

Tabela 36. Ta belaryczne z zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Lattanz 2018a [34]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Lattanz 2018a [34]	<p>Cel: Przegląd systematyczny dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa CBD jako wspomagającego leczenia napadów padaczkowych u pacjentów z LGS.</p> <p>Synteza wyników: ilościowe, przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przebieg czasowy objęty wyszukiwaniem: do maja (trzeciego tygodnia) 2018 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci pediatryczni lub dorośli z rozpoznaniem zespołu LGS (bez względu na płeć i pochodzenie etniczne)</p> <p>Intencje: Kanabidiol (CBD) jako wspomagającego leczenia z zastosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych (AEDs)</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odstępek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ redukcję napadów padaczkowych (z upadkiem, bez upadku, ogółem); • Poprawa w skali Patient or Caregiver Global Impression of Change (P/CIGIC). <p>Bezskuteczność: rezygnacja z badania ogółem, rezygnacja z badania ogółem z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane (śmiertelność, zmniejszony apetyt, biegunka, zwiększony poziom aminotransferazy, zakrzepienie górnych dróg oddechowych, gorączka, wymioty).</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: randomizowane badania kliniczne, podwójnie lub pojedynczo zaslepienie, kontrolowane placebo, badania w grupach równoległych z grupami aktywnymi i kontrolnymi otrzymującymi odpowiednio CBD i dopasowane placebo (wraz z leczeniem AEDs). • przeszukiwane bazy: Medline (via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i rejestr ClinicalTrials.gov • słowa kluczowe: <u>PubMed</u>: random* OR placebo OR trial* OR group* [Title/Abstract]; "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]; "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]; "Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh] cannabidiol [Title/Abstract]; epilep* OR seizure [Title/Abstract]; <u>CENTRAL</u>: cannabidiol AND (epilep* OR seizure) in Title, Abstract, Keywords in Trials; <u>ClinicalTrials.gov</u>: (cannabidiol) AND (epilepsy OR seizure) / In Interventions/Studies • kryteria wykluczenia: brak danych • język: nie narobiono ograniczeń 	<p>Wiązane badania:</p> <p>Do przeglądu Lattanz 2018a włączono 2 badania RCT: GWPCARE3 (Dziwiny 2018) oraz GWPCARE4 (Tiele 2018), w których łącznie uczestniczyło 396 pacjentów. Oba badania zostały również włączone do niniejszego raportu HTA.</p> <p>Wnioski: Ponieważ przedstawiono tabliczyczne wyniki metaanalizy w zakresie skuteczności klinicznej ($\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych z upadkiem, bez upadku oraz ogółem), a także profil bezpieczeństwa w oparciu o rezygnację z badania ogółem, z powodu AEs oraz występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Wnioski: Wspomagająca terapia CBD skutecznie zmniejsza częstość wystąpienia napadów padaczkowych u pacjentów z LGS oraz wiąże się z większą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu do placebo, przy czym większą częstość obserwowanych zdarzeń niepożądanych ma stopień nasilenia łagodny do umiarkowanego.</p> <p>Prezentowane w przeglądzie Lattanz 2018a wyniki efektywności klinicznej CBD dla populacji z DS są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie (dotyczy populacji ogółem, bez wyodrębnienia podgrupy CBD+CLB).</p>
Zródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania			
Podtyp badania: IA			

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski					
			CBD		PL		CBD vs PL* RR (95% CI)	P
Punkt końcowy		N	n (%)	N	n (%)			
Wyniki metaanalizy w zakresie skuteczności (≥50% redukcja miesięcznej liczby napadów; poprawa w skali P/C/GIC po 14 tygodniach leczenia; CBD vs PL*								
	≥50% redukcja miesięcznej liczby napadów padaczkowych z upadkiem		235	94 (40)	361	31 (19,3)	2,12 (1,48; 3,03)	<0,001
	≥50% redukcja miesięcznej liczby napadów padaczkowych bez upadku		77	38 (49,4)	79	24 (30,4)	1,62 (1,09; 2,43)	0,018
	≥50% redukcja miesięcznej liczby wszystkich napadów padaczkowych		86	32 (37,2)	85	18 (21,2)	1,76 (1,07; 2,88)	0,025
	Poprawa w skali Perlimet or Caregiver Global Impairment of Change (P/C/GIC)		232	140 (60,3)	360	62 (38,8)	1,51 (1,21; 1,89)	<0,001
*pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe (SoC)								
≥50% redukcję liczby napadów padaczkowych z upadkiem obserwowano u 40% pacjentów w grupie CBD oraz 19,3% pacjentów z placebo [RR=2,12 (95% CI: 1,48; 3,03); p<0,001]. Redukcja ≥50% liczby napadów padaczkowych bez upadku wystąpiła u ponad 49% pacjentów w grupie CBD oraz 30,4% w grupie placebo [RR=1,62 (95% CI: 1,09; 2,43); p=0,018]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję wszystkich napadów padaczkowych o co najmniej 50% był wyższy wśród pacjentów w grupie CBD w porównaniu do placebo [37,2% vs 21,2%; RR=1,76 (95% CI: 1,07; 2,88); p=0,025]. Po 14 tygodniach leczenia poprawę zgłosiło w sumie 140 z 232 pacjentów (60,3%) w grupie CBD oraz 62 z 360 pacjentów (38,8%) w grupie PL [RR=1,52 (95% CI: 1,22; 1,89); p=0,001].								
Wyniki metaanalizy w zakresie oceny bezpieczeństwa (rezygnacje z badania, zdarzenia niepożądane): CBD vs PL*								
Punkt końcowy		N	n (%)	N	n (%)	CBD vs PL* RR (95% CI)	P	
	Rezygnacje z badania ogółem	235	25 (10,6)	361	3 (1,9)	4,93 (1,50; 16,22)	0,009	
	Rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych	235	19 (8,1)	361	2 (1,2)	6,62 (1,56; 28,15)	0,010	
	Zdarzenia niepożądane ogółem	235	207 (88,1)	361	134 (70,8)	1,24 (1,11; 1,38)	<0,001	
	Senność	235	52	361	12	2,56 (1,35; 4,83)	0,004	
	Zmniejszony apetyt	235	43	361	8	3,21 (1,56; 6,60)	0,002	
	Biegunka	235	35	361	13	1,93 (1,05; 3,52)	0,034	
	Zwiększony poziom amiloTRANSFERASY*	235	34	361	1	17,98 (3,56; 90,96)	<0,001	
	Zakrzepłe górnych dróg oddechowych	235	24	361	17	0,86 (0,46; 1,59)	0,625	
	Goścień	235	27	361	19	0,93 (0,54; 1,63)	0,786	
	Wysięki	235	23	361	23	0,71 (0,41-1,24)	0,226	
* Wzrost stężenia aminotransferaz alaninowych lub asparaginianowych w surowicy 3-krotny lub większy od górnej granicy normy; *pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe (SoC)								
Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem wynosił 10,6% w grupie CBD, natomiast 1,9% w grupie placebo [RR=4,93 (1,50; 16,22); p=0,009]. Zdarzenia niepożądane ogółem (88,1 vs 70,8) [RR=1,24 (95% CI: 1,11; 1,38); p<0,001], a także poszczególne AEs takie jak: senność, zmniejszony apetyt, biegunka, zwiększony poziom amiloTRANSFERASY, istotnie częściej występowały u pacjentów przyjmujących CBD w porównaniu do placebo								

Tabela 37. Ta belaryczne z zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Lattanz 2018b [35]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>Populacja: Pacjenci pediatryczni lub dorośli z rozpoznanem padaczką z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych (bez względu na płeć i pochodzenie etniczne)</p> <p>Intencja: CBD w dawce 5 mg, 10 mg lub 20 mg</p> <p>Komparatory: Placebo</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Procentowa miesięczna redukcja liczby napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych (drgawkowych, innych niż drgawkowych, ogółem); • ≥50% redukcja liczby napadów padaczkowych (drgawkowych, innych niż drgawkowych, ogółem); • Poprawa w skali Patient or Caregiver Global Impression of Change (P/CGIC). <p><u>Bezskuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Powiązanie z leczeniem, ciężkie AE, ciężkie AE związane z leczeniem, senność, zmniejszony apetyt, biegunka, zmęczenie, zwiększony poziom aminotransferazy, zakazanie górnych dróg oddechowych, gorączka, wymioty, sedacja. 	<p>Włączone badania: Łącznie do przeglądu włączono 4 badania: Devinsky 2018 (GWPCARE1A), Devinsky 2017 (GWPCARE1B), Devinsky 2018 (GWPCARE3), Thiele 2018 (GWPCARE4), z udziałem 550 pacjentów z zespołem LGS i DS.</p> <p>Trzy włączone badania RCT (GWPCARE1B, GWPCARE3 oraz GWPCARE4) zostały włączone do analizy głównej niniejszego raportu HTA, a badanie GWPCARE1A uwzględniono w dodatkowej ocenie bez pleceństwa.</p> <p>Wyniki: Poniżej w postaci tabelarycznej przedstawiono wyniki metaanalizy w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia CBD. Wyniki prezentowano z podziałem na dawkę CBD.</p>
<p>Lattanz 2018b [35]</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Przegląd systematyczny dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa CBD jako wspomagającego u pacjentów z padaczką</p> <p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przebieg czasowy objęty wyszukiwaniem: do czerwca (czwarty tydzień) 2018 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Poprawa w skali Patient or Caregiver Global Impression of Change (P/CGIC). <p><u>Bezskuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Powiązanie z leczeniem, ciężkie AE, ciężkie AE związane z leczeniem, senność, zmniejszony apetyt, biegunka, zmęczenie, zwiększony poziom aminotransferazy, zakazanie górnych dróg oddechowych, gorączka, wymioty, sedacja. <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: RCT, podwójnie lub pojedynczo zaślepienie, kontrolowane placebo, w grupach równoległych z altywnymi i kontrolnymi ramionami otrzymującymi doustnie CBD i odpowiednio dopasowane placebo • przeszukwane bazy: Medline (via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i registerClinicalTrials.gov • słowa kluczowe: PubMed: random* OR placebo OR tribl* OR group* [Title/Abstract]; "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]; "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]; "Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]; cannabidiol [Title/Abstract]; epilep* OR seizure [Title/Abstract]; CENTRAL: (cannabidiol) AND (epilep* OR seizure) in Title, Abstract Keyword/sin Trials; ClinicalTrials.gov: (cannabidiol) AND (epilepsy OR seizure) Interventional/Studies • kryteria wykluczenia: brak danych • język: nie narodziło ograniczeń 	<p>Wnioski: Terapia wspomagająca CBD podawanym w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów z LGS lub DS wykazuje istotnie lepszą skuteczność kliniczną względem grupy placebo w zakresie reedukacji liczby napadów padaczkowych. Należy jednak zauważyć, iż wiąże się z istotnie wyższym niż w grupie placebo odsetkiem obserwowanych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Przeznaczone w przeglądzie Lattanz 2018b wyniki efektywności klinicznej CBD dla populacji z LGS oraz DS są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie (dotyczy populacji ogółem, bez wyodrębnienia podgrupy CBD+CLB).</p>

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski							
			Wyminki i wnioski	Wnioski i wnioski						
Wyniki metaanalizy w zakresie skuteczności klinicznej: CBD vs PL (pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe)										
			Punkt ilościowy	Dawka CBD	CBD vs PL; RR (95% CI)	P				
				30 mg	19,5 (8,05; 30,95)	0,001				
				20 mg	19,94 (11,80; 28,08)	<0,001				
				30 mg	22,08 (10,55; 33,61)	<0,001				
				20 mg	20,54 (12,58; 28,50)	<0,001				
				30 mg	26,62 (-3,96; 37,20)	0,113				
				20 mg	28,74 (6,73; 30,75)	0,002				
				30 mg	1,76 (1,07; 2,89)	0,015				
				20 mg	1,75 (1,23; 2,48)	0,002				
				20 mg	1,42 (0,95; 2,11)	0,086				
				Ogółem	1,57 (1,30; 1,93)	<0,001				
				30 mg	1,49 (1,10; 2,03)	0,060				
				20 mg	1,55 (1,26; 1,90)	<0,001				
U pacjentów otrzymujących terapię CBD odnotowano istotnie większą niż w placebo redukcję liczby napadów padaczkowych ogółem, napadów padaczkowych drgawkowych, jak również napadów w innych niż drgawkowe dla obu analizowanych dawek leku. Istotność statystyczną na korzyść CBD w dawce 20 mg uzyskano również w ocenie redukcji liczby napadów padaczkowych ogółem oraz napadów padaczkowych drgawkowych, jak również w ocenie poprawy wagi P/CGIQ.										
Wyniki metaanalizy w zakresie oceny bezpieczeństwa: CBD vs PL (pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe)										
			Punkt ilościowy	PL	P (%)	RR (95%CI)	P			
				N	n					
				323	284	227	164	11,5	1,22 (1,11; 1,33)	<0,001
				323	380	227	61	0,0	2,35 (1,71; 2,73)	<0,001
				323	60	227	15	0,6	2,48 (1,52; 4,47)	<0,001
				323	25	227	1	0,0	6,98 (1,92; 24,92)	0,003
				323	79	227	19	23,2	2,75 (1,69; 4,48)	<0,001
				323	65	227	11	0,0	3,89 (2,02; 6,72)	<0,001
				296	54	220	19	0,0	2,25 (1,38; 3,68)	0,001
				174	38	151	6	74,3	1,45 (0,20; 10,57)	0,714
				323	52	227	2	0,0	11,88 (3,77; 37,44)	<0,001
				296	31	220	22	8,8	0,36 (0,56; 1,64)	0,875
				323	42	227	24	23,1	1,11 (0,69; 1,78)	0,681
				323	35	227	26	33,2	0,32 (0,56; 1,51)	0,719
				113	11	92	1	0,0	4,88 (0,90; 25,93)	0,063

Tabela 38. Ta belaryczne z zestawie nie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: *Lettoral 2020a* [36]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																															
<p>Lettoral 2020a [36]</p> <p>Źródło</p> <p>Finansowanie: brak*</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Przegląd systematyczny dotyczący oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa leku cannabidiolu jako leku wspomagającego z klobazamem (CLB) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z DS i LGS</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przebieg czasowy objęty wyszukiwaniem: do marca (tydzień pierwszy) 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Leczenie napadów padaczkowych związanych z DS lub LGS, nieleczonych za pomocą dodatkowych leków przeciwpadaczkowych u pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych</p> <p>Interwencje: CBD w dawce 10 mg, 20 mg w skojarzeniu z CLB lub bez CLB</p> <p>Komparatory: Placebo</p> <p>Punkty końcowe: ≥50% redukcja miesięcznej liczby napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: RCT, podwójnie lub pojedynczo zaslepione, kontrolowane placebo, w schemacie grup równoległych • przeszukiwane bazy: Medline (via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i rejestr <i>ClinicalTrials.gov</i>, dodatkowo Drug Approval Package oraz sprawozdania EMA i FDA dla CBD; kontaktowano się z producentem leku w celu informacji o badaniach niepublikowanych lub trwających. • słowa kluczowe: PubMed: random* OR placebo OR trial* OR group* [Title/Abstract]; "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]; "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]; cannabidiol OR GWP42003-P [Title/Abstract]; epilep* OR seizure* OR Dravet Syndrome OR severe myoclonic epilepsy of infancy OR Lennox Gastaut Syndrome [Title/Abstract]; CENTRAL: (cannabidiol OR GWP42003-P) AND (epilep* OR seizure* OR Lennox Gastaut Syndrome OR Dravet Syndrome OR myoclonic epilepsy of infancy) in Title, Abstract, Keywords in Trials; ClinicalTrials.gov; (cannabidiol OR GWP42003-P) AND (Lennox Gastaut Syndrome OR Dravet Syndrome OR myoclonic epilepsy of infancy) / Interventional Studies • kryteria wykluczenia: brak danych • języki: nie narobiono ograniczeń 	<p>Wyniki i wnioski</p> <p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 4 badania RCT (GWP/CARE1B, GWP/CARE 2, GWP/CARE3, GWP/CARE4), w których łącznie uczestniczyło 714 pacjentów, w tym 429 pts. w grupie CBD oraz 285 w grupie placebo. Włączone badania RCT zostały również włączone do analizy głównej niniejszego raportu HTA. Mając na uwadze zakres niniejszego raportu, poniżej zaprezentowano tylko dane dotyczące podgrupy CBD+CLB vs PL+CLB.</p> <p>Wyniki: W tabeli poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy dla CBD+CLB w zakresie ≥50% redukcji miesięcznej liczby napadów padaczkowych.</p>																															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2">CBD+CLB</th> <th colspan="2">PL+CLB</th> <th rowspan="2">RR (95% CI)</th> <th rowspan="2">P</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥50% redukcja liczby napadów padaczkowych</td> <td>240</td> <td>127 (52,9)</td> <td>158</td> <td>44 (27,8)</td> <td>1,85 (1,46; 2,46)</td> <td>0,060</td> </tr> <tr> <td></td> <td>82</td> <td>40 (48,8)</td> <td>78</td> <td>23 (29,5)</td> <td>1,62 (1,08; 2,42)</td> <td>0,035</td> </tr> <tr> <td></td> <td>158</td> <td>87 (55,1)</td> <td>158</td> <td>44 (27,8)</td> <td>1,95 (1,47; 2,59)</td> <td>0,013</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona statystyczna agregacja danych wskazuje na statystycznie istotnie większą skuteczność CBD+CLB względem PL+CLB w ocenie ≥50% redukcji miesięcznej liczby napadów padaczkowych (odpowiednio napadów drgawkowych dla DS oraz napadów z upadkiem dla LGS). Istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji wykazano bez względu na zastosowaną dawkę.</p> <p>Wnioski: Zastosowanie cannabidiolu jako leku wspomagającego z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z DS i LGS jest istotnie lepszą terapią niż PL+CLB.</p>	Punkt końcowy	CBD+CLB		PL+CLB		RR (95% CI)	P	N	n (%)	N	n (%)	≥50% redukcja liczby napadów padaczkowych	240	127 (52,9)	158	44 (27,8)	1,85 (1,46; 2,46)	0,060		82	40 (48,8)	78	23 (29,5)	1,62 (1,08; 2,42)	0,035		158	87 (55,1)	158	44 (27,8)	1,95 (1,47; 2,59)	0,013
Punkt końcowy	CBD+CLB			PL+CLB		RR (95% CI)	P																											
	N	n (%)	N	n (%)																														
≥50% redukcja liczby napadów padaczkowych	240	127 (52,9)	158	44 (27,8)	1,85 (1,46; 2,46)	0,060																												
	82	40 (48,8)	78	23 (29,5)	1,62 (1,08; 2,42)	0,035																												
	158	87 (55,1)	158	44 (27,8)	1,95 (1,47; 2,59)	0,013																												

*O bliczono na podstawie dostępnych danych; *Au torzy przeglądu przedstawili potencjalny konflikt interesów autorów publikacji

Tabela 39. Ta belaryczne z zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Lattarad 2020b [37]

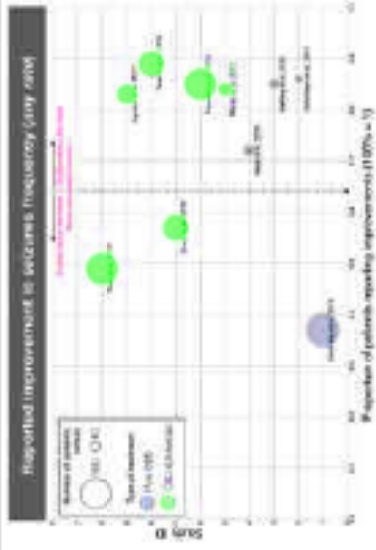
Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Cel: Przegląd systematyczny dotyczący oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa kannabidiolu jako leku wspomagającego z innymi lekami przeciwpadaczkowymi w leczeniu napadów padaczkowych związanych z DS.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przebieg czasowy objęty wyszukiwaniem: do października (tydzień 3) 2019 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci doświadczyli lub doświadczają zespołu Dravet oraz napadami padaczkowymi niekontrolowanymi za pomocą leków przeciwpadaczkowych (bez względu na płeć i pochodzenie etniczne)</p> <p>Intervencje: Kannabidiol (Epidyolex) jako leku nie wspomagające z innymi AEDs, routów doustny</p> <p>Komparatory: Placebo jako leczenie wspomagające z innymi AED (PL+SoC)</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ redukcja liczby napadów drgawkowych w stosunku do wartości wyjściowych (zdefiniowane jako napady: toniczne, toniczno-kloniczne lub atoniczne); • Procentowa redukcja liczby występowania napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych; • Odsetki pacjentów, u których stwierdzono 100% redukcję liczby napadów drgawkowych; • Poprawa ogólnego wrażliwości stanu pacjenta oraz opiekuńcza w skali S/CGIC. <p><u>Bezpieczeństwo</u>: rezygnacja z leczenia ogółem, rezygnacja z powodu z AEs, SAEs, poszczególnie AEs: senność, zmniejszony apetyt, biegunka, gorączka, wymioty, zmęczenie, infekcje górnych dróg oddechowych, zagalgnienie wzrostu stępienia aminotransferaz.</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: RCT, podwójnie lub pojedynczo zaslepienie, kontrolowane placebo, w schemacie grup równoległych • przeszukiwane bazy: Medline (via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i rejestr ClinicalTrials.gov; kontakt z firmami farmaceutycznymi w celu uzyskania informacji o badaniach nieopublikowanych; bibliografia odwołanych badań. • słowa kluczowe: PubMed: random* OR placebo OR trial* OR group* [Title/Abstract]; "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]; "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]; Cannabidiol OR GW42009-P [Title/Abstract]; epilepsy OR seizure* OR Dravet Syndrome OR severe myoclonic epilepsy of infancy OR Lennox-Gastaut Syndrome [Title/Abstract]; CENTRAL: (cannabidiol OR GW42009-P) AND (epilepsy OR seizure* OR seizure* OR Dravet Syndrome OR Dravet Syndrome OR myoclonic epilepsy of infancy) in Title, Abstract, Keywords in Trials; ClinicalTrials.gov: (cannabidiol OR GW42009-P) AND (Lennox-Gastaut Syndrome OR Dravet Syndrome OR myoclonic epilepsy of infancy) / Interventional Studies • kryteria wyłączenia: brak danych • język: nie należy do ograniczeń 	<p>Włączone badania: 3 wiebrodkiowe, podwójnie zaslepienie, kontrolowane placebo badania RCT w schemacie grup równoległych (GWPCAREJA, GWPCAREJB, GWPCAREZ), w których łącznie uczestniczyło 359 osób, w tym: 228 było leczonych CBD, natomiast 131 pacjentów otrzymało placebo.</p> <p>Wyniki: W poniższych tabelach przedstawiono najważniejsze wyniki z zakresu skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa wapii wspomagającej CBD+ SoC vs PL+SoC.</p> <p>Wnioski: Terapia wspomagająca CBD u pacjentów z DS wykazuje lepszą skuteczność w zakresie redukcji częstości napadów drgawkowych względem placebo a także wpływa na istotną poprawę w skali S/CGIC, przy jednoczesnym zwiększeniu wrażliwości na leczenie oraz zdarzeń niepożądanych tj. senność, zmniejszonego apetytu, biegunki, wymiotów oraz podwyższonego poziomu aminotransferazy w porównaniu do grupy stosującej placebo.</p>
Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania			
Podtyp badania: IA			

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wniosk						
			Punkt końcowy	N	n (%)	N	n (%)	P	
Wyniki metaanalizy w zakresie skuteczności: CBD vs PL (pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe)									
			CBD		PL		CBD vs PL*		
				N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI)	P
			CBD ogółem	394	88 (45,4)	124	33 (26,6)	3,69 (1,21; 2,28)	0,002
			CBD 10	66	23 (43,9)	65	17 (26,2)	3,48 (1,03; 2,79)	0,038
			CBD 20	328	59 (45,3)	124	33 (26,6)	3,73 (1,22; 3,49)	0,002
			CBD ogółem z grupami	125	69 (55,2)	79	24 (30,4)	3,72 (1,19; 2,48)	0,004
			CBD ogółem bez CBL	69	19 (27,5)	45	9 (20)	3,34 (0,65; 2,78)	0,431
			CBD ogółem z grupami	394	9 (4,9*)	124	0 (0*)	6,77 (0,16; 128,38)	0,202
			CBD ogółem z grupami S/CaSC	392	122 (63,5)	123	47 (38,2)	3,44 (1,28; 2,18)	<0,001
*Obliczone na podstawie dostępnych danych; *pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe									
Wyniki metaanalizy w zakresie bezpieczeństwa: CBD vs PL (pacjenci w obu grupach stosowali dodatkowo leki przeciwpadaczkowe)									
			CBD		PL		CBD vs PL		
				N=221	n (%)	N=131	n (%)	RR (95% CI)	P
			Ryzyko z leczenia ogółem	20 (9)	3 (2,3)	3,12 (1,07; 9,10)	0,037		
			Ryzyko z leczenia z powodu AEs	15 (6,8)	1 (0,8)	4,68 (1,10; 19,95)	0,037		
			Ciepłe AEs	44 (20)	14 (10,7)	3,67 (0,96; 2,95)	0,069		
			AEs ogółem	195 (88,2)	108 (82,4)	1,06 (0,87; 1,28)	0,561		
			Sennoid	59 (26,7)	16 (12,2)	2,23 (1,34; 3,70)	0,002		
			Zmniejszony apetyt	53 (24)	14 (10,7)	3,90 (1,11; 3,29)	0,020		
			Biegunka	48 (21,7)	15 (11,5)	2,03 (1,18; 3,49)	0,010		
			Gorączka	45 (20,4)	16 (12,2)	3,48 (0,88; 2,50)	0,142		
			Wymioty	27 (12,2)	7 (5,3)	2,28 (1,03; 4,83)	0,047		
			Zmęczenie	33 (14,9)	11 (8,4)	3,26 (0,25; 6,47)	0,782		
			Infekcje górnych dróg oddechowych	15 (6,8)	8 (6,1)	1,23 (0,55; 2,77)	0,617		
			Podwyższony poziom aminotransfazy	34 (15,4)	1 (0,8)	9,42 (2,31; 38,40)	0,002		

Przeprowadzona metaanaliza wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem oraz z powodu AEs w grupie CBD niż w grupie PL. W grupie pacjentów przyjmujących CBD istotnie częściej niż w PL obserwowano wystąpienie takich AEs jak: sennaoid, zmniejszony apetyt, biegunka, wymioty oraz podwyższony poziom aminotransfazy.

Tabela 40. Ta belaryczne z zestawienie metody, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Pamplo na 2018 [38]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki wniosków
		<p>Populacja: Pacjenci z różnymi encyflopattiami padaczkowymi (w tym z zespołem DS i LGS)</p> <p>Intencja: czysty CBD vs ekstrakt bogaty w CBD</p> <p>Komparatory: nie zdefiniowano</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Redukcja częstości napadów padaczkowych o > 50%; Redukcja częstości napadów padaczkowych o > 70%; Poprawa "wtórnych" aspektów zdrowotnych (nastroju, czujności, zachowania/agresji, jakości snu, języku/poznaniu, zdolności motorycznych) 	<p>Włączone badania: Łącznie do przeglądu włączono 11 badań (5 badań ocenających oczyszczony CBD oraz 6 badań ocenających ekstrakt bogate w CBD).</p> <p>Na podstawie niniejszej analizy przeanalizowano tylko badania z oczyszczonym CBD (Devinsky 2016, Goffstein 2017, Geoffrey 2015, Hess 2016 i Rosenberg 2017).</p> <p>Wyniki: Ponieważ w formie tabelarycznej oraz opisowej przedstawiono wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oczyszczanego CBD.</p>
Pamplo na 2018 [38]	<p>Cel: Przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo produktów na bazie kannabidiolu (w tym porównanie ekstraktów bogatych w CBD (CBD-rich extract) vs oczyszczony lek CBD (CBD pure)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą badań obserwacyjnych</p> <p>Przebieg czasowy objęty wyszukiwaniem: do lutego 2017 r. (aktualizacja przeglądu: grudzień 2017 r.)</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska</p>	<p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ badania: badania obserwacyjne, zawierające dane kliniczne u ludzi, które mogą wnioskować o skuteczności i/lub profilu bezpieczeństwa produktów zawierających kannabidiol stosowany w leczeniu padaczki. Prace opisujące badania prospektywnym i retrospektywnym uznano za kwalifikujące się, niezależnie od rodzaju i czasu trwania leczenia, a także prace, w których nie przedstawiono obiektywnego pomiaru napadów i/lub obiektywnych pomiarów poprawy klinicznej. Prace prezentujące dane cząstkowe (przykład: dane dotyczące poprawy klinicznej, ale nie działań niepożądanych) zostały włączone tylko do odpowiednich sekcji badania metaanalizy. przeszukwane bazy: MEDLINE/PubMed, Google Scholar słowa kluczowe: "child" and "epilepsy" or "Dravet" or "Lennox-Gastaut" or "CDKLS" combined with "Cannabidiol," "cannabidiol," "cannabidiol," or "CBD" kryteria wykluczenia: prace przeglądowe i opinio tworze, case study, badania bez zmiernalnych danych oraz badania bez dostępnymi danymi liczbowymi. język: angielski 	<p>Wnioski: Przeprowadzona metaanaliza badań obserwacyjnych sugeruje, iż leczenie z wykorzystaniem CBD jest skuteczne i bezpieczne w populacji pacjentów z padaczką oporną na leczenie, biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści związane z leczeniem tego ciężkiego stanu neurologicznego. Znaczna część pacjentów uzyskuje korzyści z tego leczenia, a zdarzenia niepożądane, gdy występują, są dość łagodne.</p>
Źródło finansowania: brak informacji			
Podtyp badania: IA			



Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki wnioskii
------------------------	----------	-------------------	-----------------

Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej [wyniki badań z oczyszczonym CBD]

Badanie	n	Zareportowana poprawa (%)	>50% (%)	>70% (%)	Średnia dawka (mg/kg/doba)	Badanie	n	Nastroj	Zachowanie/agresja	Jakosc snu	Język/poznanie	Zdolnosc motoryczne
Dierksley 2016	137	37	37	22	22,9	Hess 2016	9/14	-	86	67	-	-
Goffinet 2017	7	86	71	57	22	Rosenberg 2017	47	57	68	42	67	-
Geffrey 2015	13	85	70	46	24,6							
Hess 2016	18	72	50	22	37,7							
Rosenberg 2017	48	-	42	-	28,2							

Terapia oczyszczonym CBD skutecznie zmniejszyła częstość napadów padaczkowych o 50%, odsterek z poprawą wahał się między 37-71%. Odnotowano również zmniejszenie częstości napadów o 70%, odsterek z redukcją tego punktu końcowego wahał się w badaniach między 22%-57%.

Odnotowano pozytywny wpływ terapii oczyszczoną formą CBD na nastroj, czujność czy zmniejszenie agresji.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa, wyniki badań z oczyszczonym CBD

Badanie	n	Lagodne AE (%)	Poważne AE (%)	Łączne AE n/N (%)
Dierksley 2016	137	79	30	128/137 (93,4)
Hess 2016	18	67	0	12/18 (66,7)
Geffrey 2015	13	77	-	10/13 (76,9)
Rosenberg 2017	48	58	-	28/48 (58,3)

*Część zono przez autorów niniejszej analizy na podstawie dostępnych danych

Pomimo, iż leczenie produktami CBD jest uważane za co najmniej równie bezpieczne jak standardowe leki przeciwpadaczkowe, CBD nie jest pozbawione zdarzeń niepożądanych. Najczęstszymi zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmiana apetytu, senność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka, zmiany masy ciała, zmęczenie i nudności. Niezbyt częste lub rzadkie działania niepożądane obejmują mialoplytkowość, zakłócenia dróg oddechowych i zmiany aktywności enzymów wątrobowych. Terapia CBD ma tendencję do zmniejszenia występowania zdarzeń niepożądanych, szczególnie gdy jest stosowana jako terapia dodatkowa do innych leków przeciwdrgawkowych (Hussain 2015).

