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego) musiały być ustabilizowane 4 tygodnie przed skringiem, a pacjent był skłonny utrzymać ustabilizowany schemat leczenia przez cały czas trwania badania. Dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego nie były uwzględniane jako leki przeciwpadaczkowe;</li> <li>Pacjenci i/lub rodzic (rodzice)/przedstawiciel ustawowy wyrazili zgodę na powiadomienie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i konsultanta o uczestnictwie w badaniu;</li> <li>Pacjent musiał wypełnić interaktywny dziennik telefoniczny systemu odpowiedzi głosowych przez co najmniej 25 dni okresu początkowego.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, u których etiologia napadów padaczkowych wskazywała na postępującą chorobę neurologiczną. Pacjenci ze stwardnieniem guzowatym nie byli wykluczani z udziału w badaniu, chyba że występował u nich progresywny guz;</li> <li>Pacjenci z epizodami niedotlenienia wymagającymi resuscytacji w ciągu 6 miesięcy od skringingu;</li> <li>Pacjenci z niestabilnymi, znaczącymi klinicznie schorzeniami medycznymi innymi niż padaczka;</li> <li>Pacjenci z klinicznie istotnymi objawami lub klinicznie istotną chorobą w ciągu 4 tygodni przed skringiem lub randomizacją, innymi niż padaczka;</li> <li>Pacjenci, którzy w opinii badacza posiadali klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas skringingu lub randomizacji;</li> <li>Pacjenci, u których odnotowano klinicznie istotne nieprawidłowości w zapisie EKG mierzonym podczas skringingu lub randomizacji;</li> <li>Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi, które w opinii badacza, utrudniałyby odczytywanie zapisu EKG;</li> <li>Pacjenci z historią lub obecnym nadużywaniem alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu ostatnich dwóch lat przed badaniem lub codzienne spożywanie ≥5 napojów zawierających alkohol;</li> <li>Pacjenci stosujący obecnie lub w przeszłości konopie indyjskie w celach rekreacyjnych lub medycznych, lub stosujący leki na bazie kannabinoidów (włączając Sativex®) w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Pacjenci niezdolni do powstrzymania się od stosowania konopii indyjskich w celach rekreacyjnych lub medycznych lub leków na bazie kannabinoidów (włączając Sativex®) podczas badania;</li> </ul>	

- Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły objawy związane ze spadkiem ciśnienia krwi z powodu zmiany postawy (np. zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, niewyraźne widzenie, kołatanie serca, osłabienie, omdlenie);
- Jakąkolwiek znana lub podejrzewana nadwrażliwość na kannabinoidy lub którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku, taką jak olej sezamowy;
- Kobiety w wieku rozrodczym lub mężczyźni, których partnerki były w wieku rozrodczym, chyba że stosują wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń (np. hormonalne środki antykoncepcyjne, wkładki wewnątrzmaciczne/systemy uwalniające hormony, obustronna niedrożność jajowodów, partner po wazektomii, abstynencja seksualna) podczas badania i przez 3 miesiące po jego zakończeniu;
- Kobiety w ciąży (dodatni wynik testu ciążowego), karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu;
- Pacjenci biorący udział w badaniu klinicznym uwzględniającym inny produkt leczniczy w poprzednich 6 miesiącach;
- Pacjenci cierpiący na jakąkolwiek inną znaczącą chorobę lub zaburzenie, które w opinii badacza mogłoby narazić pacjenta na ryzyko ze względu na udział w badaniu, mogłoby wpłynąć na wyniki badania lub mogłoby wpłynąć na zdolność pacjenta do wzięcia udziału w badaniu;
- Pacjenci ze znacząco upośledzoną czynnością wątroby podczas wizyty skryningowej (wizyta 1) lub wizyty randomizacyjnej (wizyta 2), zdefiniowana jako którekolwiek z poniższych: poziom aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) >3x górnej granicy normy; poziom AlAT lub AspAT >3x górnej granicy normy oraz poziom bilirubiny całkowitej w surowicy >2x górnej granicy normy lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR] >1,5; poziom AlAT lub AspAT >3x górnej granicy normy z obecnością zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tkliwości w prawym górnym kwadrancie, gorączki, wysypki i/lub eozynofii (>3%). Kryteria te można było potwierdzić dopiero po udostępnieniu wyników laboratoryjnych; pacjenci zrandomizowani do badania, u których później stwierdzono, że spełniają którekolwiek z tych kryteriów, zostali wycofani z badania;
- Wszelkie nieprawidłowości stwierdzone po badaniu fizykalnym pacjentów, które w opinii badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjentów biorących udział w badaniu;
- Jakąkolwiek historią zachowań samobójczych lub myśli samobójczych typu 4 lub 3 w Skali Oceny Samobójstwa z Uniwersytetu Columbia (The Columbia-Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS) w ciągu ostatniego miesiąca lub podczas skryningu;
- Pacjenci, którzy nie chcieli powstrzymać się od oddawania krwi podczas badania;
- W trakcie badania planowano wyjazd pacjenta poza kraj zamieszkania;
- Pacjenci, którzy byli wcześniej randomizowani do badania;
- Pacjenci stosujący jednocześnie więcej niż cztery leki przeciwpadaczkowe;
- Pacjenci stosujący kortykotropiny w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem;
- Pacjenci stosujący obecnie długoterminowe ogólnoustrojowe sterydy (z wyłączeniem leków wziewnych stosowanych w leczeniu astmy) lub jakiegokolwiek inne leki stosowane codziennie zaostrzające padaczkę. Wyjątek stanowiły leki z zakresu profilaktyki np. na idiopatyczny zespół nerczycowy lub astmę.
- Pacjent stosujący felbamat przez mniej niż 1 rok przed skryningiem.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parametr	CBD10+SoC	CBD20+SoC	PL+SoC	
Liczebność populacji, N	73	76	76	
Wiek w latach, średnia (SD); zakres	15,4 (9,5); 2,6-42,6	16,0 (10,8); 2,6-48,0	15,3 (9,3); 2,6-43,4	
Grupy wiekowe w latach, n (%)	2-5	8 (11,0)	9 (11,8)	9 (11,8)
	6-11	24 (32,9)	25 (32,9)	24 (31,6)
	12-17	19 (26,0)	20 (26,3)	20 (26,3)
	18-55	22 (30,1)	22 (28,9)	23 (30,3)
Rasa, n (%)	Biała/Kaukaska	62 (84,9)	67 (88,2)	69 (90,8)
	Inna	11 (15,1)	9 (11,8)	7 (9,2)
Region świata, n (%)	Stany Zjednoczone	60 (82,2)	59 (77,6)	62 (81,6)
	Reszta świata	13 (17,8)	17 (22,4)	14 (18,4)
Płeć męska, n (%)	40 (55)	45 (59)	44 (58)	



Liczba wcześniej stosowanych AEDs, mediana (zakres)	6 (0; 21)	6 (1; 18)	6 (1; 22)	
Liczba współistniejących AEDs, mediana (zakres)	3 (1; 5)	3 (0; 5)	3 (1; 5)	
Współistniejące AEDs, n (%)	Klobazam	37 (31)	36 (47)	37 (49)
	Walproinian, wszystkie postaci	27 (37)	28 (37)	30 (39)
	Lewetyracetam	22 (30)	24 (32)	23 (30)
	Lamotrygina	22 (30)	20 (26)	25 (33)
	Rufinamid	19 (26)	26 (34)	20 (26)
Inne współistniejące interwencje, n (%)	Stymulacja nerwu błędnego	15 (21)	17 (22)	21 (28)
	Dieta ketogeniczna	6 (8)	6 (8)	6 (8)
Częstotliwość napadów podczas 28-dniowego okresu wyjściowego, mediana (IQR)	Napady padaczkowe z upadkiem	86,9 (40,6; 190,0)	85,3 (38,3; 161,3)	80,3 (47,8; 148,0)
	Napady padaczkowe ogółem (wszystkie typy napadów)	163 (81,3; 359,0)	174,3 (82,7; 392,4)	180,6 (90,4; 431,3)
	Napady padaczkowe bez upadków <sup>A</sup>	95,7 (14,0; 280,0)	93,7 (22,2; 278,4)	78,0 (22,0; 216,0)
<b>Charakterystyka interwencji</b>				
	<b>CBD10+SoC</b>	<b>CBD10+SoC</b>	<b>PL+SoC</b>	
Dawkowanie	Kannabidiol w dawce 10 mg/kg/dzień SoC: ustabilizowane schematy AEDs	Kannabidiol w dawce 20 mg/kg/dzień SoC: ustabilizowane schematy AEDs	Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja czynna (kannabidiol)	
Sposób podawania leku	<p>Pacjenci otrzymywali kannabidiol (roztwór doustny oczyszczonego kannabidiolu) lub pasujący roztwór placebo w identycznych 100-mL buteleczkach ze szkła bursztynowego.</p> <p>Kannabidiol lub placebo podawano dwa razy dziennie, doustnie, w równych, podzielonych dawkach, zaczynając od 2,5 mg/kg/dobę (lub równoważnej objętości dla placebo), i zwiększając o 2,5-3,0 mg/kg co drugi dzień do osiągnięcia dawki docelowej.</p>			
Czas trwania badania	<p>Badanie obejmowało 4-tygodniowy okres przesiewowy (skrining) przed randomizacją, 14-tygodniowy okres leczenia, okres zmniejszania dawki (ang. tapering period) trwający do 10 dni oraz 4-tygodniowy okres obserwacji (follow-up) pod kątem oceny bezpieczeństwa po odstawieniu kannabidiolu lub placebo.</p> <p>14-tygodniowy okres leczenia obejmował: 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki oraz 12-tygodniowy okres stosowania kannabidiolu w stabilnej dawce (okres podtrzymujący, ang. maintenance period).</p> <p>Po zakończeniu okresu leczenia pacjenci mogli zostać włączeni do długoterminowego badania typu open-label (GWPCARE3).</p>			



Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (uwzględnionych w niniejszej analizie)		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Procentowa zmiana w miesięcznej liczbie napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych	Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana w miesięcznej (28 dni) liczbie napadów padaczkowych z upadkiem podczas 14-tygodniowego okresu leczenia. Napady padaczkowe z upadkiem definiowano jako atoniczne, toniczne lub toniczno-kloniczne obejmujące całe ciało, tułów lub głowę, które mogły prowadzić do nagłego upadku, urazu lub opadania na krzesło.	Mediana (IQR), procentowa różnica (95% CI), wartość p
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych	Mediana procentowej miesięcznej redukcji napadów padaczkowych ogółem. Napady padaczkowe ogółem (ang. total seizure) obejmowały wszystkie rodzaje napadów łącznie.	Mediana, procentowa różnica (95% CI), wartość p
Liczba dni bez napadów padaczkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych	W badaniu analizowano zmianę liczby dni bez napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych. Ocenę przeprowadzono dla okresu leczenia/28 dni.	Średnia, wartość p
≥25%, ≥50%, ≥75% oraz ≥100% redukcja częstości napadów padaczkowych z upadkiem	Odsetki pacjentów, u których w czasie leczenia zaobserwowano co najmniej 25%, 50%, 75% lub 100% zmniejszenie (redukcję) częstości napadów padaczkowych z upadkiem.	n (%), OR (95% CI)
Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Patient/Caregiver Global Impression of Change)	Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna była oceniana za pomocą 7-stopniowej skali Likerta uwzględniającej 3 kategorie poprawy (niewielka poprawa, duża poprawa, bardzo duża poprawa), 3 kategorie pogorszenia (niewielkie pogorszenie, duże pogorszenie, bardzo duże pogorszenie) oraz brak zmian. W badaniu przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie leczenia zaobserwowano niewielką poprawę, dużą poprawę lub bardzo dużą poprawę wg skali P/CGIC.	n (%), OR (95% CI)
Bezpieczeństwo	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, utratę pacjentów z badania/leczenia ogółem oraz z powodu AEs.  W badaniu GWPCARE3 analizowano zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. Treatment Emergent Adverse Event) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.	n (%), OR (95% CI)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; \*Napady padaczkowe bez upadku były definiowane jako wszystkie napady padaczkowe z wyłączeniem napadów padaczkowych z upadkiem, oceniano je wśród 70 pacjentów w grupie placebo, 55 pacjentów w grupie CBD10+SoC oraz 64 pacjentów w grupie CBD20+SoC; \*\*Dane zaczerpnięte ze strony ClinicalTrials.gov

Tabela 20. Charakterystyka badania GWPCARE4

Badanie	GWPCARE4
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędów systematycznych (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 24 ośrodki w Stanach Zjednoczonych (17 ośrodków), w Holandii (1 ośrodek) oraz w Polsce (6 ośrodków)
Typ badania	Prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z placebo, podwójnie zaślepione (podtyp II A)
Metodyka	Opis randomizacji
	Zaślepienie
	Hipoteza badawcza
Wielkość próby	Oszacowano, że do badania należy włączyć 100 pacjentów (po 50 pacjentów do każdego ramienia) celem wykrycia 18% redukcji w miesięcznej częstości napadów padaczkowych z upadkiem z 80% mocą testu przy zastosowaniu dwustronnego testu na poziomie 0,05.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><b>Skuteczność kliniczna (punkty końcowe analizowane w niniejszym przeglądzie):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych;</li> <li>• Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych;</li> <li>• <math>\geq 25\%</math> zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem;</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem;</li> <li>• <math>\geq 75\%</math> zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem;</li> <li>• Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Patient/Carer/Global Impression of Change in Overall Impression);</li> <li>• Liczba dni bez napadów padaczkowych z upadkiem/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo (punkty końcowe analizowane w niniejszym przeglądzie):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);</li> <li>• Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. serious adverse event);</li> <li>• AEs prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;</li> <li>• Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Analiza ITT	Analiza ITT nie została zachowana w przypadku osiągnięcia poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta i opiekuna (ang. Patient/Carer/Global Impression of Change in Overall Impression). W przypadku pozostałych punktów końcowych analiza ITT została zachowana. W ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana.
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny): <b>Pacjenci z grupy CBD20+SoC:</b> 14 pacjentów (16,3%) <sup>a</sup> → ogółem 8 pacjentów (9,3%) <sup>a</sup> → zdarzenia niepożądane 4 pacjentów (4,7%) <sup>a</sup> → spełnienie kryteriów wykluczenia

	<p>2 pacjentów (2,3%)<sup>a</sup> → inne przyczyny</p> <p><u>Pacjenci z grupy PL+SoC:</u></p> <p>1 pacjent (1,2%)<sup>a</sup> → ogółem</p> <p>1 pacjent (1,2%)<sup>a</sup> → zdarzenia niepożądane</p>
<b>Źródła finansowania</b>	GW Pharmaceuticals
<b>Publikacje do badania/inne źródła</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacja pełnotekstowa: Thiele 2018 [32];</li> <li>• Dokument EMA: EMA 2019 [34];</li> <li>• Publikacja Gunning 2021 [35];</li> <li>• Poster konferencyjny: Thiele 2017 [36];</li> <li>• Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [33];</li> <li>• Analiza post-hoc: Privitera 2021 [38].</li> </ul>
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT02224690, GWEP1423, EudraCT Number: 2014-002941-23
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mężczyźni i kobiety w wieku 2-35 lat;</li> <li>• Kliniczna diagnoza zespołu Lennox-Gastaut (LGS) obejmująca udokumentowaną historię zapisu EEG z wyładowaniami zespołów fal ostrych z falą wolną &lt;3 Hz oraz dowody na więcej niż jeden rodzaj napadów uogólnionych, w tym napadów padaczkowych z upadkiem przez co najmniej 6 miesięcy. Definicja zespołu LGS zastosowana w tym badaniu była taka sama jak uprzednio stosowana w innych badaniach wielośrodkowych;</li> <li>• Pacjenci, którzy byli oporni na leczenie (niewłaściwe leczenie przy zastosowaniu co najmniej dwóch AEDs, uwzględniając wcześniejsze oraz obecne leczenie);</li> <li>• Pacjenci stosujący 1-4 AEDs;</li> <li>• Pacjenci, u których wystąpiły co najmniej 2 napady padaczkowe z upadkiem na tydzień podczas 4-tygodniowego okresu wyjściowego;</li> <li>• Wszystkie leki oraz interwencje w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego) musiały być ustabilizowane w okresie 4 tygodni przed skринingiem;</li> <li>• Pisemna zgoda pacjentów lub ich opiekunów przed włączeniem do badania.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z niestabilnymi, znaczącymi klinicznie schorzeniami medycznymi innymi niż padaczka w ciągu 4 tygodni przed skринingiem lub randomizacją;</li> <li>• Pacjenci z historią nadużywania alkoholu lub substancji psychoaktywnych;</li> <li>• Pacjenci stosujący konopie indyjskie w celach rekreacyjnych lub medycznych;</li> <li>• Pacjenci stosujący kortykotropiny w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• Pacjenci stosujący felbamat przez mniej niż 1 rok przed skринingiem;</li> <li>• Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu;</li> <li>• Pacjenci z dodatnim stężeniem tetrahydrokannabinolu w moczu na początku badania.</li> <li>• Pacjenci, u których etiologia napadów padaczkowych wskazywała na postępującą chorobę neurologiczną. Pacjenci ze stwardnieniem guzowatym nie byli wykluczani z udziału w badaniu, chyba że występował u nich progresywny guz<sup>b</sup>;</li> <li>• Pacjenci z epizodami niedotlenienia wymagającymi resuscytacji w ciągu 6 miesięcy od skринingu<sup>b</sup>;</li> <li>• Jakkolwiek znana lub podejrzewana nadwrażliwość na kannabinoidy lub którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku, taką jak olej sezamowy<sup>b</sup>;</li> <li>• Pacjenci biorący udział w badaniu klinicznym uwzględniającym inny produkt leczniczy w poprzednich 6 miesiącach<sup>b</sup>;</li> <li>• Pacjenci ze znacząco upośledzoną czynnością wątroby podczas skринingu lub randomizacji (poziom aminotransferazy alaninowej w surowicy (AIAT) &gt;3x górnej granicy normy lub poziom bilirubiny całkowitej w &gt;2x górnej granicy normy LUB poziom AIAT lub AspAT &gt;3x górnej granicy normy i (poziom bilirubiny całkowitej &gt;2x górnej granicy normy lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR] &gt;1,5). Kryterium to można potwierdzić dopiero po udostępnieniu wyników laboratoryjnych. Uczestnicy zrandomizowani do badania, niespełniający w późniejszym czasie tego kryterium, powinni zostać wycofani z badania<sup>b</sup>;</li> <li>• Jakkolwiek historia zachowań samobójczych lub myśli samobójczych typu 4 lub 3 w Skali Oceny Samobójstwa z Uniwersytetu Columbia (<i>The Columbia-Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS</i>) w ciągu ostatniego miesiąca lub podczas skринingu<sup>b</sup>;</li> <li>• Pacjenci stosujący więcej niż cztery leki przeciwpadaczkowe<sup>b</sup>;</li> <li>• Pacjenci stosujący długoterminowe ogólnoustrojowe steroidy (z wyłączeniem leków wziewnych stosowanych w leczeniu astmy) lub jakiegokolwiek inne leki stosowane codziennie zaostrzające padaczkę. Wyjątek stanowiły leki z zakresu profilaktyki np. na idiopatyczny zespół nerczycowy lub astmę<sup>b</sup>.</li> </ul>	



Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr			
	CBD+SoC	PL+SoC	
Liczba populacji, N	86	85	
Wiek w latach	Średnia (SD)	15,3 (8,7)	15,3 (9,8)
	Mediana (zakres)	14,2 (2,7; 39,0)	13,3 (2,8; 45,1)
Grupy wiekowe w latach, n (%)	2-5	11 (13)	12 (14)
	6-11	26 (30)	27 (32)
	12-17	19 (22)	18 (21)
	18-55	30 (35)	28 (33)
Płeć, n (%)	Żeńska	41 (48)	42 (49)
	Męska	42 (52)	43 (51)
Rasa, n (%)	Biała	75 (87)	79 (93)
	Inna*	11 (13)	6 (7)
Region, n (%)	USA	62 (72)	66 (78)
	Reszta świata	24 (28)	19 (22)
Stosowanie leków przeciwpadaczkowych, mediana (zakres)	Wcześniejsze AEDs na pacjenta <sup>^</sup>	6 (1; 8)	6 (0; 20)
	Współistniejące AEDs na pacjenta <sup>^</sup>	3 (1; 5)	3 (1; 4)
Obecne AEDs, n (%)	Klobazam	41 (48)	43 (51)
	Walproinian (wszystkie formy)	36 (42)	33 (39)
	Lamotrygina	33 (38)	31 (36)
	Lewetyracetam	24 (28)	34 (40)
	Rufinamid	24 (28)	22 (26)
Inne interwencje współistniejące, n (%)	Dieta ketogeniczna	4 (5)	10 (12)
	Stymulacja nerwu błędnego	26 (30)	25 (29)
Miesięczna częstotliwość napadów w okresie wyjściowym, mediana (IQR)	Napady padaczkowe z upadkiem	71,4 (27,0; 156,0)	74,7 (47,3; 144,0)
	Napady padaczkowe ogółem	144,6 (72,0; 385,7)	176,7 (68,6; 359,5)
	Napady padaczkowe bez upadku	94,0 (19,8; 311,0) <sup>^^</sup>	85,0 (20,5; 220,0) <sup>**</sup>
Charakterystyka interwencji			
	CBD20+SoC	PL +SoC	
Dawkowanie	Kannabidiol w dawce 20 mg/kg/dzień	Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna (kannabidiol)	
Sposób podawania leku	Kannabidiol oraz placebo były podawane doustnie w dwóch równych, podzielonych dawkach (rano oraz wieczorem) przez 14 tygodni. Dawka kannabidiolu wynosząca 20 mg/kg została zatwierdzona przez Niezależną		



	<p>Komisję Monitorującą (ang. <i>Independent Data Safety Monitoring Committee</i>), która dokonała przeglądu danych dostosowujących dawkowanie w zakresie oceny bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki trzech dawek kannabidiolu (3, 10 oraz 20 mg/kg/dzień) w zespole Dravet i na tej podstawie dawka kannabidiolu wynosząca 20 mg/kg/dzień została uznana za bezpieczną, bez niedopuszczalnych skutków ubocznych.</p>	
Czas trwania badania	<p>Badanie obejmowało 4-tygodniowy okres przesiewowy (skrining) przed randomizacją, 14-tygodniowy okres leczenia, okres zmniejszenia dawki (ang. <i>tapering period</i>) trwający do 10 dni oraz 4-tygodniowy okres obserwacji (follow-up) pod kątem oceny bezpieczeństwa.</p> <p>14-tygodniowy okres leczenia obejmował: 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki (wyjściowa dawka kannabidiolu wynosiła 2,5 mg/kg/dzień) oraz 12-tygodniowy okres stosowania kannabidiolu w stabilnej dawce (okres podtrzymujący, ang. <i>maintenance period</i>).</p> <p>Po zakończeniu okresu leczenia pacjenci mogli zostać włączeni do długoterminowego badania typu <i>open-label extension</i> (GWPCARE3).</p>	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (uwzględnionych w niniejszej analizie)</b>		
Procentowa zmiana w miesięcznej liczbie napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych	<p>Pierwszorzędnym punktem końcowym była procentowa zmiana w miesięcznej (28 dni) liczbie napadów padaczkowych z upadkiem podczas 14-tygodniowego okresu leczenia względem wartości wyjściowych.</p> <p>Napady padaczkowe z upadkiem definiowano jako atoniczne, toniczne lub toniczno-kloniczne obejmujące całe ciało, tułów lub głowę, które mogły prowadzić do nagłego upadku, urazu, opadania na krześle lub uderzenia pacjenta głową o ziemię.</p>	Mediana (IQR), procentowa różnica (95% CI), wartość p
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych	<p>Mediana procentowej miesięcznej redukcji napadów padaczkowych ogółem. Napady padaczkowe ogółem (ang. <i>total seizure</i>) obejmowały wszystkie rodzaje napadów łącznie.</p>	Mediana, procentowa różnica (95% CI), wartość p
Liczba dni bez napadów padaczkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych	<p>W badaniu analizowano zmianę liczby dni bez napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych.</p> <p>Ocenę przeprowadzono dla okresu leczenia/28 dni.</p>	Średnia, wartość p
≥25%, ≥50%, ≥75% oraz ≥100% redukcja częstości napadów padaczkowych z upadkiem	<p>Odsetki pacjentów, u których w czasie leczenia zaobserwowano co najmniej 25%, 50%, 75% lub 100% zmniejszenie (redukcję) częstości napadów padaczkowych z upadkiem.</p>	n (%), OR (95% CI)
Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. <i>Patient/Caregiver Global Impression of Change</i> )	<p>Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna była oceniana za pomocą 7-stopniowej skali Likerta uwzględniającej 3 kategorie poprawy (niewielka poprawa, duża poprawa, bardzo duża poprawa), 3 kategorie pogorszenia (niewielkie pogorszenie, duże pogorszenie, bardzo duże pogorszenie) oraz brak zmian. W badaniu przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie leczenia</p>	n (%), OR (95% CI)

	zobserwowano niewielką poprawę, dużą poprawę lub bardzo dużą poprawę wg skali P/CGIC.	
Bezpieczeństwo	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, utratę pacjentów z badania/leczenia ogółem oraz z powodu AEs.</p> <p>W badaniu GWPCARE4 analizowano zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i>) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.</p>	n (%), OR (95% CI)

\*Obejmuje pacjentów rasy czarnej lub Afroamerykanów, Azjatów, Hiszpanów, Latynosów i Arabów; <sup>^</sup>Jeden pacjent nie był wcześniej leczony AEDs a obecnie otrzymywał leczenie przy zastosowaniu czterech AEDs. 7 pacjentów otrzymało wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu 1 AEDs, natomiast obecne leczenie obejmowało co najmniej 1 AEDs. U wszystkich pozostałych pacjentów wcześniejsze leczenie obejmowało co najmniej dwa AEDs. Wszyscy pacjenci spełnili definicję opornego na leczenie zespołu Lennox-Gastauta według Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ang. *International League Against Epilepsy*), tj. nieodpowiednio leczonego przy zastosowaniu co najmniej 2 AEDs; <sup>\*\*</sup>Dla N=77; <sup>\*\*\*</sup>Dla N=79; <sup>†</sup>Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*; <sup>††</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta stosujących klobazam na podstawie danych z badań GWPCARE3 i GWPCARE4 (Gunning 2021)

Badanie (ródło)	GWPCARE3/GWPCARE4 (Gunning 2021)							
	GWPCARE3				GWPCARE4			
Badanie	Charakterystyka wyjściowa pacjentów							
Cecha populacji/parametr	CB010 + CLB	CB020 + CLB	PL + CLB	CB020 + CLB	PL + CLB	CB010 + CLB	CB020 + CLB	PL + CLB
Liczebność populacji, N	37	36	37	42	42	37	78	79
Wiek w latach, średnia (SD)	14,7 (7,8)	16,1 (10,8)	13,0 (7,5)	14,4 (7,9)	12,1 (7,5)	14,7 (7,8)	15,2 (9,3)	12,5 (7,5)
Płeć męska, n (%)	16 (43)	21 (58)	21 (57)	22 (52)	21 (50)	16 (43)	43 (55)	42 (53)
Region geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone Reszta świata							
Region geograficzny, n (%)	36 (97)	31 (86)	33 (89)	39 (93)	38 (91)	36 (97)	70 (90)	71 (90)
Region geograficzny, n (%)	1 (3)	5 (14)	4 (11)	3 (7)	4 (10)	1 (3)	8 (10)	8 (10)
Masa ciała w kg, średnia (SD)	42,0 (21,0)	43,6 (21,6)	41,7 (21,0)	41,6 (21,5)	39,6 (23,0)	42,0 (21,0)	42,5 (21,4)	40,6 (21,9)
BMI w kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	20,1 (5,6)	20,2 (5,4)	20,2 (5,4)	22,0 (12,6)	19,6 (5,3)	20,0 (5,6)	21,1 (10,0)	19,9 (5,3)
Ciepłota ciała w °C, średnia (SD)	37,0 (0,3)	37,0 (0,3)	37,0 (0,3)	37,0 (0,3)	37,0 (0,3)	37,0 (0,3)	37,0 (0,3)	37,0 (0,3)
Ciepłota ciała w °C, mediana (zakres)	37,0 (14,0; 7494,0)	37,0 (13,5; 682,3)	37,0 (13,5; 1278,3)	37,0 (10,3; 551,0)	37,0 (22,0; 3174,6)	37,0 (14,0; 7494,0)	37,0 (10,3; 682,3)	37,0 (8,7; 3174,6)
Liczba wczesniej stosowanych AEDs, mediana (zakres)	6 (1; 19)	5 (1; 18)	5 (1; 16)	5 (1; 16)	5 (0; 14)	6 (1; 19)	5 (1; 18)	5 (0; 16)
Liczba współistniejących AEDs, mediana (zakres)	3 (1; 5)	3 (1; 5)	3 (1; 5)	3 (2; 5)	3 (2; 4)	3 (1; 5)	3 (1; 5)	3 (1; 5)
Klobazam	37 (100)	36 (100)	37 (100)	42 (100)	42 (100)	37 (100)	78 (100)	79 (100)
Waglinian	7 (19)	10 (28)	12 (32)	12 (29)	12 (29)	7 (19)	22 (28)	24 (30)
Le wetyriacetam	9 (24)	12 (33)	14 (38)	14 (33)	18 (43)	9 (24)	26 (33)	32 (41)
Topiramet	-	-	-	-	-	4 (11)	11 (14)	12 (15)
Lamotrygina	10 (27)	12 (33)	8 (22)	17 (41)	14 (33)	10 (27)	29 (37)	22 (28)
Rufinamid	12 (32)	9 (25)	8 (22)	13 (31)	11 (26)	12 (32)	22 (28)	19 (24)

### 13.2. Badania dodatkowe (GWPCARE1A, GWPCARE5)

Tabela 22. Charakterystyka badania GWPCARE5 dla populacji z zespołem Dravet (Devinsky 2018, Scheffer 2021)

Badanie	GWPCARE5 dla populacji z zespołem Dravet	
Ocena wg skali Cochrane	Nie dotyczy	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 49 ośrodków dla daty odcięcia cut-off: 03.11.2016 r. (Stany Zjednoczone, Europa, Izrael) oraz 36 ośrodków dla daty odcięcia cut-off: 03.12.2019 r. (1 ośrodek w Izraelu, 2 ośrodki w Australii, 4 ośrodki w Wielkiej Brytanii, 7 ośrodków w Hiszpani, 2 ośrodki w Holandii, 32 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, 4 ośrodki we Francji, 4 ośrodki w Polsce)	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, wieloośrodkowe, przedłużone badanie kliniczne (extension) typu open-label
	Opis randomizacji	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Brak zaślepienia; badanie typu open-label
	Hipoteza badawcza	Brak postawionej hipotezy badawczej;
	Wielkość próby	Nie przeprowadzono formalnych obliczeń wielkości próby; tylko pacjenci, którzy ukończyli leczenie w badaniach kontrolowanych placebo kwalifikowali się do włączenia.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>I-rzędowe: długoterminowa ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii wspomagającej CBD określona na podstawie częstość występowania zdarzeń niepożądanych, ocena parametrów życiowych, EKG oraz parametrów laboratoryjnych, w tym enzymów wątrobowych.</li> <li>II-rzędowe: ocena skuteczność terapii CBD w zakresie: zmiany częstości występowania napadów padaczkowych oraz wszystkich napadów, odsetka pacjentów z <math>\geq 25\%</math>, <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math> i <math>100\%</math> redukcją napadów padaczkowych oraz napadów ogółem, redukcji epizodów stanu padaczkowego oraz poprawy wyniku w skali S/CGIC.</li> </ul>	
Analiza ITT	Nie dotyczy	
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów dla 1-letniego okresu leczenia (cut-off: 03.11.2016 r.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Spośród 264 pacjentów, badanie tętnie przerwało 73 pacjentów (28%): 17 pacjentów (6,4%) → AEs; 1 pacjent (0,4%) → utrata z okresu follow-up; 4 pacjentów (1,5%) → spełnienie warunków wyłączenia z badania; 21 pacjentów (8%) → decyzja pacjenta lub rodzica/opiekuna; 16 pacjentów (6%) → decyzja badacza; 16 pacjentów (6%) → inne;</li> </ul> <p>Przyczyny utraty pacjentów dla 3-letniego okresu leczenia (cut-off: 03.12.2019 r.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Spośród 315 włączonych pacjentów, badanie tętnie przerwało 143 pacjentów (45%): 25 pacjentów (8%) → AEs; 2 pacjentów (1%) → utrata z okresu follow-up; 3 pacjentów (2%) → spełnienie warunków wyłączenia z badania; 61 pacjentów (19%) → decyzja pacjenta lub rodzica/opiekuna; 23 pacjentów (7%) → decyzja badacza; 27 pacjentów (9%) → inne.</li> </ul>	
Źródła finansowania	GW Research Ltd, Cambridge, UK	
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje: Devinsky 2018 [39] oraz Scheffer 2021 [60];</li> <li>Nieopublikowane dane udostępnione przez Zleceniodawcę: data on file [64];</li> <li>Dane w bazie ClinicalTrials: NCT02224373 [65].</li> </ul>	
Identyfikatory badania	NCT02224373	



Badanie		GWPCARES dla populacji z zespołem Dravet	
<b>Kryteria włączenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, którzy ukończyli okres leczenia w badaniach GWPCARE1 (Part A lub Part B) lub GWPCARE2 (NCT02091206);</li> <li>Kliniczna diagnoza zespołu Dravet potwierdzona przez Konsorcjum ds. Badań nad Padaczką (ang. Epilepsy Study Consortium) z drgawkowymi napadami padaczkowymi niesadeczkowymi kontrolowanymi przez 1 lub więcej aktualnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych (AED);</li> <li>Pacjenci z badania GWPCARE1B oraz GWPCARE2 w wieku od 2-18 lata z <math>\geq 4</math> drgawkowymi napadami padaczkowymi (ang. convulsive seizures) w ciągu 4 tygodni okresu wyjściowego (basalına);</li> <li>Pacjenci z badania testującego dawkę GWPCARE1A w wieku od 4-10 lat z <math>&lt; 4</math> drgawkowymi napadami padaczkowymi w ciągu 4 tygodni okresu wyjściowego;</li> <li>Napady padaczkowe drgawkowe w badaniach zdefiniowano jako: toniczne, kloniczne, toniczno-kloniczne lub atoniczne.</li> <li>Pisemna, świadoma zgoda pacjentów lub ich rodziców, opiekunów lub prawnych pełnomocników na udział w badaniu.</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia<sup>^^</sup></b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, którzy aktualnie stosują lub w przeszłości stosowali konopie indyjskie w celach rekreacyjnych lub leczniczych lub syntetyczne leki na bazie kannabinoidów (w tym Sativex<sup>®</sup>) w ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania, innych niż badany produkt leczniczy przyjmowany w trakcie badania podstawowego (tj. GWPCARE1 Part A/Part B lub GWPCARE2) oraz nie chcą się wstrzymać na czas trwania badania.</li> <li>Jakiegokolwiek historia zachowań samobójczych lub myśli samobójcze typu 4 lub 5 według skali oceny nasilenia samobójstwa Columbia (C-SSRS) podczas wizyty 1.</li> <li>Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym dla CBT w okresie pomiędzy badaniem podstawowym, a badaniem extension;</li> <li>Kobiety w wieku rozrodczym lub partnerzy uczestnika w wieku rozrodczym, chyba że stosują wysoce skuteczną antykoncepcję np. antykoncepcję hormonalną, wkładki wewnątrzmaciczne/systemy uwalniające hormon, obustronna niedrożność jajowodów, wasektomia partnera lub abstynencja seksualna podczas badania i przez 3 miesiące po jego zakończeniu.</li> <li>Znacząco upośledzona czynność wątroby podczas końcowej wizyty badania podstawowego lub podczas wizyty 1, jeśli zostanie ponownie oceniona: 1) Aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa <math>&gt; 3 \times \text{GGN}</math>; 2) AIAT lub AspAT <math>&gt; 3 \times \text{GGN}</math> oraz bilirubina całkowita <math>&gt; 2 \times \text{GGN}</math> lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR] <math>&gt; 1,5</math>; 3) AIAT lub AspAT <math>&gt; 3 \times \text{GGN}</math> z obecnością zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tkliwości w prawym górnym kwadrancie, gorączki, wysypki i/lub eozynofilii (<math>&gt; 5\%</math>).</li> </ul>			
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>			
Cecha populacji/parametr		CBD	
		Devinsky 2018	Scheffer 2021
Liczebność populacji, N		264	315
Wiek w momencie przystąpienia do badania GWPCARES w latach	Średnia (SD)	9,8 (4,4)	9,7 (4,4)
	Mediana (zakres)	9,3 (2,5-19,3)	9,3 (2,5-19,3)
Kategorie wiekowe w latach, n (%)	2-5 lat	64 (24)	82 (26)
	6-11 lat	117 (44)	134 (43)
	12-17 lat	75 (28)	90 (29)
	18-55 lat	8 (3)	9 (3)*
Płeć, n (%)	Mężczyźni	133 (50)	156 (50)
	Kobiety	131 (50*)	159 (50*)

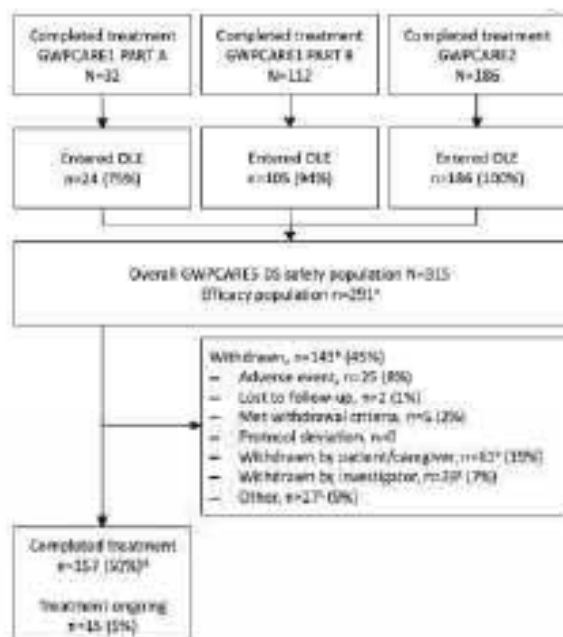
Badanie		GWPCARES dla populacji z zespołem Dravet	
Region geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone	147 (36)	176 (36)
	Reszta świata	117 (44)	139 (44)
BMI w momencie przystąpienia do badania GWPCARES, średnia (SD)		18,3 (4,2)	19 (5)
Liczba stosowanych jednocześnie innych leków przeciwpadaczkowych (AED), mediana (zakres)		3,0 (1-6)	3 (1-8)
Stosowane jednocześnie leczenie AEDs (>20% pacjentów w dowolnej grupie), n (%)	Klobazam	180 (68)	215 (68)
	Kwas walproinowy	168 (64)	218 (69)
	Styrypentol	101 (38)	120 (38)
	Lewetyracetam	72 (27)	92 (29)
	Topiramet	66 (25)	83 (26)
Czas trwania leczenia CBD w dniach, mediana (zakres)		274 (1-512)	444 (18-1535)
Średnia dawka modalna CBD w mg/kg/dobę, średnia (SD)		21,2 (5,2)	22 (5)
Wyjściowa liczba napadów padaczkowych, mediana (dolny kwartyl, górny kwartyl)	Padaczkowe napady drgawkowe	-	12,4 (6,3, 33,4)
	Napady padaczkowe ogółem	-	36,0 (10,6, 194,1)
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
Dawkowanie oraz sposób podania	<p>Kannabidiol (CBD): doustny roztwór CBD (100 mg/mL) w dawce początkowej wynoszącej 2,5 mg/kg/dobę, którą zwiększano do dawki 20 mg/kg/dobę w okresie dwóch pierwszych tygodni, a następnie kontynuowali leczenie dobraną dawką w okresie podtrzymującym.</p> <p>Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, badacz mógł zmniejszać lub zwiększać do dawki 30 mg/kg/dobę. CBD przyjmowano dwa razy dziennie w równo podzielonych dawkach.</p> <p>W momencie odcięcia danych (03.12.2019 r.) pacjenci mogli kontynuować leczenie do 1 rok (Wielka Brytania, Hiszpania, Holandia, Australia) lub do 3 lat (Izrael) lub do 4 lat (Stany Zjednoczone, Francja i Polska).</p> <p>Po zakończeniu okresu leczenia, następował 10-dniowy okres zmniejszania dawki (taper), a następnie 4-tygodniowy (±3 dni) okres obserwacji (follow-up) po przyjęciu ostatniej dawki CBD. Pacjenci, którzy zrezygnowali z badania wcześniej, mogli również rozpocząć okres zmniejszania dawki po ostatniej wizycie (chyba że kontynuowanie dawkowania nie było możliwe z powodu zdarzenia niepożądanego).</p>		
Średnia modalna dawka CBD	21,2 mg/kg/dobę (Devinsky 2018); 22 mg/kg/dobę (Scheffer 2021)		
Leczenie towarzyszące (SoC)	Wszyscy pacjenci stosowali jednocześnie standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC, ang. <i>standard of care</i> ) w postaci przyjmowania innych leków przeciwpadaczkowych (AED). Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę AED można było zmniejszać lub zwiększać do dawki 30 mg/kg/dobę (wg zaleceń badacza).		
Okres leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Devinsky 2018: do 48 tygodni (cut-off: 03.11.2016 r.); mediana czasu leczenia: 274 dni (zakres: 1-512 dni);</li> <li>Scheffer 2021: do 3 lat (cut-off: 03.12.2019 r.); mediana czasu leczenia: 444 dni (zakres: 18-1535 dni);</li> </ul>		
Okres obserwacji	Follow-up: do 3 lat (do 156 tyg.)		

Badanie		GWPCARES dla populacji z zespołem Dravet
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia
Bezpieczeństwo (1-rzędowy punkt końcowy)	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów, poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących u &gt;10% pacjentów w jakiegokolwiek grupie, ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u &gt;1% pacjentów w jakiegokolwiek grupie, utrata pacjentów z badania/leczenia ogółem oraz z powodu AEs.</p> <p>W badaniu GWPCARES analizowano zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. Treatment Emergent Adverse Event) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.</p> <p>Pacjenci (lub ich opiekunowie) wypełniali codzienny papierowy dziennik, w którym zapisywali zdarzenia niepożądane i codzienną dawkę CBD, liczbę oraz rodzaj innych stosowanych leków przeciwpadaczkowych i leków ratunkowych. Próbkę krwi i moczu do klinicznych ocen laboratoryjnych pobierano podczas wszystkich wizyt w klinice (jeśli było to możliwe).</p>	n (%)
Procentowa miesięczna redukcja napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych	<p>Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości drgawkowych napadów padaczkowych (ang. convulsive seizure) w porównaniu do wartości początkowych</p> <p>Napady drgawkowe (konwulsyjne) definiowano jako toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne lub atoniczne.</p> <p>W przypadku brakujących danych zastosowano metodologię LOCF (ostatniej przeprowadzonej obserwacji).</p> <p>Częstotliwość obserwowanych napadów określono dla 12-tygodniowych okresów leczenia. Dla każdego okresu określono miesięczną częstotliwość napadów tj. na 28 dni. W określonych okresach policzono ilość obserwowanych napadów w ciągu 12 tygodni, a następnie podzielono przez liczbę dni, w których dane były zbierane i pomnożono przez 28, aby otrzymać wartość „na 28 dni”.</p> <p>Informacje o liczbie i rodzaju napadu były gromadzone poprzez interaktywny dzienniczek telefoniczny z systemem nagrywania głosu (wypełniany co tydzień).</p>	Mediana (IQR)
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych	<p>Mediana procentowej miesięcznej redukcji napadów padaczkowych ogółem. Napady padaczkowe ogółem (ang. total seizure) obejmowały wszystkie rodzaje napadów łącznie, w tym również napady nie drgawkowe.</p> <p>W przypadku brakujących danych zastosowano metodologię LOCF.</p>	Mediana (IQR)
≥25%, ≥50%, ≥75% oraz ≥100% redukcja częstości napadów padaczkowych	Odsetki pacjentów, u których w czasie leczenia zaobserwowano co najmniej 25%, 50%, 75% lub 100% zmniejszenie (redukcję) częstości napadów padaczkowych.	n* (%)
Całkowity brak napadów padaczkowych (ang. seizure free)	Liczby i odsetki pacjentów, u których w ostatnich 12 tyg. leczenia odnotowano brak napadów padaczkowych	n (%)
Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Combined Subject/Caregiver Global)	Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna wg S/CGIC (ang. Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression) była oceniana za pomocą 7-stopniowej skali Likerta uwzględniającej 3 kategorie: poprawa (niewielka poprawa, duża poprawa, bardzo duża poprawa), 3 kategorie pogorszenia	n* (%)

Badanie	GWPCARES dla populacji z zespołem Dravet
Impression of Change in Overall Impression)	(niewielkie pogorszenie, duże pogorszenie, bardzo duże pogorszenie) oraz brak zmian.  7-punktową skalę S/CGIC oceniano w tygodniach 24, 38, 48, 76, 104, 132 i 156; połączona ocena opiekuna i pacjenta. Odsetki pacjentów, którzy uzyskali poprawę w skali S/CGIC oceniano na podstawie liczby pacjentów, którzy ukończyli ww. kwestionariusz jako mianownik we wszystkich punktach czasowych.

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; †Parametr określony w publikacji jako wiek  $\geq 18$  lat; IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range); \*W oparciu o informacje przedstawione na stronie ClinicalTrials.gov.

Wykres 6. Przepływ pacjentów z DS w badaniu GWPCARES [Scheffer 2021] [55]



\* Pacjenci pierwotnie włączeni do badania GWPCARE1 part A (różnice w kryteriach włączenia:  $<4$  napady drgawkowe vs  $\geq 4$  napady drgawkowe podczas okresy wyjściowego) zostali wykluczeni z analiz skuteczności.

\* Przyczyny wyciągnięcia z badania są wymieniane zgodnie z głównym powodem zgłoszonego dla każdego pacjenta i obejmują pełny okres obserwacji.

\* Spośród 111 pacjentów z głównymi powodami wyciągnięcia zgłoszonymi jako wyciągnięte przez pacjenta/opiekuna, wyciągnięte przez badacza lub przez inną osobę, 91 pacjentów miało pisemne komentarze wprowadzone przez badacza sugerujące wyciągnięcie z powodu braku skuteczności.

\* Pacjenci w Wielkiej Brytanii, Holandii, Australii i Hiszpanii mogli otrzymywać leczenie przez maksymalnie 1 rok. „Ukończone leczenie” odnosi się do pacjentów, którzy ukończyli maksymalnie 1 rok leczenia w Wielkiej Brytanii, Holandii, Australii i Hiszpanii. Pacjenci z oznaczeniem „Leczenie w toku” albo nie osiągnęli 1 roku leczenia w tych krajach, albo zostali włączeni do krajów, w których nie było ograniczeń czasowych dotyczących tego, jak długo mogą otrzymywać kannabidiol.



Tabela 23. Charakterystyka badania GWPCARES dla populacji z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) (Thiele 2019, Patel 2021)

Badanie	GWPCARES dla populacji z zespołem Lennox-Gastauta	
Ocena wg skali Cochrane	Nie dotyczy	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 33 ośrodki (3 ośrodki w Wielkiej Brytanii, 5 ośrodków w Hiszpani, 1 ośrodek w Holandii, 37 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, 1 ośrodek we Francji, 6 ośrodków w Polsce)	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, wieloośrodkowe, przedłużone badanie kliniczne (extension) typu open-label
	Opis randomizacji	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Brak zaślepienia; badanie typu open-label
	Hipoteza badawcza	Brak postawionej hipotezy badawczej
	Wielkość próby	Nie przeprowadzono formalnych obliczeń wielkości próby. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli leczenie w 2 badaniach RCT (GWPCARE3, GWPCARE4) kwalifikowali się do włączenia. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 366 pacjentów.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>I-rzędowe: długoterminowa ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii wspomagającej CBD określona na podstawie częstość występowania zdarzeń niepożądanych, ocena parametrów życiowych, EKG oraz parametrów laboratoryjnych, w tym enzymów wątrobowych.</li> <li>II-rzędowe: ocena skuteczność terapii CBD w zakresie: zmiany częstości występowania napadów padaczkowych z upadkiem oraz wszystkich napadów padaczkowych, odsetka pacjentów z <math>\geq 25\%</math>, <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math> i <math>100\%</math> redukcją napadów padaczkowych z upadkiem oraz napadów padaczkowych ogółem, redukcji epizodów stanu padaczkowego oraz zmiana wyniku w skali S/CGIC.</li> </ul>	
Analiza ITT	Nie dotyczy	
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów dla 1-letniego okresu leczenia (cut-off: 03.11.2016 r.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Spośród 366 pacjentów, badanie łącznie przerwało 67 pacjentów (18,3%): 22 pacjentów (6%) → AEs; 1 pacjent (0,3%) → utrata z okresu follow-up; 5 pacjentów (1,4%) → spełnienie warunków wyłączenia z badania; 20 pacjentów (5,5%) → decyzja pacjenta lub rodzica/opiekuna; 6 pacjentów (1,6%) → decyzja badacza; 1 pacjent (0,3%) → naruszenie protokołu; 12 pacjentów (3,3%) → inne;</li> </ul> <p>Przyczyny utraty pacjentów dla 3-letniego okresu leczenia (cut-off: 03.12.2019 r.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Spośród 366 włączonych pacjentów, badanie łącznie przerwało 122 pacjentów (33%): 37 pacjentów (10%) → AEs; 1 pacjentów (0,3%) → utrata z okresu follow-up; 7 pacjentów (2%) → spełnienie warunków wyłączenia z badania; 48 pacjentów (13%) → decyzja pacjenta lub rodzica/opiekuna; 11 pacjentów (3%) → decyzja badacza; 18 pacjentów (5%) → inne.</li> </ul>	
Źródła finansowania	GW Research Ltd, Cambridge, UK	
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje: Thiele 2019 [61], Patel 2021 [62];</li> <li>Poster konferencyjny: Thiele 2017 [63];</li> <li>Nieopublikowane dane udostępnione przez Zleceniodawcę: data on file [64];</li> <li>Dane w bazie ClinicalTrials: NCT02224573 [60, 65].</li> </ul>	
Identyfikatory badania	NCT02224573	
<b>Kryteria włączenia</b>		