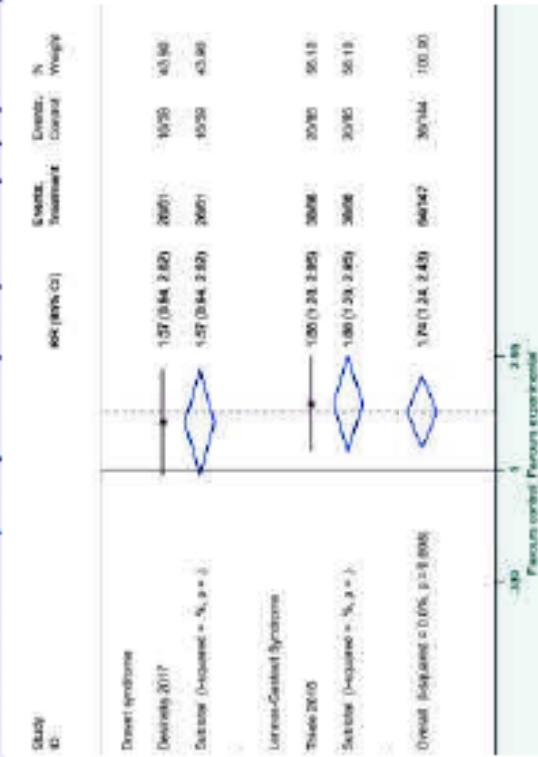
Tabela 41. Ta tabelaryczna zestawienie metodologii, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: *Strokings 2018 [9]*

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wni oski
<p><i>Strokings 2018 [9]</i></p> <p>Źródło finansowania: the Commonwealth Department of Health, the NSW Government</p> <p>Centre for Medical Cannabis Research and Innovation, the Victorian Department of Health and Human Services and the Queensland Department of Health</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Przegląd systematyczny dotyczący bezpieczeństwa i skuteczności kannabinoidów jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą badań obserwacyjnych (RCT)</p> <p>Przebieg czasowy objęty wyszukiwaniem: do 9 października 2017 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): niska</p>	<p>Populacja: Profilaktyka lub leczenia padaczki i napadów padaczkowych u pacjentów w każdym wieku.</p> <p>Intencje: CBD, tetrahydrocannabinol (THC), kwas kannabidiolowy, kannabidiwain i syntetyczne preparaty delta-9-tetrahydrokannabinolu</p> <p>Komparatory: bez ograniczeń</p> <p>Purkty końcowe:</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek padaczków, u których wystąpiła redukcja liczby napadów padaczkowych o $\geq 50\%$; • Odsetek pacjentów, u których odnotowano 100% redukcję napadów padaczkowych (brak napadów); • Jakość życia: poprawa w skali Patient Global Impression of Change (w tym zmiany nastroju, zachowania, snu, uwagi, mowy oraz umiejętności poznawczych, społecznych i motorycznych). <p>Bezszkodliwość:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezygnacja z badania (z powodu zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn); • Zdarzenia niepożądane (AEs) <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: eksperymentalne, prospektywne i retrospektywne badania cohortowe, badania kliniczne kontrolne, analityczne badania przypadkowe, ankiety i opisy przypadków. • przeszukwane bazy: Medline, Embase, PsycINFO oraz rejestry kliniczne: clinicaltrials.gov, the EU clinical trials register (www.clinicaltrialsregister.eu) oraz the Australian and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR, www.anzctr.org.au) • słowa kluczowe: ((Cannabis or marijuana or cannabinoids or endocannabinoids or dronabinol or nabiximol or marinol or levonantradol or tetrahydrocannabinol or cesamet or delta-9-THC or delta-9-tetrahydrocannabinol or nabiximol or sativex or cannabidiol) AND (Therapeutic use or drug therapy or analgesia)) OR (medical or medicinal) and (marijuana or cannabis) or 'medical marijuana' or 'medical cannabis' OR Epilepsy • kryteria wyłączenia: raporty z pojedynczych badań, przeglądy w mechanizmie działania CBD, artykuły z komentarzami i przeglądy kliniczne, które nie oceniają i nie syntetyzują poszczególnych badań • język: angielski 	<p>Włączone badania: łącznie włączono 6 badań RCT i 30 badań obserwacyjnych. Średnia wieku badanych wynosiła 16,1 (zakres: 0,5–55 lat).</p> <p>Na potrzeby niniejszej analizy przeanalizowano tylko wyniki dotyczące pacjentów z zespołem LGS i DS.</p> <p>Wyniki: Ponieważ w formie opisowej oraz tabelarycznej przedstawiono wyniki analizy w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa CBD.</p> <p>Wnioski: CBD skutecznie redukowało liczbę napadów padaczkowych o 250% oraz 100%, poprawiało jakość życia pacjentów w skali Patient Global Impression of Change. Wykazano również, iż terapia CBD jest obarczona ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p>

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wniosek			
			Wyniki i wniosek			
Wyniki metaanalizy w zakresie skuteczności badań RCT i nRCT, w populacji pacjentów z zespołem DS, LGS						
Punkt końcowy						
		Liczba badań	N	Spółowane RR (95%CI)	P (%)*	GRADE
Redukcja $\geq 50\%$ napadów padaczkowych		DS	120	1,57 (0,94; 2,62)	-	Niskie
		LGS	171	1,88 (1,20; 2,95)	-	Niskie
100% redukcja napadów padaczkowych		DS	120	6,77 (0,36; 128,38)	-	Niskie
		LGS	171	10,87 (0,61; 193,64)	-	Niskie
Jakość życia		DS	118	1,79 (1,19; 2,69)	-	Niskie
		LGS	156	1,69 (1,19; 2,41)	-	Niskie
Punkt końcowy						
		Liczba badań	N	Pooled estimate (95%CI)	P (%)	GRADE
Redukcja $\geq 50\%$ napadów padaczkowych		DS	6	46,9% (16,1; 78,7)	79,1	Niskie
		LGS	4	63,8% (32,1; 91,1)	67	Niskie
100% redukcja napadów padaczkowych		DS	3	6,3% (0,0; 41,3)	-	Niskie
		LGS	2	8,3 (1,7; 13,0)	-	Niskie
Jakość życia (poprawa w skali)		DS	2	4 (100%; 84,3; 100)	0	Bardzo niskie
		LGS	1	1 (100%; 48,7; 100)	-	Bardzo niskie
*Heterogenność: 0-30% - niestotna, 31-60% - umiarkowana, 61-75% - substancja 76-100% - considerable						
Wyniki metaanalizy w zakresie bezpieczeństwa badań RCT i nRCT, w populacji pacjentów z zespołem DS, LGS						
Punkt końcowy						
		Liczba badań	N	Spółowane RR (95% CI)	P (%)*	GRADE
Rezygnacje ogółem		DS	120	2,90 (0,83; 10,120)	-	Niskie
		LGS	171	13,84 (1,86; 102,91)	-	Niskie
Rezygnacje z powodu AEs		DS	120	7,74 (1,00; 59,37)	-	Niskie
		LGS	225	2,88 (0,31; 25,53)	-	Niskie
AEs ogółem		DS	120	1,25 (1,06; 1,48)	-	Niskie
		LGS	396	1,23 (1,10; 1,38)	0	Niskie
Opóźnienie AEs		DS	120	3,22 (0,93; 11,34)	-	Niskie
		LGS	396	2,40 (1,17; 4,93)	29,6	Niskie
Punkt końcowy						
		Liczba badań	N	Dane zpoolowane (95% CI)	P (%)	GRADE
AEs ogółem		DS	3	100% (43,9; 100)	-	Niskie
		LGS	1	100% (20,7; 100)	-	Niskie
*Heterogenność: 0-30% - niestotna, 31-60% - umiarkowana, 61-75% - substancja 76-100% - considerable						

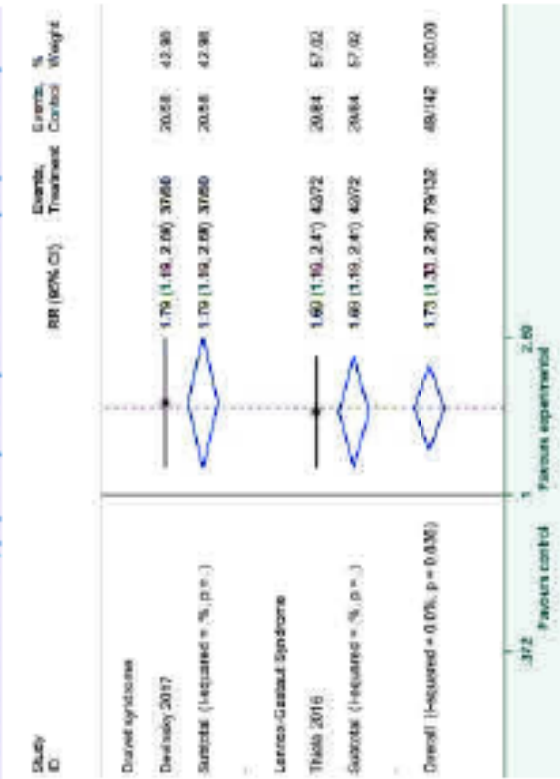
Przebieg systematyczny Kryteria selekcji Wyniki i wni ośki

Metaanaliza badań RCT, redukcja $\geq 50\%$ napadów w padaczkowych [zespół DS i LGS]

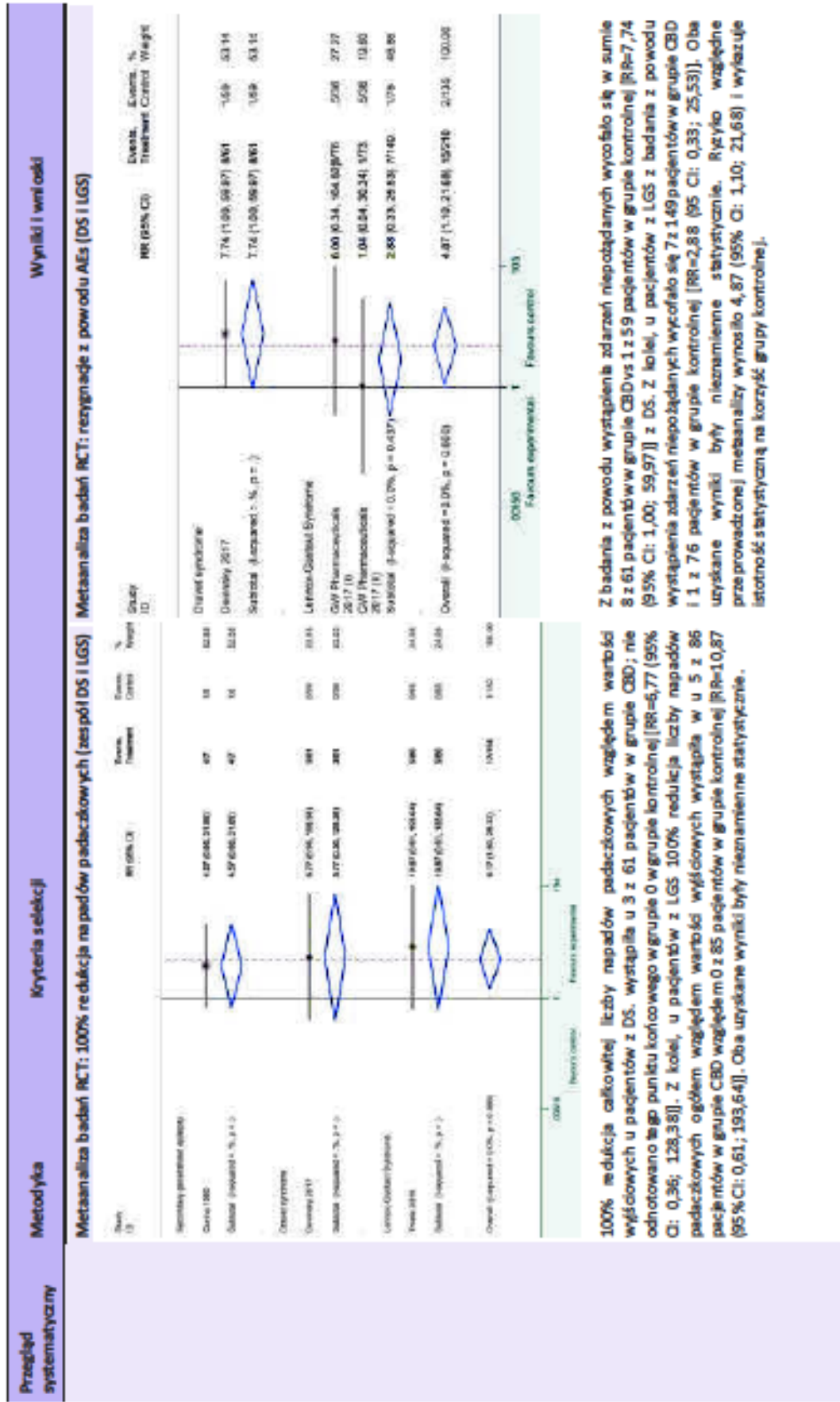


$\geq 50\%$ redukcja całkowitej liczby napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych u pacjentów z DS, wystąpiła u 26 z 61 pacjentów w grupie CBD vs 16 z 59 pacjentów w grupie kontrolnej [RR=1,57 (95% CI: 0,94 ; 2,62)]. Z kolei, upacjentów z zespołem LGS redukcja całkowitej liczby napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ leczenia wystąpiła u 38 z 86 pacjentów w grupie CBD względem 20 z 85 pacjentów w grupie kontrolnej [RR=1,68 (1,20; 2,95)]. Rzyzko względne wynosiło 1,74 (1,24; 2,43).

Metaanaliza badań RCT, poprawa jakości życia w skali PGIC (zespół DS i LGS)



Poprawa jakości życia w skali Patient Global Impression of Change u danego pacjenta z zespołem DS, wystąpiła w sumie u 37 z 60 pacjentów w grupie CBD vs 20 z 58 pacjentów w grupie kontrolnej [RR=1,79 (95% CI: 1,19; 2,69)]. Z kolei, u pacjentów z zespołem LGS poprawa jakości życia wystąpiła w sumie u 42 z 72 pacjentów w grupie CBD względem 29 z 84 pacjentów w grupie kontrolnej [RR=1,69 (95% CI: 1,19; 2,41)]. Oba uzyskane wyniki były istotnie statystycznie. Rzyzko względne przeprowadzonej metaanalizy wynosiło 1,73 (95 CI: 1,33; 2,26) oraz było na korzyść kannabidiolu.



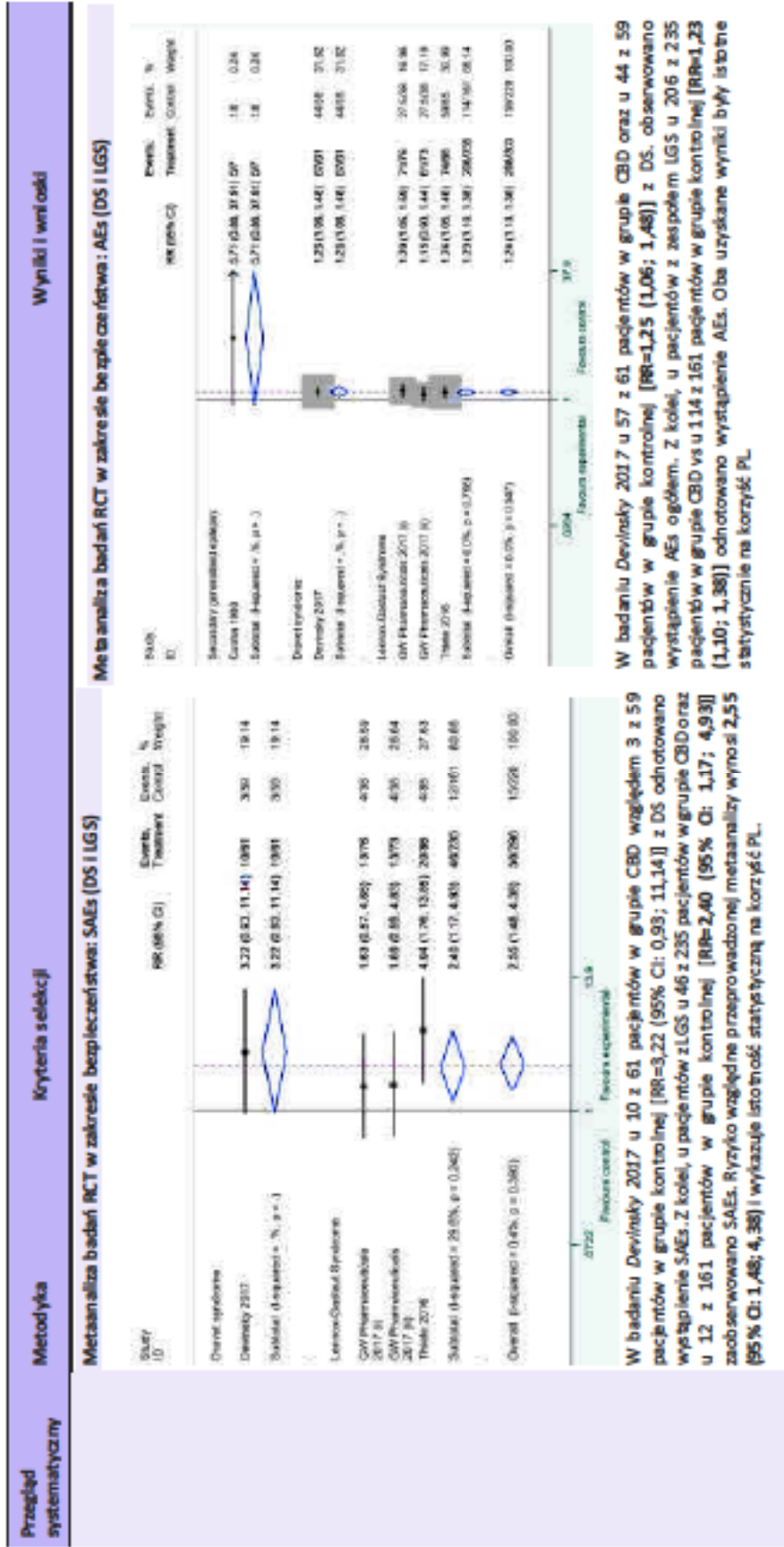


Tabela 42. Ta belaryczna zestawienie metodologii, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Treves 2021 [40]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																					
Treves 2021 [40]	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa medycznych kanabinoidów (tetrahydrokannabinolu, kanabidiolu i innych pochodnych kanabidiolu) w leczeniu dzieci w różnym wieku z zespołem Dravet (DS) lub zespołem Lennox-Gastaut (LGS).</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przebieg czasowy objęty wyszukiwaniem: do 11 maja 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytyczna niska</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Populacja: pediatryczna, ≤18 r.ż.</p> <p>Intencje: tetrahydrokannabinol (THC), kannabidiol (CBD) i inne pochodne kanabidiolu</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> 50% redukcja napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej; Ocena w skali Caregiver Global Impression of Change (CGIC); Zdarzenia niepożądane (AEs), w tym nadreaktywność ze strony układu pokarmowego; Odsesłanie obserwowanych zaburzeń psychicznych. <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ badania: badania RCT oraz obserwacyjne przeszukiwane bazy: Medline, EMBASE, clinicaltrials.gov słowa kluczowe: "medical cannabis", "cannabis", "medical marijuana", "THC", "CBD", "dronabinol", "nabiximol", "adolescents", "child", "efficacy", "safety", "adverse reactions" kryteria wyłączenia: badania z brakiem grupy porównawczej, brak elastyczności na medyczny kannabidiol język: nie narodziło ograniczeń 	<p>Włączone badania: łącznie włączono 8 badań RCT.</p> <p>Na potrzeby niniejszej analizy przeanalizowano tylko badania spełniające kryteria włączenia (populacja padaczkowa z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastaut): Devinsky 2017, Devinsky 2018, Miller 2020.</p> <p>Wyniki: Ponieważ przedstawiono wyniki metaanalizy w zakresie skuteczności klinicznej, a także wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa stosowania CBD vs PL.</p> <p>Wnioski: Terapia CBD wykazuje redukcję napadów padaczkowych oraz jest związana z ogólną poprawą kliniczną u pacjentów z DS. Niemniej u pacjentów przyjmujących kannabidiol odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami psychicznymi oraz z nadreaktywnością ze strony układu pokarmowego. Autorzy podkreślili, jednak, iż należy przeprowadzić więcej długoterminowych badań, aby móc dokładniej ocenić to narządzenie.</p>																																																					
David R. Bloom Center for Pharmacy (wewnętrzne dofinansowanie)	<p>Przebieg czasowy objęty wyszukiwaniem: do 11 maja 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytyczna niska</p>	<p>Populacja: pediatryczna, ≤18 r.ż.</p> <p>Intencje: tetrahydrokannabinol (THC), kannabidiol (CBD) i inne pochodne kanabidiolu</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> 50% redukcja napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej; Ocena w skali Caregiver Global Impression of Change (CGIC); Zdarzenia niepożądane (AEs), w tym nadreaktywność ze strony układu pokarmowego; Odsesłanie obserwowanych zaburzeń psychicznych. <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ badania: badania RCT oraz obserwacyjne przeszukiwane bazy: Medline, EMBASE, clinicaltrials.gov słowa kluczowe: "medical cannabis", "cannabis", "medical marijuana", "THC", "CBD", "dronabinol", "nabiximol", "adolescents", "child", "efficacy", "safety", "adverse reactions" kryteria wyłączenia: badania z brakiem grupy porównawczej, brak elastyczności na medyczny kannabidiol język: nie narodziło ograniczeń 	<p>Włączone badania: łącznie włączono 8 badań RCT.</p> <p>Na potrzeby niniejszej analizy przeanalizowano tylko badania spełniające kryteria włączenia (populacja padaczkowa z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastaut): Devinsky 2017, Devinsky 2018, Miller 2020.</p> <p>Wyniki: Ponieważ przedstawiono wyniki metaanalizy w zakresie skuteczności klinicznej, a także wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa stosowania CBD vs PL.</p> <p>Wnioski: Terapia CBD wykazuje redukcję napadów padaczkowych oraz jest związana z ogólną poprawą kliniczną u pacjentów z DS. Niemniej u pacjentów przyjmujących kannabidiol odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami psychicznymi oraz z nadreaktywnością ze strony układu pokarmowego. Autorzy podkreślili, jednak, iż należy przeprowadzić więcej długoterminowych badań, aby móc dokładniej ocenić to narządzenie.</p>																																																					
Wyniki metaanalizy (CBD vs PL)	<p>Wyniki metaanalizy (CBD vs PL)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Experimental Events Total</th> <th>Control Events Total</th> <th>Risk Ratio</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Devinsky et al. 2017</td> <td>26</td> <td>51</td> <td>1.57</td> <td>[0.94; 2.62]</td> <td>42.0%</td> </tr> <tr> <td>Miller et al. 2020</td> <td>62</td> <td>133</td> <td>1.70</td> <td>[1.14; 2.70]</td> <td>56.0%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>194</td> <td>184</td> <td>1.69</td> <td>[1.25; 2.30]</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $I^2 = 0%$, $\tau^2 = 0.000$; $p = 0.72$</p>	Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Risk Ratio	95%-CI	Weight	Devinsky et al. 2017	26	51	1.57	[0.94; 2.62]	42.0%	Miller et al. 2020	62	133	1.70	[1.14; 2.70]	56.0%	Random effects model	194	184	1.69	[1.25; 2.30]	100.0%	<p>Wyniki metaanalizy (CBD vs PL)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Experimental Events Total</th> <th>Control Events Total</th> <th>Risk Ratio</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Devinsky et al. 2017</td> <td>4</td> <td>91</td> <td>2</td> <td>[0.5; 9]</td> <td>4.2%</td> </tr> <tr> <td>Devinsky et al. 2018</td> <td>10</td> <td>31</td> <td>6</td> <td>[2.4; 17]</td> <td>47.3%</td> </tr> <tr> <td>Miller et al. 2020</td> <td>25</td> <td>133</td> <td>15</td> <td>[6; 44]</td> <td>48.4%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>39</td> <td>155</td> <td>6.88</td> <td>[2.48; 19.07]</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $I^2 = 10%$, $\tau^2 = 0.048$; $p = 0.39$</p>	Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Risk Ratio	95%-CI	Weight	Devinsky et al. 2017	4	91	2	[0.5; 9]	4.2%	Devinsky et al. 2018	10	31	6	[2.4; 17]	47.3%	Miller et al. 2020	25	133	15	[6; 44]	48.4%	Random effects model	39	155	6.88	[2.48; 19.07]	100.0%
Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Risk Ratio	95%-CI	Weight																																																			
Devinsky et al. 2017	26	51	1.57	[0.94; 2.62]	42.0%																																																			
Miller et al. 2020	62	133	1.70	[1.14; 2.70]	56.0%																																																			
Random effects model	194	184	1.69	[1.25; 2.30]	100.0%																																																			
Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Risk Ratio	95%-CI	Weight																																																			
Devinsky et al. 2017	4	91	2	[0.5; 9]	4.2%																																																			
Devinsky et al. 2018	10	31	6	[2.4; 17]	47.3%																																																			
Miller et al. 2020	25	133	15	[6; 44]	48.4%																																																			
Random effects model	39	155	6.88	[2.48; 19.07]	100.0%																																																			
Wyniki metaanalizy w zakresie 50% redukcji napadów padaczkowych	<p>Wyniki metaanalizy w zakresie 50% redukcji napadów padaczkowych</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Experimental Events Total</th> <th>Control Events Total</th> <th>Risk Ratio</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Devinsky et al. 2017</td> <td>26</td> <td>51</td> <td>1.57</td> <td>[0.94; 2.62]</td> <td>42.0%</td> </tr> <tr> <td>Miller et al. 2020</td> <td>62</td> <td>133</td> <td>1.70</td> <td>[1.14; 2.70]</td> <td>56.0%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>194</td> <td>184</td> <td>1.69</td> <td>[1.25; 2.30]</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $I^2 = 0%$, $\tau^2 = 0.000$; $p = 0.72$</p>	Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Risk Ratio	95%-CI	Weight	Devinsky et al. 2017	26	51	1.57	[0.94; 2.62]	42.0%	Miller et al. 2020	62	133	1.70	[1.14; 2.70]	56.0%	Random effects model	194	184	1.69	[1.25; 2.30]	100.0%	<p>Wyniki metaanalizy w zakresie 50% redukcji napadów padaczkowych</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Experimental Events Total</th> <th>Control Events Total</th> <th>Risk Ratio</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Devinsky et al. 2017</td> <td>4</td> <td>91</td> <td>2</td> <td>[0.5; 9]</td> <td>4.2%</td> </tr> <tr> <td>Devinsky et al. 2018</td> <td>10</td> <td>31</td> <td>6</td> <td>[2.4; 17]</td> <td>47.3%</td> </tr> <tr> <td>Miller et al. 2020</td> <td>25</td> <td>133</td> <td>15</td> <td>[6; 44]</td> <td>48.4%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>39</td> <td>155</td> <td>6.88</td> <td>[2.48; 19.07]</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $I^2 = 10%$, $\tau^2 = 0.048$; $p = 0.39$</p>	Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Risk Ratio	95%-CI	Weight	Devinsky et al. 2017	4	91	2	[0.5; 9]	4.2%	Devinsky et al. 2018	10	31	6	[2.4; 17]	47.3%	Miller et al. 2020	25	133	15	[6; 44]	48.4%	Random effects model	39	155	6.88	[2.48; 19.07]	100.0%
Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Risk Ratio	95%-CI	Weight																																																			
Devinsky et al. 2017	26	51	1.57	[0.94; 2.62]	42.0%																																																			
Miller et al. 2020	62	133	1.70	[1.14; 2.70]	56.0%																																																			
Random effects model	194	184	1.69	[1.25; 2.30]	100.0%																																																			
Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Risk Ratio	95%-CI	Weight																																																			
Devinsky et al. 2017	4	91	2	[0.5; 9]	4.2%																																																			
Devinsky et al. 2018	10	31	6	[2.4; 17]	47.3%																																																			
Miller et al. 2020	25	133	15	[6; 44]	48.4%																																																			
Random effects model	39	155	6.88	[2.48; 19.07]	100.0%																																																			

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria sekcji	Wyniki i wnioski																																								
	<p>Kamabidol jest związany z 50% zmniejszeniem częstości napadów (szybko względnie w porównaniu z PLC u pacjentów w zespole DS. 50% redukcja częstości napadów padaczkowych wystąpiła w sumie u 88 z 194 pacjentów (45,4%) w grupie CBD i 33 z 124 pacjentów (26,6%) w grupie placebo [RR=1,69 (95%CI: 1,20–2,36)]. Uzyskany wynik był istotny statystycznie, p=0,002.</p>																																										
	<p><u>Mediana pomiaru w skali CGIC</u></p> <p>Mediana CGIC under 20 mg/kg CBD in comparison to placebo Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $p = 0.956$, $p < 0.001$</p> <p>Odnotowano również istotną poprawę stanu w skali Caregiver Global Impression of Change (CGIC), (mediana pomiaru = -1,00 (95%CI: -1,39; -0,61) w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z zespołem Dravet.</p>																																										
	<p><u>Metaanaliza dot. osowu bezróżnicstwa w zakresie wystąpienia na reaktywności ze strony układu pokarmowego</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Experimental Events</th> <th>Control Events</th> <th>Total</th> <th>Risk Ratio</th> <th>RR</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Davies et al. 2017</td> <td>26</td> <td>61</td> <td>87</td> <td></td> <td>2.01</td> <td>[1.52, 2.62]</td> <td>45.4%</td> </tr> <tr> <td>Davies et al. 2018</td> <td>3</td> <td>27</td> <td>30</td> <td></td> <td>0.12</td> <td>[0.02, 0.74]</td> <td>0.9%</td> </tr> <tr> <td>Miller et al. 2020</td> <td>44</td> <td>133</td> <td>177</td> <td></td> <td>1.79</td> <td>[1.16, 2.77]</td> <td>63.7%</td> </tr> <tr> <td>Mantel-Haenszel (MH)</td> <td>221</td> <td>221</td> <td>442</td> <td></td> <td>2.30</td> <td>[1.28, 4.12]</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $p = 0.807$, $p = 0.47$</p>	Study	Experimental Events	Control Events	Total	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight	Davies et al. 2017	26	61	87		2.01	[1.52, 2.62]	45.4%	Davies et al. 2018	3	27	30		0.12	[0.02, 0.74]	0.9%	Miller et al. 2020	44	133	177		1.79	[1.16, 2.77]	63.7%	Mantel-Haenszel (MH)	221	221	442		2.30	[1.28, 4.12]	100.0%		
Study	Experimental Events	Control Events	Total	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight																																				
Davies et al. 2017	26	61	87		2.01	[1.52, 2.62]	45.4%																																				
Davies et al. 2018	3	27	30		0.12	[0.02, 0.74]	0.9%																																				
Miller et al. 2020	44	133	177		1.79	[1.16, 2.77]	63.7%																																				
Mantel-Haenszel (MH)	221	221	442		2.30	[1.28, 4.12]	100.0%																																				
			<p>Zdarzenia niepożądane w postaci nadreaktywności ze strony układu pokarmowego wystąpiły w sumie u 75 z 221 pacjentów (33,9%) w grupie CBD i 21 z 131 pacjentów (16%) w grupie placebo [RR=2,30 (95%CI: 1,28; 3,15), p=0,005].</p>																																								
			<p>W populacji pacjentów z zespołem Dravet częstość występowania zaburzeń psychicznych (w tym: zmęczenie, senność, brak reakcji na bodźce, niejasność, zawroty głowy, pobudliwość, drażliwość, histeria płacz, agresja, nieprawidłowe zachowanie, nadpobudliwość psychoruchowa, halucynacje, podniecenie nastroju, zmiany nastroju, euforia) częściej występowała u pacjentów przyjmujących CBD w porównaniu z placebo.</p>																																								

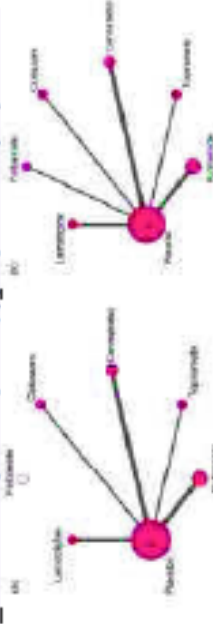
Tabela 4.3. Częstość występowania zaburzeń psychicznych w populacji z DS

Badanie	CBD		PL	
	N	n	Występowanie	n
Davies 2017	61	42	0,69	11
Davies 2018	27	14	0,52	4
Miller 2020	133	72	0,54	20
				0,31

Tabela 44. Ta belaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Zhang 2022 [41]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Zhang 2022 [41]	<p>Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych (AED) w leczeniu zespołu Lennox-Gastaut (LGS)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą sielową (NMA)</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 31 grudnia 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci (pediatryczni lub dorośli) z rozpoznaniem zespołem Lennox-Gastaut (LGS)</p> <p>Interwencje: Leki przeciwpadaczkowe (AED): lamotrygina, rufinamid, kamabidolol, piracetam, klobazam i felbammat</p> <p>Komparatory: Placebo lub uwzględnienie nie grupy porównawczej jednego z ww. leków przeciwpadaczkowych</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: miesięczna redukcja liczby napadów padaczkowych z udziałem o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych; Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane, utraty pacjentów z badania ogółem (bez względu na przyczynę). <p>Me to dyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Typ badania: badania RCT z określoną wielkością próby \geq powyżej 30 pacjentów; Przeszukiwane bazy: Web of Science, MEDLINE (Ovid) oraz PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Google Scholar, US National Institutes of Health, World Health Organization International Controlled Trials Registry Słowa kluczowe: nie podano Kryteria wykluczenia: badania retrospektywne lub obserwacyjne; terapia innych zaburzeń neurologicznych; opis przypadków lub serii przypadków; mała liczebność próby \leq <30 pacjentów; nie wystarczająca ilość danych, aby umożliwić ocenę skuteczności i bezpieczeństwa; populacje mieszane (częściowo należące do populacji pacjentów), przeglądy, badania wtórne, abstrakty, listy, wytyczne, komentarze. Język: nie nałożono ograniczeń 	<p>Wiązane badania: łącznie do przeglądu Zhang 2022 włączono 8 badań RCT fazy III kontrolowanych placebo (Ohtsuka 2014, Glouser 2008, Thiele 2018, Devinsky 2018, Sachdeo 1999/Ng 2011, Motte 1997/Felbamate Study Group 1993), w tym 2 RCT dla ocenianej interwencji (kamabidolol): Thiele 2018 (GWPCARE4) oraz Devinsky 2018 (GWPCARE3).</p> <p>Dwa spośród ww. badań RCT (GWPCARE3, GWPCARE4) spełniają zdefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowią podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa. Po zostaniu badania uwzględnione w przeglądzie Zhang 2022 nie zostały włączone do AEL z powodu nieadekwatnego komparatora. Należy podkreślić, iż w analizowanym przeglądzie systematycznym nie przedstawiono osobnych wyników dla wnioskowanej populacji pacjentów z zespołem LGS stosujących klobazam (CBD+CLB). Z uwagi na fakt, iż w niniejszym dokumencie zdecydowano się przedstawić wyniki dla populacji stosującej CBD+SoC (populacja ogólna) poniżej przedstawiono wyniki pochodzące z przeglądu Zhang 2022.</p>
Źródło finansowania: Jiangsu Province Maternal and Children Health Project Yancheng Medical Science Development Project			
Podtyp badania: IA			

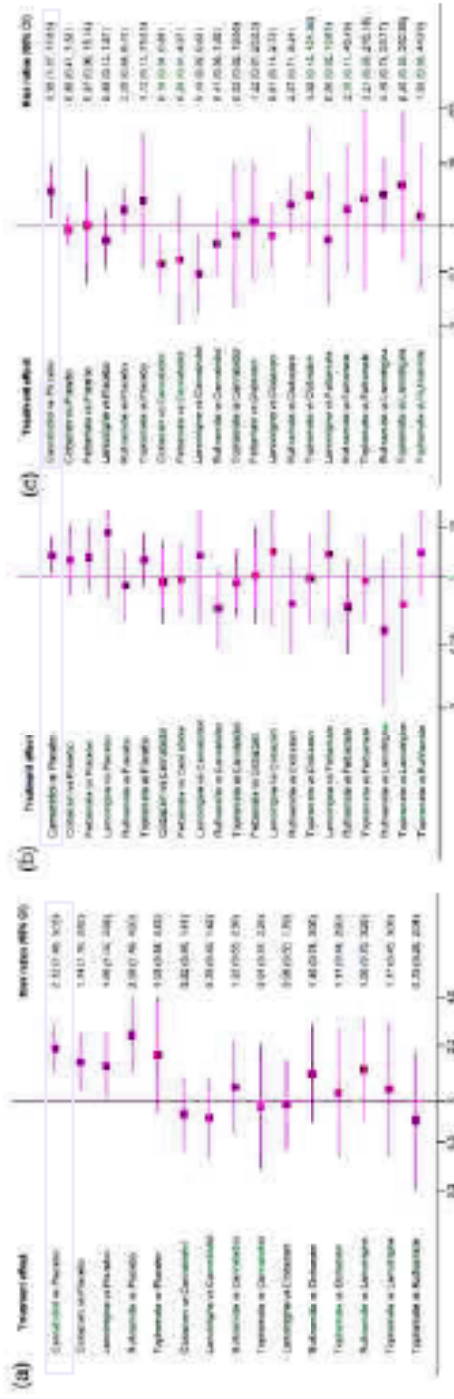
Schemat NMA dla ocenianych punktów końcowych: (a) $\geq 50\%$ redukcja napadów z udziałem; (b) bezpieczeństwo (AEs)



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

Użytkowane wyniki w oparciu o porównanie bezpośrednie i/lub pośrednie uzono zgodnie z rankingiem SUCRA.

Wyniki NMA przedstawione w postaci forest plotów: (a) 250% redukcja napadów padaczkowych z upadkami; (b) ciężkie zdarzenia niepożądane; (c) utraty pacjentów z badania ogółem



Wnioski:

Wszystkie analizowane w przeglądzie leki przeciwpadaczkowe wykazywały wyższą skuteczność względem placebo. Według rankingu SUCRA oceniona interwencja (kannabidiol) należy do trójki najskuteczniejszych leków przeciwpadaczkowych, zaraz po rufinamidzie (83,8%), kannabidiol (68,5%) i topiramatem (56,9%) – wskazane leki uzyskały najwyższe prawdopodobieństwo wg SUCRA uzyskania ≥50% redukcji napadów padaczkowych z upadkami względem wartości wyjściowych; nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi AED.

Profil bezpieczeństwa kannabidiolu wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia SAEs (RR=2,84; 95% CI: 1,21–6,64, p=0,016) oraz rezygnacji pacjentów z badania (RR=4,95; 95% CI: 1,37; 17,85) w porównaniu do placebo; uzyskano istotną statystycznie względem placebo na niekorzyść CBD dla obu ocenianych punktów końcowych. Według rankingu SUCRA kannabidiol należy do trójki najmniej bezpiecznych AEDs w zakresie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, zaraz po lamotryginie (80,6%), kannabidiol (65,6%) i felbamatem (59,4%).

Kannabidiol, topiramatem i rufinamid to również terapie, z których częściej niż dla pozostałych analizowanych leków AEDs przedwczesnie rezygnowali pacjenci. Ponadto, u istotnie większej odsetki pacjentów o trzymujących kannabidiol w porównaniu z placebo, klofazemem i lamotryginą odnotowano wystąpienie rezygnacji pacjentów z badania ogółem.

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Podsumowując, wszystkie analizowane leki przeciwpadaczkowe wykazywały istotnie wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie (≥50 redukcja liczby napadów padaczkowych z upadkiem) niż placebo. Ranking SUORA wykazał, że rufinamid i kannabidiol są skuteczniejsze od innych AEDs w redukcji liczby napadów padaczkowych z upadkiem, przy czym pomiędzy ww. interwencjami nie uzyskano różnic istotnych statystycznie.		

Tabela 45. Ta belaryczna zestawienie metodologii, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Wu 2022 [42]

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Wu 2022 [42] Zadanie finansowania: Narodowa Fundacja Nauk Przyrodniczych Chin (Grant nr 81570417)	Cel: porównanie i ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków wspomagających (stypentol, kannabidiol i fenfluramina) w terapii napadów padaczkowych u chorych na DS. Synteza wyników: ilościowa, statystyczna agregacja danych (metaanaliza) Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 3 marca 2022 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niskie	Populacja: pacjenci z DS Interwencje: stypentol, kannabidiol, fenfluramina, sotilestat. Komparatory: bez zawężenia za względu na leki porównawcze. Punkty końcowe: • zmniejszenie częstości napadów o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowych; • zmniejszenie częstości napadów o blisko 100% w stosunku do wartości wyjściowych; • zdarzenia nieobjawiane; • poważne zdarzenia nieobjawiane. Metodyka: • typ badania: rando mizowane badania kontrolowane (RCT) oraz otwarte badania rozstrzone (OLE). • przeszukwane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, ClinicalTrials.gov; ręczne wyszukiwanie piśmiennictwa we włączonych publikacjach.	Włączone badania: Włączono • trzy badania dotyczące stypentolu (Inoue 2009; Inoue 2015; Myers 2018); • trzy badania dotyczące fenfluraminy (Speichlo 2020; Sullivan 2020; Blahop 2021); • trzy badania dotyczące kannabidiolu (Devinsky 2019; Lannone 2021; Schaffer 2021); • jedno badanie dotyczące sotilestatu (Hofford 2021). Odnosnie kannabidiolu, publikacje Devinsky 2019 oraz Schaffer 2021 zostały uwzględnione w niniejszym przeglądzie. Natomiast publikacja Lannone 2021 została wyłączona z powodu nieadekwatnego typu badania (nie było to badanie RCT). Wnioski: Sotilestat, fenfluramina i stypentol mogą mieć niewielką różnicę w skuteczności, ale sotilestat i fenfluramina są bezpieczniejsze. Sotilestat jest prawdopodobnie najlepszym wspomagającym lekiem przeciwdrgawkowym, zaraz po fenfluraminie. Zgodnie z wynikami pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa kannabidiol jest nieco gorszy od pozostałych trzech leków przeciwpadaczkowych pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Powyższe wnioski są zgodne z porównaniem długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa. W przeglądzie Wu 2022 uwzględniono wyniki stosowania kannabidiolu w całej populacji włączony do populacji, podczas, gdy wnioski wskazane dotyczą leczenia wspomagającego kannabidiolem stosowanym równocześnie z lekiem bazarnym. W dyskusji wyników autorzy publikacji Wu 2022 zaznaczyli,
Podtyp badania: IA			

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> słowa kluczowe: "Dravet syndrome," "severe myoclonic epilepsy of infancy," "SMEI," "Sotilestat," "Stiripentol," "fenfluramine," "Cannabidiol," "antiseizure medication," "treatment," and "seizure". kryteria wyłączenia: opisy przypadków, serie przypadków, badania retrospektywne, badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, badania publikowane w językach innych niż chiński lub angielski, przeglądy opisów przypadków, artykuły przeglądowe oraz badania obejmujące mieszane grupy pacjentów, takie jak DS i Lennox –Zespół Gastaut'a, chyba że artykuły dostarczyły danych dla grupy DS. język: angielski lub chiński. 	<p>Wyniki i wnioski</p> <p>że wyniki wskazały, iż skuteczność kannabidiolu u pacjentów z DS była istotnie wyższa niż w grupie placebo (42,6–49,3% vs. 26,2–27,1%), podczas gdy w podgrupie stojącej jednoosobnie klobazam skuteczność była wyższa (47,5–62,5% vs. 23,7–36,6%). Wobec powyższego wniosk przeglądu Wu 2022 nie mogą zostać odniesione do warunków wnioskowanego wskazania.</p>
			<p>Wyniki skuteczności klinicznej na podstawie badań RCT (CBD+SoC vs Pl)</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu, uwzględniające wskazania kliniczne do stosowania kannabidiolu (CBD+SoC) różniące się od wnioskowanego (CBD+CLB). Sotilestat posiadał najwięcej zdarzeń niepożądanych (częstość napadów o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością wyjściową [współczynnik ryzyka (RR): 1,9, 32; 95% przedział ufności (CI): 1,20–311,40], następnie w kolejności były stiripentol i fenfluramina. Stiripentol został sklasyfikowany najwyższej pod względem niemożliwości napadów zmniejszonych z leczeniem [RR: 3,73; 95% CI: 1,65–8,43] i po ważnych zdarzeniach niepożądanych [RR: 4,76; 95% CI: 0,61–37,28]. Uwzględniono łącznie dziesięć badań OLE obejmujących 1 121 pacjentów. Zgodnie z wynikami metaanalizy, kolejność prawdziwego zmniejszenia częstości napadów o $\geq 50\%$ była następująca: fenfluramina (0,715; 95% CI: 0,621–0,808), stiripentol (0,604; 95% CI: 0,502–0,706), kannabidiol (0,448; 95% CI: 0,403–0,493). A prawdziwość odnośności wystąpienia AE ocenia się następująco: fenfluramina (0,832; 95% CI: 0,795–0,869), kannabidiol (0,825; 95% CI: 0,701–0,950), stiripentol (0,823; 95% CI: 0,707–0,938), so cilestat (0,688; 95% CI: 0,413–0,890).</p>

15. ZAŁĄCZNIK E – OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

15.1. Ocena wg *Cochrane Collaboration*

Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań GWPCARE1B, GWPCARE2, GWPCARE3 oraz GWPCARE4 zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badania		GWPCARE1B	GWPCARE2	GWPCARE3	GWPCARE4
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu			
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nieplanowanych wcześniej)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, niewymienionych wcześniej	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Podsumowanie		Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)

Tabela 47. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania GWPCARE1B wg Cochrane Collaboration

Domena	Ryzyko błędu	Komentarz/uzasadnienie do badania GWPCARE1B
Randomizacja	Niskie	Schemat randomizacji został ustalony przez niezależnego statystyka. Randomizacja ze stratyfikacją. Czynnikiem stratyfikacyjnym był wiek pacjentów (2-5 lat, 6-12 lat, 13-18 lat).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych wykorzystano system internetowy IVRS/iWRS (Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System). Randomizacja centralna.
Zasłepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Zastosowano zasłepienie badaczy i pacjentów: <i>double-blind</i> (pacjenci i personel medyczny nie posiadali wiedzy, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik).
Zasłepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zasłepione.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 48. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania GWPCARE2 wg Cochrane Collaboration

Domena	Ryzyko błędu	Komentarz/uzasadnienie do badania GWPCARE2
Randomizacja	Niskie	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).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	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. Interactive Web Response). Schemat randomizacji został wygenerowany komputerowo przez niezależnego informatyka.
Zasłepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Zastosowano zasłepienie badaczy i pacjentów: <i>double-blind</i> (pacjenci i personel medyczny nie posiadali wiedzy, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik).
Zasłepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zasłepione.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 49. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania GWPCARE3 wg Cochrane Collaboration

Domena	Ryzyko błędu	Komentarz/uzasadnienie do badania GWPCARE3
Randomizacja	Niskie	Schemat randomizacji został wygenerowany przez niezależnego statystyka. Zastosowano randomizację komputerową, blokową (liczba bloków wynosi 6).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	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 IVRS/IWRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i> /ang. <i>Interactive Web-based response system</i>). Randomizacja centralna.
Zasłepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Zastosowano zasłepienie badaczy i pacjentów: <i>double-blind</i> (pacjenci i personel medyczny nie posiadali wiedzy, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik).
Zasłepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zasłepione.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 50. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania GWPCARE4 wg Cochrane Collaboration

Domena	Ryzyko błędu	Komentarz/uzasadnienie do badania GWPCARE4
Randomizacja	Niskie	Schemat randomizacji został wygenerowany przez niezależnego statystyka. Randomizacja ze stratyfikacją względem wieku. Czynnikiem stratyfikacyjnym był wiek pacjentów (2-5 lat, 6-11 lat, 12-17 lat, 18-55 lat).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi systemu odpowiedzi głosowych IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i>).
Zasłepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Zastosowano zasłepienie badaczy i pacjentów: <i>double-blind</i> (pacjenci i personel medyczny nie posiadali wiedzy, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik).
Zasłepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zasłepione.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”: GWPCARE1A

Badania		GWPCARE1A
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Błąd selekcji (ang. selection bias)	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (ang. allocation sequence)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (ang. allocation concealment)	Niskie (+)
Błąd wykonania (ang. performance bias)	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Błąd detekcji (ang. detection bias)	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Błąd utraty (ang. attrition bias)	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Błąd raportowania (ang. reporting bias)	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Inne źródła błędów (ang. other bias)	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 52. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania GWPCARE1A wg Cochrane Collaboration

Domena	GWPCARE1A	Komentarz
Randomizacja	Niskie	Schemat randomizacji został wygenerowany za pomocą systemu odpowiedzi głosowych lub drogą elektroniczną IVRS/IWRS (ang. interactive voice/web response system) w stosunku 4:1
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi IVRS/IWRS.
Zasłepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, opiekunami oraz badaczami.
Zasłepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki skuteczności były zasłepione. Dane dotyczące bezpieczeństwa oraz PK były okresowo weryfikowane przez niezależny Komitet Monitorujący Dane (ang. Data Safety Monitoring Committee).
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny bezpieczeństwa.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zareportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano.

15.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 53. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 54. Ocena badania w skali NICE (Loux 2019)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Loux 2019
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
Wynik MAX	8

15.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 55. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [8]

Pytanie	TAK	CZĘŚCOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> Populacja				
<input type="checkbox"/> Interwencja				
<input type="checkbox"/> Komparator				
<input type="checkbox"/> Punkty końcowe				
<input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
<p>Jeśli CZĘŚCIOWO TAK: Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędów systematycznego 				
<p>Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu 				
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?</p>				
<p>Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nRCT 				
<p>4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?</p>				
<p>Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wykluczone zastosowane zawężenia publikacji (np. język) 				
<p>Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych <input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie <input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie <input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu 				
<p>5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?</p>				
<p>Jeśli TAK, jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej <input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka 				
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?</p>				
<p>Jeśli TAK, jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych <input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka 				
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?</p>				
<p>Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu 				
<p>Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań 				
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p>				
<p>Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opis populacji <input type="checkbox"/> opis interwencji <input type="checkbox"/> opis komparatorów <input type="checkbox"/> opis punktów końcowych <input type="checkbox"/> opis metodyki badań 				
<p>Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowy opis populacji <input type="checkbox"/> szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) <input type="checkbox"/> opis ośrodków badania <input type="checkbox"/> zakres czasowy okresu obserwacji 				

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (risk of bias, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?				
RCTs				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:	Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):			
<input type="checkbox"/> z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, i <input type="checkbox"/> z braku załączenia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)	<input type="checkbox"/> z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, i <input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego			
nRCTs				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:	Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):			
<input type="checkbox"/> z czynników zakłócających, i <input type="checkbox"/> z błędów selekcji	<input type="checkbox"/> metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, i <input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego			
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)				
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?				
RCTs				
Jeśli TAK:	nRCTs			
<input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności	Jeśli TAK: <input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych <input type="checkbox"/> oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie			
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędów <input type="checkbox"/> lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu				
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędów <input type="checkbox"/> lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki				
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach				

Pytanie	TAK	CZĘŚCOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
<input type="checkbox"/> lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu				
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu				
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub,				
<input type="checkbox"/> autorzy opisał źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów				

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 56. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 57. Skala AMSTAR 2 (Brigo 2021 [18], de Carvalho Reis 2020 [19], Devi 2021 [20], Elliott 2018 [22], Elliott 2020 [23])

Domeny	Brigo 2021	de Carvalho Reis 2020	Devi 2021	Elliott 2018	Elliott 2020
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICOT?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyrażne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przepracowaniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK	CZĘŚCOWO TAK	NIE ^A	TAK	NIE ^A
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch a nalityków?	TAK	Brak informacji	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	Brak informacji	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powodów ich wykluczenia?	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	CZĘŚCOWO TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastanowili odpowiedniość technik oceny ryzyka błędów (risk of bias, RoB) każdego z badań włączonych do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntetyz danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odrębnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili przedpoblieniwo wystąpienia błędów publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	Wysoka	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Wysoka	Wysoka

Kolor em czerwonym za znaczone domeny krytyczne; ^A brak informacji odnośnie zastosowanego kryterium

Tabela 58. Skala AMSTAR 2 (Bialer 2020 [26], Devinsky 2020 [30])

Dominy	Bialer 2020 ¹	Devinsky 2020 ²
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICOP	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metody badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Brak informacji	Brak informacji
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	Brak informacji	Brak informacji
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	Brak informacji	Brak informacji
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań włączonych i przedstawili powodów ich wyłączenia?	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	NIE	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów (risk of bias, RoB) każdego z badań włączonych do przeglądu systematycznego?	NIE	NIE
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntetyzujących dane z badań włączonych były zasadne/poprawne?	NIE	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE	NIE
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatryli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odrębnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędów publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	NIE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	NIE	TAK

Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)

Krytycznie niska

Kolor emblemy oznaczono domeny krytyczne: ¹Ocena wiarygodności przeglądu Bialer 2020 może być zaniżona z uwagi na brak dostępu do raportu EMA: Epileplex Assessment Report; accessed 2020 Mar 18; wskazany link do strony, na której opowolują się autorzy publikacji nie istnieje: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assess-ment-report/epilex-epar-public-asses-ment-report>

Tabela 59. Skala AMSTAR 2 (Huestis 2019 [25], Lattanzi 2018a [26], Lattanzi 2018b [27], Lattanzi 2020a [28], Lattanzi 2020b [29])

Domena	Huestis 2019	Lattanzi 2018a	Lattanzi 2018b	Lattanzi 2020a	Lattanzi 2020b
1. Czy pyta nie badacze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICOT?	NE†	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyrażne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeobrażeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NE	NIE	NE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metody badań, które włączano do przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Brak informacji	TAK	TAK	TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	Brak informacji	TAK	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powodów ich wykluczenia?	NIE	NIE	NE	NIE	NE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów (risk of bias, RoB) każdego z badań włączonych do przeglądu systematycznego?	NIE	TAK	TAK	TAK	NE
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NE	NIE	NE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntetyzujących z badań włączonych były zasadne/poprawne?	NIE DOTYCZY*	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE DOTYCZY*	NIE	NW	NIE	NE
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatryli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	NIE	NE	NIE	NE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odróżnienie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE	NIE	TAK	NIE	NE
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędów publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE DOTYCZY*	NIE	NE	NIE	NE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktów interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

* Kolorami czernym zaznaczono domeny krytyczne; † przegląd nie zawierał metaanaliz; ‡ nie określono wprost populacji oraz komparatora

Tabela 60. Skala AMSTAR 2 (Pampiloma 2018 [31], Stodkings 2018 [32], Treves 2021 [34], Zhang 2022 [35], Wu 2022 [42])

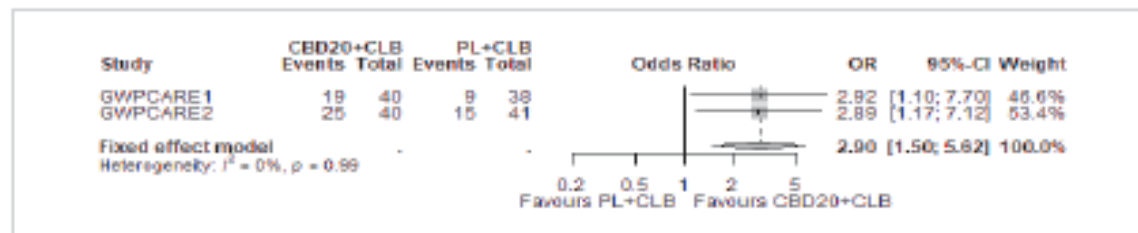
Domeny	Pampiloma 2018	Stodkings 2018	Treves 2021	Wu 2022	Zhang 2022
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu u systematycznie zawierają komponenty schemat PICOT?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metody badań, które włączano do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK	TAK	TAK	Częściowo tak	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	Brak informacji	TAK	TAK	Brak informacji	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	Brak informacji	TAK	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wyłączenia?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	NIE	TAK	TAK	NIE (jako załączniki, dostępne u autorów)	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów (risk of bias, RoB) kade go z badań włączonych do przeglądu systematycznego?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	TAK	Brak informacji	TAK
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogenności w wynikach przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędów publikacji (mająty błęd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	Krytycznie niska	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska
-------------------------------------------------------	------------------	-------	------------------	------------------	------------------

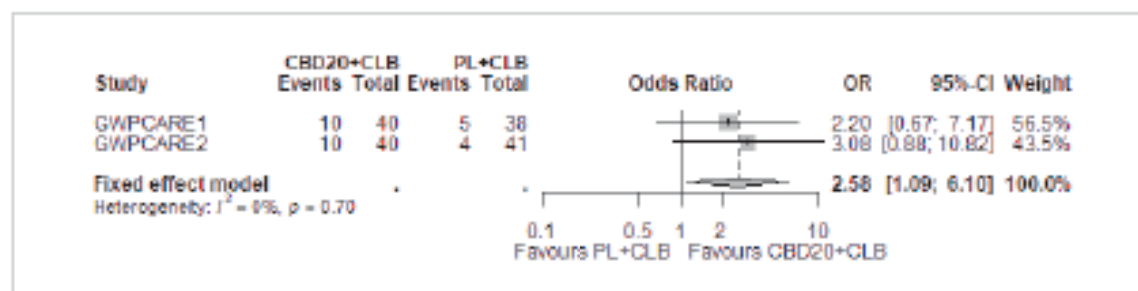
■ Kolorem czerwonym są oznaczone domeny krytyczne. [^] przegląd nie zawierał metaanaliz; [†] przetulkano 1 bazę danych

16. ZAŁĄCZNIK F – WYKRESY PRZEPROWADZONYCH METAANALIZ

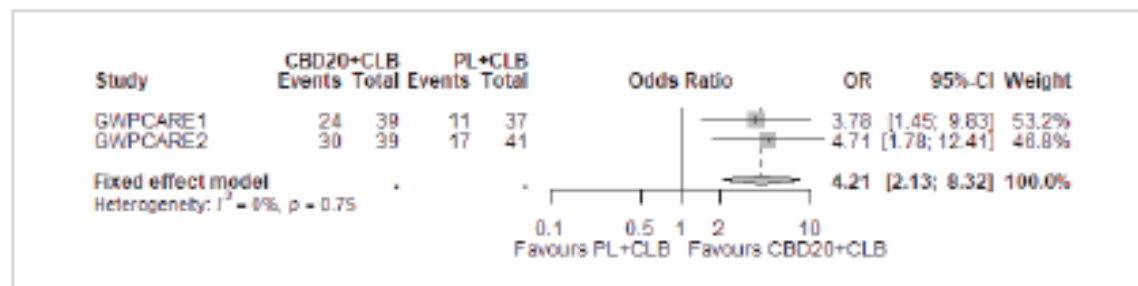
Wykres 8. $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów drgawkowych (GWPCARE1B, GWPCARE2)



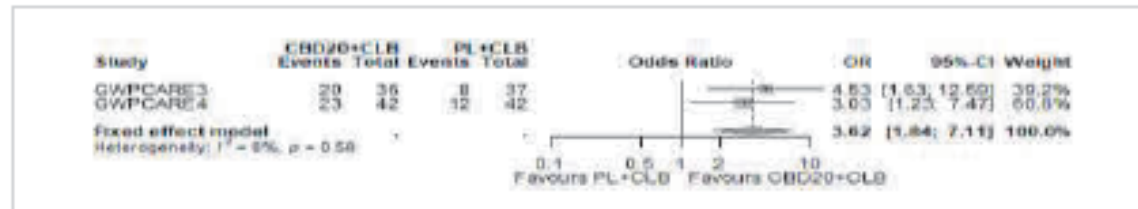
Wykres 9. $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów drgawkowych (GWPCARE1B, GWPCARE2)



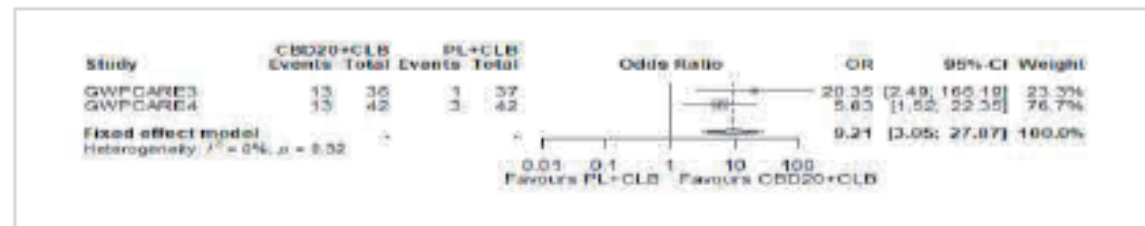
Wykres 10. Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression) (GWPCARE1B, GWPCARE2)



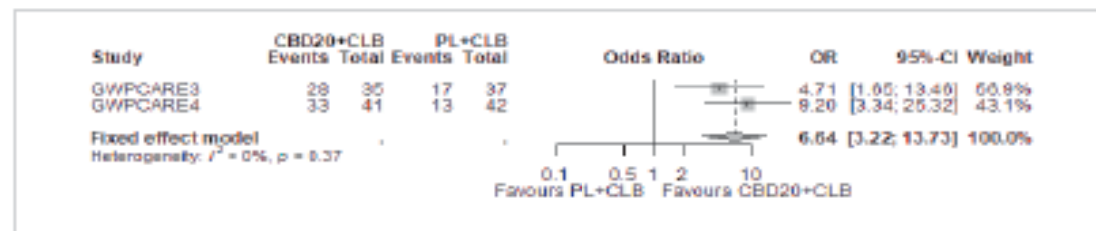
Wykres 11. $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem (GWPCARE3, GWPCARE4)



Wykres 12. $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem (GWPCARE3, GWPCARE4)



Wykres 13. Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression) (GWPCARE3, GWPCARE4)



17. ZAŁĄCZNIK G – BADANIA RCT: WYNIKI STOSOWANIA CBD20+CLB W POPULACJI PACJENTÓW Z DS

17.1. Charakterystyka zidentyfikowanych badań wraz z oceną heterogeniczności

Zidentyfikowano dwa badania: *GWPCARE1B* oraz *GWPCARE2* w ramach, których porównywano efektywność leczenia kannabidiolu w dawce 20 mg/kg mc./dobę stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem w populacji pacjentów z DS.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badań *GWPCARE1B* oraz *GWPCARE2* oraz metodykę badań przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 13.1.

Przeprowadzono analizę heterogeniczności metodologicznej i klinicznej zidentyfikowanych badań, których wyniki przedstawiono poniżej.

Obie próby kliniczne były wielośrodkowymi badaniami randomizowanymi fazy III (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Badania zostały zaprojektowane w metodyce *superiority*. W obu włączonych do analizy badaniach (*GWPCARE1B* oraz *GWPCARE2*) randomizacja została przeprowadzona centralnie, co zapewnia utajenie kodu randomizacji (*allocation concealment*) we włączonych badaniach. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych wykorzystano systemy internetowy *IVRS/IWRS* (*Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System*) w badaniu *GWPCARE1B* oraz system *IWR* (ang. *Interactive Web Response*) w badaniu *GWPCARE2*.

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.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych *Cochrane* (ocena „*risk of bias*”). W poszczególnych badaniach potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji czy prezentacji wyników uznano za niskie (ang. *low risk*), co świadczy o wysokiej jakości odnalezionych prób klinicznych.

W badaniu *GWPCARE1B* analiza ITT nie została zachowana w przypadku osiągnięcia poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez opiekuna (ang. *Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression*). W przypadku pozostałych punktów końcowych analiza ITT została zachowana. W ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana. Natomiast w próbie klinicznej *GWPCARE2* w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa analiza ITT nie została zachowana.

Okres leczenia w obu włączonych badaniach 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 badaniach *GWPCARE1B* oraz *GWPCARE2* poprzedzał 4-tygodniowy okres przesiewowy (skrining) przed randomizacją.

Do badań *GWPCARE1B* oraz *GWPCARE2* włączano pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z zespołem Dravet, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszego leczenia AEDs, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 4 napadów drgawkowych podczas okresu początkowego.

Średnia wieku w analizowanych badaniach dla rozważanej populacji pacjentów z zespołem Dravet (populacja pacjentów stosujących kannabidiol jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem) była podobna pomiędzy analizowanymi grupami i wynosiła 9 lat. We włączonych badaniach odsetki pacjentów płci męskiej oraz żeńskiej

były zbliżone. W obu analizowanych próbach klinicznych wyjściowa częstotliwość napadów padaczkowych/28 dni była wyższa w grupie pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu do grup otrzymujących kannabidiol (badanie GWPCARE1B: CBD10+CLB=10,8, PL+CLB=15,9; badanie GWPCARE2: CBD10+CLB=13,1, CBD+20=9,6, PL+CLB=17,7). W badaniu GWPCARE 1 oraz badaniu GWPCARE2 mediana liczby współistniejących AEDs wynosiła 3. Najczęściej stosowanymi lekami były: klobazam, walproinian, styrypentol, lewetyracetam oraz topiramet.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu GWPCARE1B była procentowa zmiana częstości napadów drgawkowych/28 dni wobec wartości wyjściowych. W badaniu GWPCARE2 pierwszorzędowny punkt końcowy stanowiła procentowa redukcja częstości napadów drgawkowych podczas 14-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych.

W próbie klinicznej GWPCARE1B pacjenci otrzymywali kannabidiol w dawce wynoszącej 20 mg/kg/dzień. Natomiast w badaniu GWPCARE2 analizowano kannabidiol w dwóch dawkach wynoszących 10 mg/kg/dzień oraz 20 mg/kg/dzień.

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii oraz populacji pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

17.2. Skuteczność kliniczna

Wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść CBD20+CLB w porównaniu do PL+CLB, w ocenie następujących punktów końcowych:

- *Procentowa redukcja napadów drgawkowych*: zastosowanie CBD20+CLB wiązało się z większą redukcją liczby napadów drgawkowych w porównaniu z PL+CLB. Obliczony przez autorów publikacji wynik metaanalizy dla efektu leczenia wynosi 0,64 (95% CI: 0,50; 0,81) i jest znamienny statystycznie na korzyść CBD20+CLB ($p=0,0003$).
- *Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem*: w grupie pacjentów otrzymujących CBD20+CLB uzyskano statystycznie większą procentową redukcję liczby napadów padaczkowych ogółem w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0,0211$ w badaniu GWPCARE1B, $p=0,0341$ w badaniu GWPCARE2).
- *Liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni*: w porównaniu do PL+CLB leczenie CBD20+CLB wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem liczby dni bez napadów drgawkowych w okresie leczenia (w badaniu GWPCARE1B: $p=0,0114$). W badaniu GWPCARE2 nie uzyskano znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami. Jednakże liczba dni bez napadów padaczkowych była większa w grupie chorych poddanych terapii CBD20+CLB w porównaniu do grupy otrzymującej PL+CLB (3,9/28 dni vs 2,6/28 dni).
- *≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych*: iloraz szans wynosi 2,90 (95% CI: 1,50; 5,62) na korzyść CBD20+CLB.
- *≥75% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych*: iloraz szans wynosi 2,58 (95% CI: 1,09; 6,10) na korzyść CBD20+CLB.
- *Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (S/CGIC, ang. Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression)*: iloraz szans wynosi 4,21 (95% CI: 2,13; 8,32) na korzyść CBD20+CLB.
- Wąskie przedziały ufności parametru NNT dla większości analizowanych punktów końcowych świadczą o klinicznej istotności uzyskanych wyników.