Badanie		GWPCARES dla populacji z zespołem Lennox-Gastauta	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, którzy ukończyli okres leczenia CBD w badaniach III fazy GWPCARE3 lub GWPCARE4.</li> <li>Pacjenci w wieku 2-55 lat z kliniczną diagnozą zespołu Lennox-Gastauta (LGS) nieadekwatnie kontrolowana przez 1 lub więcej aktualnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych (AED);</li> <li>Zapis EEG o charakterze napadowym tj. wyładowania zespołów fal ostrych z falą wolną &lt;3 Hz,</li> <li>Pacjenci, u których występują <math>\geq 2</math> napady padaczkowe z upadkiem w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania podstawowego.</li> <li>Napady padaczkowe z upadkiem definiowano jako atoniczne, toniczne lub toniczno-kloniczne obejmujące całe ciało, tułów lub głowę, które mogły prowadzić do nagłego upadku lub urazu, opadania na krzesło lub uderzenia pacjenta głową o ziemię.</li> <li>Pisemna, świadoma zgoda pacjentów lub ich rodziców, opiekunów lub prawnych pełnomocników na udział w badaniu.</li> </ul>			
Kryteria wykluczenia <sup>^^</sup>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, którzy aktualnie stosują lub w przeszłości stosowali marihuanę rekreacyjną lub leczniczą lub syntetyczne leki na bazie kannabinoidów (w tym Sativex®) w ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania, innych niż badany produkt leczniczy przyjmowany w trakcie badania podstawowego (tj. GWPCARE3 lub GWPCARE4) oraz nie chcą się wstrzymać na czas trwania badania.</li> <li>Jakiegokolwiek historia zachowań samobójczych lub myśli samobójcze typu 4 lub 5 według skali oceny nasilenia samobójstwa Columbia (C-SSRS) podczas wizyty 1.</li> <li>Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym dla CBT w okresie pomiędzy badaniem podstawowym, a badaniem extension;</li> <li>Kobiety w wieku rozrodczym lub partnerzy uczestnika w wieku rozrodczym, chyba że stosują wysoce skuteczną antykoncepcję np. antykoncepcję hormonalną, wkładki wewnątrzmaciczne/systemy uwalniające hormon, obustronna niedrożność jajowodów, wazektomia partnera lub abstynencja seksualna podczas badania i przez 3 miesiące po jego zakończeniu.</li> <li>Znacząco upośledzona czynność wątroby podczas końcowej wizyty badania podstawowego lub podczas wizyty 1, jeśli zostanie ponownie oceniona: 1) Aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa <math>&gt; 5 \times \text{GGN}</math>; 2) AIAT lub AspAT <math>&gt; 3 \times \text{GGN}</math> oraz bilirubina całkowita <math>&gt; 2 \times \text{GGN}</math> lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR] <math>&gt; 1,5</math>; 3) AIAT lub AspAT <math>&gt; 3 \times \text{GGN}</math> z obecnością zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tkliwości w prawym górnym kwadrancie, gorączki, wysypki i/lub eozynofilii (<math>&gt; 5\%</math>).</li> </ul>			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr		CBD	
		Thiele 2019	Patel 2021
Liczebność populacji, N		366	366
Wiek w momencie przystąpienia do badania GWPCARES w latach	Średnia (SD)	13,9 (9,3)	13,9 (9,3)
	Mediana (zakres)	13,7 (3,0-48,3)	13,7 (3,0-48,3)
Kategorie wiekowe w latach, n (%)	2-5 lat	36 (10)	36 (10)
	6-11 lat	121 (33)	121 (33)
	12-17 lat	89 (24)	89 (24)
	18-55 lat	120 (33)	120 (33)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	198 (54)	198 (54)
	Kobiety	168 (46)*	168 (46)*
Region geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone	284 (78)	284 (78)
	Reszta świata	82 (22)	82 (22)

Badanie		GWPCARES dla populacji z zespołem Lennox-Gastauta	
Rasa, n (%)	Biela/Kaukaska	322 (88)	-
	Czarna/Afro-amerykańska	14 (4)	-
	Azjatycka	0 (0)	-
	Indianin amerykański/ Alaska (rodowity)	10 (3)	-
	Inna	19 (5)	-
	Nieznana	1 (<1)	-
BMI w momencie przystąpienia do badania GWPCARES, średnia (SD)		20,2 (6,3)	-
Liczba stosowanych jednocześnie innych leków przeciwpadaczkowych (AED), mediana (zakres)		3,0 (0, 9,0)	3 (1-13)
Stosowane jednocześnie leczenie AEDs (>20% pacjentów w dowolnej grupie), n (%)	Klobazam	188 (51)	199 (54,4)
	Kwas walproinowy	136 (37)	148 (40,4)
	Lamotrygina	126 (34)	134 (36,6)
	Lewetyracetam	122 (33)	127 (34,7)
	Rufinamid	104 (28)	109 (29,8)
Czas trwania leczenia CBD w dniach, mediana (zakres)		263 (3-430)	1090 (3-1421)
Jednocześnie stosowane terapie przeciwpadaczkowe, n (%)	Dieta ketogeniczna	-	29 (7,9)
	Stymulacja nerwu błędnego	-	105 (28,8)
Średnia dawka modalna CBD w mg/kg/dobę, średnia (SD)		22,82 (5,11)	24 (5,6)
Wyjściowa liczba napadów padaczkowych na 28 dni, mediana (dolny kwartyl, górny kwartyl)	Napady z upadkiem	-	80,0 (39,0, 134,0)
	Napady padaczkowe ogółem	-	167,6 (79,2, 385,7)
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
Dawkowanie oraz sposób podania	<p>Kannabidiol (CBD): doustny roztwór CBD (100 mg/mL; produkt leczniczy Epidyolex w Stanach Zjednoczonych lub Epidyolex w Europie) w dawce początkowej wynoszącej 2,5 mg/kg/dobę, którą zwiększano do dawki 20 mg/kg/dobę w okresie dwóch pierwszych tygodni, a następnie kontynuowali leczenie dobraną dawką w okresie podtrzymującym.</p> <p>Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, badacz mógł zmniejszyć lub zwiększyć CBD do dawki 30 mg/kg/dobę. CBD przyjmowano dwa razy dziennie w równo podzielonych dawkach.</p> <p>W momencie odcięcia danych (03.12.2019 r.) pacjenci mogli kontynuować leczenie do 1 rok (Wielka Brytania, Hiszpania i Holandia) lub do 4 lat (Stany Zjednoczone, Francja i Polska).</p> <p>Po zakończeniu okresu leczenia, następował 10-dniowy okres zmniejszania dawki (<i>taper</i>), a następnie 4-tygodniowy (±3 dni) okres obserwacji (<i>follow-up</i>) po przyjęciu ostatniej dawki CBD.</p> <p>Pacjenci, którzy zrezygnowali z badania wcześniej, mogli również rozpocząć okres zmniejszania dawki po ostatniej wizycie (chyba że kontynuowanie dawkowania nie było możliwe z powodu zdarzenia niepożądanego).</p>		



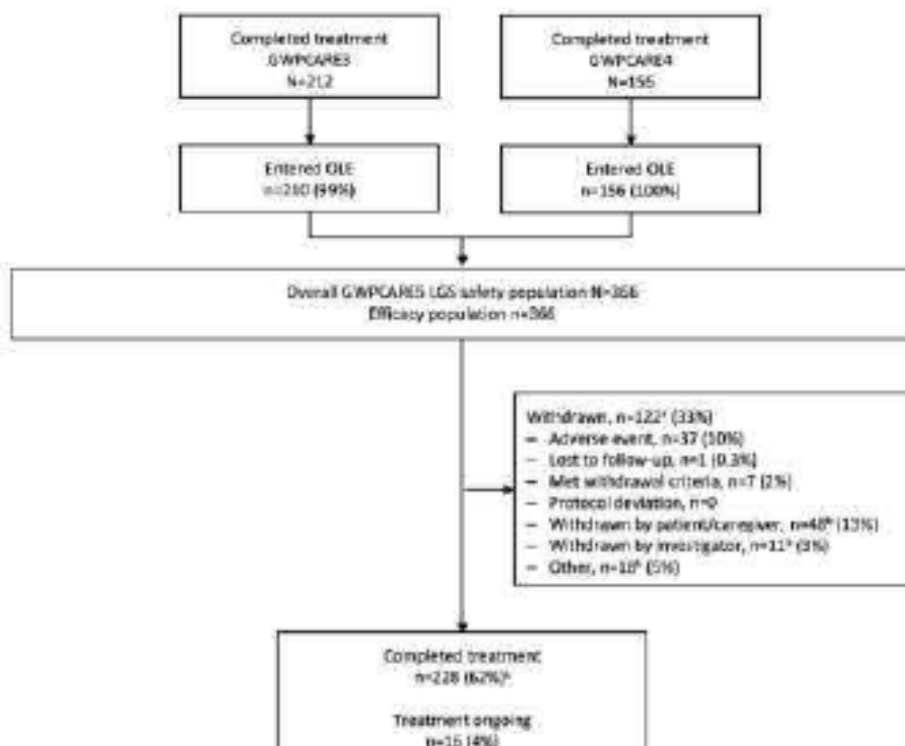
Badanie		GWPCARES dla populacji z zespołem Lennox-Gastauta	
Średnia modalna dawka CBD:	22,82 mg/kg/dobę (Thiele 2019); 24 mg/kg/dobę (Patel 2021)		
Leczenie towarzyszące (SoC)	Wszyscy pacjenci stosowali jednocześnie standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC, ang. <i>standard of care</i> ) w postaci przyjmowania innych leków przeciwpadaczkowych (AED). Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę AED można było zmniejszać lub zwiększać do dawki 30 mg/kg/dobę (wg zaleceń badacza).		
Okres leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thiele 2019: ocena skuteczności do 48 tygodni oraz ocena bezpieczeństwa do 61 tyg. (cut-off: 03.11.2016 r.); mediana czasu leczenia: 263 dni (zakres: 3-430 dni);</li> <li>Patel 2021: ocena skuteczności do 156 tyg. oraz ocena bezpieczeństwa do 203 tyg. (cut-off: 03.12.2019 r.); mediana czasu leczenia: 1090 dni (zakres: 3-1421 dni);</li> </ul>		
Okres obserwacji	Follow up: do 203 tyg.		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia	
Bezpieczeństwo (1-rzędowy punkt końcowy)	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów, poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących u &gt;10% pacjentów w jakiegokolwiek grupie, ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u &gt;1% pacjentów w jakiegokolwiek grupie, utrata pacjentów z badania/leczenia ogółem oraz z powodu AEs.</p> <p>W badaniu GWPCARES analizowano zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i>) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.</p> <p>Pacjenci (lub ich opiekunowie) wypełniali codzienny papierowy dziennik, w którym zapisywali zdarzenia niepożądane i codzienną dawkę CBD, liczbę oraz rodzaj innych stosowanych leków przeciwpadaczkowych i leków ratunkowych. Próbkę krwi i moczu do klinicznych ocen laboratoryjnych pobierano podczas wszystkich wizyt w klinice (jeśli było to możliwe).</p>	n (%)	
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych	<p>Mediana procentowej miesięcznej (28-dniowej) redukcji częstości napadów padaczkowych z upadkiem (ang. <i>drop seizures</i>) w porównaniu do wartości początkowych.</p> <p>Napady padaczkowe z upadkiem definiowano jako atoniczne, toniczne lub toniczno-kloniczne obejmujące całe ciało, tułów lub głowę, które mogły prowadzić do nagłego upadku lub urazu, opadania na krześle lub uderzenia pacjenta głową o ziemię.</p> <p>W przypadku brakujących danych zastosowano metodologię LOCF (ostatniej przeprowadzonej obserwacji).</p> <p>Częstotliwość obserwowanych napadów określono dla 12-tygodniowych okresów leczenia. Dla każdego okresu określono miesięczną częstotliwość napadów tj. na 28 dni. W określonych okresach policzono ilość obserwowanych napadów w ciągu 12 tygodni, a następnie podzielono przez liczbę dni, w których dane były zbierane i pomnożono przez 28, aby otrzymać wartość „na 28 dni”.</p> <p>Informacje o liczbie i rodzaju napadu były gromadzone poprzez interaktywny dzienniczek telefoniczny z systemem nagrywania głosu (wypełniany co tydzień).</p>	Mediana (IQR)	
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem	Mediana procentowej miesięcznej redukcji napadów padaczkowych ogółem. Napady padaczkowe ogółem (ang. <i>total seizure</i> ) obejmowały	Mediana (IQR)	



Badanie	GWPCARES dla populacji z zespołem Lennox-Gastauta	
względem wartości wyjściowych	wszystkie rodzaje napadów łącznie, w tym również napady nie drgawkowe. W przypadku brakujących danych zastosowano metodologię LOCF.	
≥25%, ≥50%, ≥75% oraz ≥100% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych	Odsetki pacjentów, u których w czasie leczenia zaobserwowano co najmniej 25%, 50%, 75% lub 100% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych.	n* (%)
Całkowity brak napadów padaczkowych (ang. <i>seizure free</i> )	Liczby i odsetki pacjentów, u których w ostatnich 12 tyg. leczenia odnotowano brak napadów padaczkowych.	n (%)
Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. <i>Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression</i> )	Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. <i>Combined Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression</i> ) była oceniana za pomocą 7-stopniowej skali Likerta uwzględniającej 3 kategorie poprawy (niewielka poprawa, duża poprawa, bardzo duża poprawa), 3 kategorie pogorszenia (niewielkie pogorszenie, duże pogorszenie, bardzo duże pogorszenie) oraz brak zmian. W badaniu przedstawiono odsetki pacjentów, u których w czasie leczenia zaobserwowano poprawę, pogorszenie lub brak zmiany wg skali S/CGIC względem wartości wyjściowych. 7-punktową skalę S/CGIC oceniano w tygodniach 24, 38, 48, 76, 104, 132 i 156; połączona ocena opiekuna i pacjenta. Odsetki pacjentów, którzy uzyskali poprawę w skali S/CGIC oceniano na podstawie liczby pacjentów, którzy ukończyli ww. kwestionariusz jako mianownik we wszystkich punktach czasowych.	n* (%)

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*W oparciu o informacje przedstawione na stronie [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) [60]; IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*)

Wykres 7. Przepływ pacjentów z LGS w badaniu GWPCARES [Patel 2021] [62]



\* Wyciągnięcia według głównego powodu zgłoszonego dla każdego pacjenta obejmują pełny okres obserwacji.

† Spośród 77 pacjentów z głównymi powodami wyciągnięcia u 55 pacjentów zgłoszone uwagi sugerują wyciągnięcie z powodu braku skuteczności.

‡ Pacjenci w Wielkiej Brytanii, Holandii i Hiszpanii mogli otrzymywać leczenie przez maksymalnie 1 rok.

Tabela 24. Charakterystyka badania GWPCARE1A

Badanie	GWPCARE1A	
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędów systematycznych (wysoka wiarygodność badania)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 12 ośrodków (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania)	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne II fazy ( <i>dose-ranging safety trial</i> ) kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ), podtyp IIA
	Opis randomizacji	Schemat randomizacji został wygenerowany centralnie za pomocą systemu odpowiedzi głosowych lub drogą elektroniczną IVRS/IVRS (ang. <i>interactive voice/web response system</i> ) w stosunku 4:1 jednej z trzech dawek doustnego roztworu CBD (3, 10 lub 20 mg/kg/dobę) lub placebo. Łącznie do badania włączono 34 pacjentów (27 pacjentów do CBD+SoC vs 7 pacjentów do PL+SoC)
	Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, opiekunami, badaczami oraz osobami oceniającymi wyniki <sup>24</sup> . Roztwory kannabidiolu oraz roztwory placebo były dostarczane w identycznych 25 ml lub 100 ml butelkach ze szkła bursztynowego.
	Hipoteza badawcza	Brak postawionej hipotezy badawczej (statystyka jakościowa)
	Wielkość próby	Nie przeprowadzono formalnych obliczeń wielkości próby
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa włączonych pacjentów określona na podstawie parametrów laboratoryjnych, klinicznych, częstości występujących zdarzeń niepożądanych oraz napadów padaczkowych. Wyniki dotyczące oceny parametrów farmakokinetycznych (PK) stanowiły dodatkowe punkty końcowe badania (punkty końcowe niestanowiące przedmiotu niniejszej analizy).	
Analiza ITT	Analiza ITT została zachowana w ocenie analizowanych parametrów dotyczących bezpieczeństwa (N=34 pts.)	
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny). Spośród 34 włączonych pacjentów, w okresie leczenia utracono 2 pacjentów (6%): jednego pacjenta (3%) z powodu AEs z grupy CBD10+SoC oraz 1 pacjenta (3%) z powodu spełnienia kryteriów wyłączenia z grupy CBD20+SoC.	
Źródła finansowania	GW Research	
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Publikacja pełnotekstowa: Devinsky 2018b [76];</li> <li>▪ Wyniki w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [77].</li> </ul>	
Identyfikatory badania	NCT02091206	
<b>Kryteria włączenia#</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku 4-10 lat z zespołem Dravet (DS);</li> <li>• Pacjenci stosujący <math>\geq 1</math> lek przeciwpadaczkowy (AEDs) w dawce stabilnej przez co najmniej 4 tygodnie przed skiniem;</li> <li>• Pacjenci z <math>&lt; 4</math> padaczkowymi napadami drgawkowymi (ang. <i>convulsive seizures</i>) w ciągu 4 tygodni (28 dni) okresu wyjściowego (<i>baseline</i>);</li> <li>• Napady padaczkowe drgawkowe w badaniu zdefiniowano jako: toniczne, kloniczne, toniczno-kloniczne lub atoniczne.</li> <li>• Wszystkie stosowane leki lub interwencje w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulacja nerwu błędnego) musiały być ustabilizowane w okresie 4 tygodni przed badaniem przesiewowym; pacjenci wykazywali gotowość do utrzymania ustabilizowanego schematu leczenia przez cały czas trwania badania (dieta ketogeniczna oraz stymulacja nerwu błędnego nie były kwalifikowane jako AED).</li> </ul>		