W przypadku danych dychotomicznych autorzy niniejszej analizy dokonali własnych obliczeń statystycznych. Natomiast w przypadku danych ciągłych korzystano z obliczeń statystycznych zawartych w publikacji *Gunning 2021*.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej kannabidiolu w dawce 20 mg/kg mc./dobę stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem względem PL+CLB w populacji pacjentów z DS dla 14-tygodniowego okresu leczenia w oparciu o dane zamieszczone w publikacji *Gunning 2021*.

Wykresy *forest-plots* dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w Rozdziale 16 niniejszej analizy.

Tabela 61. Skuteczność CBD20+CLB vs PL+CLB w DS (GWPCARE1B, GWPCAREZ)

Punkt końcowy	Badanie (ródło)	Okres leczenia	Intencja	N	Procentowa redukcja względem wartości wyjściowych ^a	Różnica lub procentowa redukcja w porównaniu z PL+CLB (95% CI)***, wartość p ^b	Efekt leczenia (95% CI)##	Wynik metaanalizy dla efektu leczenia (95% CI)##
Procentowa redukcja napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych	GWPCARE1B (Guang 2021)		CBD20+CLB	40	53,6	42,8% (17,4%; 60,4%); p=0,0032	0,57 (0,40; 0,83); p=0,0032	0,64 (0,50; 0,81); p=0,0003
			PL+CLB	38	18,9			
	GWPCAREZ (Guang 2021)		CBD20+CLB	40	56,8	30,8% (3,6%; 50,4%); p=0,0297	0,69 (0,50; 0,96); p=0,0297	
			PL+CLB	41	37,6			
Procentowa miesięczna redukcja na pasów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych	GWPCARE1B (Guang 2021)	14 tygodni	CBD20+CLB	40	54	p=0,0211**	-	-
			PL+CLB	38	27			
	GWPCAREZ (Guang 2021)		CBD20+CLB	40	58	p=0,0341**	-	
			PL+CLB	41	41			
Liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych	GWPCARE1B (Guang 2021)		CBD20+CLB	40	3,4	p=0,0114**	-	-
			PL+CLB	38	1,2			
	GWPCAREZ (Guang 2021)	CBD20+CLB	40	3,9	p=0,1348**	-		
		PL+CLB	41	2,6				

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Intencjonalna	N	n ^a (%)	OR (95% CI) ^a	NNT (95% CI) ^a	Wartość p ^a	Wynik metaanalizy ^a	Ocena heterogeniczności ^a
≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych	GWPCARE1B (Gunning 2021)		CBD20+CLB	40	19 (47,5)	2,92 (1,10; 7,70)	5 (3; 40)	0,031	OR=2,90 (1,50; 5,62) fixed effects model NNT=5 (3; 10)	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,989 I ² (inconsistency)=0,00%
			PL+CLB	38	9 (23,7)					
	GWPCAREZ (Gunning 2021)		CBD20+CLB	40	25 (62,5)	2,89 (1,17; 7,12)	4 (3; 25)	0,021		
			PL+CLB	41	15 (36,6)					
≥75% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych	GWPCARE1B (Gunning 2021)	14 tygodni	CBD20+CLB	40	10 (25)	2,20 (0,67; 7,17)	-	0,191	OR=2,58 (1,09; 6,10) fixed effects model NNT=8 (4; 57)	Cochran Q=0,15(df=1) p=0,701 I ² (inconsistency)=0,00%
			PL+CLB	38	5 (13)					
	GWPCAREZ (Gunning 2021)		CBD20+CLB	40	10 (25)	3,08 (0,88; 10,82)	-	0,079		
			PL+CLB	41	4 (10)					
Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnej wrzeczności i zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Subject/Carer/iver Global Impression of Change in Overall Impression)	GWPCARE1B (Gunning 2021)		CBD20+CLB	39	24 (62)	3,78 (1,45; 9,83)	4 (2; 11)	0,006	OR=4,21 (2,13; 8,32) fixed effects model NNT=3 (3; 6)	Cochran Q=0,10(df=1) p=0,753 I ² (inconsistency)=0,00%
			PL+CLB	37	11 (30)					
	GWPCAREZ (Gunning 2021)		CBD20+CLB	39	30 (77)	4,71 (1,78; 12,41)	3 (2; 8)	0,002		
			PL+CLB	41	17 (42)					

^aObliczono na podstawie dostępnych danych; *Przedstawione przez autorów publikacji; &W badaniu GWPCARE1B dane dla całej populacji przedstawiono jako medianę procentowej redukcji względem wartości wyjściowych. Dane z badania GWPCAREZ oraz dla podgrup przyjmującej klobazam przedstawiono jako procentową redukcję względem wartości wyjściowych oszacowaną na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji. ^aW przypadku badania GWPCARE1B dane dla całej populacji przedstawiono jako szacunkową medianę różnicy i wartość p- z testu sumy spód Wilcoxona. Dane z badania GWPCAREZ and dla podgrup przyjmującej klobazam szacowano na podstawie dwumianowej negatywnej analizy regresji; ** Nominalna wartość p; #Metoda dwumianowej negatywnej analizy regresji

17.3. Bezpieczeństwo

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie pacjentów z DS przy zastosowaniu kannabidiolu w dawce 20 mg/kg mc./dobę jako leku wspomagającego w skojarzeniu z klobazamem jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uznany jest za akceptowalny. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały senność, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, biegunka oraz gorączka. Większość zdarzeń niepożądanych była o łagodnym bądź umiarkowanym nasileniu:

- Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie CBD20+CLB wynosiła 94%. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była stosunkowo niska i wynosiła 23%.
- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania CBD20+CLB należały: senność (35%), zmniejszenie apetytu (34%), zmęczenie (27%), biegunka (25%) oraz gorączka (19%).
- Występowanie zwiększonego poziomu AspAT odnotowano u 10 pacjentów stosujących CBD20+CLB, natomiast występowanie podwyższonego poziomu AlAT odnotowano u 6 pacjentów.
- Podczas trwania badania GWPCARE1B oraz GWPCARE2 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.
- Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami, za wyjątkiem senności, zmęczenia, sedacji, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji (CBD20+CLB vs PL+CLB).

W przypadku oceny bezpieczeństwa w publikacji Gunning 2021 nie były dostępne dane dla poszczególnych badań a jedynie dane w postaci analizy zbiorczej, które umożliwiły przeprowadzenie analizy statystycznej dla porównania CBD20+CLB vs PL+CLB. Zbiorcze dane dotyczące oceny bezpieczeństwa uwzględniają dodatkowo 24 pacjentów z badania GWPCARE1A. Analizę statystyczną przeprowadzono również dla danych z zakresu bezpieczeństwa pochodzących z publikacji Miller 2020.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa stosowania CBD20+CLB w porównaniu z PL+CLB.

Tabela 62. Bezpieczeństwo CBD20+CLB vs PL+CLB w DS (GWPCARE1B, GWPCARE2)

Punkt końcowy	Badanie (ródło)	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NIH (95% CI)*	Wartość p*
AEs			CBD20+CLB	88	83 (94)	2,50	-	0,103
			PL+CLB	84	73 (87)	(0,83; 7,54)	-	
AEs prowadzące do przerwania leczenia	GWPCARE1B/GWPCARE2 (Gunning 2021)	1,4 tygodni	CBD20+CLB	88	10 (11)	10,64	10	0,026
			PL+CLB	84	1 (1)	(1,33; 85,07)	(6; 35)	
Ciężkie AEs			CBD20+CLB	88	20 (23)	2,45	9	0,039
			PL+CLB	84	9 (11)	(1,05; 5,75)	(5; 136)	
Zgony			CBD20+CLB	88	0	nd	nd	nd
			PL+CLB	84	0	nd	nd	nd
AEs występujące u ≥10% pacjentów w którejś chwili z grup								
Senność			CBD20+CLB	88	31 (35)	2,97	6	0,004
			PL+CLB	84	13 (16)	(1,42; 6,20)	(4; 15)	
Zmniejszenie apetytu			CBD20+CLB	88	30 (34)	4,91	5	<0,001
			PL+CLB	84	8 (10)	(2,10; 11,51)	(3; 9)	
Biegunka	GWPCARE1B/GWPCARE2 (Gunning 2021)	1,4 tygodni	CBD20+CLB	88	22 (25)	2,78	7	0,018
			PL+CLB	84	9 (11)	(1,20; 6,45)	(4; 37)	
Gorączka			CBD20+CLB	88	17 (19)	1,31	-	0,508
			PL+CLB	84	13 (16)	(0,59; 2,89)	-	
Zapalenie nosogardzieli			CBD20+CLB	88	8 (9)		-	0,440

Punkt końcowy	Badanie (ródło)	Okres leżenie	Intencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NIH CI)*	Wartość p*
			PL+CLB	84	5 (6)	1,58 (0,50; 5,04)		
Wymioty			CB020+CLB	88	14 (16)	2,99 (1,03; 8,71)	11 (6; 231)	0,045
			PL+CLB	84	5 (6)			
Zmęczenie			CB020+CLB	88	24 (27)	4,13 (1,67; 10,20)	6 (4; 14)	0,002
			PL+CLB	84	7 (8)			
Konwulsje			CB020+CLB	88	5 (6)	0,66 (0,20; 2,18)	-	0,497
			PL+CLB	84	7 (8)			
Infekcje górnych dróg oddechowych			CB020+CLB	88	9 (10)	2,28 (0,67; 7,70)	-	0,185
			PL+CLB	84	4 (5)			
Stan podaszczkowy			CB020+CLB	88	5 (6)	0,78 (0,23; 2,67)	-	0,696
			PL+CLB	84	6 (7)			
Letarg			CB020+CLB	88	9 (10)	1,80 (0,58; 5,61)	-	0,311
			PL+CLB	84	5 (6)			
Zaparcia			CB020+CLB	88	2 (2)	0,63 (0,10; 3,86)	-	0,615
			PL+CLB	84	3 (4)			
Zwiększenie aktywności AspAT			CB020+CLB	88	10 (11)	23,16 (1,29; 414,89)	9 (6; 22)	0,033
			PL+CLB	84	0			
Zapalenie płuc			CB020+CLB	88	5 (6)	11,42 (0,60; 216,38)	-	0,105
			PL+CLB	84	0			
Wysypka			CB020+CLB	88	5 (6)		-	0,105

Punkt końcowy	Badanie (ródło)	Okres leżenia	Intencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NIIT/NIH (95% CI)*	Wartość p*
Sedacja			PL+CLB	84	0	11,42 (0,60; 216,38)		
			CB020+CLB	88	5 (6)	11,42 (0,60; 216,38)		0,105
			PL+CLB	84	0			
Inne AEs								
Drażliwość			CB020+CLB	88	7 (8)	3,54 (0,71; 17,57)		0,122
			PL+CLB	84	2 (2)			
Zwiększenie aktywności AAT			CB020+CLB	88	6 (7)	13,65 (0,73; 254,08)		0,080
			PL+CLB	84	0			
Zwiększenie aktywności gamic-glutamylotransferazy			CB020+CLB	88	7 (8)	3,54 (0,71; 17,57)		0,122
			PL+CLB	84	2 (2)			
Agresja		1,4 tygodni	CB020+CLB	88	3 (3)	2,93 (0,30; 28,74)		0,356
			PL+CLB	84	1 (1)			
Zmniejszenie masy ciała			CB020+CLB	88	5 (6)	5,00 (0,57; 43,73)		0,146
			PL+CLB	84	1 (1)			
Nieprawidłowa czynność wątroby			CB020+CLB	88	4 (5)	3,95 (0,43; 36,11)		0,223
			PL+CLB	84	1 (1)			
Porównanie z danymi nieopublikowanymi z badania specjalnego zatwierdzenia								
Senność, zmęczenie, letarg lub sedacja			CB020+CLB	42	24 (57,1)	3,22 (1,30; 8,00)	4 (3,16)	0,012
			PL+CLB	41	12 (29,3)			
			CB020+CLB	42	3 (7,1)			0,339

Punkt końcowy	Badanie (ródło)	Okres leczenia	Intencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNI/NIH CI)*	Wartość p*
Wysypka** lub uogólniona wysypka płamisto-grudkowa			PL+CLB	41	1 (2,4)	3,08 (0,31; 30,87)		
			CB020+CLB	42	3 (7,1)			
Zapalenie płuc [†]			PL+CLB	41	1 (2,4)	3,08 (0,31; 30,87)	-	0,339
			CB020+CLB	42	5 (11,9)			
Agresja lub drażliwość			PL+CLB	41	2 (4,9)	2,64 (0,48; 14,43)	-	0,264
			CB020+CLB	41	2 (4,9)			

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; **Zdefiniowany jako dowolny preferowany termin MedDRA zawierający słowo wysypka; †Zdefiniowany jako dowolny preferowany termin MedDRA zawierający słowo zapalenie płuc

18. ZAŁĄCZNIK H – BADANIA RCT: WYNIKI STOSOWANIA CBD20+CLB W POPULACJI PACJENTÓW Z LGS

18.1. Charakterystyka zidentyfikowanych badań wraz z oceną heterogeniczności

Zidentyfikowano dwa badania: *GWPCARE3* oraz *GWPCARE4* w ramach, których porównywano efektywność leczenia kannabidiolu w dawce 20 mg/kg mc./dobę stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem w populacji pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badań *GWPCARE3* oraz *GWPCARE4* oraz metodykę badań przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 13.1.

Przeprowadzono analizę heterogeniczności metodologicznej i klinicznej zidentyfikowanych badań, których wyniki przedstawiono poniżej.

Obie próby kliniczne były wieloośrodkowymi badaniami randomizowanymi fazy III (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Badania zostały zaprojektowane w metodyce *superiority*. Badania zostały zaprojektowane w metodyce *superiority*. W obu włączonych do analizy badaniach (*GWPCARE3* oraz *GWPCARE4*) randomizacja została przeprowadzona centralnie, co zapewnia utajenie kodu randomizacji (*allocation concealment*) we włączonych badaniach. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych wykorzystano systemy internetowy IVRS/IWRS (*Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System*) w badaniu *GWPCARE3* oraz system IVRS w badaniu *GWPCARE4*.

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.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”). W poszczególnych badaniach potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji czy prezentacji wyników uznano za niskie (*ang. low risk*), co świadczy o wysokiej jakości odnalezionych prób klinicznych.

W badaniu *GWPCARE3* oraz *GWPCARE4* analiza ITT nie została zachowana w przypadku osiągnięcia poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (*ang. Patient/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression*). W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej analiza ITT została zachowana. W ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana w badaniu *GWPCARE4*, natomiast w badaniu *GWPCARE3* analiza ITT nie została zachowana.

Okres leczenia w obu włączonych badaniach 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 badaniach *GWPCARE3* oraz *GWPCARE4* poprzedzał 4-tygodniowy okres przesiewowy (*skrining*) przed randomizacją.

Do badań *GWPCARE3* oraz *GWPCARE4* włączano pacjentów 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.

Średnia wieku w analizowanych badaniach dla rozważanej populacji pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta (populacja pacjentów stosujących kannabidiol jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem) była

podobna pomiędzy analizowanymi grupami i wynosiła 15 lat. We włączonych badaniach odsetki pacjentów płci męskiej oraz żeńskiej były zbliżone. W próbie klinicznej GWPCARE3 wyjściowa częstotliwość napadów padaczkowych/28 dni była najwyższa w grupie pacjentów otrzymujących kannabidiol w dawce 10 mg/kg/dzień i wynosiła 87,0. W grupie pacjentów otrzymujących placebo wyjściowa liczba napadów padaczkowych/28 dni była niższa i wynosiła 76,3. Natomiast najniższa była w grupie leczonej kannabidiolem w dawce 20 mg/kg/dzień. Natomiast w badaniu GWPCARE4 wyjściowa liczba napadów padaczkowych/28 dni była zdecydowanie wyższa w grupie pacjentów stosujących placebo w porównaniu z grupą otrzymującą kannabidiol w dawce 20 mg/kg/dzień (CBD20+CLB=59,0 vs PL=83,5). W badaniu GWPCARE3 oraz badaniu GWPCARE4 mediana liczby współistniejących AEDs wynosiła 3. Najczęściej stosowanymi lekami były: klobazam, walproinian, lewetyracetam, lamotrygina oraz rufinamid.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu GWPCARE3 oraz GWPCARE4 była procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych z upadkiem/28 dni wobec wartości wyjściowych podczas 14-tygodniowego okresu leczenia.

W próbie klinicznej GWPCARE3 pacjenci otrzymywali kannabidiol w dawce wynoszącej 10 mg/kg/dzień oraz w dawce wynoszącej 20 mg/kg/dzień. Natomiast w badaniu GWPCARE4 analizowano kannabidiol w dawce wynoszącej 20 mg/kg/dzień.

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii oraz populacji pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

18.2. Skuteczność kliniczna

Wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść CBD20+CLB w porównaniu do PL+CLB, w ocenie następujących punktów końcowych:

- *Procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem*: zastosowanie CBD20+CLB wiązało się z większą redukcją liczby napadów drgawkowych w porównaniu z PL+CLB. Obliczony przez autorów publikacji wynik metaanalizy dla efektu leczenia wynosi 0,51 (95% CI: 0,41; 0,63) i jest znamieny statystycznie na korzyść CBD20+CLB ($p < 0,0001$).
- *Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem*: w grupie pacjentów otrzymujących CBD20+CLB uzyskano statystycznie większą procentową redukcję liczby napadów padaczkowych ogółem w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,0001$ w obu analizowanych badaniach).
- *Liczba dni bez napadów padaczkowych z upadkiem/28 dni*: w porównaniu do PL+CLB leczenie CBD20+CLB wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem liczby dni bez napadów padaczkowych z upadkiem w okresie leczenia ($p = 0 < 0,0001$ w badaniu GWPCARE3 oraz GWPCARE4).
- *≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem*: iloraz szans wynosi 3,62 (95% CI: 1,84; 7,11) na korzyść CBD20+CLB. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.
- *≥75% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem*: iloraz szans wynosi 9,21 (95% CI: 3,05; 27,87) na korzyść CBD20+CLB.
- *≥25% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem*: iloraz szans wynosi 2,98 (95% CI: 1,51; 5,88) na korzyść CBD20+CLB.

- Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (S/CGIC, ang. Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression): iloraz szans wynosi 6,64 (95% CI: 3,22; 13,73) na korzyść CBD20+CLB.

Wąskie przedziały ufności parametru NNT dla wszystkich analizowanych punktów końcowych świadczą o klinicznej istotności uzyskanych wyników.

W przypadku danych dychotomicznych autorzy niniejszej analizy dokonali własnych obliczeń statystycznych. Natomiast w przypadku danych ciągłych korzystano z obliczeń statystycznych zawartych w publikacji Gunning 2021.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej kannabidiolu w dawce 20 mg/kg mc./dobę stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem względem PL+CLB w populacji pacjentów z LGS dla 14-tygodniowego okresu leczenia w oparciu o dane zamieszczone w publikacji Gunning 2021 oraz dane z posteru konferencyjnego Thiele 2017.

Wykresy typu forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w Rozdziale 16 niniejszej analizy.

Tabela 63. Skuteczność CBD20+CLB vs PL+CLB w LGS (GWPCARE3, GWPCARE4)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres leczenia	Intencja	N	Procentowa redukcja względem wartości wyjściowych ^a	Różnica lub procentowa redukcja w porównaniu z PL+CLB (95% CI) ^a , CI ^b ^{ΔΔ} , wartość p [*]	Efekt leczenia (95% CI) ^a *	Wynik metaanalizy dla efektu leczenia (95% CI) ^a *
Procentowa redukcja napadów padaczkowych z udziałem względem wartości wyjściowych	GWPCARE3 (Gunning 2021)		CBD20+CLB	36	64,3%	53,8% (35,7%; 66,8%); p<0,0001	0,46 (0,33; 0,64); p<0,0001	0,51 (0,41; 0,63); p<0,0001
			PL+CLB	37	22,7%			
	GWPCARE4 (Gunning 2021)		CBD20+CLB	42	62,4%	45,7% (27,05; 59,65); p<0,0001	0,54 (0,40; 0,73); p<0,0001	
			PL+CLB	42	30,7%			
Procentowa miesięczna redukcja na padów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych w czasie okresu leczenia	GWPCARE3 (Gunning 2021)	14 tygodni	CBD20+CLB	36	64%	p<0,0001	-	
			PL+CLB	37	25%			
	GWPCARE4 (Gunning 2021)		CBD20+CLB	42	66%	p<0,0001	-	
			PL+CLB	42	25%			
Liczba dni bez napadów padaczkowych z udziałem/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych	GWPCARE3 (Gunning 2021)		CBD20+CLB	36	11,0	p<0,0001	-	
			PL+CLB	37	3,4			
	GWPCARE4 (Gunning 2021)		CBD20+CLB	42	8,9	p<0,0001	-	
			PL+CLB	42	3,4			

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Intencjonalna	N	n ^a (%)	OR (95% CI) ^a	NNT (95% CI) ^a	Wartość p ^a	Wynik meta-analizy ^a	Ocena heterogeniczności ^a
≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z udziałem	GWPCARE3 (Gunning 2021)	CBID20+ CLB	36	20 (55,6)	4,53 (1,63; 12,59)	3 (2; 9)	p=0,004	OR=3,62 (1,84; 7,11) fixed effects model NNT=4 (3; 7)	Cochran Q=0,34 (df=1) p=0,562 I ² (inconsistency)=0,00%	
			37	8 (21,6)						
	GWPCARE4 (Gunning 2021)	CBID20+ CLB	42	23 (54,8)	3,03 (1,23; 7,47)	4 (3; 20)	p=0,016			
			42	12 (28,6)						
≥75% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z udziałem	GWPCARE3 (Gunning 2021)	CBID20+ CLB	36	13 (36)	20,35 (2,49; 166,20)	3 (3; 7)	p=0,005	OR=9,21 (3,05; 27,87) fixed effects model NNT=4 (3; 6)	Cochran Q=0,99 (df=1) p=0,319 I ² (inconsistency)=0,00%	
			37	1 (3)						
	GWPCARE4 (Gunning 2021)	CBID20+ CLB	42	13 (31)	5,83 (1,52; 22,35)	5 (3; 15)	p=0,010			
			42	3 (7)						
≥25% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z udziałem	GWPCARE3/ GWPCARE4 (Thiele 2017)	14 tygodni	77	58 ^a (75)	2,98 (1,51; 5,88)	5 (3; 11)	p=0,002	nd	nd	
	CBID20+ CLB	79	40 ^a (51)							
Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnej go wraz z innymi stanami przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression)	GWPCARE3 (Gunning 2021)	CBID20+ CLB	35	28 (80)	4,71 (1,65; 13,46)	3 (2; 9)	p=0,004	OR=6,64 (3,22; 13,73) fixed effects model NNT=3 (2; 4)	Cochran Q=0,81 (df=1) p=0,368 I ² (inconsistency)=0,00%	
			37	17 (46)						
	GWPCARE4 (Gunning 2021)	CBID20+ CLB	41	33 (81)	9,20 (3,34; 25,32)	3 (2; 4)	p<0,001			
			42	13 (31)						

^aObliczono na podstawie dostępnych danych. ^bPrzedstawione przez autorów publikacji: &W badaniu GWPCARE3 dane dla całej populacji przedstawiono jako medianę procentowej redukcji względem wartości wyjściowych, dane dla podgrupy przyjmującej kibozam przedstawiono jako procentową redukcję względem wartości wyjściowych oszacowaną na podstawie dwumiarowej negatywnej analizy regresji. ^cDane dla całej populacji przedstawiono jako szacunkową medianę różnicy i wartość p- z testu sumy stopni Wilcoxon. Dane dla podgrupy przyjmującej kibozam szacowano na podstawie dwumiarowej negatywnej analizy regresji. ^dNominalna wartość p; #Metoda dwumiarowej negatywnej analizy regresji.

18.3. Bezpieczeństwo

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie pacjentów z LGS przy zastosowaniu kannabidiolu w dawce 20 mg/kg mc./dobę jako leku wspomagającego w skojarzeniu z klobazamem jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uznany jest za akceptowalny. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały senność, gorączka, zmniejszenie apetytu, biegunka, letarg, wysypka oraz sedacja. Większość zdarzeń niepożądanych była o łagodnym bądź umiarkowanym nasileniu:

- Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie CBD20+CLB wynosiła 94%. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była stosunkowo niska i wynosiła 23%.
- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania CBD20+CLB w dawce 20 mg/dzień należały: senność (30%), gorączka (18%), zmniejszenie apetytu (13%), biegunka (11%), letarg (11%), wysypka (11%) oraz sedacja (11%).
- Występowanie zwiększonego poziomu AspAT odnotowano u 4 pacjentów stosujących CBD20+CLB, natomiast występowanie podwyższonego poziomu AlAT odnotowano u 5 pacjentów.

W przypadku oceny bezpieczeństwa w publikacji *Gunning 2021* nie były dostępne dane dla poszczególnych badań a jedynie dane w postaci analizy zbiorczej, które umożliwiły przeprowadzenie analizy statystycznej dla porównania CBD20+CLB vs PL+CLB.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa stosowania CBD20+CLB w porównaniu z PL+CLB.

Tabela 64. Bezpieczeństwo CBD 20+CLB vs PL+CLB w LGS (GWPCARE3, GWPCARE4)

Punkt końcowy	Badanie (ródło)	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT /NIH (95% CI)*	Wartość p*
AEs			CBD20+CLB	79	74 (94)	5,61	5	0,001
			PL+CLB	80	58 (73)	(2,00; 15,73)	(4; 11)	
AEs prowadzące do przerwania leczenia	GWPCARE3 /GWPCARE4 (Gunning 2021)	14 tygodni	CBD20+CLB	79	11 (14)	26,86	8	0,023
			PL+CLB	80	0	(1,57; 460,26)	(5; 16)	
Ciężkie AEs			CBD20+CLB	79	18 (23)	3,64	7	0,010
			PL+CLB	80	6 (8)	(1,36; 9,74)	(4; 25)	
Zgony			CBD20+CLB	79	1 (1)	3,05	-	0,496
			PL+CLB	80	0	(0,12; 75,53)	-	
AEs występujące u ≥10% pacjentów w którejś grupie								
Senność			CBD20+CLB	79	24 (30)	3,93	5	0,002
			PL+CLB	80	8 (10)	(1,64; 9,41)	(4; 13)	
Zmniejszenie apetytu			CBD20+CLB	79	10 (13)	2,75	-	0,099
			PL+CLB	80	4 (5)	(0,83; 9,18)	-	
Biegunka	GWPCARE3 /GWPCARE4 (Gunning 2021)	14 tygodni	CBD20+CLB	79	9 (11)	1,34	-	0,581
			PL+CLB	80	7 (9)	(0,47; 3,80)	-	
Gorączka			CBD20+CLB	79	14 (18)	1,35	-	0,493
			PL+CLB	80	11 (14)	(0,57; 3,19)	-	
Zapalenie nosogardzieli			CBD20+CLB	79	6 (8)	1,01	-	0,982
			PL+CLB	80	6 (8)	(0,31; 3,29)	-	

Punkt końcowy	Badanie (gródko)	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT /NIH (95% CI)*	Wartość p*
Wymioty			CBD20+CLB	79	7 (9)	0,50		0,166
			PL+CLB	80	13 (16)	(0,19; 1,33)	-	
Zmęczenie			CBD20+CLB	79	7 (9)	16,55		0,055
			PL+CLB	80	0	(0,94; 292,39)	-	
Kornwójce			CBD20+CLB	79	7 (9)	1,85		0,344
			PL+CLB	80	4 (5)	(0,52; 6,58)	-	
Stan padaczkowy			CBD20+CLB	79	2 (3)	5,16		0,291
			PL+CLB	80	0	(0,25; 108,29)	-	
Letarg			CBD20+CLB	79	9 (11)	5,01	12	0,044
			PL+CLB	80	2 (3)	(1,05; 24,00)	(6; 130)	
Zaparcia			CBD20+CLB	79	8 (10)	2,14		0,230
			PL+CLB	80	4 (5)	(0,62; 7,42)	-	
Zwiększenie aktywności Asp/AT			CBD20+CLB	79	4 (5)	4,21		0,203
			PL+CLB	80	1 (1)	(0,46; 38,56)	-	
Zapalenie płuc			CBD20+CLB	79	4 (5)	9,53		0,132
			PL+CLB	80	0	(0,51; 178,57)	-	
Wysypka			CBD20+CLB	79	9 (11)	10,16	10	0,030
			PL+CLB	80	1 (1)	(1,26; 82,20)	(6; 40)	
Sedacja			CBD20+CLB	79	9 (11)	10,16	10	0,030
			PL+CLB	80	1 (1)	(1,26; 82,20)	(6; 40)	

Punkt końcowy	Badanie (ródło)	Okres leczenia	Intencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT /NIH (95% CI)*	Wartość p*
Inne AEs								
Drażliwość			C8020+CLB	79	3 (4)	1,54	-	0,642
			PL+CLB	80	2 (3)	(0,25; 9,47)	-	
Zwiększenie aktywności ALAT			C8020+CLB	79	5 (6)	5,34	-	0,130
			PL+CLB	80	1 (1)	(0,61; 46,77)	-	
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	GWPCARE3 /GWPCARE4 (Gunning 2021)	14 tygodni	C8020+CLB	79	2 (3)	2,05	-	0,561
			PL+CLB	80	1 (1)	(0,18; 23,10)	-	
Agresja			C8020+CLB	79	5 (6)	11,81	-	0,096
			PL+CLB	80	0	(0,65; 215,43)	-	
Zmniejszenie masy ciała			C8020+CLB	79	4 (5)	2,08	-	0,406
			PL+CLB	80	2 (3)	(0,37; 11,69)	-	
Nieprawidłowa czynność wątroby			C8020+CLB	79	4 (5)	9,53	-	0,132
			PL+CLB	80	0	(0,51; 178,57)	-	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

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

20. ZAŁĄCZNIK J – BADANIA RCT: WYNIKI STOSOWANIA CBD+SOC W POPULACJI PACJENTÓW Z DS

W celu przedstawienia poszerzonego obrazu efektywności klinicznej ocenianej interwencji, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej CBD+SoC u pacjentów z DS, a więc w populacji szerszej niż wnioskowana.

W niniejszym rozdziale zostały przedstawione dane pochodzące z badań GWPCARE1B oraz GWPCARE. Okres leczenia zastosowany w analizowanych próbach klinicznych wynosił 14 tygodni.

20.1. Skuteczność kliniczna

W obu analizowanych badaniach GWPCARE1B oraz GWPCARE2 został osiągnięty pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując, iż stosowanie CBD+SoC ma klinicznie oraz statystycznie istotny wpływ na procentowe zmniejszenie liczby napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych w porównaniu z PL+SoC.

- W badaniu GWPCARE1B stwierdzono zmniejszenie liczby napadów drgawkowych o 38,9% vs 13,3% dla CBD20+SoC vs PL+SoC. Różnica była znamienne statystyczna na korzyść interwencji.
- W badaniu GWPCARE2 stwierdzono zmniejszenie liczby napadów drgawkowych o 45,7% vs 26,9% dla CBD20+SoC vs PL+SoC. Różnica była znamienne statystyczna na korzyść interwencji.
- W badaniu GWPCARE2 stwierdzono zmniejszenie liczby napadów drgawkowych o 48,7% vs 26,9% dla CBD10+SoC vs PL+SoC. Różnica była znamienne statystyczna na korzyść interwencji.

Wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść kannabidiolu tj. CBD10+SoC oraz CBD20+SoC w porównaniu do PL+CLB, w ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów drgawkowych dla porównania CBD10/CBD20+SoC vs PL+SoC;
- $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów drgawkowych dla porównania CBD10/CBD20+SoC vs PL+SoC;
- Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez opiekuna (CGIC, ang. *Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression*) dla porównania CBD10+SoC vs PL+SoC.

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 67.