Badanie		GWPCARE1A			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pisemna, świadoma zgoda pacjentów lub ich rodziców, opiekunów lub prawnych pełnomocników na udział w badaniu.</li> </ul>					
Kryteria wykluczenia <sup>A</sup>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z niestabilnymi, znaczącymi klinicznie schorzeniami medycznymi innymi niż padaczka;</li> <li>Klinicznie istotne nieprawidłowości w 12-odprowadzeniowym zapisie EKG mierzonym podczas skringingu lub randomizacji;</li> <li>Pacjenci obecnie stosujący lub stosujący w przeszłości konopie indyjskie w celach rekreacyjnych lub medycznych, lub stosujący leki na bazie kannabinoidów (w tym Sativex<sup>®</sup>) w ciągu 3 miesięcy przed skringingiem;</li> <li>Jakiegokolwiek znana lub podejrzewana nadwrażliwość na kannabinoidy lub którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku;</li> <li>Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym obejmującym inny badany produkt w ciągu ostatnich 6 miesięcy.</li> <li>Pacjenci planujący wyjazd poza kraj i/lub miejsce zamieszkania w trakcie badania.</li> </ul>					
Charakterystyka wyjściowa pacjentów					
Cecha populacji/parametr		CBD5+SoC	CBD10+SoC	CBD20+SoC	PL+SoC
Liczba populacji, N		10	8	9	7
Wiek w latach	Średnia (SD)	7,2 (1,9)	7,4 (2,1)	8,7 (1,8)	7,0 (0,9)
	Zakres	4,7–10,9	4,0–10,9	5,4–10,7	6,1–8,8
Płeć, n (%)	Żeńska	5 (50)	5 (63)	6 (67)	2 (29)
	Męska	5 (50)	3 (38)	3 (33)	5 (71)
Rasa, n (%)	Biała	9 (90)	4 (50)	8 (89)	3 (43)
	Czarna/Afro-amerykańska	0 (0)	3 (38)	0 (0)	3 (9)
	Azjatycka	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)
	Inna	1 (10)	1 (13)	0 (0)	4 (57)
Liczba jednocześnie stosowanych AEDs	Średnia (SD)	18,9 (4,4)	16,1 (1,5)	16,1 (2,3)	18,7 (4,0)
	Zakres	14–26	14–19	13–20	14–27
Stosowane leki przeciwpadaczkowe (AEDs), n (%)	Klobazam	6 (60)	6 (75)	6 (67)	5 (71)
	Walproinian (wszystkie postacie)	7 (70)	5 (63)	8 (89)	2 (29)
	Lewetyracetam	3 (30)	3 (38)	3 (33)	1 (14)
	Topiramet	3 (30)	3 (38)	2 (22)	2 (29)
	Styrypentol	1 (10)	2 (25)	2 (22)	2 (29)
Inne stosowane terapie, n (%)	Dieta ketogeniczna	1 (10)	2 (25)	3 (33)	0 (0)
	Stymulacja nerwu błędnego	1 (10)	0 (0)	1 (11)	0 (0)



Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	<p>Kannabidiol (CBD): roztwór CBD (25 lub 100 mg/mL; GW Pharmaceuticals Ltd., London, UK) lub placebo (PL) o objętości odpowiadającej dawkom leczniczym.</p> <p>Po 4-tygodniowym okresie początkowym pacjentów poddano procesowi randomizacji do jednej z trzech dawek doustnego roztworu CBD: 3, 10 lub 20 mg/kg/dobę lub placebo.</p> <p>Leki podawano doustnie (dwa razy dziennie) zaczynając od 2,5 mg/kg/dobę (lub równoważnej objętości dla placebo) i zwiększając o 2,5-5,0 mg/kg co drugi dzień do dawki randomizowanej, co trwało 3, 7 i 11 dni odpowiednio dla dawek 3, 10 i 20 mg/kg/dobę.</p> <p>Zmniejszenie dawki było dozwolone w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs).</p> <p>Placebo było identyczne do leku aktywnego, z wyjątkiem braku obecności substancji czynnej (CBD).</p>	
Sposób podawania leku	<p>Wszystkie dawki kannabidiolu lub placebo (o objętości odpowiadającej dawkom leczniczym) były podawane doustnie dwa razy dziennie.</p>	
Leczenie towarzyszące	<p>Wszyscy pacjenci w czasie badania kontynuowali standardowe postępowania terapeutyczne (SoC) w postaci przyjmowania leków przeciwpadaczkowych (AED, ang. <i>antiepileptic drug</i>), w tym stosowanie diety ketogenicznej oraz stymulację nerwu błędnego (terapia SoC ustabilizowana na 4 tygodnie przed skринingiem badania przesiewowym oraz niezmienną przez cały czas trwania badania).</p>	
Okres leczenia oraz obserwacji	<p>Badanie GWPCARE1A składało się z 4-tygodniowego okresu początkowego (<i>baseline</i>), 3-tygodniowego okresu leczenia, 10-dniowego okresu zmniejszania dawki (<i>taper</i>) oraz 4-tygodniowego okresu obserwacji (<i>follow-up</i>).</p>	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Bezpieczeństwo**	<p>W ramach bezpieczeństwa oceniano częstość występowania zgonów, rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem; ciężkie TEAEs ogółem; poszczególne TEAEs występujące łącznie u &gt;1 pacjenta; parametry laboratoryjne i życiowe, w tym odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych (ALAT, Aspart, DILI).</p> <p>W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events, TEAE</i>).</p>	<p>n (%) OR (95% CI), wartość p</p>

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; ^Dane zaczerpnięte ze strony ClinicalTrials.gov [72]

### 13.3. Badania dotyczące efektywności praktycznej

Tabela 25. Charakterystyka badania *Loux 2019*

Badanie	<i>Loux 2019</i>
Metodyka	Badanie rozszerzonego dostępu (ang. <i>expanded access program</i> ), wieloośrodkowe (23 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), badanie ongoing typu <i>open-label</i> , podtyp IVC wg klasyfikacji AOTMIT; ocena wg skali NICE: B/B
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana procentowej redukcji/28 dni liczby napadów motorycznych oraz napadów ogółem względem wartości wyjściowych;</li> <li>≥30%, ≥75% oraz 100% zmniejszenie częstości dużych napadów motorycznych;</li> <li>≥30%, ≥75% oraz 100% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych ogółem.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony</li> <li>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ogółem (ang. <i>treatment-emergent adverse events, TEAEs</i>);</li> <li>Ciężkie TEAEs;</li> <li>TEAEs prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>Poszczególne TEAEs;</li> <li>Poszczególne ciężkie TEAEs;</li> <li>Utrata pacjentów z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia.</li> </ul>
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny):</p> <p><b>Populacja SAS (ang. <i>safety analysis set</i>):</b>                      42 pacjentów (27,6%)<sup>^^</sup> → ogółem                      31 pacjentów (20,4%)<sup>^^</sup> → brak skuteczności leczenia                      5 pacjentów (3,3%)<sup>^^</sup> → zdarzenia niepożądane                      1 pacjent (&lt;1%)<sup>*</sup> → wycofanie przez głównego badacza                      1 pacjent (&lt;1%)<sup>*</sup> → inne przyczyny                      1 pacjent (&lt;1%)<sup>*</sup> → utrata z okresu obserwacji</p> <p><b>Populacja EAS (ang. <i>efficacy analysis set</i>):</b>                      40 pacjentów (27,2%)<sup>^^</sup> → ogółem                      30 pacjentów (20,4%)<sup>^^</sup> → brak skuteczności leczenia                      4 pacjentów (%)<sup>^^</sup> → zdarzenia niepożądane                      1 pacjent (&lt;1%)<sup>*</sup> → wycofanie zgody                      3 pacjentów (2%)<sup>*</sup> → wycofanie przez głównego badacza                      1 pacjent (&lt;1%)<sup>*</sup> → inne przyczyny                      1 pacjent (&lt;1%)<sup>*</sup> → utrata z okresu obserwacji</p>
Źródła finansowania	Grant od GW Pharmaceuticals oraz the <i>Epilepsy Therapy Project of the Epilepsy Foundation</i> .
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Loux 2019</i> [78]
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z padaczką oporną na leczenie;</li> <li>Pacjenci otrzymujący AEDs w stabilnych dawkach w okresie ≥4 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>Pacjenci lub rodzice/opiekunowie musieli wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu przed przeprowadzeniem jakiegokolwiek oceny związanej z badaniem.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
Brak danych	
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>	
Cecha populacji/parametr	Populacja pacjentów z LGS/DS

Liczba populacji, N	152		
Wiek w latach, średnia (zakres)	12,8 (1,7; 31)		
Płeć męska, n (%)	93 (61)		
Liczba współistniejących AEDs <sup>a</sup> , mediana (zakres)	3 (0; 10)		
Współistniejące AEDs oraz inne terapie u ≥3% pacjentów [populacja SAS <sup>a</sup> ], n (%)	Klobazam	103 (66)	
	Kwas walproinowy	66 (43)	
	Lewetyracetam	52 (34)	
	Rufinamid	31 (20)	
	Lamotrygina	30 (19)	
	Diazepam	29 (19)	
	Topiramet	24 (15)	
	Zonisamid	24 (15)	
	Klonazepam	23 (15)	
	Felbamat	23 (15)	
	Lakozamid	17 (11)	
	Styrypentol	17 (11)	
	Perampanel	13 (8)	
	Fenobarbital	11 (7)	
	Lorazepam	9 (6)	
	Stymulacja nerwu błędnego	9 (6)	
	Okskarbazepina	8 (5)	
	Klonazepam	7 (5)	
	Fenytoina	7 (5)	
	Wigabatryna	6 (4)	
Lorkaseryna	4 (3)		
Midazolam	4 (3)		
Etiologia padaczki, n (%)	Zespół Dravet	38 (39)	
	Zespół Lennox-Gastauta	94 (61)	
Częstotliwość napadów padaczkowych/28 dni <sup>a</sup> , mediana (Q1; Q3)	Duże napady motoryczne (ang. <i>major motor seizure</i> )	41 (18; 89)	44 (11; 126)
	Ogółem	63 (25; 140)	73 (20; 216)
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
CBD+SoC			

<b>Dawkowanie</b>	<p>Pacjenci otrzymywali doustny roztwór kannabidiolu (100 mg/ml) stopniowo zwiększając dawkę od 2-10 mg/kg/dzień do granicznej, tolerowanej dawki lub dawki maksymalnej wynoszącej 25-50 mg/kg/dzień, w zależności od ośrodka.</p> <p>Dla populacji pacjentów z LGS/DS, mediana dawki (Q1; Q3) wynosiła 21 mg/kg/dzień (15; 25) w 12 tygodniu oraz 25 mg/kg/dzień (21; 25) w 96 tygodniu. U 38 pacjentów (38%) została zredukowana dawka kannabidiolu w dowolnym momencie podczas okresu obserwacji. Średnia dawka (SD) klobazamu wynosiła wyjściowo 29,1 mg (17,9), średnia dawka kwasu walproinowego wynosiła wyjściowo 791 mg (423). U 46% pacjentów stosujących klobazam oraz u 32% pacjentów stosujących kwas walproinowy nastąpiła redukcja dawki podczas trwania badania. Wśród pacjentów stosujących lewetyracetam, większość pozostała przy średniej (SD) wyjściowej dawce wynoszącej 1964 (1215) mg.</p>	
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie	
<b>Czas trwania badania</b>	Czas trwania badania wyniósł 144 tygodnie. Podczas 4-tygodniowego okresu wyjściowego rodzice/opiekunowie w specjalnych dziennikach zbierali dane odnośnie wszystkich napadów policzalnych (napady drgawkowe oraz napady padaczkowe ogółem).	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>		
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja</b>	<b>Sposób przedstawienia wyników w analizie</b>
<b>Procentowa redukcji/28 dni liczby dużych napadów motorycznych oraz napadów ogółem względem wartości wyjściowych</b>	<p>Napady ogółem uwzględniały duże napady motoryczne, a także napady miokloniczne, napady nieświadomości (ang. absences seizures), miokloniczne napady nieświadomości oraz napady ogniskowe z lub bez zaburzeń świadomości.</p> <p>Napady drgawkowe definiowano jako napady toniczne, kloniczne, toniczno-kloniczne, atoniczne lub ogniskowe ewoluujące do uogólnionych napadów tonicznych, klonicznych lub toniczno-klonicznych. Zostały one określone jako powszarne napady motoryczne. Na podstawie tej definicji duże napady motoryczne odnosiły się do napadów tonicznych i atonicznych w przypadku pacjentów z LGS oraz do napadów toniczno-klonicznych w przypadku pacjentów z DS.</p> <p>Analizowano procentową miesięczną redukcję częstości napadów motorycznych oraz napadów ogółem w 12, 24, 48, 72 oraz 96 tygodniu.</p> <p>Procentową zmianę częstości napadów dla każdego pacjenta obliczano jako częstość napadów w ciągu 28 dni, minus wyjściowa częstość napadów, podzielona przez wyjściową częstość napadów, pomnożoną przez 100.</p>	Mediana (90% CI)
<b>≥50%, ≥75% oraz 100% zmniejszenie częstości napadów motorycznych</b>	Analizowano odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ≥50%, ≥75% oraz 100% zmniejszenia miesięcznej częstości napadów motorycznych od poprzedniej wizyty w porównaniu do wartości wyjściowych. Ocenę przeprowadzono po 12, 24, 48, 72 oraz 96 tygodniach.	n (%)
<b>≥50%, ≥75% oraz 100% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych ogółem</b>	Analizowano odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ≥50%, ≥75% oraz 100% zmniejszenia miesięcznej częstości napadów padaczkowych ogółem od poprzedniej wizyty w	n (%)



	porównaniu do wartości wyjściowych. Ocenę przeprowadzono po 12, 24, 48, 72 oraz 96 tygodniach.	
Bezpieczeństwo	W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: zgony, zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ogółem (ang. <i>treatment-emergent adverse events, TEAEs</i> ), ciężkie TEAEs, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, poszczególne TEAEs, poszczególne ciężkie TEAEs, utrata pacjentów z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia.	n (%)

\*1 pacjent wyjściowo nie stosował żadnych współistniejących AEDs; ^Częstotliwość napadów została uwzględniona dla populacji EAS (ang. *efficacy analysis set*) obejmująca wszystkich pacjentów włączonych do SAS (ang. *safety analysis set*), z wyjściową liczbą napadów >0 oraz ≥1 wynikiem dotyczącym napadów po wizycie wyjściowej (N=147); ^^Obliczono na podstawie dostępnych danych; \*Populacja SAS (ang. *safety analysis set*) obejmuje wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę kannabidiolu oraz, u których przeprowadzono ≥1 ocenę po okresie wyjściowym

## 14. ZAŁĄCZNIK D – OPIS PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

Tabela 26. Ta belaryczne zestawienie metodologii, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: **Biały 2020 [26]**

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Celi: ocena dostępnych dowodów klinicznych dotyczących leczenia kanabidiolem wraz z klobazamem</p> <p>Synteza wyników: ilościowa, statystyczna agregacja danych (metaanaliza)</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: brak informacji</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niską*</p>	<p>Populacja: pacjenci z zespołem DS lub LGS</p> <p>Intencje: terapia kanabidiolem (CBD) w skojarzeniu z klobazamem (CLB) lub bez CLB</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana liczby napadów padaczkowych w podgrupie przyjmujących CBD oraz CBD+CLB względem PL</li> <li>Odsetek pacjentów z ≥50% redukcją liczby napadów padaczkowych względem wartości w podgrupie pacjentów przyjmujących CBD oraz CBD+CLB względem PL</li> </ul> <p>Metodyka: <a href="#">Łącznie z publikacją, sroawozdaniem ocenialicym: EMA, EpiDyolex Assessment Report</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>typ badania: randomizowane badania kliniczne (RCT) kontrolowane placebo</li> <li>przeszukiwane bazy: brak informacji</li> <li>słowa kluczowe: brak informacji</li> <li>kryteria wykluczenia: brak informacji</li> <li>język: brak informacji</li> </ul>	<p>Włączone badania: Włączono 4 randomizowane badania (Devinsky 2017, Miller 2020, Thiele 2018, Devinsky 2018), w których 47-51% z zespołem LGS i 68% pacjentów z zespołem DS otrzymywało terapię CBD w skojarzeniu z CLB.</p> <p>Powysze badania zostały również włączone do analizy głównej niniejszego raportu HTA. Poniżej przedstawiono wyniki w zakresie skuteczności leczenia CBD w skojarzeniu lub bez CLB w porównaniu do placebo u pacjentów z zespołem DS i LGS.</p> <p>Wnioski: Ctery randomizowane badania kontrolowane placebo wykazały, że terapia wspomagająca kanabidiolem (CBD) poprawia kontrolę napadów u pacjentów z zespołem Dravet (DS) i zespołem Lennox-Gastaut (LGS). Od 47% do 68% pacjentów przyjmujących do leczenia CBD w tych badaniach otrzymywało klobazam (CLB), który wykazuje złożone interakcje z CBD, co skutkuje w szczególności 3,4- do 5-krotnym wzrostem stężenia w osoczu aktywnego metabolitu nor-klobazamu.</p> <p>Ocena wyników poszczególnych badań wyraźnie wykazała, iż poprawa kontroli napadów padaczkowych w porównaniu z placebo była większa po dodaniu CBD do CLB niż po dodaniu go do innych leków. Jednak kontrola napadów ulega również poprawie u pacjentów bez CLB i pomimo małej liczebności próby różnica w porównaniu z placebo była statystycznie istotna dla dawki 10 mg/kg/dobę w jednym z dwóch badań LGS. Silniejsze dowody na działanie przeciwpadaczkowe CBD niezależnego od interakcji z CLB wynikają z metaanaliz wyników napadów padaczkowych w połączonej populacji pacjentów z LGS i DS, którzy nie otrzymują leku skojarzonego CLB. Chociaż wyniki te należy interpretować z uwzględnieniem ograniczeń metodologicznych, dostarczają one najlepszych do tychczas dowodów klinicznych, że CBD wywiera działanie terapeutyczne u pacjentów z padaczką, które jest niezależne od jego interakcji z CLB. Lepsze działanie przeciwpadaczkowe i większe obciążenie działaniami niepożądanymi obserwowane u pacjentów z zespołem DS w skojarzeniu z CLB.</p>
<p><b>Biały 2020 [26]</b></p> <p>Źródło finansowania: Brak danych*</p> <p>Podtyp badania: IA</p>			

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
------------------------	----------	-------------------	------------------

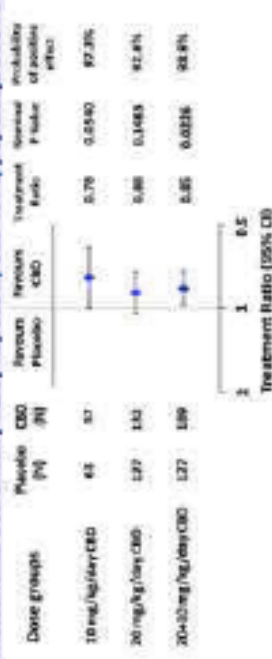
**Wyniki skuteczności klinicznej na podstawie badań RCT (CBD vs PL oraz CBD+CLB vs PL)**

W tabeli poniżej przedstawiono analizę w podgrupach pacjentów przyjmujących CBD oraz CBD w skojarzeniu z CLB, w 4 badaniach RCT. Zaobserwowano tendencję do większych różnic w leczeniu u pacjentów przyjmujących klobazam w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi klobazamu, a różnica w liczeniu pacjentów nieotrzymujących klobazamu była mniejsza (<15% zmiana w porównaniu z placebo) w 4 z 6 grup bez CLB. Dodatkowo przedstawiono wyniki w zakresie co najmniej 50% redukcji napadów padaczkowych. Odnotowano większą skuteczność CBD w porównaniu z placebo zarówno w podgrupach z CLB, jak i bez CLB.