Tabela 67. Skuteczność kliniczna CBD10/CBD20+SoC vs PL+SoC w DS (GWPCARE1B, GWPCARE2)

Punkt końcowy	Badańce (ródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Procentowa redukcja względem wartości wyjściowych	Procentowa różnica (95% CI), p ^a
Procentowa redukcja napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych	GWPCARE1B (Devinsky 2017)	14 tygodni	CBD20+SoC	61	1,2,4 (6,2; 28,0) ^{aa}	5,9 (3,2; 17,3) ^{aa}	38,9 (4,8; 69,5) ^{aa}	22,8 (5,4; 41,1) ^b ; p=0,01
			PL+SoC	59	14,9 (7,0; 36,0) ^{aa}	14,1 (4,2; 31,1) ^{aa}	13,3 (-20,2; 52,5) ^{aa}	
			CBD20+SoC	67	9,03 (6,3; 21,2) ^{aa}	-	45,7 (34,2; 55,2) ^{ab}	25,7 (2,9; 43,2) ^b ; p=0,03
	GWPCARE2 (Miller 2020)	PL+SoC	65	16,63 (7,0; 51,1) ^{aa}	-	26,9 (11,9; 39,4) ^{ab}		
		CBD10+SoC	66	13,53 (6,0; 31,2) ^{aa}	-	48,7 (37,9; 57,6) ^{ab}		29,8 (8,4; 46,2) ^b ; p=0,01
		PL+SoC	65	16,63 (7,0; 51,1) ^{aa}	-	26,9 (11,9; 39,4) ^{ab}		
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych	GWPCARE1B (Devinsky 2017)	14 tygodni	CBD20+SoC	61	24,0*	13,7*	28,6*	19,20 (1,17; 39,25) ^b ; p=0,03
			PL+SoC	59	41,5*	31,1*	9,0*	
			CBD20+SoC	67	26,00 (10,0; 194,1) ^{aa}	-	47,3 (36,9; 56,0) ^{ab}	25,1 (3,5; 41,9) ^b ; p=0,03
	GWPCARE2 (Miller 2020)	PL+SoC	65	46,34 (16,0; 217,0) ^{aa}	-	29,7 (16,0; 41,1) ^{ab}		
		CBD10+SoC	66	34,50 (10,4; 104,5) ^{aa}	-	56,4 (47,8; 63,6) ^{ab}		38,0 (20,1; 51,9) ^b ; p<0,001
		PL+SoC	65	46,34 (16,0; 217,0) ^{aa}	-	29,7 (16,0; 41,1) ^{ab}		
Średnia liczba dni bez napadów drgawkowych/28 dni, zmiana względem wartości wyjściowych	GWPCARE1B (Gunning 2021)		CBD20+SoC	61	-	3,1	-	p=0,0396
			PL+SoC	59	-	1,7	-	
			CBD20+SoC	67	-	2,9	-	p=0,0683
	GWPCARE2 (Gunning 2021)	PL+SoC	65	-	1,6	-		
		CBD10+SoC	66	-	4,0	-		p=0,0009
		PL+SoC	65	-	1,6	-		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) [#]	NNT (95% CI) [#]	Wartość p [#]	Wynik metaanalizy ^{##}	Ocena heterogeniczności ^{##}	
≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych	GWPCARE1B (Devinsky 2017)	14 tygodni	CB.D20+SoC	61	26 [#] (43)	2,00 (0,93; 4,30)	-	0,077	OR= 2,36 (1,39; 4,00) fixed effects model NNT=6 (4; 13)	Cochran Q=0,34(df=1) p=0,558 I ² =2 (inconsistency)= 0,00%	
			PL+SoC	59	16 [#] (27)						
	GWPCAREZ (Miller 2020)	14 tygodni	CB.D20+SoC	67	33 (49,3)	2,74 (1,32; 5,70)	5 (3; 16)	0,007			
			PL+SoC	65	17 (26,2)						
	GWPCARE1B (Devinsky 2017)	14 tygodni	CB.D20+SoC	66	29 (43,9)	2,21 (1,06; 4,62)	6 (4; 70)	0,034	nd	nd	nd
			PL+SoC	65	17 (26,2)						
GWPCAREZ (Miller 2020)	14 tygodni	CB.D20+SoC	61	14 (23) [#]	2,21 (0,82; 5,95)	-	0,116	OR= 2,63 (1,24; 5,62) fixed effects model NNT=9 (6; 35)	Cochran Q=0,27(df=1) p=0,605 I ² =2 (inconsistency)= 0,00%		
		PL+SoC	59	7 (11,9) [#]							
≥75% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych	GWPCARE1B (Devinsky 2017)	14 tygodni	CB.D20+SoC	67	12 (17,9)	3,33 (1,01; 10,92)	9 (5; 240)	0,047	OR= 2,54 (1,53; 4,23) fixed effects model NNT=9 (6; 35)	Cochran Q=0,43(df=1) p=0,510 I ² =2 (inconsistency)= 0,00%	
			PL+SoC	65	4 (6,2)						
	GWPCAREZ (Miller 2020)	14 tygodni	CB.D20+SoC	66	20 (30,3)	6,63 (2,12; 20,73)	5 (3; 9)	0,001	nd	nd	
			PL+SoC	65	4 (6,2)						
	GWPCARE1B (Devinsky 2017)	14 tygodni	CB.D20+SoC	60	37 [#] (62)	3,06 (1,44; 6,48)	4 (3; 11)	0,004	OR= 2,54 (1,53; 4,23) fixed effects model NNT=9 (6; 35)	Cochran Q=0,43(df=1) p=0,510 I ² =2 (inconsistency)= 0,00%	
			PL+SoC	58	20 [#] (34)						
GWPCAREZ (Miller 2020)	14 tygodni	CB.D20+SoC	66	40 (60,6)	2,17 (1,08; 4,35)	6 (3; 51)	0,030				
		PL+SoC	65	27 (41,5)							
Osiągnięcie po prawy w ocenie ogólnego wrażenia zmienny stanu przez opiekuna (ang. Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression)	GWPCARE1B (Devinsky 2017)	14 tygodni	CB.D20+SoC	66	45 (68,2)	3,02 (1,47; 6,17)	4 (3; 11)	0,002	-	-	-
			PL+SoC	65	27 (41,5)						

[#]Mediana; ^{##}Przedstawienie przez autów publikacji; ^{###}Klasyfikowana różnica median; ^{###}Geometryczna LSM (ang. least square mean); ^{###}Dane dotyczące 95% Ci za czepnięto ze strony ClinicalTrials.gov [45, 48]; ^{###}Mediana (IC95%), dane oddzielnie mediany za czepnięto z dokumentu EMA [54]; ^{###}Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^{###}95% CI, za czepnięto z dokumentu EMA [54].

20.2. Bezpieczeństwo

Kannabidiol w dawce 10 mg/kg/dzień jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym. Analiza wyników dla porównania CBD10+SoC vs PL+SoC wykazała brak statystycznie istotnych różnic w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji.

Dla porównania CBD20+SoC vs PL+SoC wskazano, że statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść PL+SoC wystąpiły w przypadku następujących punktów z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa: AEs związane z zastosowanym leczeniem oraz AEs prowadzące do przerwania leczenia, poszczególne zdarzenia niepożądane (biegunka, wymioty, zmęczenie, senność, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz ogółem; utrata pacjentów z badania ogółem; ciężkie zdarzenia niepożądane oraz utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Dla pozostałych, analizowanych punktów końcowych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic.

Autorzy badania GWPCARE1B podkreślili, iż większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (89%). W obu analizowanych grupach pierwsze wystąpienie danego AEs obserwowano podczas pierwszych 14 dni okresu zwiększania dawki. W trakcie trwania badania GWPCARE1B nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Również w próbie klinicznej GWPCARE2 większość zdarzeń niepożądanych (92%) była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Podczas trwania badania GWPCARE2 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 68.

Tabela 68. Bezpieczeństwo CBD 10/CBD 20+SoC vs PL+SoC w DS (GWPCARE1B, GWPCARE2)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Intencja	N	n (%)	OR [95% CI]	NNT/NIH (95% CI)	Wartość p	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeneści
AEs ogółem	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		CBD20+SoC	61	57 ^{AA} (93)	4,86 (1,51; 15,67)	6 (4; 18)	0,008	OR=2,25 (0,51; 9,96)	Cochran Q=3,41 (df=1) p=0,065
			PL+SoC	59	44 ^{AA} (75)					
	GWPCARE2 (Miller 2020)		CBD20+SoC	69	62 (89,9)	1,07 (0,35; 3,23)	-	0,906	random effects model	I ² (inconsistency)=70,6 5%
			PL+SoC	65	58 (89,2)					
			CBD10+SoC	64	56 (87,5)	0,84 (0,29; 2,48)	-	0,759	nd	nd
			PL+SoC	65	58 (89,2)					
Ciężkie (ang. serious) AEs	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		CBD20+SoC	61	10 (16) ^{AA}	3,66 (0,95; 14,05)	-	0,059	OR=2,26 (1,10; 4,65)	Cochran Q=0,76 (df=1) p=0,383
			PL+SoC	59	3 (5) ^{AA}					
	GWPCARE2 (Miller 2020)	14 tyg.	CBD20+SoC	69	17 (25) ^{AA}	1,80 (0,75; 4,28)	-	0,185	fixed effects model / NNH=10 (6; 68)	I ² (inconsistency)=0,00 %
			PL+SoC	65	10 (15) ^{AA}					
			CBD10+SoC	64	13 (20) ^{AA}	1,40 (0,57; 3,48)	-	0,466	nd	nd
			PL+SoC	65	10 (15) ^{AA}					
AEs związane z zastosowaniem leku	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		CBD20+SoC	61	46 ^{AA} (75)	5,55 (2,52; 12,22)	3 (2; 5)	<0,001	nd	nd
	PL+SoC	59	21 ^{AA} (36)							
AEs prowadzące do przerwania leczenia	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		CBD20+SoC	61	8 (13) ^{AA}	8,75 (1,06; 72,36)	9 (5; 57)	0,044	nd	nd
	PL+SoC	59	1 (2) ^{AA}							
AEs prowadzące do redukcji dawki	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		CBD20+SoC	61	10 (16) ^{AA}	nd	nd	nd	nd	nd
	PL+SoC	59	-							
Zwiększenie poziomu aminotransferaz	GWPCARE1B		CBD20+SoC	61	3 (4,9) ^{AA}	0,348	-	0,348	nd	nd

Punkt końcowy	Badanie	Opis obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) ^{AA}	NNI/NNH (95% CI) ^{AA}	Wartość p ^{AA}	Wynik metaanalizy ^{AA}	Ocena heterogeniczności ^{AA}		
Zgony	(Aspat lub AIAT >3x GG) prowadzące do przerwania leczenia	GWPCARE1B (Devinsky 2017)	Pl+SoC	59	1 (1,7) ^{AA}	3,00 (0,30; 29,69)						
			CB020+SoC	61	0	nd	nd	nd	nd			
	Zgony	GWPCARE2 (Miller 2020)	CB020+SoC	69	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
			Pl+SoC	65	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
			CB010+SoC	64	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
			Pl+SoC	65	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Poszczególne AEs ^A												
Biegunka	GWPCARE1B (Devinsky 2017)	14 tyg.	CB020+SoC	61	19 (31)	4,00 (1,47; 10,90)	5 (3; 16)	0,007	OR=3,12 (1,59; 6,12)	Cochran Q=0,45 (df=1) p=0,504		
			Pl+SoC	59	6 (10)							
	Biegunka	GWPCARE2 (Miller 2020)	CB020+SoC	69	18 (26)	2,51 (1,01; 6,28)	8 (4; 353)	0,048	fixed effects model / NNH=6 (4; 14)	I ² (inconsistency)=0,00 %		
			Pl+SoC	65	8 (12)							
			CB010+SoC	64	11 (17)	1,48 (0,55; 3,96)						
			Pl+SoC	65	8 (12)							
Wymioty	GWPCARE1B (Devinsky 2017)	14 tyg.	CB020+SoC	61	9 (15)	3,23 (0,83; 12,59)		0,091	OR=3,04 (1,24; 7,47)	Cochran Q=0,01 (df=1) p=0,905		
			Pl+SoC	59	3 (5)							
	Wymioty	GWPCARE2 (Miller 2020)	CB020+SoC	69	11 (16)	2,89 (0,87; 9,60)		0,083	fixed effects model / NNH=11 (6; 44)	I ² (inconsistency)=0,00 %		
			Pl+SoC	65	4 (6)							
			CB010+SoC	64	4 (6)	1,02 (0,24; 4,25)						
			Pl+SoC	65	4 (6)							

Punkt końcowy	Badanie	Opis obszaru acji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) ^{***}	NNI/NIH (95% CI) ^{***}	Wartość p ^{***}	Wynik metaanalizy ^{***}	Ocena heterogeniczności ^{***}
Zmęczenie	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		CB020+SoC	61	12 (20)	6,98 (1,49; 32,72)	7 (4; 21)	0,014	OR=3,35 (1,50; 7,48)	Cochran Q=1,44 (df=1) p=0,290
			PL+SoC	59	2 (3)					
	GWPCARE2 (Miller 2020)		CB020+SoC	69	15 (22)	2,30 (0,87; 6,08)	-	0,092	fixed effects model NNI=8 (5; 20)	I ² (inconsistency)=30,6 5%
			PL+SoC	65	7 (11)					
	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		CB010+SoC	64	5 (8)	0,70 (0,21; 2,34)	-	0,565	nd	nd
			PL+SoC	65	7 (11)					
Gorączka	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		CB020+SoC	61	9 (15)	1,87 (0,59; 5,95)	-	0,290	OR=1,53 (0,77; 3,05)	Cochran Q=0,18 (df=1) p=0,669
			PL+SoC	59	5 (8)					
	GWPCARE2 (Miller 2020)		CB020+SoC	69	15 (22)	1,36 (0,57; 3,24)	-	0,482	fixed effects model	I ² (inconsistency)=0,00 %
			PL+SoC	65	11 (17)					
	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		CB010+SoC	64	15 (23)	1,50 (0,63; 3,58)	-	0,358	nd	nd
			PL+SoC	65	11 (17)					
Infekcje górnych dróg oddechowych	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		CB020+SoC	61	7 (11)	1,40 (0,42; 4,69)	-	0,585	nd	nd
			PL+SoC	59	5 (8)					
	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		CB020+SoC	61	17 (28)	7,21 (1,99; 26,18)	5 (3; 11)	0,003	OR=3,45 (0,99; 12,02)	Cochran Q=2,71 (df=1) p=0,099
			PL+SoC	59	3 (5)					
Zmniejszenie apetytu	GWPCARE2 (Miller 2020)		CB020+SoC	69	20 (29)	2,00 (0,87; 4,60)	-	0,101	random effects model	I ² (inconsistency)=63,1 5%
			PL+SoC	65	11 (17)					
	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		CB010+SoC	64	11 (17)	1,02 (0,41; 2,55)	-	0,968	nd	nd
			PL+SoC	65	11 (17)					

Punkt końcowy	Badanie	Opis obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) ^{AA}	NNI/NIH (95% CI) ^{AA}	Wartość p ^{AA}	Wynik metaanalizy ^{AA}	Ocena heterogeniczności ^{AA}	
Konwulsje	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		C8020+SoC	61	7 (11)	2,42 (0,59; 9,84)	-	0,217	nd	nd	
			PL+SoC	59	3 (5)						
Letarg	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		C8020+SoC	61	8 (13)	2,82 (0,71; 11,19)	-	0,141	nd	nd	
			PL+SoC	59	3 (5)						
Senność	GWPCARE1B (Devinsky 2017)		C8020+SoC	61	22 (36)	4,98 (1,85; 13,45)	4 (3; 10)	0,002	OR=2,98 (1,55; 5,73)	Cochran Q=2,04 (df=1) p=0,153	I ² (inconsistency)=51,0 3%
			PL+SoC	59	6 (10)						
			C8020+SoC	69	16 (23)	1,88 (0,76; 4,62)	-	0,169	fixed effects model NNH=6 (4; 14)		
			PL+SoC	65	9 (14)						
Zapalenie nosogardzieli	GWPCARE2 (Miller 2020)		C8010+SoC	64	16 (25)	2,07 (0,84; 5,12)	-	0,113	nd	nd	
			PL+SoC	65	9 (14)						
			C8020+SoC	69	8 (12)	1,57 (0,49; 5,09)	-	0,449	nd	nd	
			PL+SoC	65	5 (8)						
Stan podaczkowy	GWPCARE2 (Miller 2020)		C8010+SoC	64	4 (6)	0,80 (0,20; 3,13)	-	0,748	nd	nd	
			PL+SoC	65	5 (8)						
			C8020+SoC	69	7 (10)	0,70 (0,25; 2,01)	-	0,511	nd	nd	
			PL+SoC	65	9 (14)						
Senność	GWPCARE2 (Miller 2020)		C8010+SoC	64	5 (8)	0,53 (0,17; 1,67)	-	0,277	nd	nd	
			PL+SoC	65	9 (14)						
			C8020+SoC	69	9 (13)			0,039	nd	nd	

Punkt końcowy	Badanie	Opis obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) ^{AA}	NNI/NIH (95% CI) ^{AA}	Wartość p ^{AA}	Wynik metaanalizy ^{AA}	Ocena heterogeniczności ^{AA}	
Zwiększenie aktywności ALAT*	GWPCARE Z (Miller 2020)		PL+SoC	65	0	21,23 (1,16; 388,14)	8 (5; 21)				
			CB020+SoC	64	3 (5)	7,39 (0,38; 144,62)	-	0,187	nd	nd	
			PL+SoC	65	0						
			CB020+SoC	69	8 (12)	18,69 (1,01; 344,43)	9 (5; 28)	0,049	nd	nd	
Zwiększenie aktywności Aspart*	GWPCARE Z (Miller 2020)		PL+SoC	64	3 (5)	7,39 (0,38; 144,62)	-	0,187	nd	nd	
			PL+SoC	65	0						
			CB020+SoC	61	12 (19,7) ^{AA}	14,20 (1,78; 113,15)	6 (4; 15)	0,012	nd	nd	
Zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALAT lub Aspart)	GWPCARE I B (Devinsky 2017)		PL+SoC	59	1 (1,7) ^{AA}	14,20 (1,78; 113,15)	-	0,076	nd	nd	
			PL+SoC	65	0						
			CB020+SoC	61	3 (4,9) ^{AA}	0,97 (0,19; 4,99)	-	0,967	nd	nd	
Stan padaczkowy	GWPCARE I B (Devinsky 2017)	14 tyg.	PL+SoC	59	3 (5,1) ^{AA}	14,20 (1,78; 113,15)	-	0,076	nd	nd	
			PL+SoC	65	0						
			CB020+SoC	61	9 (15) ^{AA}	3,23 (0,83; 12,59)	-	0,091	OR=4,84 (1,46; 16,05) fixed effects model NNI=11 (7; 34)	*Cochran Q=0,85 (df=1) p=0,356 I ² (inconsistency)=0,00 %	
			CB020+SoC	67	6 (9) ^{AA}	14,07 (0,76; 260,30)	-	0,076			
Ogółem	GWPCARE Z (Miller 2020)	14 tyg.	PL+SoC	65	0						
			PL+SoC	67	3 (4,5) ^{AA}	7,23 (0,36; 145,61)	-	0,197	nd	nd	
			CB020+SoC	61	8 (13) ^{AA}	0,044					
Z powodu AEs	GWPCARE I B										

Punkt końcowy	Badanie	Opis obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) ^{AA}	NNT/NNH (95% CI) ^{AA}	Wartość p ^{AA}	Wynik metaanalizy ^{AA}	Ocena heterogeniczności ^{AA}
	(Devinsky 2017)		PL+SoC	59	1 (2) ^{AA}	8,75 (1,06; 72,36)	9 (5; 57)		OR=9,77 (1,76; 54,20)	Cochran Q=0,03 (df=1) p=0,874
			CBD20+SoC	67	5 (7,5) ^{AA}	11,72 (0,62; 220,74)	-	0,100	<i>fixed effects model</i> NNH=11 (7; 27)	I ² (inconsistency)=0,00 %
	GWPCARE 2 (Miller 2020)		PL+SoC	65	0	nd	nd	nd	nd	nd
			CBD10+SoC	67	0	nd	nd	nd	nd	nd

^{AA}W badaniu GWPCARE 2B analizowano AEs występujące z częstotliwością ≥10% w jednej z grup zgodnie z MeDra wg Soc (Preferred Term). W badaniu GWPCARE 2 analizowano AEs występujące z częstotliwością ≥10% w jednej z grup zgodnie z MeDra; ^AW badaniu GWPCARE 1B analizowano AEs występujące u co najmniej 30% pacjentów w jednej z grup; ^{AA}Odczytano na podstawie dostępnych danych; ^{AS}Spółdod 16 pacjentów, u których wystąpiło podwyższenie aktywności małointranazemaz XIX GGN zakresu referencyjnego u 12 pacjentów wzrost A s p 1 lub AWT był traktowany jako zdarzenie niepożądané

21. ZAŁĄCZNIK K – BADANIA RCT: WYNIKI STOSOWANIA CBD+SOC W POPULACJI PACJENTÓW Z LGS

Celem przedstawienia poszerzonego obrazu efektywności klinicznej ocenianej interwencji, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej kannabidiolu stosowanego jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (CBD+SoC) u pacjentów z LGS, a więc w populacji szerszej niż wnioskowana.

W niniejszym rozdziale zostały przedstawione dane pochodzące z badań GWPCARE3 oraz GWPCARE4. Okres leczenia zastosowany w analizowanych próbach klinicznych wynosił 14 tygodni.

21.1. Skuteczność kliniczna

W obu analizowanych badaniach GWPCARE3 oraz GWPCARE4 został osiągnięty pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując, iż stosowanie CBD10/CBD20+SoC ma klinicznie oraz statystycznie istotny wpływ na procentowe zmniejszenie liczby napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych w porównaniu z PL+SoC.

- W badaniu GWPCARE3 różnica w redukcji liczby napadów padaczkowych z upadkiem pomiędzy grupą otrzymującą CBD10+SoC a grupą PL+SoC wynosiła 19,2%. Natomiast pomiędzy grupą otrzymującą CBD20+SoC a grupą placebo różnica wynosiła 21,6%. Uzyskane wyniki były znamienne statystycznie na korzyść CBD.
- Zarówno w badaniu GWPCARE3, jak i GWPCARE4 leczenie przy zastosowaniu CBD przyczyniło się do istotnej statystycznie procentowej redukcji liczby napadów ogółem względem wartości wyjściowych.
- Leczenie CBD wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem liczby dni bez napadów drgawkowych dla wszystkich porównań z placebo.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść kannabidiolu tj. CBD10+SoC oraz CBD20+SoC w porównaniu do PL+CLB, w ocenie następujących punktów końcowych:

- $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem dla porównania CBD10/CBD20+SoC vs PL+SoC;
- $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem dla porównania CBD20+SoC vs PL+SoC;
- $\geq 25\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem dla porównania CBD10+SoC vs PL+SoC;
- Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna dla porównania CBD10/CBD20+SoC vs PL+SoC.

Jedynie w przypadku $\geq 75\%$ zmniejszenia częstości napadów padaczkowych z upadkiem dla porównania CBD20+SoC vs PL+SoC nie uzyskano istotności statystycznej pomiędzy grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 69.

Tabela 69. Skuteczność kliniczna CBD10/CBD20+SoC vs PL+SoC w LGS (GWPCARES, GWPCARE4)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Procentowa redukcja względem wartości wyjściowych	Procentowa różnica (95% CI), p ^a
Procentowa redukcja napadów padaczkowych z uwzględnieniem wartości wyjściowych	GWPCARES (Devinsky 2018)	14 tygodni	CBD10+SoC	73	86,90 (40,6; 190,0) ^{***}	50,00 (20,5; 113,2) ^{***}	37,2 (5,6; 63,8) ^{*&}	19,2 (7,7; 31,2) [‡] p=0,002
			PL+SoC	76	80,25 (47,8; 148,0) ^{***}	72,66 (35,3; 125,0) ^{***}	17,2 (0,9; 37,1) ^{*&}	
	GWPCARE4 (Thiele 2018)	14 tygodni	CBD20+SoC	76	85,53 (38,3; 161,5) ^{***}	44,86 (14,4; 117,4) ^{***}	41,9 (1,3; 72,4) ^{*&}	21,6 (6,7; 34,9) [‡] p=0,005
			PL+SoC	76	80,25 (47,8; 148,0) ^{***}	72,66 (35,3; 125,0) ^{***}	17,2 (0,9; 37,1) ^{*&}	
	GWPCARE4 (Thiele 2018)	14 tygodni	CBD20+SoC	86	71,4 (27,0; 156,0) [*]	31,4 (14,4; 92,0) [*]	43,9 (1,9; 69,9) [*]	17,21 (4,09; 30,32) [‡] p=0,0135
			PL+SoC	85	74,7 (47,3; 144,0) [*]	56,3 (29,7; 129,3) [*]	21,8 (1,7; 45,7) [*]	
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych	GWPCARES (Devinsky 2018)	14 tygodni	CBD10+SoC	73	165,00 (81,3; 359,0) ^{***}	76,08 (38,5; 188,4) ^{***}	36,4 (10,8; 64,5) ^{*&}	19,5 (7,5; 30,4) p=0,002
			PL+SoC	76	180,63 (90,4; 431,3) ^{***}	138,1 (65,2; 403,4) ^{***}	18,5 (0,5; 39,0) ^{*&}	
	GWPCARE4 (Thiele 2018)	14 tygodni	CBD20+SoC	76	174,29 (82,7; 392,4) ^{***}	90,33 (28,7; 234,0) ^{***}	38,4 (0,7; 64,6) ^{*&}	18,8 (4,4; 31,8) [‡] p=0,009
			PL+SoC	76	180,63 (90,4; 431,3) ^{***}	138,1 (65,2; 403,4) ^{***}	18,5 (0,5; 39,0) ^{*&}	
	GWPCARE4 (Thiele 2018)	14 tygodni	CBD20+SoC	86	144,6 ^{**} (72,0; 385,7) [‡]	83,6 ^{**} (27,4; 255,4) [‡]	41,2 (13,0; 62,9)	21,1 (9,4; 33,3) [‡] p=0,0005
			PL+SoC	85	176,7 ^{**} (68,6; 359,5) [‡]	128,7 (59,3; 337,4) [‡]	13,7 (7,3; 45,0)	
Średnia liczba dni bez napadów padaczkowych z uwzględnieniem wartości wyjściowych	GWPCARES (Gunning 2021)	-	CBD10+SoC	73	-	5,6	-	p=0,0030
			PL+SoC	76	-	2,3	-	
	GWPCARE4 (Gunning 2021)	-	CBD20+SoC	76	-	6,9	-	p<0,0001
			PL+SoC	76	-	2,3	-	
	GWPCARE4 (Gunning 2021)	-	CBD20+SoC	86	-	6,1	-	p=0,0075
			PL+SoC	85	-	3,4	-	

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) [#]	NNT (95% CI) [#]	Wartość p [#]	Wynik metaanalizy [#]	Ocena heterogeniczności [#]	
≥50% zmniejszenie częstotliwości napadów padaczkowych z upadkiem	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		CB/D10+SoC	73	26 (36)	3,27 (1,47; 7,27)	5 (3; 14)	0,004	nd	nd	
			PL+SoC	76	11 (14)						
	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CB/D20+SoC	76	30 (39)	3,85 (1,75; 8,47)	4 (3; 10)	<0,001	OR= 3,05 (1,84; 5,04) fixed effects model NNT=5 (4; 8)	Cochran Q= 0,60 (df=1) p=0,440 I ² =2 (inconsistency)= 0,00%	
			PL+SoC	76	11 (14)						
	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		CB/D10+SoC	86	38 (44)	2,57 (1,33; 4,97)	5 (3; 16)	0,005			
			PL+SoC	85	20 (24)						
≥75% zmniejszenie częstotliwości napadów padaczkowych z upadkiem	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		CB/D10+SoC	73	8# (11)	4,55 (0,93; 22,22)	-	0,061	nd	nd	
			PL+SoC	76	2# (3)						
	GWPCARE4 (Thiele 2018)	14 tygodni	CB/D20+SoC	76	19# (25)	12,33 (2,76; 55,13)	5 (4; 9)	0,001	OR= 5,19 (1,18; 22,82) random effects model NNT=7 (5; 11)	Cochran Q= 2,87 (df=1) p=0,090 I ² =2 (inconsistency)= 65,21%	
			PL+SoC	76	2# (3)						
	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CB/D20+SoC	86	17# (20)	2,75 (1,07; 7,01)	9 (5; 98)	0,035			
			PL+SoC	85	7# (8)						
≥25% zmniejszenie częstotliwości napadów padaczkowych z upadkiem	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CB/D20+SoC	86	55# (64)	2,30 (1,24; 4,26)	5 (3; 19)	0,008	nd	nd	
			PL+SoC	85	37# (44)						
Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmianą stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Subject/Carer/Global Impression of Change in Overall Impression)	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		CB/D10+SoC	73	48 (66)	2,44 (1,26; 4,75)	5 (3; 18)	0,008	nd	nd	
			PL+SoC	75	33 (44)						
	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CB/D20+SoC	75	43 (57)	1,71 (0,90; 3,26)	-	0,103	OR= 2,17 (1,39; 3,39) fixed effects model NNT=6 (4; 12)	Cochran Q= 100 (df=1) p=0,318 I ² =2 (inconsistency)= 0,00%	
			PL+SoC	75	33 (44)						
	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CB/D20+SoC	84	49 (58)	2,70 (1,45; 5,05)	5 (3; 11)	0,002			
			PL+SoC	85	29 (34)						

#Mediana (IOR); #Przedstawione przez autorów publikacji; #Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA [54]; #Obliczono na podstawie dostępnych danych; #Oszacowana różnica median; #Dane odrębnie IOR zaczerpnięte z dokumentu EMA [54]; **Mediana; #Dane zaczerpnięte z publikacji Gunning 2021 [55].

21.2. Bezpieczeństwo

Kannabidiol w dawce 10 mg/kg/dzień jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów. W przypadku porównania CBD10+SoC z PL+SoC wykazano, iż dla wszystkich poza jednym (senność) punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa nie wykazano znamienych statystycznie różnic w ramach badania GWPCARE3.

Dla porównania CBD20+SoC vs PL+SoC wykazano, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść PL+SoC wystąpiły w przypadku następujących punktów: zdarzenia niepożądane ogółem, AEs prowadzące do przerwania leczenia oraz zwiększenie poziomu aminotransferaz prowadzące do przerwania leczenia; poszczególne zdarzenia niepożądane: biegunka, zmęczenie, zmniejszenie apetytu oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz $>3\times$ GGN; ciężkie zdarzenia niepożądane; poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: biegunka oraz zmniejszenie apetytu; utrata pacjentów z badania ogółem oraz utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Dla pozostałych, analizowanych punktów końcowych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy CBD20+SoC i PL+SoC.

Autorzy badania GWPCARE3 podkreślili, iż większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych została określona jako AEs o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (89%). Nie odnotowano wystąpienia zgonu.

W badaniu GWPCARE4 spośród odnotowanych zdarzeń niepożądanych, u 58 pacjentów (78%/N=74) z grupy CBD20+SoC oraz u 57 pacjentów (97%/N=59) z grupy PL+SoC były one o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Jeden pacjent z grupy poddanej leczeniu CBD20+SoC zmarł z powodu ostrej niewydolności oddechowej, ale zdarzenie to zostało określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 70.

Tabela 70. Bezpieczeństwo CBD 10/CBD20+SoC vs PL+SoC w LGS (GWPCARE3, GWPCARE4)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) ^{1,2}	NNT/MNH (95% CI) ^{3,4}	Wartość p ^{5,6}	Wynik meta-analizy ⁷	Ocena heterogeniczności ⁸
AEs ogółem	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		CBD10+SoC	67	56 (84)	1,94 (0,86; 4,41)	-	0,112	nd	nd
			PL+SoC	76	55 (72)					
	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CBD20+SoC	82	77 (94)	5,88 (2,09; 16,55)	5 (4; 10)	<0,001	OR=3,65 (1,99; 6,71)	Cochran Q=1,39(df=1) p=0,239
			PL+SoC	76	55 (72)					
	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CBD20+SoC	86	74 (86)	2,72 (1,26; 5,84)	7 (4; 25)	0,010	fixed effects model NNH=6 (4; 10)	I ² 2(in consistency)=27,93 %
			PL+SoC	85	59 (69)					
AEs o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CBD20+SoC	86	58 (67,4) ^{1,2}	1,02 (0,54; 1,93)	-	0,957	nd	nd
			PL+SoC	85	57 (67,1) ^{1,2}					
	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		CBD10+SoC	67	13 (19,4) ^{1,2}	2,37 (0,89; 6,36)	-	0,086	nd	nd
			PL+SoC	76	7 (9,2) ^{1,2}					
	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CBD20+SoC	82	13 (15,9) ^{1,2}	1,86 (0,70; 4,94)	-	0,215	OR=3,29 (1,61; 6,74)	Cochran Q=2,50(df=1) p=0,114
			PL+SoC	76	7 (9,2) ^{1,2}					
GWPCARE4 (Thiele 2018)		CBD20+SoC	86	20 (23)	6,14 (2,00; 18,84)	6,14 (2,00; 18,84)	0,002	fixed effects model NNH=8 (6; 18)	I ² 2(in consistency)=60,03 %	
		PL+SoC	85	4 (5)						
AEs związane z zastosowaniem lekiem	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CBD20+SoC	86	53 (62)	3,10 (1,66; 5,79)	4 (3; 8)	<0,001	nd	nd
			PL+SoC	85	29 (34)					
AEs prowadzące do przerwania leczenia	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		CBD10+SoC	67	1 (1,5) ^{1,2}	1,14 (0,07; 18,53)	-	0,928	nd	nd
			PL+SoC	76	1 (1,3) ^{1,2}					
			CBD20+SoC	82	6 (7,3) ^{1,2}				0,103	

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) ^{AA}	NNT/NNH (95% CI) ^{AA}	Wartość p ^{AA}	Wynik meta-analizy ^A	Ocena heterogeniczności ^{AA}
	GWPCARE4 (Thiele 2018)		PL+SoC	76	1 (1,3) ^{AA}	5,92 (0,70; 50,37)			OR=9,57 (2,19; 41,73)	Cochran Q=0,31(df=1) p=0,580 I ² (inconsistency)=0,00%
			CB.D20+SoC	86	12 (14)				fixed effects model	
			PL+SoC	85	1 (1)	13,62 (1,73; 107,28)	0,013	0,013	NNH=11 (7; 22)	
Zwiększenie poziomu aminotransferaz prowadzące do przerwania leczenia	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		CB.D10+SoC	67	1 (1,5) ^{AA}	3,18 (0,14; 74,59)		0,472	nd	nd
			PL+SoC	76	0					
			CB.D20+SoC	82	4 (4,9) ^{AA}	9,15 (0,46; 181,84)		0,147	OR=11,50 (1,44; 91,80)	Cochran Q=0,04(df=1) p=0,844 I ² (inconsistency)=0,00%
AEs prowadzące do redukcji dawki	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CB.D20+SoC	86	6 (7)	6,30 (0,74; 53,50)			nd	nd
			PL+SoC	85	1 (1)					
			CB.D10+SoC	67	0	13,89 (0,76; 252,59)		0,075	NNH=17 (11; 50)	
Zgony	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		PL+SoC	76	0	nd		nd	nd	nd
			CB.D20+SoC	82	0					
			PL+SoC	76	0					
Biegunka	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CB.D20+SoC	86	1 (1,2) ^{AA}	3,02 (0,12; 75,74)			nd	nd
			PL+SoC	85	0					
			CB.D10+SoC	67	7 (10)			0,501	0,597	nd
Poszczególne AEs ^A										

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**	NNT/NNH (95% CI)**	Wartość p**	Wynik meta-analizy**	Ocena heterogeniczności**	
Wymioty	GW/PCARE3 (Devinsky 2018)	PL+SoC	PL+SoC	76	6 (8)	1,36 (0,43; 4,27)	-	-	OR=2,28 (1,14; 4,59) fixed effects model	Cochran Q=0,11(df=1) p=0,735	
			CB.D.20+SoC	82	12 (15)	2,00 (0,71; 5,63)	-	0,189	OR=2,28 (1,14; 4,59) fixed effects model NNH=12 (7; 63)	Cochran Q=0,11(df=1) p=0,735	
	GW/PCARE4 (Thiele 2018)	PL+SoC	PL+SoC	86	16 (19)	2,55 (0,99; 6,55)	-	0,052	OR=2,55 (1,04; 6,55) fixed effects model NNH=12 (7; 63)	I ² (inconsistency)=0,00%	
			CB.D.20+SoC	85	7 (8)	0,47 (0,14; 1,61)	-	0,231	OR=0,47 (0,14; 1,61) fixed effects model NNH=20 (11; 186)	I ² (inconsistency)=0,00%	
	Zmęczenie	GW/PCARE3 (Devinsky 2018)	PL+SoC	PL+SoC	67	4 (6)	1,03 (0,40; 2,70)	-	-	OR=0,77 (0,40; 1,47) fixed effects model	Cochran Q=0,69(df=1) p=0,407
				CB.D.20+SoC	82	10 (12)	0,59 (0,24; 1,45)	-	0,253	OR=0,77 (0,40; 1,47) fixed effects model	Cochran Q=0,69(df=1) p=0,407
GW/PCARE4 (Thiele 2018)		PL+SoC	PL+SoC	86	9 (10)	2,98 (0,56; 15,92)	-	-	OR=2,98 (1,04; 10,28) fixed effects model	Cochran Q=0,14(df=1) p=0,704	
			CB.D.20+SoC	85	14 (16)	4,00 (0,82; 19,47)	-	0,086	OR=2,98 (1,04; 10,28) fixed effects model NNH=20 (11; 186)	Cochran Q=0,14(df=1) p=0,704	
Gość ośka	GW/PCARE3 (Devinsky 2018)	PL+SoC	PL+SoC	67	6 (9)	0,52 (0,19; 1,49)	-	-	OR=0,52 (0,19; 1,49) fixed effects model	I ² (inconsistency)=0,00%	
			CB.D.20+SoC	76	12 (16)	0,224 (0,08; 0,61)	-	0,224	OR=0,52 (0,19; 1,49) fixed effects model	I ² (inconsistency)=0,00%	

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) ^{AA}	NNT/NNH (95% CI) ^{AA}	Wartość p ^{AA}	Wynik meta-analizy ^A	Ocena heterogeniczności ^{AA}
	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CB.D20+SoC	82	10 (12)	0,74 (0,30; 1,83)	-	0,515	OR=1,06 (0,55; 2,06) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=1,32(df=1) p=0,250
			PL+SoC	76	12 (16)					
			CB.D20+SoC	86	11 (13)	1,63 (0,60; 4,44)	-	0,335	I ² (inconsistency)=24,51 %	
			PL+SoC	85	7 (8)					
Infekcje górnych dróg oddychawczych	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		CB.D10+SoC	67	11 (16)	1,16 (0,47; 2,88)	-	0,748	nd	nd
			PL+SoC	76	11 (14)					
			CB.D20+SoC	82	11 (13)	0,92 (0,37; 2,25)	-	0,848	OR=0,69 (0,32; 1,49) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=1,28(df=1) p=0,258
			PL+SoC	76	11 (14)					
Zmniejszenie apetytu	GWPCARE4 (Thiele 2018)		CB.D20+SoC	86	2 (2,3)	0,31 (0,06; 1,60)	-	0,163	I ² (inconsistency)=21,78 %	
			PL+SoC	85	6 (7,1)					
			CB.D10+SoC	67	11 (16)	2,29 (0,80; 6,58)	-	0,123	nd	n
			PL+SoC	76	6 (8)					
Zmniejszenie apetytu	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		CB.D20+SoC	82	21 (26)	4,02 (1,52; 10,60)	6 (4; 17)	0,005	OR=4,59 (2,02; 10,39) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,20(df=1) p=0,653
			PL+SoC	76	6 (8)					
			CB.D20+SoC	86	11 (13)	6,09 (1,31; 28,35)	10 (6; 42)	0,021	NNH=8 (5; 14)	I ² (inconsistency)=0,00%
			PL+SoC	85	2 (2)					
Senność	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		CB.D10+SoC	67	14 (21)	4,75 (1,48; 15,27)	7 (4; 22)	0,009	nd	nd
			PL+SoC	76	4 (5)					
			CB.D20+SoC	82	25 (30)			<0,001		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) ^{AA}	NNT/NNH (95% CI) ^{AA}	Wartość p ^{AA}	Wynik meta-analizy ^A	Ocena heterogeniczna ^{BB}
	GWPCARE4 (Thiele 2018)		PL+SoC	76	4 (5)	7,89 (2,60; 23,98)	4 (3; 8)		OR=3,57 (0,79; 16,11)	Cochran Q=4,31(df=1) p=0,038
			CB D20+SoC	86	13 (15)				random effects model	I ² (inconsistency)=76,78%
			PL+SoC	85	8 (9)	1,71 (0,67; 4,38)	-	0,260		
			CB D10+SoC	67	3 (4)	0,67 (0,15; 2,90)	-	0,588	nd	
Zapalenie nosogardzieli	GWPCARE3 [§] (Devinsky 2018)		PL+SoC	76	5 (7)					
			CB D20+SoC	82	9 (11)	1,75 (0,56; 5,48)	-	0,336	OR=0,95 (0,43; 2,12)	Cochran Q=2,34(df=1) p=0,126
			PL+SoC	76	5 (7)				fixed effects model	I ² (inconsistency)=57,33%
			CB D20+SoC	86	4 (4,7)					
Zatkany nos	GWPCARE4 (Thiele 2018)		PL+SoC	85	4 (4,7)					
			CB D20+SoC	86	7 (8,1)	3,68 (0,74; 18,24)	-	0,111	nd	
			PL+SoC	85	2 (2,4)					
			CB D10+SoC	67	7 (10)	2,84 (0,70; 11,45)	-	0,143	nd	
Stan pałaczkowy	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		PL+SoC	76	3 (4)					
			CB D20+SoC	82	4 (5)	1,25 (0,27; 5,77)	-	0,777	nd	
			PL+SoC	76	3 (4)					
			CB D10+SoC	67	3 (4,5) ^{AA}	7,75 (0,42; 141,67)	-	0,167	nd	
Zwiększenie aktywności aminotransferaz >3x GGN	GWPCARE3 (Devinsky 2018)		PL+SoC	76	0					
			CB D20+SoC	82	11 (13,4) ^{AA}	25,61 (1,41; 466,54)	8 (5; 17)	0,029	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,997	I ² (inconsistency)=0,00%
			PL+SoC	76	0					
			CB D20+SoC	86	20 (23,3) ^{AA}			0,002		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) ^{***}	NNT/NNH (95% CI) ^{***}	Wartość p ^{***}	Wynik meta-analizy ^A	Ocena heterogeniczności ^{***}
	GWPCARE4 (Thiele 2018)		PL+SoC	85	1 (1,2) ^{***}	25,45 (3,33; 194,61)	5 (4; 8)	0,038	OR=25,51 (4,81; 135,36) fixed effects model NNH=6 (5; 9)	nd
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem										
Biegunka			CB D20+SoC	86	11 (13)	4,01 (1,08; 14,92)	11 (6; 115)	0,038	nd	nd
			PL+SoC	85	3 (4)					
Senność			CB D20+SoC	86	8 (9)	1,14 (0,40; 3,30)	-	0,805	nd	nd
			PL+SoC	85	7 (8)					
Gośćciska	GWPCARE4 (Thiele 2018)	14 tyg	CB D20+SoC	86	1 (1)	0,99 (0,06; 16,06)	-	0,993	nd	nd
			PL+SoC	85	1 (1)					
Zmniejszenie apetytu			CB D20+SoC	86	8 (9)	8,62 (1,05; 70,47)	13 (7; 81)	0,045	nd	nd
			PL+SoC	85	1 (1)					
Wymioty			CB D20+SoC	86	6 (7)	1,52 (0,41; 5,59)	-	0,529	nd	nd
			PL+SoC	85	4 (5)					
Poszczególne ciężkie TEAEs										
Stan padaczkowy	GWPCARE4 (Thiele 2018)	14 tyg	CB D20+SoC	86	1 (1,2) ^{***}	0,99 (0,06; 16,06)	-	0,993	nd	nd
			PL+SoC	85	1 (1,2) ^{***}					
Ultra padaczków z badania										
Ogółem	GWPCARE3 (Devinsky 2018)	14 tyg	CB D10+SoC	73	2 (2,7) ^{***}	1,04 (0,14; 7,60)	-	0,967	nd	nd
			PL+SoC	76	2 (2,6) ^{***}					

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) ^{AA}	NNT/NNH (95% CI) ^{AA}	Wartość p ^{AA}	Wynik meta-analizy ^{AA}	Ocena heterogeniczności ^{AA}
Z powodu AEs	GWPCARE4 (Thiele 2018)	CB D20+SoC	PL+SoC	76	9 (11,8) ^{AA}	4,97 (1,04; 23,83)	11 (6; 137)	0,045	OR=8,64 (2,55; 29,32) fixed effects	Cochran Q=0,85(df=1) p=0,357
			CB D20+SoC	86	14 (16,3) ^{AA}	16,33 (2,10; 127,27)	7 (5; 15)	0,008	model NNH=9 (6; 16)	I ² (h consistency)=0,00%
	GWPCARE3 (Devinsky 2018)	CB D10+SoC	PL+SoC	76	1 (1,3) ^{AA}	1,04 (0,06; 16,97)	-	0,977	nd	nd
			CB D20+SoC	76	4 (5,3) ^{AA}	4,17 (0,45; 38,18)	-	0,207	OR=6,35 (1,40; 28,79) fixed effects	Cochran Q=0,22(df=1) p=0,639
	GWPCARE4 (Thiele 2018)	CB D20+SoC	PL+SoC	86	8 (9,3) ^{AA}	8,62 (1,05; 70,47)	13 (7; 81)	0,045	model NNH=17 (10; 56)	I ² (h consistency)=0,00%
			PL+SoC	85	1 (1,2) ^{AA}					

^{AA}W badaniu GWPCARE4 analizowano AEs zgodnie z MeDra wg SoC (Preferred Term). ^{AA}Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^{SW} badania GWPCARE3 u pacjentów wyjątkowo było lag odnie za palenie nosogardzieli.

22. ZAŁĄCZNIK L – WYNIKI ANALIZ POST-HOC

22.1. Wyniki analizy post-hoc *Madan Cohen 2021*

Celem analizy post-hoc *Madan Cohen 2021* [57] było oszacowanie czasu wystąpienia efektu leczenia oraz zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z DS stosujących CBD+SoC na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych GWPCARE1B oraz GWPCARE2 włączonych do analizy głównej.

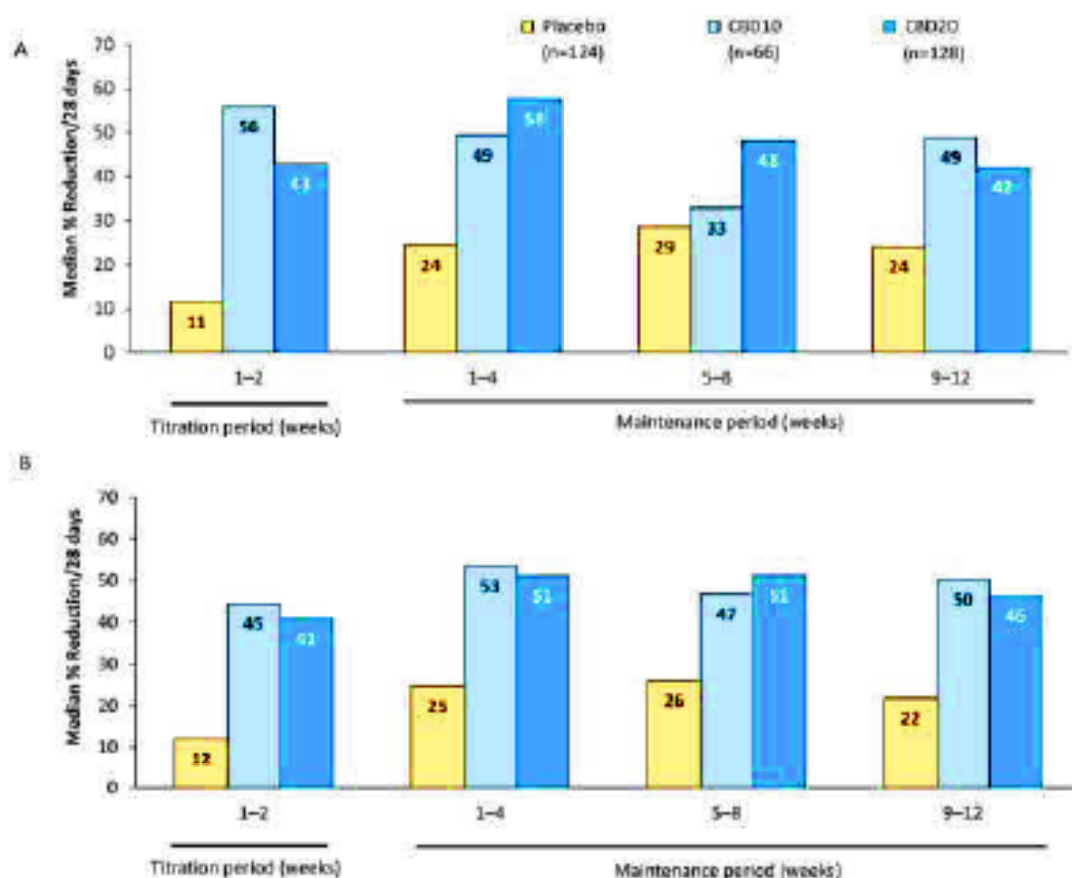
Celem analizy post-hoc *Madan Cohen 2021* [57] była ocena czasu wystąpienia efektu leczenia oraz zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z DS stosujących CBD+SoC, na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych GWPCARE1B oraz GWPCARE2 włączonych do analizy głównej.

22.1.1. Skuteczność kliniczna

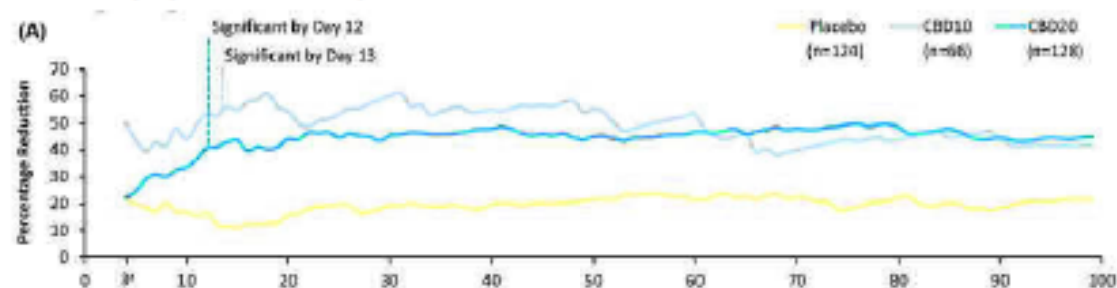
Analiza post-hoc *Madan Cohen 2021* wskazała na skuteczność kannabidiolu:

- Większe zmniejszenie częstości napadów drgawkowych oraz napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych dla grupy CBD+SoC vs PL+SoC po raz pierwszy odnotowano podczas okresu miareczkowania. Zwiększenie efektów leczenia wystąpiło w ciągu pierwszych 4 tygodni okresu *maintenance* oraz utrzymywało się w pozostałych 4-tygodniowych odstępach. (Wykres 14)
- Analiza procentowego zmniejszenia częstości napadów drgawkowych według dni skumulowanych wykazała, iż znaczną różnicę pomiędzy CBD+SoC a grupą PL+SoC odnotowano w 7. dniu. Znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupą CBD10+SoC a grupą PL+SoC zaobserwowano w 13. dniu ($p=0,03$). Znamienne statystycznie różnice utrzymywały się przez cały okres trwania leczenia. (Wykres 15)
- W ocenie zmniejszenia częstości napadów drgawkowych $\geq 50\%$ oraz $\geq 75\%$ według dni skumulowanych zaobserwowano znaczącą różnicę pomiędzy grupą PL+SoC a grupami otrzymującymi CBD niezależnie od dawki już w drugim tygodniu leczenia (Wykres 16, Wykres 17).

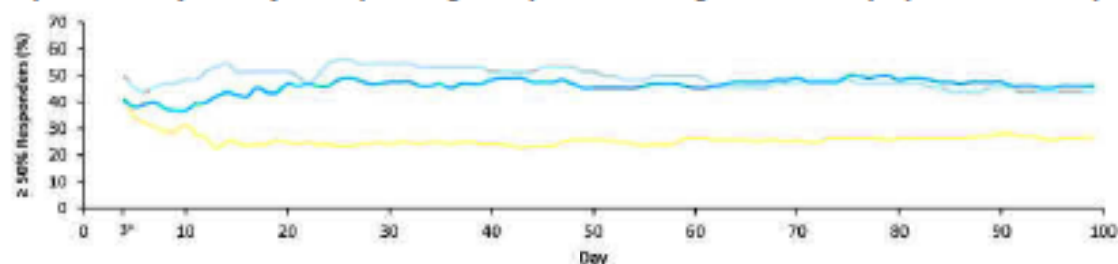
Wykres 14. Miesięczne zmniejszenie częstości A) napadów drgawkowych oraz B) napadów padaczkowych ogółem podczas okresu miareczkowania oraz na podstawie wizyt prowadzonych w 4-tygodniowych oknach podczas fazy maintenance (Modan Cohen 2021)



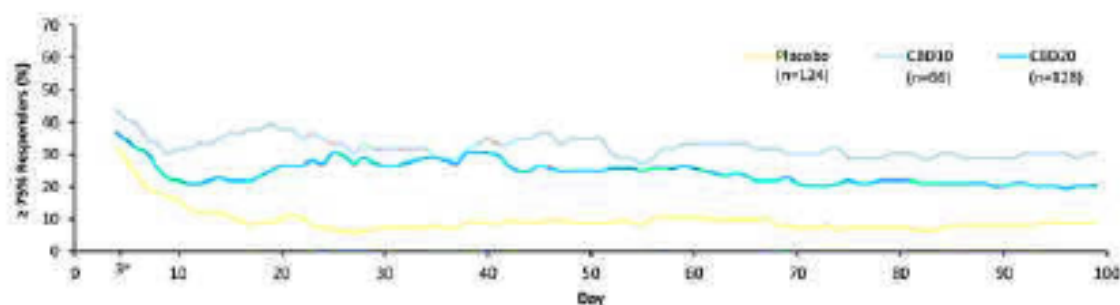
Wykres 15. Procentowe zmniejszenie napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych według dni skumulowanych (Modan Cohen 2021)



Wykres 16. Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o $\geq 50\%$ według dni skumulowanych (Modan Cohen 2021)



Wykres 17. Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o $\geq 75\%$ według dni skumulowanych (Modan Cohen 2021)



22.1.2. Bezpieczeństwo

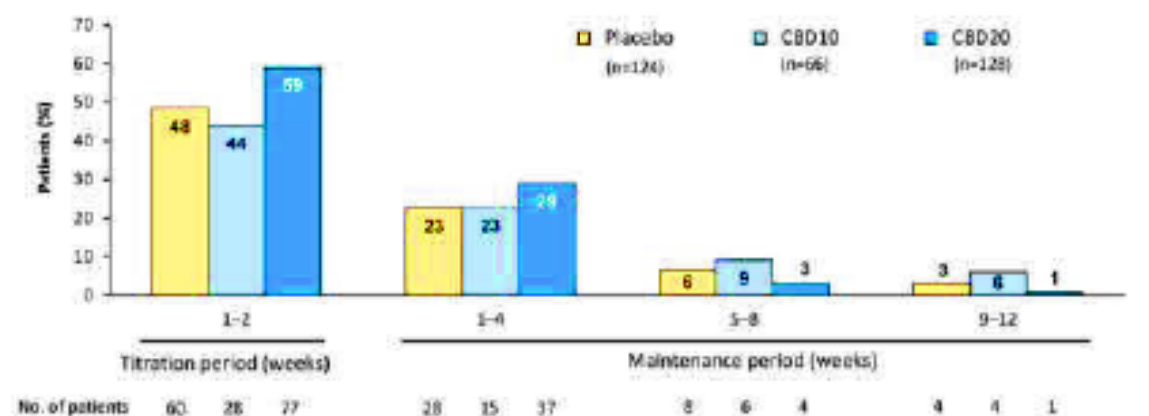
U większości pacjentów początek wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego odnotowano na wczesnym etapie leczenia:

- U 51,9% pacjentów (n=165/N=318) pierwsze zdarzenie niepożądane wystąpiło podczas okresu miareczkowania. (Wykres 18)
- Podczas pierwszych 4 tygodni fazy *maintenance* pierwsze zdarzenie niepożądane wystąpiło u 25,2% pacjentów (n=80/N=318). (Wykres 18)
- Wśród pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi, początek pierwszego zdarzenia podczas okresu miareczkowania wystąpił u 59,6% pacjentów (n=165/N=277). (Wykres 18)
- U 3 pacjentów z grupy CBD10+SoCoraz u dwóch pacjentów z grupy placebo pierwsze zdarzenie niepożądane wystąpiło po 14-tygodniowym okresie leczenia. (Wykres 18)
- Analiza czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wykazała, iż w przypadku trzech najczęstszych zdarzeń niepożądanych tj. zdarzenia niepożądane związane z sennością (sennaść, zmęczenie, letarg, sedacja), zmniejszenie apetytu oraz biegunka, większość pacjentów zgłosiła pierwsze ich wystąpienie w ciągu 20 dni od rozpoczęcia leczenia CBD lub placebo. (Wykres 19)

Zdarzenia niepożądane ustąpiły do końca badania u 164 pacjentów (59,2%):

- Odsetki pacjentów, u których zdarzenia niepożądane ogółem ustąpiły w ciągu 4 tygodni wynosiły odpowiednio 47,1% w grupie PL+SoC oraz 42,9% w grupie CBD10+SoC. (Tabela 71)
- Po 4 tygodniach zdarzenia niepożądane ogółem ustąpiły odpowiednio u 17,6% w grupie PL+SoC oraz 16,1% w grupie CBD10+SoC. (Tabela 71)
- Spośród 3 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, najwyższy odsetek pacjentów, u których zdarzenie niepożądane ustąpiło w ciągu 4 tygodni, raportowano w przypadku biegunki (100% w grupie CBD+SoC i PL+SoC). Ponadto w przypadku biegunki odnotowano znaczącą różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w czasie do ustąpienia (w grupie otrzymującej CBD20+SoC wystąpił najdłuższy czas do ustąpienia).

Wykres 18. Zdarzenia niepożądane według czasu ich wystąpienia* (Madan Cohen 2021)



*Jeśli u pacjenta wystąpiło więcej niż jedno AE, tylko pierwsze liczono jako wystąpienie tego AE. Odsetki pacjentów zostały oparte na podstawie liczby pacjentów uwzględnionych w analizie safety set, i uwzględniają pacjentów, którzy mieli wizytę lub rozmowę telefoniczną w czasie tego okresu

Wykres 19. Czas do pierwszego wystąpienia A) zdarzeń niepożądanych związanych z sennością, B) zmniejszenia apetytu oraz C) biegunki (Madan Cohen 2021)

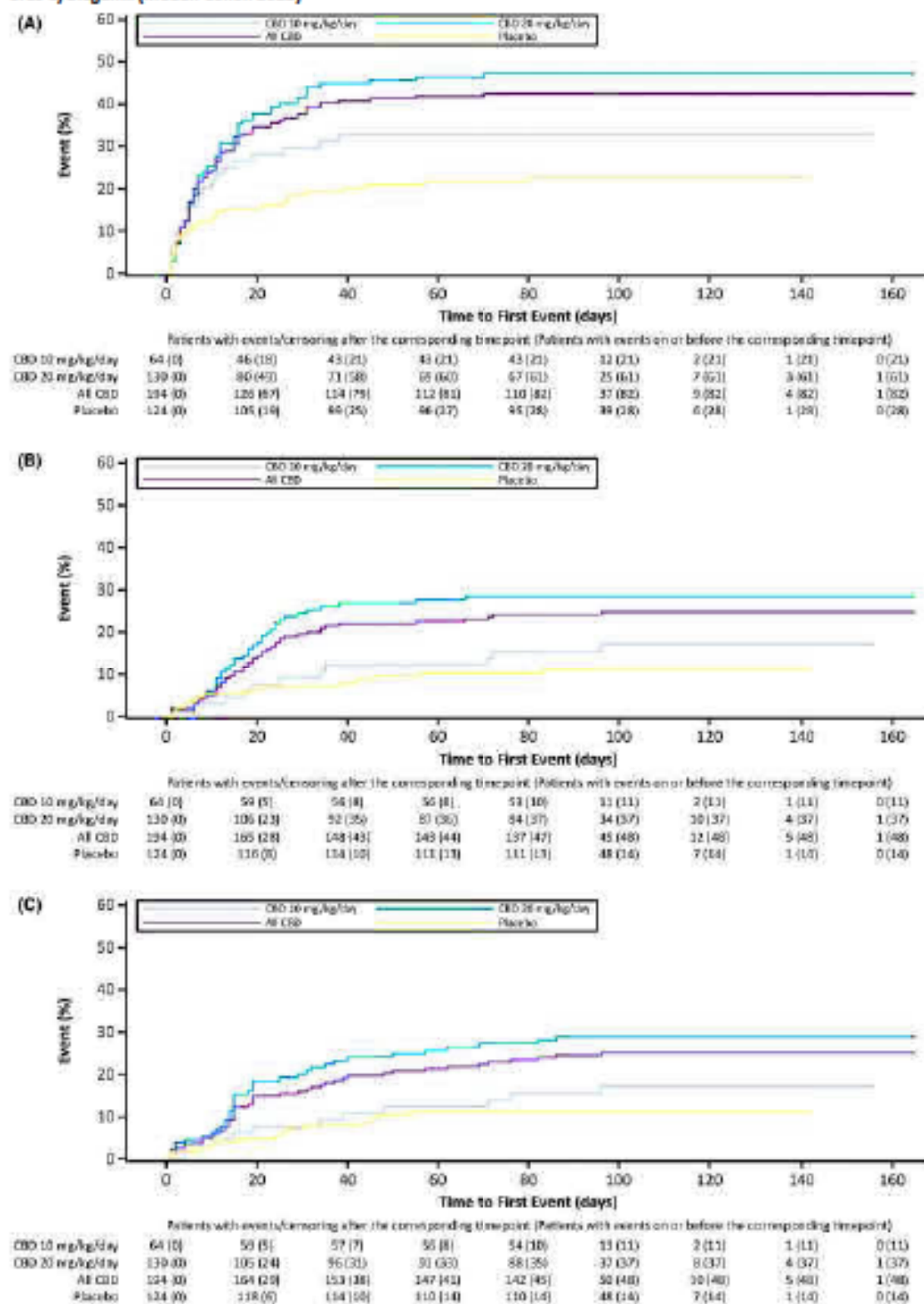


Tabela 71. Czas do ustąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz najczęstszych zdarzeń niepożądanych [Madan Cohen 2021]

Punkt końcowy, n/N (%)		CBD10+SoC N=64	CBD20+SoC N=130	PL+SoC N=124
AEs ogółem	Częstość występowania	56 (87,5)	119 (91,5)	102 (82,3)
	Ustąpienie w ciągu 4 tygodni	24/56 (42,9)	39/119 (32,8)	48/102 (47,1)
	Ustąpienie po 4 tygodniach	9/56 (16,1)	26/119 (21,8)	18/102 (17,6)
	W trakcie	23/56 (41,1)	54/119 (45,4)	36/102 (35,3)
Senność	Częstość występowania	16 (25,0)	38 (29,2)	15 (12,1)
	Ustąpienie w ciągu 4 tygodni	10/16 (62,5)	23/38 (60,5)	9/15 (60,0)
	Ustąpienie po 4 tygodniach	3/16 (18,8)	8/38 (21,1)	3/15 (20,0)
	W trakcie	3/16 (18,8)	7/38 (18,4)	3/15 (20,0)
Zmniejszenie apetytu	Częstość występowania	11 (17,2)	37 (28,5)	14 (11,3)
	Ustąpienie w ciągu 4 tygodni	5/11 (45,5)	22/37 (59,3)	7/14 (50,0)
	Ustąpienie po 4 tygodniach	4/11 (36,4)	8/37 (21,6)	4/14 (28,6)
	W trakcie	2/11 (18,2)	7/37 (18,9)	3/14 (21,4)
Biegunka	Częstość występowania	11 (17,2)	37 (28,5)	14 (11,3)
	Ustąpienie w ciągu 4 tygodni	11/11 (100)	24/37 (64,9)	14/14 (100)
	Ustąpienie po 4 tygodniach	0	7/37 (18,9)	0
	W trakcie	0	6/37 (16,2)	0

*W przypadku pacjentów z wieloma AEs wybierano najdłuższy czas do ustąpienia zdarzenia.

22.2. Wyniki analizy post-hoc *Privitera 2021*

Celem analizy post-hoc *Privitera 2021* [58] była ocena czasu wystąpienia efektu leczenia oraz zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z LGS stosujących CBD+SoC, na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych *GWPCARE3* oraz *GWPCARE4* włączonych do analizy głównej.