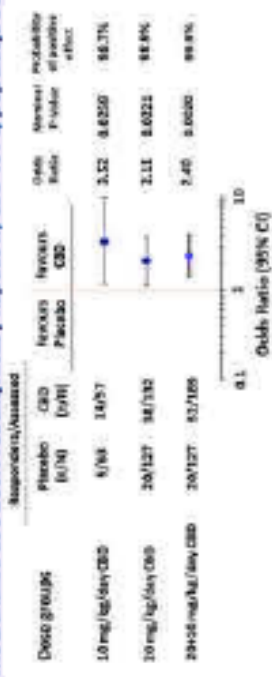
Tabela 27. Ocena skuteczności w populacji pacjentów z zespołem DS i LGS; CBD+CLB vs PL oraz CBD vs PL

Badanie	Populacja	Dawka CBD [mg/kg]	CLB [TAK/NIE]	CBD		Zmiana liczby napadów**	50% redukcja napadów**
				N	N		
Devinsky 2018	LGS	1.0	TAK	NE	36	39	4,92 (1,24; 19,61)*
				TAK	37	37	0,70 (0,51; 0,98)*
	2.0	NE	40	39	0,87 (0,64; 1,19)	3,64 (0,91; 14,57)	
		TAK	36	37	0,46 (0,33; 0,64)*	5,12 (1,81; 14,54)*	
TINeLe 2018	LGS	2.0	NE	44	43	0,92 (0,69; 1,24)	2,23 (0,83; 6,01)
			TAK	42	42	0,54 (0,40; 0,73)*	3,13 (1,26; 7,88)*
MINEr 2020	DS	1.0	NE	21	24	0,91 (0,59; 1,39)	2,42 (0,34; 15,07)
			TAK	45	41	0,63 (0,46; 0,86)*	2,33 (0,36; 5,68)
	2.0	NE	27	24	0,80 (0,54; 1,21)	4,08 (0,76; 22,01)	
		TAK	40	41	0,69 (0,50; 0,96)*	3,36 (1,26; 8,26)*	
Devinsky 2017	DS	2.0	NE	21	21	0,88 (0,54; 1,44)	1,09 (0,29; 4,11)
			TAK	40	38	0,37 (0,40; 0,83)*	2,88 (1,06; 7,84)*

**Metaanaliza dot. zmiany liczby napadów; CBD vs PL; populacja z DS i LGS**



**Metaanaliza dot. ≥50% redukcji liczby napadów; CBD vs PL; populacja z DS i LGS**





Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Metaanaliza badań wykazała spadek liczby napadów o 22% w porównaniu z PL w grupie CBD 10 mg/kg/dobę CBD (p=0,054) i o 12% w porównaniu z PL w grupie CBD 20 mg/kg/dobę (p=0,149). Różnica w porównaniu z placebo osiągnęła istotność statystyczną, gdy obie grupy dawek zostały połączone (p=0,023). W podgrupie pacjentów, którzy nie stawali CLB w skojarzeniu, wskaźniki odpowiedzi przy każdej z dwóch testowanych dawek okazały się znacznie wyższe w grupach leczonych CBD niż w grupach placebo. Odpatek odpowiedzi w grupie przyjmującej 10 mg/kg/dobę wyniósł 24,6% w porównaniu do placebo 7,9% (p=0,026) oraz 28,8% w grupie pacjentów przyjmujących CBD w dawce 20 mg/kg/dobę w porównaniu do placebo 15,7% (p=0,022). Pod względem nominalnej wartości p, zróżnicowanie między CBD i placebo było szczególnie silne, gdy obie grupy dawek zostały połączone razem (p=0,002). Należy podkreślić, iż w metaanalizie zastosowano konserwatywne podejście w radzeniu sobie z brakującymi danymi, ponieważ wszyscy pacjenci, którzy wycofali się z badania podczas leczenia ze stali uznani za nieręgujących na terapię.</p> <p><sup>A</sup>Wykazano deklarację konfliktu interesów autorów przeglądu: MB otrzymał honorarium prelegenta lub za konsultację od Akkord, Boehringer Ingelheim, Medison i US World Meds. EP otrzymał honorarium prelegenta lub za konsultację od Amicus Therapeutics, Arvelle, Biogen, Eisai, GW Pharma, Intra Pharmaceuticals, Laboratorios Bagn, Sanofi, Sun Pharma i Xenon Pharma; <sup>AA</sup>Napadów drgawkowych w przypadku populacji DS oraz napadów padaczkowych z upadkiem w przypadku populacji LGS; <sup>B</sup>Wynik istotny statystycznie względem placebo (p&lt;0,05); <sup>C</sup>Ocena wiarygodności przeglądu <i>BMJ</i> 2020 może być zaniżona z uwagi na brak dostępu do raportu EMA: Epidyolex Assessment Report; accessed 2020 Mar 28; wskazany link do strony, na którego podstawie się autorzy publikacji nie bnieje: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/document/assess-smart-report-epidylex-epar-public-asses-smart-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/document/assess-smart-report-epidylex-epar-public-asses-smart-report_en.pdf</a></p>		

Tabela 28. Ta belaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: *Brigo 2021* [27]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Brigo 2021</b> [26]</p> <p><b>Źródło</b></p> <p><b>finansowania:</b> brak</p> <p><b>zewnętrzny przegląd</b></p> <p><b>źródła finansowania</b></p> <p><b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych stosowanych w leczeniu pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut (LGS)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> liczbywa, przegląd systematyczny Cochrane ze statystyczną agregacją danych (metaanalizą)</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> 1945 r. – 2 marca 2020 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci pediatryczni lub dorośli z rozpoznaniem zespołu mLennox-Gastaut</p> <p><b>Intervencje:</b> leki przeciwpadaczkowe (w tym Epidyolex) stosowane w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowity brak napadów padaczkowych z upadkiem (100% redukcja napadów);</li> <li>• 22,5%, ≥50%, 27,5% redukcja liczby napadów padaczkowych z upadkiem;</li> <li>• 22,5% zwiększenie liczby napadów padaczkowych z upadkiem;</li> <li>• Po prawą w skali S/C/G/C;</li> </ul> <p><u>Różnorodność terapii:</u> zdarzenia nieobjawne (AEs), ciężkie AEs, AEs prowadzące do przerwania leczenia, AE uznane za związane z lekiem, AEs prowadzące do zmniejszenia dawki, zgony</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ badania: badania RCT (w tym badania typu cross-over)</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b> Łącznie włączono 11 badań RCT, w tym 2 badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GWPCARE3:</b> Devinsky 2018,</li> <li>• <b>GWPCARE4:</b> Thiele 2018</li> </ul> <p>dotyczące stosowania leku Epidyolex (CBD).</p> <p><b>Wyniki:</b> W poniższych tabelach przedstawiono wyniki metaanalizy dwóch badań RCT (Devinsky 2018, Thiele 2018) dotyczącej skuteczności terapii CBD (dawka 10 mg/kg/dobę lub 20 mg/kg/dobę) w populacji pacjentów z LGS, po 14 tyg. leczenia (2 tyg. fazy zwiększania dawki + 12 tyg. fazy utrzymania) oraz wyniki</p>







Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>typ badania: badania kliniczne (interwencyjne) tj. badania krzyżowe, otwarte, randomizowane, pojedynczo lub podwójnie zaśleplone</li> <li>przeszukiwane bazy: Medline (via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz ScienceDirect, z użyciem zaawansowanego wyszukiwania</li> <li>słowa kluczowe: ("Cannabidiol" OR "Cannabis") AND "Epilepsy" AND ("Treatment" OR "Therapeutics")</li> <li>kryteria wykluczenia: nieadekwatny typ badania tj. opisy przypadków, krótkie komunikaty, badania przekrojowe, badania retrospektywne, streszczenia; nieadekwatna populacja tj. badania z populacją poniżej 10 pacjentów</li> <li>język: brak danych</li> </ul>	<p>Publikacje [n=240] ScienceDirect [n=35] CENTRAL [n=35]</p> <p>Rekordy przescreenowane [n=127]</p> <p>Rekordy wykluczone [n=158] - Duplikaty, referaty, recenzje, doniesienia retrospektywne [n=208] - Zastosowanie kryteriów włączenia i wyłączenia [n=112]</p> <p>Badania uwzględnione w metaanalizie opisowej [n=16]</p> <p>Badania uwzględnione w metaanalizie [n=4] - Dodatkowe rekordy zidentyfikowane z innych źródeł [n=1]</p>

Fig. 1. Przepływ informacji o badaniach. Adaptacja z: PRISMA 2020

**Wnioski:** Przegląd de Carvalho Reis 2020 wykazał, że leczenie padaczki terapią wspomagającą CBD jest skuteczne w zmniejszaniu częstotliwości wystąpienia napadów padaczkowych, niezależnie od spólów padaczkowych oraz zastosowanego dawkowania. Leczenie długoterminowe CBD charakteryzowało się istotnie mniejszym odsetkiem zdarzeń niepożądanych niż leczenie w krótkim okresie czasu.

Wyniki skuteczności klinicznej CBD vs PL: metaanaliza wystąpienia  $\geq 50\%$  redukcji napadów padaczkowych



Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																				
A	<p>Study or Subgroup</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cannabidiol</th> <th>Placebo</th> <th>Total</th> <th>Weight</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th>Odds Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Events</th> <th>Events</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Devinsky et al., 2017</td> <td>26</td> <td>61</td> <td>19.0%</td> <td>2.00 [0.93, 4.30]</td> <td rowspan="5"> </td> </tr> <tr> <td>Devinsky et al., 2018a*</td> <td>26</td> <td>73</td> <td>14.7%</td> <td>3.27 [1.47, 7.26]</td> </tr> <tr> <td>Devinsky et al., 2018a**</td> <td>30</td> <td>76</td> <td>14.1%</td> <td>3.95 [1.75, 8.47]</td> </tr> <tr> <td>Patel et al., 2017*</td> <td>24</td> <td>67</td> <td>14.0%</td> <td>3.30 [1.47, 7.42]</td> </tr> <tr> <td>Patel et al., 2017**</td> <td>33</td> <td>82</td> <td>14.5%</td> <td>3.98 [1.83, 8.65]</td> </tr> <tr> <td>Thiele et al., 2018</td> <td>39</td> <td>85</td> <td>22.9%</td> <td>2.76 [1.43, 5.32]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>444</td> <td>100.0%</td> <td>3.09 [2.27, 4.21]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events: 178                      Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 2.12, df = 5 (P = 0.83), I<sup>2</sup> = 0%                      Test for overall effect: Z = 7.15 (P &lt; 0.00001)</p>	Cannabidiol	Placebo	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio	Events	Events	Events				Devinsky et al., 2017	26	61	19.0%	2.00 [0.93, 4.30]		Devinsky et al., 2018a*	26	73	14.7%	3.27 [1.47, 7.26]	Devinsky et al., 2018a**	30	76	14.1%	3.95 [1.75, 8.47]	Patel et al., 2017*	24	67	14.0%	3.30 [1.47, 7.42]	Patel et al., 2017**	33	82	14.5%	3.98 [1.83, 8.65]	Thiele et al., 2018	39	85	22.9%	2.76 [1.43, 5.32]	Total (95% CI)		444	100.0%	3.09 [2.27, 4.21]		<p>Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowane leczenie CBD jest terapią skuteczniejszą niż placebo w 250% redukcji napadów padaczkowych.</p> <p>Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść CBD [OR=3,09; 95% CI: 2,27; 4,21; p&lt;0,00001].</p>																				
		Cannabidiol	Placebo	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio																																																																
Events	Events	Events																																																																					
Devinsky et al., 2017	26	61	19.0%	2.00 [0.93, 4.30]																																																																			
Devinsky et al., 2018a*	26	73	14.7%	3.27 [1.47, 7.26]																																																																			
Devinsky et al., 2018a**	30	76	14.1%	3.95 [1.75, 8.47]																																																																			
Patel et al., 2017*	24	67	14.0%	3.30 [1.47, 7.42]																																																																			
Patel et al., 2017**	33	82	14.5%	3.98 [1.83, 8.65]																																																																			
Thiele et al., 2018	39	85	22.9%	2.76 [1.43, 5.32]																																																																			
Total (95% CI)		444	100.0%	3.09 [2.27, 4.21]																																																																			
C	<p>Study or Subgroup</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Long term CBD</th> <th>Short term CBD</th> <th>Total</th> <th>Weight</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th>Odds Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Events</th> <th>Events</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Agitation</td> <td>3</td> <td>18</td> <td>0.2%</td> <td>2.40 [0.36, 16.08]</td> <td rowspan="13"> </td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>127</td> <td>683</td> <td>14.6%</td> <td>1.10 [0.86, 1.40]</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>141</td> <td>683</td> <td>24.5%</td> <td>0.62 [0.50, 0.78]</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>81</td> <td>430</td> <td>3.3%</td> <td>2.14 [1.36, 3.34]</td> </tr> <tr> <td>Increased seizures</td> <td>72</td> <td>430</td> <td>17.2%</td> <td>0.93 [0.70, 1.25]</td> </tr> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>74</td> <td>603</td> <td>12.0%</td> <td>0.60 [0.44, 0.82]</td> </tr> <tr> <td>Somnolence</td> <td>172</td> <td>665</td> <td>17.4%</td> <td>1.18 [0.95, 1.47]</td> </tr> <tr> <td>Status epilepticus</td> <td>20</td> <td>386</td> <td>5.2%</td> <td>0.01 [0.52, 1.27]</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>63</td> <td>531</td> <td>9.5%</td> <td>0.73 [0.52, 1.02]</td> </tr> <tr> <td>Weight loss</td> <td>15</td> <td>217</td> <td>1.6%</td> <td>0.17 [0.06, 0.46]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>4516</td> <td>100.0%</td> <td>0.89 [0.89, 0.98]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events: 777                      Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 54.00, df = 9 (P &lt; 0.00001), I<sup>2</sup> = 83%                      Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.02)</p>	Long term CBD	Short term CBD	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio	Events	Events	Events				Agitation	3	18	0.2%	2.40 [0.36, 16.08]		Decreased appetite	127	683	14.6%	1.10 [0.86, 1.40]	Diarrhea	141	683	24.5%	0.62 [0.50, 0.78]	Fatigue	81	430	3.3%	2.14 [1.36, 3.34]	Increased seizures	72	430	17.2%	0.93 [0.70, 1.25]	Pyrexia	74	603	12.0%	0.60 [0.44, 0.82]	Somnolence	172	665	17.4%	1.18 [0.95, 1.47]	Status epilepticus	20	386	5.2%	0.01 [0.52, 1.27]	Vomiting	63	531	9.5%	0.73 [0.52, 1.02]	Weight loss	15	217	1.6%	0.17 [0.06, 0.46]	Total (95% CI)		4516	100.0%	0.89 [0.89, 0.98]		<p>Wyniki przeprowadzonej agregacji danych wskazują, że istotnie częściej (p=0,02) obserwowano wystąpienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia olesu obserwacji, niż w przypadku oceny długoterminowej. Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść leczenia długoterminowego leczenia CBD [OR=0,89; 95% CI: 0,80; 0,98]; p=0,02].</p>
		Long term CBD	Short term CBD	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio																																																																
Events	Events	Events																																																																					
Agitation	3	18	0.2%	2.40 [0.36, 16.08]																																																																			
Decreased appetite	127	683	14.6%	1.10 [0.86, 1.40]																																																																			
Diarrhea	141	683	24.5%	0.62 [0.50, 0.78]																																																																			
Fatigue	81	430	3.3%	2.14 [1.36, 3.34]																																																																			
Increased seizures	72	430	17.2%	0.93 [0.70, 1.25]																																																																			
Pyrexia	74	603	12.0%	0.60 [0.44, 0.82]																																																																			
Somnolence	172	665	17.4%	1.18 [0.95, 1.47]																																																																			
Status epilepticus	20	386	5.2%	0.01 [0.52, 1.27]																																																																			
Vomiting	63	531	9.5%	0.73 [0.52, 1.02]																																																																			
Weight loss	15	217	1.6%	0.17 [0.06, 0.46]																																																																			
Total (95% CI)		4516	100.0%	0.89 [0.89, 0.98]																																																																			