22.2.1. Skuteczność kliniczna

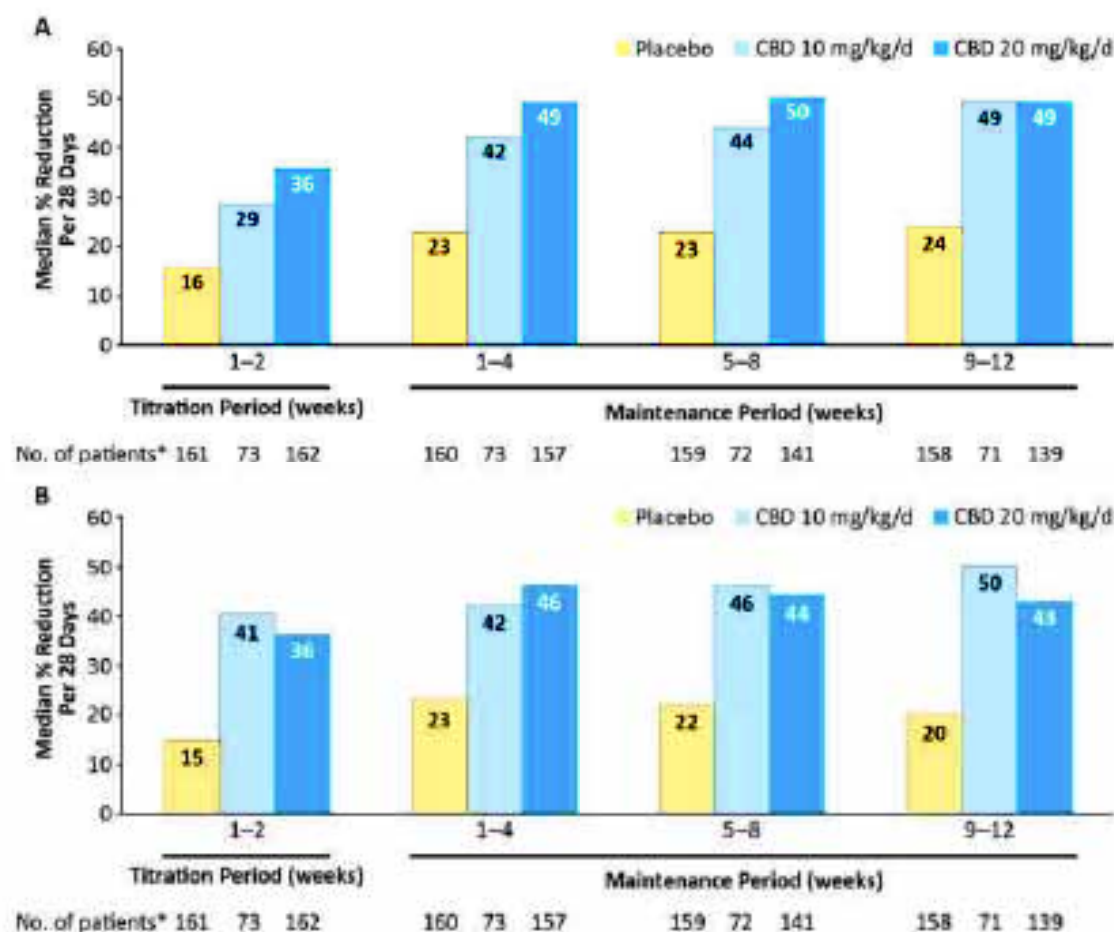
Analiza post-hoc *Privitera 2021* wskazała na skuteczność kannabidiolu:

- Większe zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem oraz napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych dla grupy otrzymującej CBD+SoC w porównaniu z PL+SoC po raz pierwszy odnotowano podczas okresu miareczkowania. (Wykres 20)
- Analiza procentowego zmniejszenia częstości napadów padaczkowych z upadkiem według dni skumulowanych wykazała, iż znaczną różnicę pomiędzy grupą CBD+SoC a grupą PL+SoC odnotowano już w 6. dniu ($p=0,008$), podczas którego pacjenci otrzymywali kannabidiol w dawce 7,5 mg/kg/dzień.
- Analiza przeprowadzona w podgrupach pacjentów w zależności od stosowania klobazamu również wykazała, iż znaczną różnicę pomiędzy grupą CBD+SoC a grupą PL+SoC odnotowano już pierwszym tygodniu okresu miareczkowania. Większą redukcję napadów padaczkowych z upadkiem odnotowano

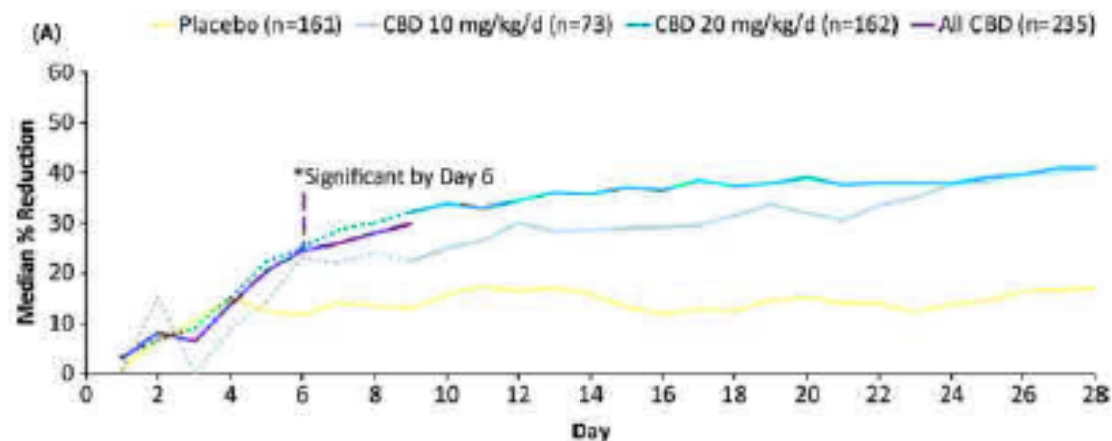
w przypadku podgrupy pacjentów stosujących jednocześnie klobazam (CBD+CLB) w porównaniu do podgrupy pacjentów nie stosujących klobazamu. (Wykres 22)

- W ocenie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 50\%$ wyraźną różnicę pomiędzy grupą PL+SoC a grupą CBD+SoC obserwowano już podczas pierwszego tygodnia leczenia (Wykres 23). Odsetki pacjentów stosujących CBD, u których odnotowano $\geq 50\%$ redukcję liczby napadów padaczkowych z upadkiem wzrastały podczas pierwszych 28 dni leczenia, a następnie utrzymywały się podczas fazy *maintenance*.

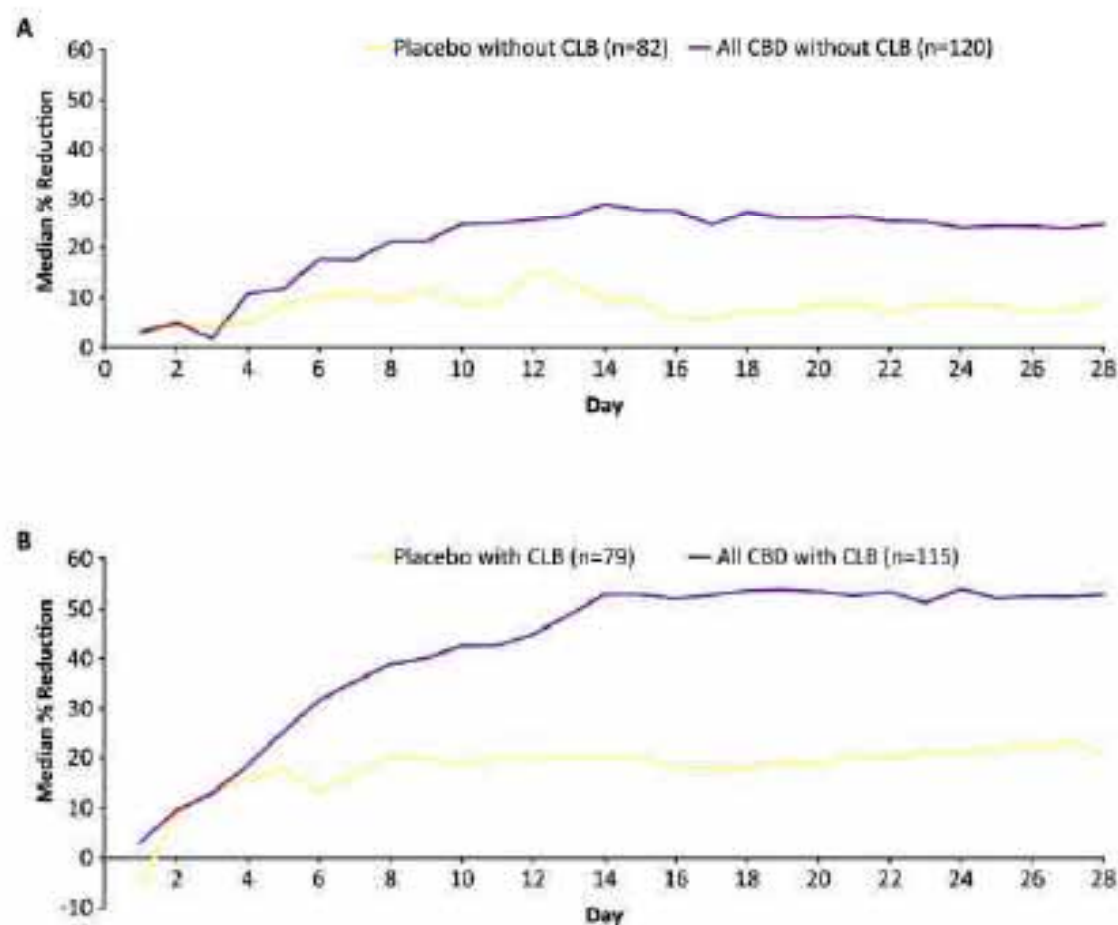
Wykres 20. Miesięczne zmniejszenie częstości A) napadów padaczkowych z upadkiem oraz B) napadów padaczkowych ogółem podczas okresu miareczkowania oraz na podstawie wizyt prowadzonych w 4-tygodniowych oknach podczas fazy *maintenance* (Privitera 2021)



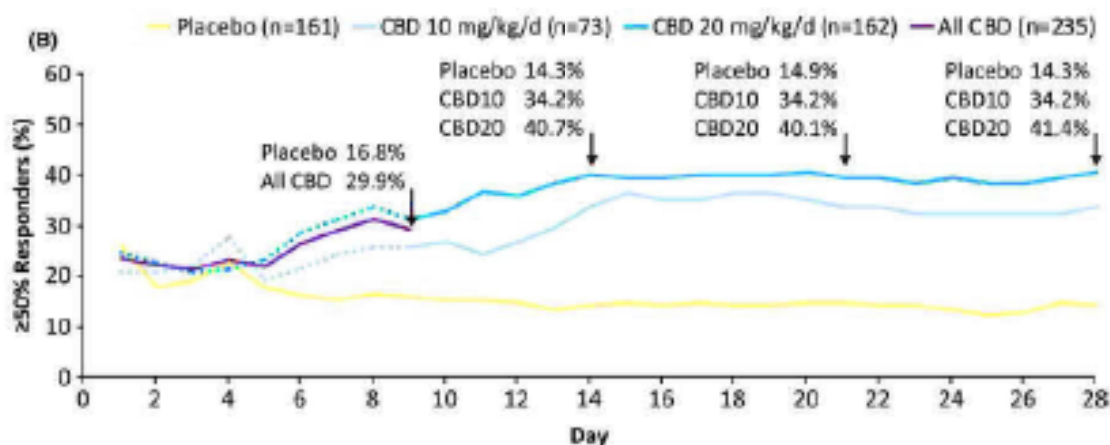
Wykres 21. Procentowe zmniejszenie napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych według dni skumulowanych (Privitera 2021)



Wykres 22. Procentowe zmniejszenie napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych według dni skumulowanych w A) podgrupie pacjentów bez klobazamu oraz B) w podgrupie pacjentów z klobazamem (Privitera 2021)



Wykres 23. Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 50\%$ według dni skumulowanych (Privitera 2021)



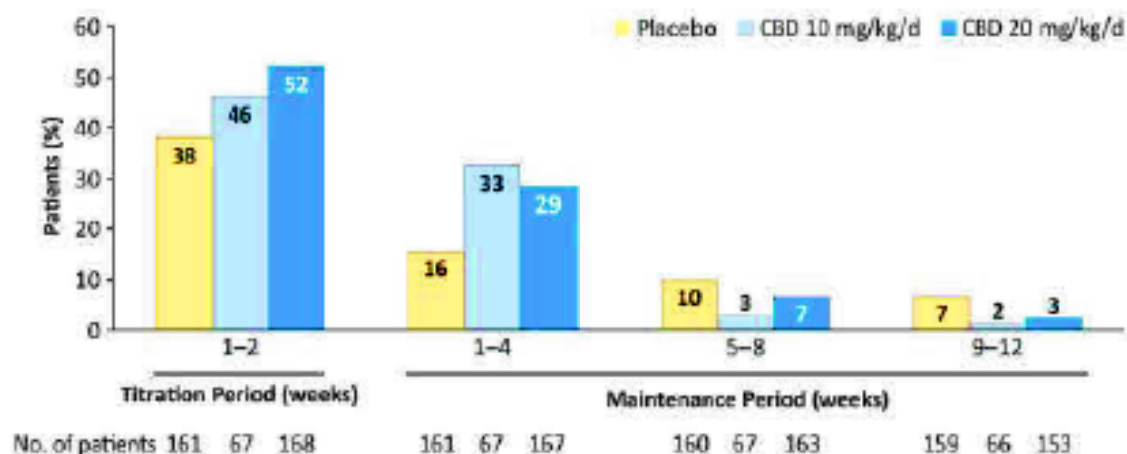
22.2.2. Bezpieczeństwo

Analiza wykazała, iż u większości pacjentów początek wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego odnotowano na początku leczenia:

- u 180 pacjentów (45,5%) pierwsze zdarzenie niepożądane wystąpiło podczas okresu miareczkowania, u 95 pacjentów (24,0%) – podczas pierwszych 4 tygodni fazy *maintenance*. (Wykres 24)
- Analiza czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia (uwzględniając najczęściej występujące AEs: senność lub sedacja, zmniejszenie apetytu oraz biegunka) wykazała wyraźną różnicę w przypadku wystąpienia senności lub sedacji pomiędzy grupą otrzymującą PL+SoC a grupą CBD+SoC w 2. dniu fazy miareczkowania, podczas której pacjenci otrzymywali kannabidiol w dawce 2,5 mg/kg/dzień.
- Pierwsze wystąpienia zmniejszenia apetytu odnotowano w ciągu 20 dni, a biegunki w ciągu 40 dni rozpoczęcia przyjmowania CBD+SoC lub PL+SoC. (Wykres 25)
- U ponad 60% pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, AEs ustąpiły do końca badań.
- W ciągu 4 tygodni ustąpienie senności, zmniejszonego apetytu oraz biegunki zareportowano, odpowiednio u 64, 27% i 86% pacjentów z grupy CBD10+SoC oraz u 67%, 88% i 85% pacjentów z grupy PL+SoC. (Tabela 72)
- Pierwszy pomiar transaminaz przeprowadzono 15. dnia leczenia (po zakończeniu okresu miareczkowania), a następnie 29., 57., i 99. dnia oraz podczas okresu obserwacji oceniającego bezpieczeństwo. Zwiększenie poziomu AspAT/AlAT $>3 \times$ GGN odnotowano u 3 pacjentów (4,5%) z grupy CBD10+SoC (2 pacjentów stosowano równocześnie walproinian) oraz 1 pacjenta (0,6%) z grupy PL+SoC. (Tabela 73)
- Spośród wszystkich pacjentów z podwyższonym poziomem ALT lub AST (> 3 -krotny wzrost powyżej górnej granicy) 26 pacjentów (74,3%) otrzymywało walproinian lub jego pochodne, natomiast 16 pacjentów (45,7%) przyjmowało klobazam. [58]
- U wszystkich pacjentów z grupy CBD10+SoC zwiększenie poziomu transaminaz wystąpiło w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia. Żaden pacjent nie spełniał laboratoryjnego kryterium reguły Hy's (ang. *Hy's law*) dla uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek. (Tabela 73)

- W ciągu 14 tygodni badania GWPCARE3 i badania GWPCARE4 podwyższony poziom AspAT/AlAT ustąpił u wszystkich pacjentów. (Tabela 73)

Wykres 24. Zdarzenia niepożądane według czasu ich wystąpienia* (Privitera 2021)



*Jeśli u pacjenta wystąpiło więcej niż jedno AE, tylko pierwsze liczono jako wystąpienie tego AE. Odsetki pacjentów zostały oparte na podstawie liczby pacjentów uwzględnionych w analizie safety set, i uwzględniają pacjentów, którzy mieli wizytę lub rozmowę telefoniczną w czasie tego okresu

Wykres 25. Czas do pierwszego wystąpienia A) senności lub sedacji B) zmniejszenia apetytu oraz C) biegunki (Privitera 2021)

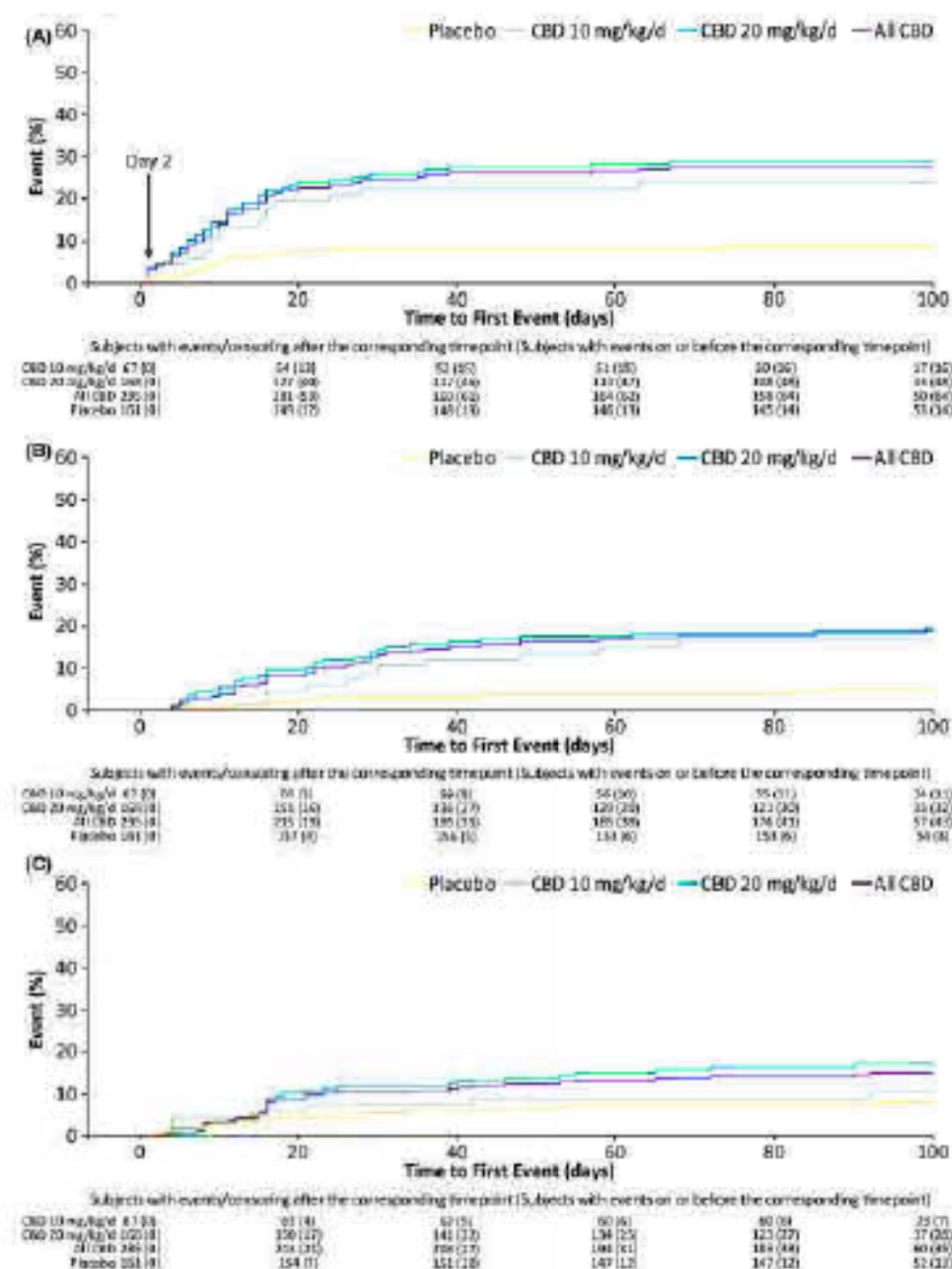


Tabela 72. Czas do ustąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz najczęstszych zdarzeń niepożądanych (Privitera 2021)

Punkt końcowy, n/N (%)		CBD10+SoC N=67	CBD20+SoC N=168	PL+SoC N=124
AEs ogółem*	Częstość występowania	36 (83,6)	151 (89,9)	114 (70,8)
	Ustąpienie w ciągu 4 tygodni	22/36 (39,3)	59/151 (39,1)	60/114 (52,6)

Punkt końcowy, n/N (%)		CBD10+SoC N=67	CBD20+SoC N=168	PL+SoC N=124
	Ustąpienie po 4 tygodniach, pod koniec badania	10/56 (17,9)	36/151 (23,8)	12/114 (10,5)
	W trakcie	24/56 (42,9)	56/151 (37,1)	42/114 (36,8)
Senność	Częstość występowania	14 (20,9)	38 (22,6)	12 (7,5)
	Ustąpienie po 4 tygodniach, pod koniec badania	9/14 (64,3)	14/38 (36,8)	8/12 (66,7)
	Ustąpienie po 4 tygodniach	1/14 (7,1)	17/38 (44,7)	3/12 (25,0)
	W trakcie	4/14 (28,6)	7/38 (18,4)	1/12 (8,3)
Zmniejszenie apetytu	Częstość występowania	11 (16,4)	32 (19,0)	8 (5,0)
	Ustąpienie w ciągu 4 tygodni	3/11 (27,3)	12/32 (37,5)	7/8 (87,5)
	Ustąpienie po 4 tygodniach, pod koniec badania	4/11 (36,4)	11/32 (34,4)	0
	W trakcie	4/11 (36,4)	9/32 (28,1)	1/8 (12,5)
Biegunka	Częstość występowania	7 (10,4)	28 (16,7)	13 (8,1)
	Ustąpienie w ciągu 4 tygodni	6/7 (85,7)	15/28 (53,6)	11/13 (84,6)
	Ustąpienie po 4 tygodniach, pod koniec badania	1/7 (14,3)	5/28 (17,9)	0
	W trakcie	0	8/28 (28,6)	2/13 (15,4)

*W przypadku pacjentów z wieloma AEs wybierano najdłuższy czas do ustąpienia zdarzenia.

Tabela 73. Czas wystąpienia oraz ustępowania zwiększonego poziomu ALAT/AspAT (Privitera 2021)

Punkt końcowy/Interwencja		CBD10+SoC N=67	CBD20+SoC N=168	PL+SoC N=161
ALAT/AspAT >3x GGN	Ogółem	3 (4,5)	31 (18,5)	1 (0,6)
	Stosując walproinian	2/3 (66,7)	24/31 (77,4)	0
	Nie stosując walproinianu	1/3 (33,3)	7/31 (22,6)	1/1 (100)
Czas wystąpienia, n/N (%)	W ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia	3/3 (100)	19/31 (61,3)	0
	> 30 dni	0	12/31 (38,7)	1/1 (100)
Ustępowanie, n/N (%)	Samoistne (podczas leczenia)	1/3 (33,3)	10/31 (32,3)	1/1 (100)
	Po przerwaniu leczenia	1/3 (33,3)	13/31 (41,9)	0
	Redukcja dawek CBD/AED	1/3 (33,3)	8/31 (25,8)	0

23. ZAŁĄCZNIK M – DŁUGOTERMINOWA EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA KANNABIDIOLU

23.1. Skuteczność: populacja DS ogółem (CBD+SoC)

Wyniki dla ogólnej populacji pacjentów z DS stosujących CBD+SoC, zaczerpnięto z materiałów opublikowanych Scheffer 2021 [60], w których przedstawiono wyniki dla najdłuższego aktualnie dostępnego okresu obserwacji (data odcięcia danych na dzień: 03.12.2019 r.)

Wyniki skuteczności klinicznej dla populacji pacjentów z DS przedstawiono dla 3-letniego okresu obserwacji tj. do 156 tyg. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74. Skuteczność kliniczna CBD+SoC w populacji pacjentów z DS; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARES) [60]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (12-tyg. okresy leczenia)	CBD+SoC	
			N	Mediana, % (Q1, Q3)
Procentowa miesięczna redukcja napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych	GWPCARES (Scheffer 2021)	1-12	287	43 (9; 77)
		13-24	259	49 (11; 77)
		25-36	235	47 (3; 81)
		37-48	214	54 (10; 83)
		49-60	174	53 (6; 82)
		61-72	139	60 (9; 84)
		73-84	125	56 (10; 86)
		85-96	117	68 (20; 91)
		97-108	110	64 (22; 91)
		109-120	104	66 (11; 93)
		121-132	97	63 (14; 88)
		133-144	81	74 (33; 97)
145-156	66	68 (24; 96)		
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (12-tyg. okresy leczenia)	CBD+SoC	
			N	Mediana, % (Q1, Q3)
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych	GWPCARES (Scheffer 2021)	1-12	288	49 (8; 52)
		13-24	259	56 (12; 85)
		25-36	235	56 (4; 85)
		37-48	214	63 (6; 88)
		49-60	174	66 (20; 87)
		61-72	139	67 (9; 91)
		73-84	125	67 (3; 92)
		85-96	117	70 (11; 93)
		97-108	110	71 (14; 93)
		109-120	104	69 (16; 94)
		121-132	97	78 (28; 90)
		133-144	81	84 (33; 97)
145-156	66	78 (3; 98)		

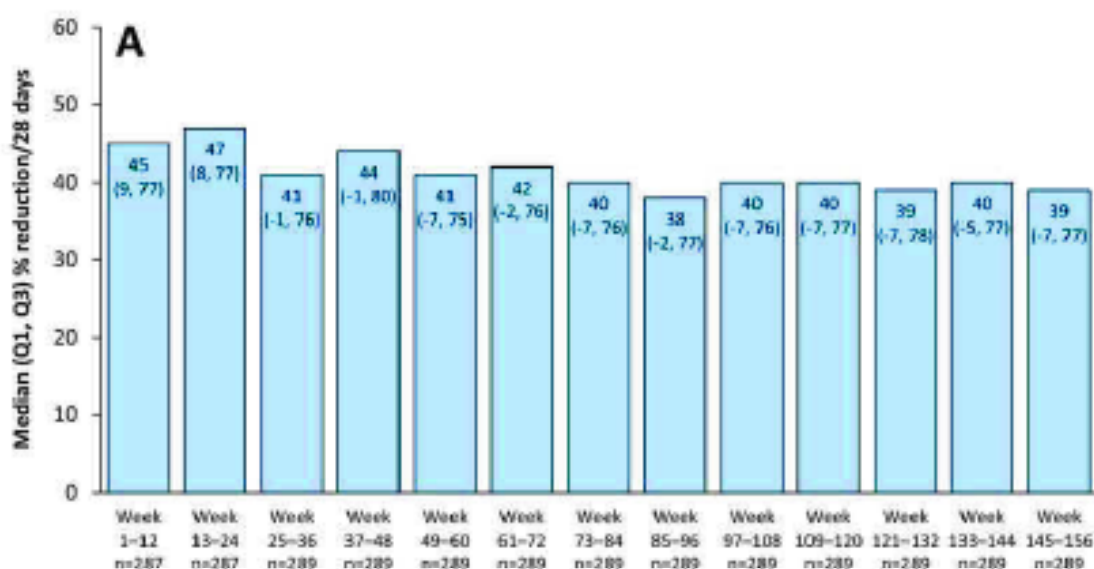
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (12-tyg. okresy leczenia)	N	Odsetki pacjentów, %			
				≥25%	≥50%	≥75%	100%
Redukcja liczby napadów drgawkowych o ≥25%, ≥50%, ≥75% oraz 100%	GWPCARE3 (Scheffer 2021)	1-12	287	65	46	27	5
		13-24	259	66	48	27	6
		25-36	235	63	48	29	4
		37-48	214	68	52	35	8
		49-60	174	69	54	32	8
		61-72	139	68	58	39	9
		73-84	125	68	55	39	13
		85-96	117	72	61	42	15
		97-108	110	72	59	41	11
		109-120	104	72	60	42	10
		121-132	97	70	60	44	9
		133-144	81	79	72	47	19
145-156	66	74	61	46	17		
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (12-tyg. okresy leczenia)	N	Odsetki pacjentów, %			
				≥25%	≥50%	≥75%	100%
Redukcja liczby napadów padaczkowych ogółem o ≥25%, ≥50%, ≥75% oraz ≥100%	GWPCARE3 (Scheffer 2021)	1-12	288	63	49	33	3
		13-24	259	66	54	33	4
		25-36	235	69	54	35	3
		37-48	214	70	59	40	6
		49-60	174	74	62	41	6
		61-72	139	72	63	45	7
		73-84	125	68	62	44	9
		85-96	117	72	62	47	8
		97-108	110	73	66	48	7
		109-120	104	73	67	40	6
		121-132	97	75	66	55	6
		133-144	81	78	70	61	14
145-156	66	74	71	52	11		
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Odsetki pacjentów, %			
				Pogorszenie	Brak zmiany	Poprawa	
Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu wg skali S/CGIC	GWPCARE3 (Scheffer 2021)	24 tydzień	232	5	11	84	
		38 tydzień	212	4	10	85	
		48 tydzień	195	2	12	86	
		76 tydzień	121	3	15	83	
		104 tydzień	106	4	13	83	
		132 tydzień	77	1	10	88	
		156 tydzień	48	4	10	85	

Podczas pierwszych 12 tygodni (1-12 tydzień) mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych wyniosła 45% (ze zmianą mediany napadów z 12 do 7 na miesiąc). Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości napadów drgawkowych utrzymywała się na stałym

poziomie podczas analizowanych 12-tygodniowych cykli obserwacji oraz mieściła się w przedziale od 45% do 74% do 156 tygodnia leczenia.

W przypadku zastosowania analizy LOCF uzyskano podobne wyniki; mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości napadów drgawkowych wynosiła od 38% do 47% poprzez 156 tygodni okresu leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

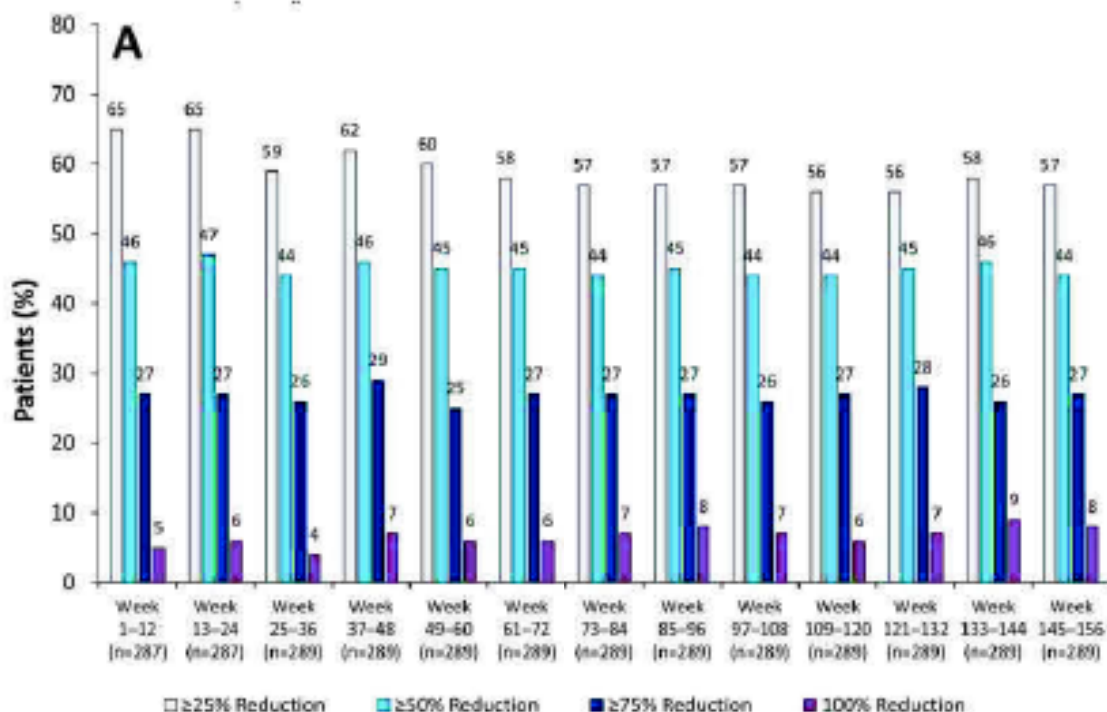
Wykres 26. Procentowa miesięczna redukcja napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych; analiza LOCF; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARES); CBD+SoC [60]



U 21/290 pacjentów (7%) stwierdzono brak napadów drgawkowych w ciągu ostatnich 12 tygodni obserwacji.