Tabela 31. Ta belaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Dew 2021 [29]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Dew 2021 [29]	<p><b>Cel:</b> Ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa 3 leków przeciwpadaczkowych: kannabidiolu, stymyrentolu i fenfluraminu – analiza postrednia</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b>Przebieg czy sowy objęty wyszukiwaniem:</b> do 8 grudnia 2020 r.</p> <p><b>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):</b> krytycznie niska</p>	<p>Populacja: pacjenci z zespołem Dravet (DS)</p> <p>Intencja: kannabidiol, stymyrentol, fenfluramina</p> <p>Komparatoryj: placebo</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 250%, 225%, 275% redukcja liczby napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych;</li> <li>• 100% redukcja liczby napadów padaczkowych w stosunku do wartości wyjściowej (całkowity brak napadów)</li> <li>• Poprawa w skali Caregiver Global Impression of Change;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> TEAE, ciężkie TEAE, zmniejszenie apetytu, biegunka, zmęczenie, bieg, zapalenie nosogardzieli, gorączka, senność, status padaczkowy, wymioty</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ badania: RCT</li> <li>• przeszukiwane bazy: PubMed, EMBASE</li> <li>• słowa kluczowe: "onlepepdc", "Dravet syndrome" and "antiseizure"</li> <li>• kryteria wyłączenia: badania kliniczno-kontrolne, badania kohortowe, przeglądy, opisy przypadków, listy, komentarze, streszczenia konferencji lub plakaty oraz inne badania bez oryginalnych danych i grupy porównawczej.</li> <li>• język: brak informacji</li> </ul>	<p>Wiązane badania: Łącznie do przeglądu włączono 5 badań RCT (Chiron 2000, Devinsky 2017, Lopez 2019, Mabbout 2019, Miller 2020), z 565 pacjentami w wieku 2-20 lat z zespołem DS. Na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono przede wszystkim dane dotyczące porównania kannabidiolu z placebo (Devinsky 2017, Miller 2020). Diagram PRISMA przedstawiono poniżej.</p>
Źródło finansowania: brak			
zewnętrzny źródło finansowania			
Podtyp badania: IA			

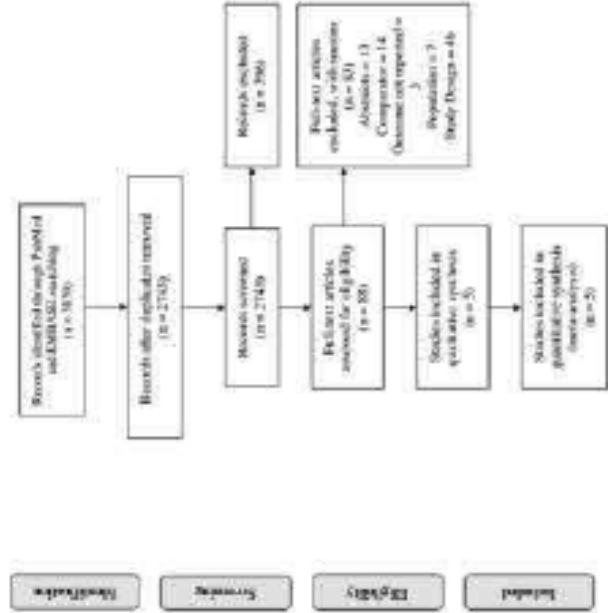


Fig. 1. - proceda wyboru dla selekcji i oceny.

Wyniki: Ponieważ przedstawiono wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kannabidiolem, stymyrentolem, fenfluraminą w porównaniu z placebo.

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
------------------------	----------	-------------------	------------------

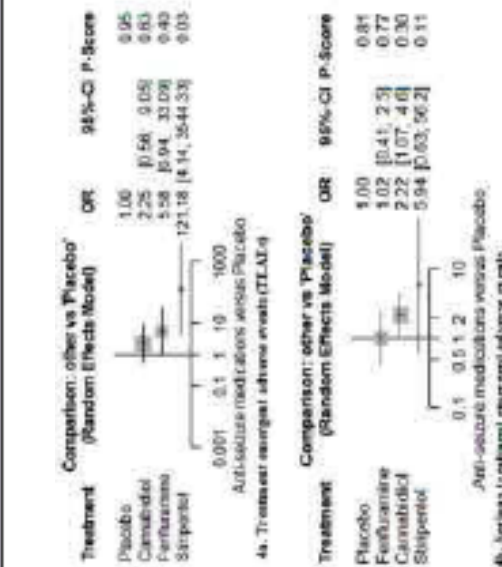
**Wyniki skuteczności klinicznej dla kannabidiolu, sterypentolu, fenfuraminy w porównaniu z placebo**



Fig. 3. Porównanie skuteczności leków przeciwepileptycznych z klobazamem u pacjentów z zespołem Dravet (DS) lub zespołem Lennox-Gastaut (LGS) jako leków wspomagających w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza efektywności klinicznej

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń statystycznych wykazano, że wszystkie trzy analizowane interwencje są skuteczniejsze względem placebo w redukcji liczby napadów drgawkowych o 2,25%, 25,0% oraz 2,75%. Najwyższą pozycję w rankingu P-Score w zakresie ≥50% redukcji liczby napadów drgawkowych uzyskał sterypentol.

**Wyniki profilu bezpieczeństwa dla kannabidiolu, sterypentolu, fenfuraminy w porównaniu z placebo**



Punkt badawczy	CBD		PL		OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Zmniejszenie apetytu	130	37 (28)	324	14 (11)	3,2 (1,2-8,4)
Biegunka	130	37 (28)	324	14 (11)	3,1 (1,6-6,3)
Zmęczenie	130	27 (23)	324	9 (7)	3,2 (1,4-7,2)
Letarg	61	8 (13)	59	3 (5)	2,8 (0,7-11,2)
Zapalenie nosogardzieli	69	8 (12)	65	5 (7)	1,6 (0,2-10,6)
Gorączka	130	24 (18)	324	16 (11)	1,6 (0,3-7,4)
Senność	128	38 (30)	324	15 (12)	3,0 (1,2-7,6)
Status padaczkowy	130	10 (8)	324	12 (10)	0,8 (0,3-1,9)
Wymioty	130	20 (15)	324	7 (6)	3,0 (1,2-7,5)

Zdarzenia niepożądane tj. zmniejszenie apetytu, biegunka, zmęczenie, senność oraz wymioty, istotnie częściej występowały u pacjentów przyjmujących CBD w porównaniu do placebo.

**Wnioski:** Wyniki analizy pośredniej wskazują porównywalną skuteczność sterypentolu i fenfuraminy, przy czym fenfuramina charakteryzuje się niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich TEAEs. Kannabidiol jest bardziej skuteczną terapią w porównaniu do placebo oraz terapią o mniejszej skuteczności względem pozostałych dwóch interwencji. Leczenie CBD wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich TEAEs.

Tabela 32. Ta belaryczna zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Devinsky 2020 [30]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Devinsky 2020 [30]	<p>Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa kannabidiolu (CBD) bez oraz w skojarzeniu z klobazamem (CLB) u pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut i zespołem Dravet</p> <p>Synteza wyników: ilościowa (metaanaliza)</p> <p>Przebieg czasowy objęty wyszukiwaniem: brak danych</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z zespołem Lennox-Gastaut (badanie GWPCARE4 (GWEP1414), GWPCARE5 (GWEP1423), w wieku 2-55 lat, z co najmniej 8 napadami padaczkowymi z upadkiem w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>pacjenci z zespołem Dravet (badanie GWEP1328, GWEP1424), w wieku 2-18 lat, z co najmniej 4 napadami drgawkowymi w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania;</li> </ul> <p>Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa kannabidiolu (CBD) bez oraz w skojarzeniu z klobazamem (CLB) u pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut i zespołem Dravet</p> <p>Synteza wyników: ilościowa (metaanaliza)</p> <p>Przebieg czasowy objęty wyszukiwaniem: brak danych</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska</p>	<p>Wyniki i wnioski</p> <p>Włączone badania: do metaanalizy włączono 4 badania RCT: LGS: GWPCARE4 (GWEP1414), GWPCARE5 (GWEP1423) oraz DS: GWPCARE1B (GWEP1328), GWPCARE2 (GWEP1424). Łącznie w analizie wzięło udział 714 pacjentów, w tym 396 pacjentów z zespołem LGS oraz 318 pacjentów z zespołem DS.</p> <p>Wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa przedstawiono z uwzględnieniem m.in. dla podgrupy pacjentów stosującą wspomagającą terapię lewnabdiolem w skojarzeniu z klobazamem (CBD+CLB), która stanowiła przedmiot niniejszego dostępu refundacyjnego.</p> <p>Na pomniejszych diagramach przedstawiono rozkład pacjentów stosujących CBD+CLB oraz CBD bez skojarzenia z CLB.</p>
Źródło finansowania: GW Research Ltd.	<p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z zespołem Lennox-Gastaut (badanie GWEP1414, GWEP1423), w wieku 2-55 lat, z co najmniej 8 napadami padaczkowymi z upadkiem w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>pacjenci z zespołem Dravet (badanie GWEP1328, GWEP1424), w wieku 2-18 lat, z co najmniej 4 napadami drgawkowymi w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania;</li> </ul> <p>Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa kannabidiolu (CBD) bez oraz w skojarzeniu z klobazamem (CLB) u pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut i zespołem Dravet</p> <p>Synteza wyników: ilościowa (metaanaliza)</p> <p>Przebieg czasowy objęty wyszukiwaniem: brak danych</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska</p>	<p>Wyniki i wnioski</p> <p>Włączone badania: do metaanalizy włączono 4 badania RCT: LGS: GWPCARE4 (GWEP1414), GWPCARE5 (GWEP1423) oraz DS: GWPCARE1B (GWEP1328), GWPCARE2 (GWEP1424). Łącznie w analizie wzięło udział 714 pacjentów, w tym 396 pacjentów z zespołem LGS oraz 318 pacjentów z zespołem DS.</p> <p>Wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa przedstawiono z uwzględnieniem m.in. dla podgrupy pacjentów stosującą wspomagającą terapię lewnabdiolem w skojarzeniu z klobazamem (CBD+CLB), która stanowiła przedmiot niniejszego dostępu refundacyjnego.</p> <p>Na pomniejszych diagramach przedstawiono rozkład pacjentów stosujących CBD+CLB oraz CBD bez skojarzenia z CLB.</p>



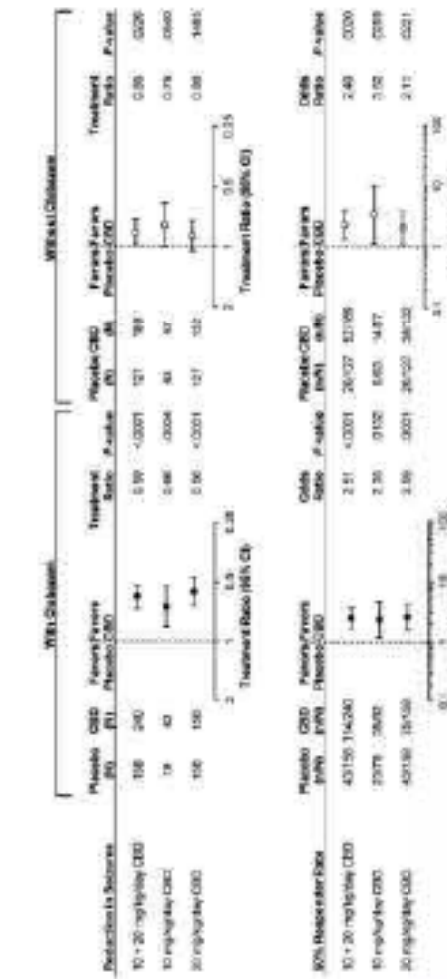
Wyniki: Poniżej opisano wyniki metaanaliz w zakresie oceny skuteczności i- oraz II-rzędowych punktów końcowych, a także wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa.

Wnioski: Wyniki metaanalizy Devinsky 2020 wskazują, iż terapia wspomagająca CBD podawana w skojarzeniu z CLB lub bez CLB jest skuteczniejsza niż placebo. Autorzy przegląd u nie wykluczają możliwości synergistycznego działania związanego z kombinacją obu tych terapii. Wśród pacjentów leczonych CBD (w dawce 10 i 20 mg) w skojarzeniu z CLB częstość występowania działań niepożądanych była wyższa niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Obserwowany efekt sily interwencji był większy w przypadku podawania CBD +CLB, niż CBD bez skojarzenia z CLB.



Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
------------------------	----------	-------------------	------------------

Wyniki metaanalizy w zakresie skuteczności leczenia dla kamabidolu vs placebo w podziale na status dot. skojarzenia CLB; 14 tyg. okres leczenia



Wyniki przeprowadzonej metaanalizy dla podgrupy pacjentów stosujących terapię kamabidolem wykazują istotną różnicę statystyczną na korzyść CBD+CLB dla obu analizowanych punktów końcowych, bez względu na zastosowaną dawkę.

Po 14 tygodniach leczenia ≥50% redukcja liczby napadów padaczkowych wystąpiła u 114 z 240 pacjentów (47,5%) w grupie CBD+CLB względem 43 z 158 pacjentów (27,2%) w grupie PL [OR=2,51; 95% CI: 1,69; 3,71; p=0,0001].

W przypadku podgrupy pacjentów, u których nie zastosowano klobazamu wykazano również wyższą nad placebo, zwłaszcza dla łącznej dawki 10-20 mg/kg/dzień.

Obserwowano zatem wyższą CBD nad placebo, niezależnie od zastosowania skojarzenia CLB.

Wyniki metaanalizy w zakresie oceny bezpieczeństwa dla kamabidolu vs placebo w podziale na status dot. skojarzenia CLB; 14 tyg. okres leczenia

Number of patients, n (%)	With CLB		Without CLB	
	Placebo (n = 155)	CBD 10 mg/kg/day (n = 79)	Placebo (n = 126)	CBD 20 mg/kg/day (n = 117)
Any AE	127 (79.3)	71 (89.9)	89 (70.6)	41 (34.8)
Serious AE	34 (21.9)	18 (22.8)	11 (8.7)	8 (6.8)
AE leading to discontinuation	1 (0.6)	1 (1.3)	2 (1.6)	0
Symptoms of drug withdrawal	23 (14.8)	16 (20.3)	15 (11.9)	6 (5.1)
Rash, generalized maculopapular rash	8 (5.2)	8 (10.1)	2 (1.6)	1 (0.9)
Pruritus*	2 (1.3)	11 (13.9)	2 (1.6)	0
Aggression, irritability	4 (2.6)	8 (10.1)	3 (2.4)	10 (7.3)

Bez względu na zastosowane skojarzenie CLB, terapia wspomagająca CBD prowadziła do większej częstości niż placebo wystąpienia AEs, ciężkich AEs oraz AEs prowadzących do rezygnacji z leczenia. Ponadto, u większego odsetka pacjentów stosujących CBD+CLB, niż terapię CBD bez CLB obserwowano wystąpienie ciężkich AEs.

Ocena poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AEs) takich jak: senność, wysypka, zapalenie płuc lub aggresja wskazuje na wyższą częstość wystąpienia u pacjentów otrzymujących terapię CBD+CLB, niż CBD bez skojarzenia z CLB, CLB.



<sup>A</sup>Napadów ógawkowych w przypadku populacji DS oraz napadów padaczkowych z udziałem w przypadku populacji LGS;

Tabela 33. Ta belaryczna zestawienie metodologii, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Elliott 2019 [31]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Elliott 2019 [31]	<p><b>Cel:</b> Przegląd systematyczny oceniający korzyści i ryzyko zastosowania leków na bazie kannabinoidów w leczeniu padaczki dziecięcej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Ilośćowa, przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b>Przebieg choroby objęty wyszukiwaniem:</b> do 25 kwietnia 2018 r.</p> <p><b>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):</b> wysoka</p>	<p><b>Populacja:</b> Populacja pediatryczna (dzieci w wieku &lt;18 r.ż.) z napadami padaczkowymi różnego typu</p> <p><b>Intencje:</b> leki na bazie kannabinoidów, w tym: kannabinol (CBD), tetrahydrokannabinol (THC) lub ich kombinacje, podawane doustną drogą (np. doustnie, w tabletkach)</p> <p><b>Komparatory:</b> leczenie farmakologiczne (tj. leki przeciwpadaczkowe) i niefarmakologiczne (np. terapia dietą, stymulacja nerwu błędnego, resekcyjne operacje mózgu), jak również placebo, zwykła opieka lub brak leczenia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> brak napadów padaczkowych; <u>liczebność</u>; częstość napadów padaczkowych ogółem, częstość napadów toniczno-klonicznych, ≥50% redukcja napadów padaczkowych; jakość życia (QoL), zakłócenie snu, zaburzenia snu, poprawa snu, stan padaczkowy, zgon, zdarzenia nieopóźnione ze strony przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka) i wżyny w izbie przyjęć (ER).</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ badania: RCT, nRCT</li> <li>• przeszukiwane bazy: MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cochrane Library i baza literatury (CADTH's Grey Matters Light, Google Scholar, ClinicalTrials.gov oraz the ACRP Search Portal)</li> <li>• słowa kluczowe: cannabis, efficacy, pediatric drug-resistant epilepsy, safety, seizure, systematic review</li> <li>• kryteria wyłączenia: nieadekwatna populacja, nieadekwatna interwencja, badania zawierające mniej niż 5 pacjentów</li> <li>• język: nie nakładano ograniczeń</li> </ul>	<p>Włączone badania: Łącznie do przeglądu Elliott 2018 włączono 23 badań, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 badania RCT (CBD vs PL) – dwa badania w populacji z DS: GWPCARE1 Part A (Devinsky 2018), GWPCARE Part B (Devinsky 2017) oraz dwa badania w populacji z LGS: GWPCARE3 (Devinsky 2018), GWPCARE4 (Tiele 2018)</li> <li>• 19 badań nRCT oceniających zastosowanie leków na bazie kannabinoidów.</li> </ul> <p><b>Wyniki:</b></p> <p>Wszystkie badania RCT były obarczone niskim ryzykiem błędu systematycznego, podczas gdy badania nRCT były obarczone wysokim ryzykiem. Wśród badań RCT nie było statystycznie istotnej różnicy między kannabidiolem i placebo w zakresie braku napadów [RR=6,77 (95% CI=0,36; 128,38)]; 1 RCT], jakości życia [MD=0,6 (95% CI = -2,6; 3,9)]; 3 RCT], zaburzeń snu [MD= -0,3, (95% CI = -0,8; 0,2)]; 3 RCT] oraz występowaniu AEs: wymiotów [RR=1,00 (95% CI=0,51-1,96)]; 4 RCT].</p> <p>Odnotowano statystycznie istotne różnice na korzyść CBD w porównaniu do placebo: istotne zmniejszenie mediany częstości comiesięcznych napadów padaczkowych po zastosowaniu kannabidiolu w porównaniu z placebo [-19,8% (95% CI= -27,0%; -12,6%)]; 3 RCT] oraz istotnie większy odsetek pacjentów z ≥50% redukcją liczby napadów padaczkowych wględem placebo [RR=1,76 (95% CI = 1,07; 2,88)]; 1 RCT]. Zastosowanie CBD jest ponadto związane z istotnie większym niż w grupie placebo ryzykiem występowania AEs tj. biegunki [RR=2,25 (95% CI=1,38; 3,68)]; 3 RCT].</p> <p><b>Wnioski:</b> Na podstawie przedstawionych dowodów o wysokiej jakości badań RCT można stwierdzić, że kannabidiol wpływa na redukcję liczby napadów padaczkowych u dzieci z padaczką lekooporną. Ponadto, belgijskie wytyczne kliniczne BGE 2020 opierają się na wynikach omawianego przeglądu Elliott 2019 w zakresie wydanej rekomendacji dla kannabidiolu, jako leku o porównywalnej skuteczności do innych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu LGS.</p>



Tabela 34. Ta belaryczne z zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Elliott 2020 [32]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Elliott 2020 [32]	<p><b>Cel:</b> Przegląd systematyczny oceniający korzyści i ryzyko zastosowania leków na bazie kannabinoidów w leczeniu padaczki dziecięcej – aktualizacja danych uwzględnionych w przeglądzie Elliott 2019</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Ilośćowa, przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b>Przebieg choroby objęty wyszukiwaniem:</b> do 9 maja 2019 r.</p> <p><b>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):</b> wysoka</p>	<p><b>Populacja:</b> Populacja pediatryczna (dzieci w wieku &lt;18 r.ż.). Włączone badania: Łącznie do przeglądu Elliott 2020 włączono 35 badań, z napadami padaczkowymi różnego typu (np. DS, LGS)</p> <p><b>Intencje:</b> Leki na bazie kannabinoidów, w tym: kannabinol (CBD), tetrahydrokannabinol (THC) lub ich kombinacje, podawane dowolną drogą (np. doustnie, wzlewnie)</p> <p><b>Komparatory:</b> leczenie farmakologiczne (tj. leki przeciwpadaczkowe) i niefarmakologiczne (np. terapia dieta, stymulacja nerwu błędnego, resekcyjne operacje mózgu), jak również placebo, zwykła opieka lub brak leczenia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>szkodliwy:</b> brak napadów padaczkowych;</li> <li>– <b>korzystny:</b> częstość napadów padaczkowych ogółem, częstość napadów toniczno-klonicznych, ≥50% redukcja napadów padaczkowych; jakość życia (QoL), zakłócenie snu, zaburzenia snu, poprawa snu, stan padaczkowy, zgon, zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka) i wiotki w żłobie przyjęć (ER).</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ badania: RCT, nRCT</li> <li>• przeszukwane bazy: MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cochrane Library i szara literatura</li> <li>• słowa kluczowe: cannabis, efficacy, pediatric drug-resistant epilepsy, safety, seizure, systematic review</li> <li>• kryteria wyłączenia: nieadekwatna populacja, nieadekwatna interwencja, badania z awersją mniejszą niż 5 pacjentów</li> <li>• język: nie nakładono ograniczeń</li> </ul>	<p>Wyniki i wnioski</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 badania RCT (CBD vs PL) – dwa badania w populacji z DS: GWPCARE1 Part A (Devinsky 2018), GWPCARE Part B (Devinsky 2017) oraz dwa badania w populacji z LGS: GWPCARE3 (Devinsky 2018), GWPCARE4 (Tiele 2018)</li> <li>• 31 badań nRCT.</li> </ul> <p>Czas trwania leczenia wahał się od 10 dni do 1,46 tygodni. W okresie od kwietnia 2018 do maja 2019 (okres objęty aktualizacją) nie zidentyfikowano nowych badań RCT. 7,7% zidentyfikowanych dowodów dotyczył produktu leczniczego Epidyolox.</p> <p>Wyniki:</p> <p>W badaniach RCT nie było statystycznie istotnej różnicy między kannabidiolem a placebo pod względem braku napadów [RR=5,77, (95%CI: 0,36–128,38)], jakości życia [MD=0,6 (95%CI: –2,6; 3,9)] lub zaburzenia snu [MD= –0,3, (95% CI: –0,8; 0,2)]. Dane zarówno z RCT, jak i nRCT sugerują, że kannabidiol zmniejsza częstość napadów i zwiększa odpowiedź na leczenie; istnieje jednak zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Nowo dostępne dowody potwierdzają wcześniejsze ustalenia, że kannabidiol prawdopodobnie zmniejsza częstość napadów u dzieci z padaczką lekooporną.</p>



Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski			
			Podsumowanie dowodów w zakresie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania leków na bazie kamabidolów, w tym CBD			
<b>RCT</b>						
	<b>Punkt końcowy</b>	<b>Liczba badań</b>	<b>Liczba pacjentów</b>	<b>Oszacowanie efektu (95% CI) CBD vs PL</b>	<b>P</b>	<b>Ocena GRADE</b>
	Brak napadów padaczkowych	1	120	RR=6,77 (0,36; 128,318); RD=0,05 (-0,01; 0,11)	nd	niska
	Ciężkość występowania napadów padaczkowych	3	516	Mediana redukcji miesięcznych napadów padaczkowych: -29,8% (-27,0; -32,6)	0%	umiarkowana
	Ciężkość napadów toniczno-klonicznych	3	321	Mediana redukcji miesięcznych napadów padaczkowych: -27,5 (-38,7; -16,3)	0%	umiarkowana
	≥50% redukcja liczby napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej	1	171	RR=4,76 (1,07-2,88); RD 0,35 (0,08; -0,28)	nd	umiarkowana
	Jakość życia (QoL)	3	516	MD=0,6 (-2,6; 3,9)	0%	umiarkowana
	Zaburzenia snu	3	516	MD=-0,3 (-0,8; 0,2)	0%	umiarkowana
	Zaburzenia snu	1	171	Zaburzenia snu zareportowano u jednego pacjenta (1,2%) w grupie leczonoj CBD; nikt w grupie placebo	nd	nd
	Status padaczkowy	3	516	RR=4,39 (0,55-3,47); RD=0,08 (-0,02; 0,03)	0%	niska
	Zgony	1	171	Odnótowano 1 zgony w grupie leczonoj CBD (n=66); brak zgony w grupie placebo (n=8)	nd	niska
	AEsze strony przewodu pokarmowego	4	550	RR=1,54 (0,92-2,58)	52%	niska
	Wymioty	4	550	RR=1,00 (0,53-1,96)	34%	niska
	Biegunka	3	516	RR=0,25 (1,38-3,68)	0%	niska
	<b>Punkt końcowy</b>	<b>Liczba badań</b>	<b>Liczba pacjentów</b>	<b>Odstętek osób z ekspozycją na leki w na bazie kamabidolów (95% CI)</b>	<b>P</b>	<b>Ocena GRADE</b>
	Brak napadów padaczkowych	23	1488	8% (5-10%)	70%	bardzo niska
	≥50% redukcja liczby napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej	28	1164	Prospektywna kohorta: 48% (41-56%)	71%	bardzo niska
	Zaburzenia snu	6	166	3% (1-6%)	0%	bardzo niska
	Status padaczkowy	8	1601	7% (4-9%)	74%	bardzo niska
	Zgony	9	1623	1% (1-2%)	0%	bardzo niska

Tabela 35. Ta belaryczne z zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Hues#s 2019 [33]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski										
Hues#s 2019 [33]	<p>Cel: Przegląd systematyczny dotyczący ocena toksyczności i bezpieczeństwa kanabidiolu</p> <p>Synteza wyników: Jakiś słowa, przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p>Przebieg czasowy objęty wyszukiwaniem: do stycznia 2019 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niski</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>Populacja: Pacjenci z napadami padaczkowymi (zespół DS, LGS, Doose'a), z padaczkami idiopatycznymi, lekoopornymi pacjentami ze schizofrenią paranoidalną lub psychozą schizofreniczną lub polewnymi zaburzeniami psychicznymi, pacjenci z myślami przesadowczymi i lękiem. W przeglądzie uwzględniono również badania na zwierzętach.</p> <p>Intencje: Kannabidiol (CBD)</p> <p>Komparatory: Nie sprecyzowano</p> <p>Punkty końcowe dotyczące tożsamości i bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (AEs), AEs z podziałem na stopień ciężkości: umiarkowane, ciężkie, poszczególne zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>typ badania: badanie przedkliniczne (in vitro, in vivo), badania kliniczne</li> <li>przeszukiwane bazy: PubMed, Cochrane Central i EM BASE</li> <li>słowa kluczowe: cannabidiol, Epidiolex, adverse or side effects, adverse reactions or events, safety, complications, toxicity, and toxicology</li> <li>kryteria wykluczenia: nie sprecyzowano</li> <li>język: angielski</li> </ul> </p>	<p>Wyniki: Ponizej w formie tabelarycznej przedstawiono zdarzenia niepożądane obserwowane po zastosowaniu CBD (w tym również CBD+CLB) we włączonych badaniach RCT dla populacji z zespołem DS i LGS.</p> <p>Analiza toksyczności oraz bezpieczeństwa terapii CBD wykazała, iż dwa najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to senność i uspokojenie. Są one związane z dawką leku i nasilają się poprzez jednoczesne podawanie innych leków przeciwpadaczkowych, w tym klobazamu i walproinianu.</p> <p>Wnioski: CBD ma udowodnioną skuteczność terapeutyczną w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi takimi jak: zespół Dravet i zespół Lemax-Gastaut. Terapia CBD wiąże się z obserwowanym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zaburzenia czynności wątroby, biegunka, zmęczenie, wymioty oraz senność.</p> <p>Prezentowane w przeglądzie Hues#s 2019 wyniki bezpieczeństwa dla CBD pochodzące z badań RCT są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie (dotyczy populacji ogółem, bez wyodrębnienia podgrupy CBD+CLB).</p>										
Profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane) na podstawie badań klinicznych dla CBD	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie (źródło)</th> <th>Populacja</th> <th>Dawka CBD (okres leczenia)</th> <th>Leczenie dodatkowe</th> <th>Zdarzenia niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GWPCARE 4 (Thiele 2018) RCT, DB</td> <td>Wiek 2-55 lat 171 pacjentów z LGS</td> <td>20 mg/kg mc./dobę (14 tygodni)</td> <td>Klobazam, walproinian, lewodopa, lewetyracetam, rufinamid</td> <td>AE u 62% pacjentów (53/86): limitowane AEs: biegunka, senność, gorączka, zmniejszenie apetytu, wymioty; Ciężkie AEs: zwiększone stężenie ALT, zwiększone stężenie Aspart, zwiększone stężenie γ-glutamyltransferazy</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie (źródło)	Populacja	Dawka CBD (okres leczenia)	Leczenie dodatkowe	Zdarzenia niepożądane	GWPCARE 4 (Thiele 2018) RCT, DB	Wiek 2-55 lat 171 pacjentów z LGS	20 mg/kg mc./dobę (14 tygodni)	Klobazam, walproinian, lewodopa, lewetyracetam, rufinamid	AE u 62% pacjentów (53/86): limitowane AEs: biegunka, senność, gorączka, zmniejszenie apetytu, wymioty; Ciężkie AEs: zwiększone stężenie ALT, zwiększone stężenie Aspart, zwiększone stężenie γ-glutamyltransferazy		
Badanie (źródło)	Populacja	Dawka CBD (okres leczenia)	Leczenie dodatkowe	Zdarzenia niepożądane									
GWPCARE 4 (Thiele 2018) RCT, DB	Wiek 2-55 lat 171 pacjentów z LGS	20 mg/kg mc./dobę (14 tygodni)	Klobazam, walproinian, lewodopa, lewetyracetam, rufinamid	AE u 62% pacjentów (53/86): limitowane AEs: biegunka, senność, gorączka, zmniejszenie apetytu, wymioty; Ciężkie AEs: zwiększone stężenie ALT, zwiększone stężenie Aspart, zwiększone stężenie γ-glutamyltransferazy									

Badanie (zob. 10)	Populacja	Dawka CBD (okres leczenia)	Leczenie dodatkowe	Zdarzenia niepożądane
<b>GWPCARE3 (Dawiny 2018)</b> RCT, DB	Wiek 2-55 lat; 225 pacjentów z LGS	10 lub 20 mg/kg mc./dobę (2,8 dni)	Nespecyficzne leki przeciwpadaczkowe	Zdarzenia niepożądane u 84% pacjentów z dawką 10 mg/kg (56/67), u 94% pacjentów z dawką 20 mg/kg (77/82); <u>Umiarłowiane AEs</u> : senność, zmniejszony apetyt, biegunka, zakłócenie górnych dróg oddechowych, gorączka, wymioty; <u>Cieśkie AEs</u> : podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginazowej (AspAT), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (AlAT), podwyższone stężenie γ-glutamylotransferazy, senność, nasilone objawy podrażnienia skóry, stan niedogawkowy padaczkowy, letarg, zaparcia, nasilenie przewleklego zapalenia błony śluzowej jelicinowej.
<b>Dawiny 2017</b> RCT, DB	Wiek 2-18 lat; 320 pacjentów z DS	20 mg/kg mc./dobę (14 tygodni)	Mediana 3 leków przeciwpadaczkowych (m.in. klobazam, walproilan)	Zdarzenia niepożądane u 93% pacjentów; <u>Umiarłowiane</u> : biegunka, utrata apetytu, letarg, zmęczenie, gorączka, dżawki, podwyższony poziom aminotransferaz, senność; <u>Cieśkie</u> (10 pacjentów): podwyższone stężenie enzymów aminotransferazy wątrobowej (p=3), stan padaczkowy (p=3)
<b>GWPCARE1A (Dawiny 2018b)</b> RCT, DB	Wiek 4-10 lat; 34 pacjentów z DS	5, 10 lub 20 mg/kg /dobę (4 tyg. okres początkowy + 3 tyg. leczenia + 10-dniowy okres zmniejszenia dawki + 4 tyg. okresu obserwacji)	Klobazam, walproilan, lewetymetam, topiramát, stypensol	TEAE zgłaszano u 80% pacjentów z dawką 5 mg/kg (8/10), 63% pacjentów z dawką 10 mg/kg (6/8), 78% pacjentów z dawką 20 mg/kg (7/9), 88% pacjentów z placebo (6/7); <u>Umiarłowiane AEs</u> : gorączka, uspokojenie, senność, utrata apetytu, wymioty, atakcja, nieprawidłowe zachowanie, wysypka; <u>Cieśkie AEs</u> : gorączka, wysypka plamkowo-grodziwa, podwyższone aminotransferazy
<b>Dawiny 2016 expanded-onset; OL</b>	Wiek 1-30 lat; pacjentów z padaczką lekooporną; 162 pacjentów w grupie oceniającej bezpieczeństwo (33 - DS; 31 - LGS)	2-5 mg/kg/dobę zwiększane do czasu braku tolerancji lub maksymalnie do 25-50 mg/kg/dobę (12 tygodni)	Klobazam, walproilan	Działania niepożądane u 79% pacjentów w grupie oceniającej bezpieczeństwo (128/162); <u>Umiarłowiane AEs</u> : senność, zmęczenie, letarg, uspokojenie, zmniejszenie lub zmiany apetytu, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmiany stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy; <u>Cieśkie AEs</u> : stan padaczkowy, dżawki, biegunka, utrata masy ciała, małopłytkowość, hiperamonemia, hepatobolny zespół
<b>Wyniki skutków wypisanych przez rodziców</b>				
<b>Porter and Jacobson 2013</b>	Wiek 2-16 lat; 18 pacjentów DS i LGS, zespół Doose'a lub padaczką idiopatyczną	0,5-28,6 mg/kg /dobę (2 tygodnie-12 miesięcy)	Nie odnotowano	Umiarłowiane (odfichowane jęko: niezakłócający codziennych funkcji bytowych, może wymagać leczenia intensywnego): senność (37%), zmęczenie (16%)
<b>Hussain 2015</b>	Wiek 3-10; 117 pacjentów z DS lub LGS lub skuczami niemowięcym	Mediana 4,3 mg/kg /dobę (6,8 miesiąca)	Klobazam, inne niespecyficzne leki przeciwpadaczkowe	Zdarzenia niepożądane u 59% pacjentów; Umiarłowiane: zwiększony apetyt, przyrost masy ciała, senność