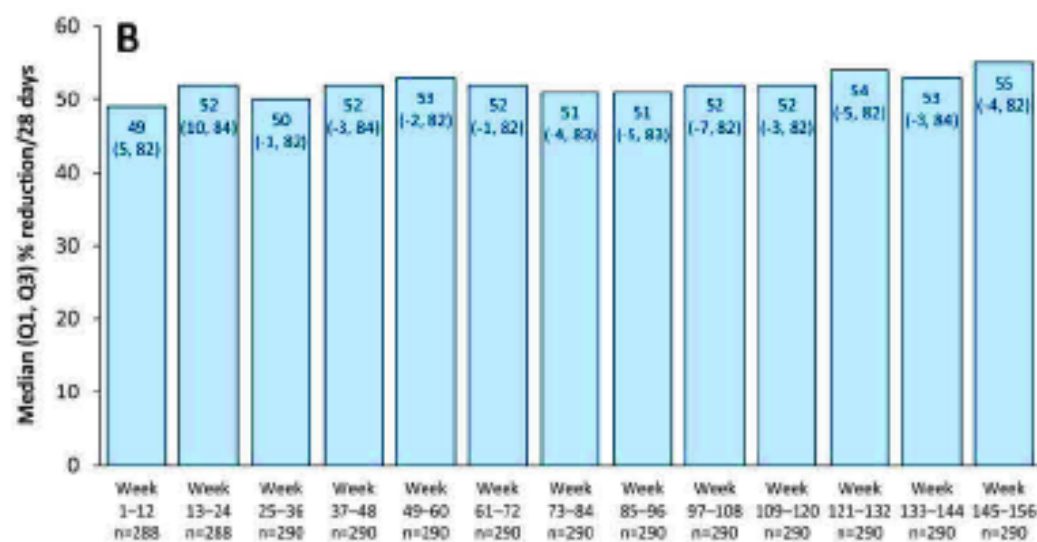
Odsetek pacjentów, u których w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia terapii nastąpiła redukcja napadów drgawkowych o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ wyniósł odpowiednio 65%, 46% oraz 27% oraz utrzymywał się na poziomie odpowiednio wynoszącym 63%-79%, 48%-61% oraz 27%-47% w pozostałych tygodniach obserwacji. Wskaźniki analizowanej odpowiedzi na leczenie były podobne w przypadku zastosowanej analizy LOCF; $\geq 44\%$ pacjentów uzyskało zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o $\geq 50\%$ w każdym 12-tyg. okresie obserwacji. Natomiast u prawie 1/3 pacjentów obserwowano redukcję napadów padaczkowych o $\geq 75\%$; powyższy poziom odpowiedzi utrzymywał się przez cały 3-letni okres obserwacji. Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 27. Redukcja liczby napadów drgawkowych o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oraz 100% ogółem; analiza LOCF; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARES); CBD+SoC [60]



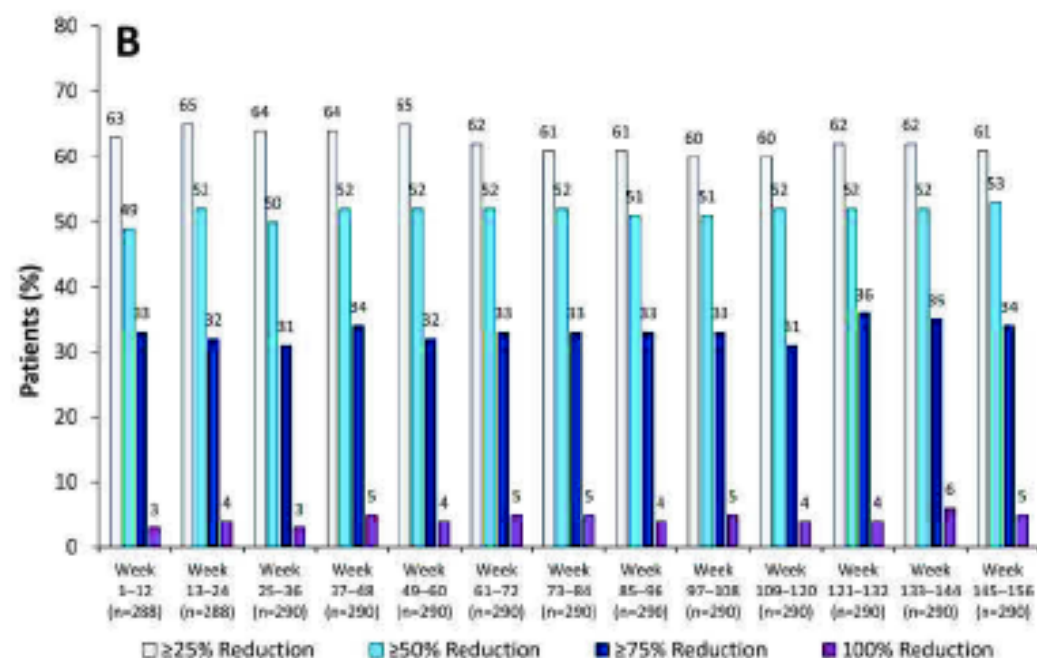
Mediana procentowej miesięcznej redukcji liczby wszystkich napadów (w tym również napadów nie drgawkowych) w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia leczenia w porównaniu do wartości początkowych wyniosła 49%, ze zmianą mediany wszystkich napadów z 36 do 13 napadów na miesiąc. W kolejnych tygodniach badania obserwowano zwiększenie się obserwowanej redukcji liczby napadów padaczkowych; mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości wszystkich napadów padaczkowych wahała się od 56% (13-24 tydzień) do 84% pod koniec analizowanego okresu obserwacji. Wyniki dla analizy LOCF były podobne (zwłaszcza podczas pierwszych tygodni okresu obserwacji). Mediana procentowej miesięcznej redukcji liczby wszystkich napadów padaczkowych wyniosła 49% dla 1-12 tyg. leczenia oraz utrzymywała się na podobnym poziomie (50%-55%) do 156 tyg. leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 28. Procentowa miesięczna redukcja wszystkich napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych; analiza LOCF; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARES); CBD+SoC [60]



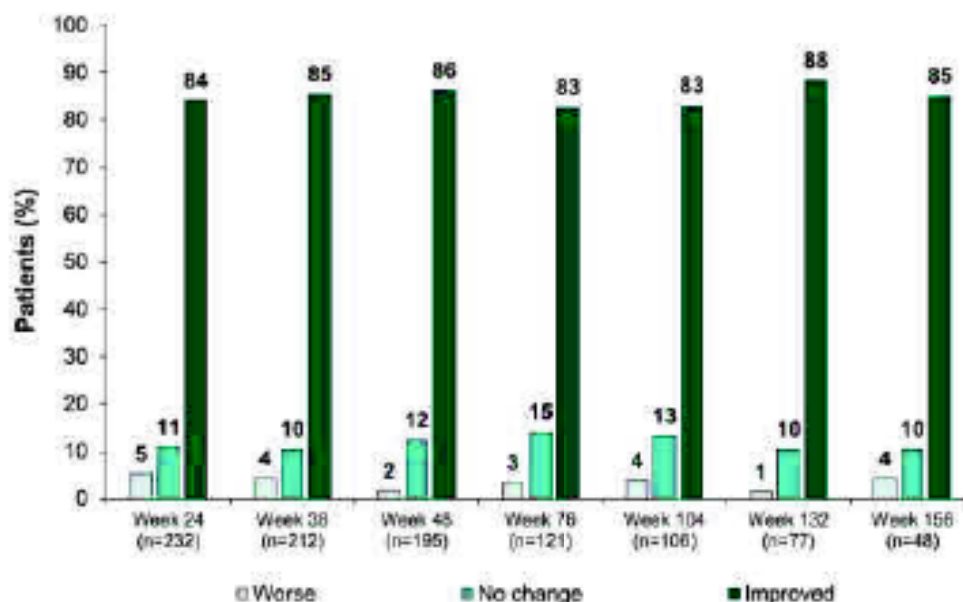
U 12/290 (4%) stwierdzono brak wszystkich napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 12 tygodni obserwacji. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja wszystkich napadów o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ wyniósł odpowiednio 63%, 49% oraz 33% w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia terapii oraz utrzymywał się na poziomie wynoszącym odpowiednio 66%-78%, 54%-71% oraz 33%-61% w pozostałych tygodniach obserwacji. Wskaźniki analizowanych odpowiedzi były podobne w przypadku zastosowania analizy LOCF; $\geq 49\%$ pacjentów uzyskało redukcję liczby wszystkich napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ w każdym 12-tyg. okresie obserwacji. Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 29. Redukcja liczby napadów padaczkowych ogółem o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oraz 100% ogółem; analiza LOCF; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARES); CBD+SoC [60]



Spośród n=232 pacjentów/opiekunów, którzy zgłosili wyniki w skali S/CGIC po 24 tygodniach leczenia, 84% oceniło, że ogólny stan pacjenta poprawił się po leczeniu CBD, odsetek ten był podobny przez kolejne tygodnie leczenia (83%-88%). Po 156 tygodniach leczenia 85% pacjentów/opiekunów, którzy wypełnili kwestionariusz S/CGIC (n=48) zaobserwował ogólną poprawę stanu pacjenta. Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 30. Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu wg skali S/CGIC; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARES); CBD+SoC [60]



23.2. Bezpieczeństwo: populacja DS ogółem (CBD≤20 + SoC)

W zakresie bezpieczeństwa w populacji pacjentów z DS stosujących terapię CBD + SoC (populacja szersza od wnioskowanej) uwzględniono następujące źródła danych:

- Publikacja Davinsky 2018 [59] uwzględnia wyniki z *interim analysis* obejmujące okres leczenia do 48 tygodni (data odcięcia danych cut-off: 3 listopada 2016 r.)
- Publikacja Scheffer 2021 [60] przedstawia dane obejmujące okres leczenia wynoszący do 3 lat (do 156 tyg.; data odcięcia danych cut-off: 3 grudnia 2019 r.)

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiają Tabela 75 oraz Tabela 76.

Tabela 75. Bezpieczeństwo CBD+SoC w dawkach modalnych CBD≤20 mg/kg/dobę; okres leczenia do 48 tygodni (GWPCARES; Devinsky 2018) [59]

Punkt końcowy, n (%)	Badanie (źródło)	Okres leczenia	n (%) [N=190]		
Zdarzenia niepożądane ogółem	GWPCARES (Devinsky 2018)	do 48 tyg.	173 (91,1)		
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ^A			17 (8,9)		
Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane			37 (30,0)		
Zgony			Brak danych		
Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów w jakiegokolwiek grupie					
Biegunka	GWPCARES (Devinsky 2018)	do 48 tyg.	60 (31,6)		
Gorączka			49 (25,8)		
Zmniejszony apetyt			46 (24,2)		
Senność			48 (25,3)		
Zapalenie nosogardzieli			23 (13,2)		
Drgawki			23 (13,2)		
Wymioty			24 (12,6)		
Infekcje górnych dróg oddechowych			23 (13,2)		
Stan padaczkowy (ang. Status epilepticus)			17 (8,9)		
Zmęczenie			20 (10,5)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u >1% pacjentów w jakiegokolwiek grupie					
Stan padaczkowy (epileptyczny)			GWPCARES (Devinsky 2018)	do 48 tyg.	17 (8,9)
Drgawki	8 (4,2)				
Gorączka	8 (4,2)				
Zapalenie płuc	4 (2,1)				
Podwyższony poziom AspAT	4 (2,1)				
Odwodnienie	3 (1,6)				
Grypa	3 (1,6)				
Uogólniony napad toniczno-kloniczny	3 (1,6)				
Biegunka	2 (1,1)				
Utrata pacjentów z badania (ang. withdrawn), n (%) ^{^^}					
Ogółem ^{^^}	GWPCARES (Devinsky 2018)	do 48 tyg.	Brak danych		
Z powodu AEs			Brak danych		

^AObejmuje pacjentów, którzy wymienili zdarzenie niepożądane jako jedną z przyczyn przerwania badania; ^{^^}Wycofania/przerwania z badania są odnotowywane według głównego powodu zgłaszanego przez każdego pacjenta i obejmują całkowity okres obserwacji (follow-up); *Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 76. Bezpieczeństwo CBD+SoC w dawkach modalnych CBD≤20 mg/kg/dobę; okres leczenia do 156 tygodni (GWPCARES; Scheffer 2021) [60]

Punkt końcowy, n (%)	Badanie (źródło)	Okres leczenia	n (%) [N=178]
Zdarzenia niepożądane ogółem	GWPCARES (Scheffer 2021)	do 156 tyg.	172 (97)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia/badania ^A			23 (14)
Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane			73 (41)
Zgony			Brak danych
Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów w jakiegokolwiek grupie			
Biegunka	GWPCARES (Scheffer 2021)	do 156 tyg.	64 (36)
Gorączka			61 (34)

Punkt końcowy, n (%)	Badanie (źródło)	Okres leczenia	n (%) [N=178]
Zmniejszony apetyt			33 (30)
Senność			49 (28)
Zapalenie nosogardzieli			38 (21)
Drgawki			43 (24)
Infekcje górnych dróg oddechowych			39 (22)
Wymioty			27 (15)
Stan padaczkowy (ang. Status epilepticus)			20 (11)
Kaszel			16 (9)
Zmęczenie			24 (14)
Podwyższony poziom Aspart			24 (14)
Grypa			17 (10)
Zapalenie zatok			13 (7)
Zapalenie płuc			19 (11)
Infekcja ucha			13 (7)
Podwyższony poziom AlAT			21 (12)
Nieprawidłowe zachowanie			17 (10)
Podwyższony poziom GGT			18 (10)
Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u >1% pacjentów w jakiegokolwiek grupie			
Stan padaczkowy (epileptyczny)			20 (11)
Drgawki			18 (10)
Zapalenie płuc			11 (6)
Gorączka			13 (7)
Podwyższony poziom Aspart			6 (3)
Podwyższony poziom AlAT			3 (2)
Grypa			3 (2)
Odwodnienie	GWPCARES (Schaffer 2021)	do 136 tyg.	4 (2)
Biegunka			4 (2)
Zgon SUDEP			4 (2)
Uogólniony napad toniczno-kloniczny			2 (1)
Podwyższony poziom GGT			3 (2)
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit			1 (1)
Zakażenie wirusem RSV			1 (1)
Zachyłstowe zapalenie płuc			2 (1)
Utrata pacjentów z badania (ang. withdrawn), n (%) ^{^^}			
Ogółem ^{^^}	GWPCARES (Schaffer 2021)	do 136 tyg.	Brak danych
Z powodu AEs			Brak danych

[^]Obejmuje pacjentów, którzy wymienili zdarzenie niepożądane jako jedną z przyczyn przerwania leczenia; ^{^^}Wycofania/przerwania z badania są odnotowywane według głównego powodu zgłaszanego przez każdego pacjenta i obejmują całkowity okres obserwacji (follow-up); *Obliczono na podstawie dostępnych danych; SUDEP (ang. sudden unexpected death in epileptic patients) zgon z powodu zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką; RSV - Syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus).

23.3. Skuteczność: populacja LGS ogółem

W zakresie skuteczności w populacji pacjentów z LGS stosujących terapię wspomagającą kannabidiolem (CBD + SoC) (populacja szersza od wnioskowanej) uwzględniono publikację Patel 2021 [62] przedstawiającą dane obejmujące okres leczenia wynoszący do 4 lat (data odcięcia danych cut-off: 03 grudnia 2019 r.) Dodatkowo,

w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano również inne materiały konferencyjne (abstrakty, postery) do analizowanego badania GWPCARE5, które zostały wyłączone z powodu braku dodatkowych danych (brak nowych danych i/lub wyniki dla krótszego okresu obserwacji).

Terapia wspomagająca kannabidiolem (CBD+SoC) u chorych na LGS jest terapią skuteczną w długim okresie obserwacji (Tabela 77):

- Podczas pierwszych 12 tygodni (1-12 tydzień) mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości napadów padaczkowych z upadkiem wyniosła 48%.
- Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości napadów z upadkiem utrzymywała się na stałym poziomie podczas analizowanych 12-tygodniowych cykli obserwacji oraz mieściła się w przedziale od 48% do 71% do 156 tygodnia leczenia.

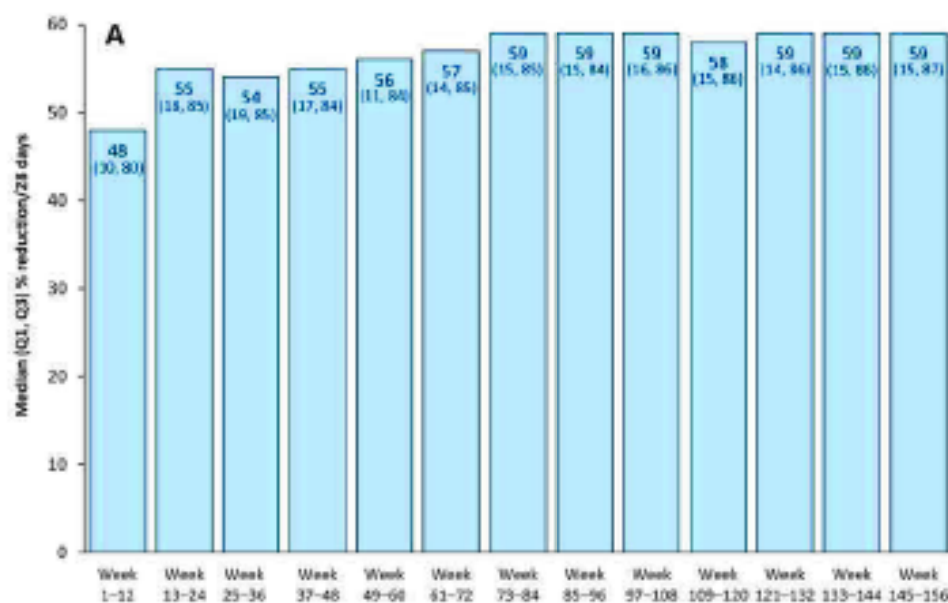
Tabela 77. Skuteczność kliniczna CBD+SoC w populacji pacjentów z LGS; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARE5) [62]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (12-tyg. okresy leczenia)	CBD+SoC	
			N	Mediana, % (Q1, Q3)
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych	GWPCARE5 (Patel 2021)	1-12	364	48 (10, 80)
		13-24	334	56 (20, 86)
		25-36	315	56 (23, 87)
		37-48	299	60 (23, 86)
		49-60	283	59 (22, 86)
		61-72	245	65 (29, 86)
		73-84	244	70 (27, 88)
		85-96	236	70 (29, 88)
		97-108	228	69 (28, 91)
		109-120	227	68 (33, 90)
		121-132	221	71 (35, 90)
		133-144	216	70 (32, 92)
145-156	202	71 (37, 91)		
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (12-tyg. okresy leczenia)	CBD+SoC	
			N	Mediana, % (Q1, Q3)
Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem względem wartości wyjściowych	GWPCARE5 (Patel 2021)	1-12	364	48 (12, 75)
		13-24	334	55 (25, 81)
		25-36	315	58 (24, 81)
		37-48	299	58 (23, 81)
		49-60	283	59 (27, 85)
		61-72	245	60 (27, 85)
		73-84	244	68 (31, 86)
		85-96	236	67 (32, 85)
		97-108	228	66 (34, 86)
		109-120	227	66 (32, 87)
		121-132	221	63 (26, 88)
		133-144	216	67 (34, 88)
145-156	202	65 (32, 88)		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (12-tyg. okresy leczenia)	N	Odsetki pacjentów, %			
				≥25%	≥50%	≥75%	100%
Redukcja liczby napadów padaczkowych z upadkiem o ≥25%, ≥50%, ≥75% oraz 100%	GWPCARE3 (Patel 2021)	1-12	364	69	49	29	3
		13-24	334	73	56	33	8
		25-36	315	74	56	36	8
		37-48	299	74	58	34	7
		49-60	283	74	60	35	9
		61-72	245	76	63	42	10
		73-84	244	77	68	43	9
		85-96	236	77	67	42	11
		97-108	228	77	66	46	8
		109-120	227	78	68	44	10
		121-132	221	77	66	43	11
		133-144	216	78	67	44	10
145-156	202	79	66	43	8		
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (12-tyg. okresy leczenia)	N	Odsetki pacjentów, %			
Redukcja liczby napadów padaczkowych ogółem o ≥25%, ≥50%, ≥75% oraz 100%	GWPCARE3 (Patel 2021)	1-12	364	66	48	25	1
		13-24	334	75	55	31	3
		25-36	315	75	57	32	3
		37-48	299	74	58	31	2
		49-60	283	76	60	34	4
		61-72	245	76	60	38	3
		73-84	244	80	64	41	4
		85-96	236	78	63	39	4
		97-108	228	79	65	41	4
		109-120	227	79	65	39	4
		121-132	221	75	61	40	6
		133-144	216	79	62	44	7
145-156	202	78	63	41	5		
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Odsetki pacjentów, %			
Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu wg skali S/CGIC	GWPCARE3 (Patel 2021)	24 tydzień	300	2	10	88	
		38 tydzień	293	3	10	87	
		48 tydzień	285	2	9	88	
		76 tydzień	238	3	8	88	
		104 tydzień	228	2	7	92	
		132 tydzień	217	3	7	89	
		156 tydzień	117	2	5	93	

W przypadku zastosowania analizy LOCF uzyskano zbliżone wyniki (zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia); mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości napadów padaczkowych z upadkiem wynosiła od 48% do 59% poprzez 156 tygodni okresu leczenia. (Wykres 31)

Wykres 31. Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych; analiza LOCF; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARES); CBD+SoC [62]

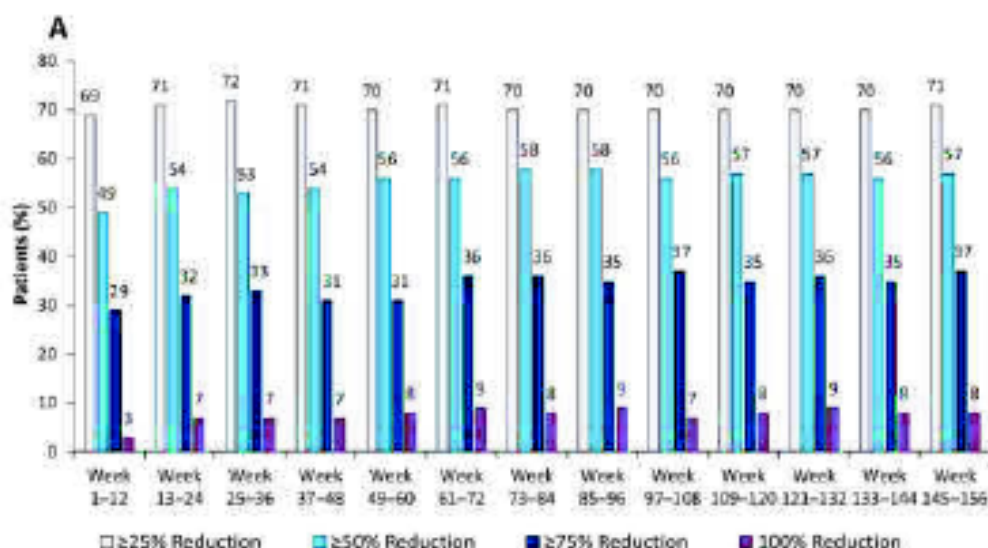


n=364; LOCF, last observation carried forward.

Odsetek pacjentów, u których w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia terapii nastąpiła redukcja napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ wyniósł odpowiednio 69%, 49% oraz 29% oraz utrzymywał się na podobnym poziomie odpowiednio wynoszącym 69%-79%, 49%-68% oraz 29%-46% w pozostałych tygodniach obserwacji.

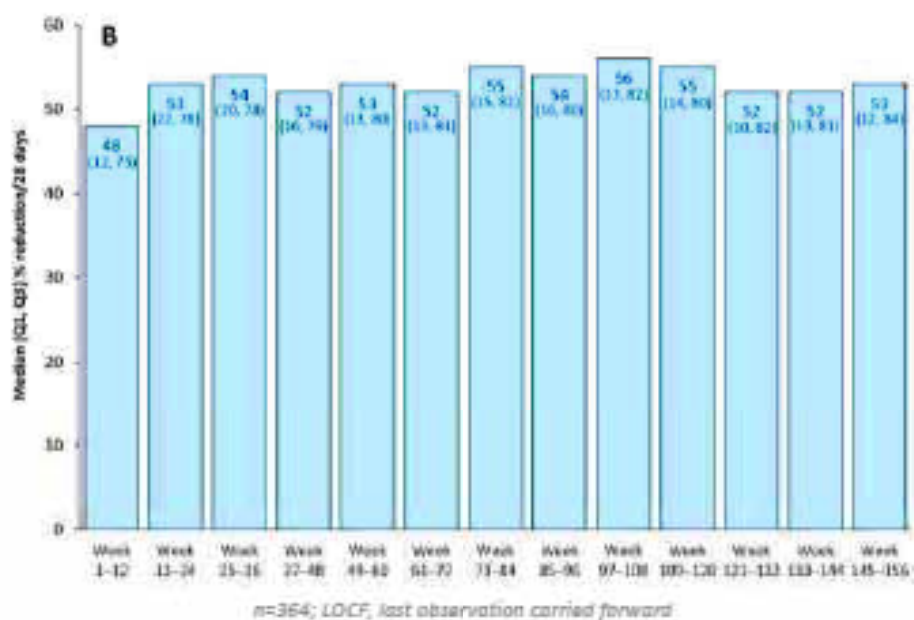
Wskaźniki analizowanych odpowiedzi na leczenie były podobne w przypadku zastosowania analizy LOCF; 49%-58% pacjentów uzyskało zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o $\geq 50\%$ w każdym 12-tyg. okresie obserwacji. Natomiast u ponad 1/3 pacjentów (29%-37%) obserwowano redukcję napadów padaczkowych o $\geq 75\%$; powyższy poziom odpowiedzi utrzymywał się przez cały 3-letni okres obserwacji. (Wykres 32)

Wykres 32. Redukcja liczby napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oraz 100% ogółem; analiza LOCF; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARES); CBD+SoC [62]



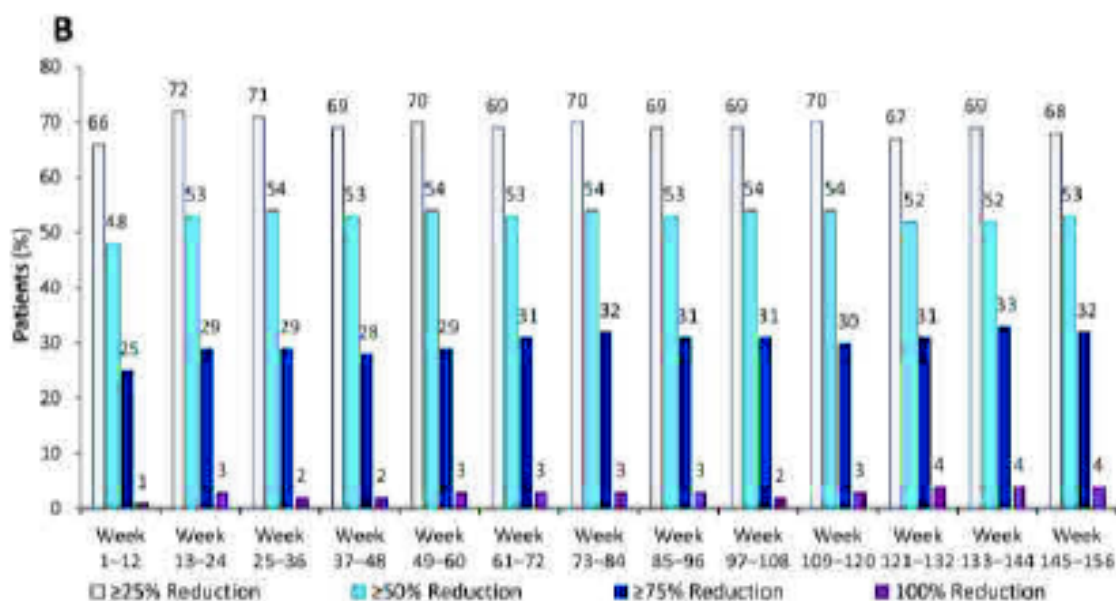
Mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości wszystkich napadów (w tym również napadów nie drgawkowych) w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia leczenia w porównaniu do wartości początkowych wyniosła 48%, ze zmianą mediany wszystkich napadów z 168 do 79 napadów na miesiąc. W kolejnych tygodniach badania obserwowano zwiększenie się obserwowanej redukcji napadów; mediana procentowej miesięcznej redukcji częstości wszystkich napadów padaczkowych wahała się od 55% (13-24 tygodnie) do 65%-67% pod koniec analizowanego okresu obserwacji. Wyniki dla analizy LOCF były podobne (zwłaszcza podczas pierwszych tygodni okresu obserwacji). Mediana procentowej miesięcznej redukcji liczby wszystkich napadów padaczkowych wyniosła 48% dla 1-12 tyg. leczenia oraz utrzymywała się na podobnym poziomie (48%-56%) do 156 tyg. leczenia. (Wykres 33)

Wykres 33. Procentowa miesięczna redukcja wszystkich napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych; analiza LOCF; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARES); CBD+SoC [62]



U 17 (5%) stwierdzono brak wszystkich napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 12 tygodni obserwacji. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja wszystkich napadów o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ wyniósł odpowiednio 66%, 48% oraz 25% w okresie obserwacji od 1 do 12 tygodnia terapii oraz utrzymywał się na poziomie wynoszącym odpowiednio 66%-80%, 48%-65% oraz 25%-44% w pozostałych tygodniach obserwacji. Wskaźniki analizowanych odpowiedzi były podobne w przypadku zastosowania analizy LOCF; od 48% do 54% pacjentów uzyskało redukcję liczby wszystkich napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ w każdym 12-tyg. okresie obserwacji. (Wykres 34)

Wykres 34. Redukcja liczby napadów padaczkowych ogółem o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oraz 100% ogółem; analiza LOCF; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARES); CBD+SoC [62]



Spośród $n=300$ pacjentów/opiekunów, którzy zgłosili wyniki w skali S/CGIC po 24 tygodniach leczenia, 88% oceniło, że ogólny stan pacjenta poprawił się po leczeniu CBD, odsetek ten był podobny przez kolejne tygodnie leczenia (87%-93%). Po 156 tygodniach leczenia 93% pacjentów/opiekunów, którzy wypełnili kwestionariusz S/CGIC ($n=117$) zaobserwował ogólną poprawę stanu pacjenta. (Wykres 35)

Wykres 35. Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu wg skali S/CGIC; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARES); CBD+SoC [62]



23.4. Bezpieczeństwo: populacja LGS ogółem

W zakresie bezpieczeństwa w populacji pacjentów z LGS stosujących terapię wspomagającą kannabidiolem (CBD + SoC) (populacja szersza od wnioskowanej) uwzględniono następujące źródła danych:

- 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.),
- Publikacja *Patel 2021* [62] przedstawiająca dane obejmujące okres leczenia wynoszący do 4 lat (data odcięcia danych cut-off: 03 grudnia 2019 r.)

Szczegółowe dane przedstawiają Tabela 78 oraz Tabela 79.

Tabela 78. Bezpieczeństwo CBD+SoC w dawkach modalnych CBD≤20 mg/kg/dobę; okres leczenia do 48 tygodni (GWPCARE3) [61]

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres leczenia	n (%) [N=192]
Zdarzenia niepożądane ogółem	GWPCARE3 (Thiele 2019)	do 48 tyg.	172 (89,6)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ^A			28 (14,6)
Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane			46 (24,0)
Zgony			Brak danych
Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów w jakiejkolwiek grupie			
Biegunka	GWPCARE3 (Thiele 2019)	do 48 tyg.	43 (22,4)
Senność			43 (22,4)
Drgawki			41 (21,4)
Gorączka			26 (13,5)
Zmniejszony apetyt			40 (20,8)
Wymioty			30 (15,6)
Infekcje górnych dróg oddechowych			25 (13,0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u >1% pacjentów w jakiejkolwiek grupie			
Stan padaczkowy (epileptyczny)	GWPCARE3 (Thiele 2019)	do 48 tyg.	11 (5,7)
Drgawki			9 (4,7)
Zapalenie płuc			3 (1,6)
Podwyższony poziom AspAT			4 (2,1)
Podwyższony poziom AlAT			3 (2,6)
Zachyłkowe zapalenie płuc			4 (2,1)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych			4 (2,1)
Utrata pacjentów z badania (ang. withdrawn), n (%) ^{AA}			
Ogółem ^{AA}	GWPCARE3 (Thiele 2019)	do 48 tyg.	Brak danych
Z powodu AEs			Brak danych

^AObejmuje pacjentów, którzy wymienili zdarzenie niepożądane jako jedną z przyczyn przerwania badania; ^{AA}Wycofania/przerwania z badania są odnotowywane według głównego powodu zgłaszanego przez każdego pacjenta i obejmują całkowity okres obserwacji (follow-up); *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 79. Bezpieczeństwo CBD+SoC w dawkach modalnych CBD≤20 mg/kg/dobę; okres leczenia do 203 tygodni (GWPCARE5) [62]

Punkt końcowy, n (%)	Badanie (źródło)	Okres leczenia	n (%) [N=145]
Zdarzenia niepożądane ogółem	GWPCARE5 (Patel 2021)	do 203 tyg.	137 (94,5)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia/badania ^A			31 (21,4)
Ciężkie zdarzenia niepożądane			38 (40,0)

Punkt końcowy, n (%)	Badanie (źródło)	Okres leczenia	n(%) [N=145]
Zgony			Brak danych
Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów wg MedDRA			
Drgawki	GWPCARE3 (Patel 2021)	do 203 tyg.	52 (35,9)
Biegunka			50 (34,5)
Gorączka			36 (24,8)
Senność			40 (27,6)
Wymioty			36 (24,8)
Infekcje górnych dróg oddechowych			38 (26,2)
Zmniejszony apetyt			43 (29,7)
Kaszel			16 (11,0)
Utrata masy ciała			21 (14,5)
Zapalenie nosogardzieli			16 (11,0)
Zapalenie płuc			12 (8,3)
Zakażenie dróg moczowych			12 (8,3)
Infekcja ucha			15 (10,3)
Zapalenie zatok			8 (5,5)
Zatkany nos			11 (7,6)
Grypa			11 (7,6)
Zaparcia			15 (10,3)
Stan padaczkowy (epileptyczny)			16 (11,0)
Bezsenna			12 (8,3)
Zmęczenie			13 (9,0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u >1% pacjentów wg MedDRA			
Drgawki	GWPCARE3 (Patel 2021)	do 203 tyg.	14 (9,7)
Stan padaczkowy (epileptyczny)			16 (11,0)
Zapalenie płuc			5 (3,4)
Zachyłkowe zapalenie płuc			9 (6,2)
Wymioty			8 (5,5)
Gorączka			3 (2,1)
Ostra niewydolność oddechowa			3 (2,1)
Zakażenie dróg moczowych			3 (2,1)
Niedotlenienie			2 (1,4)
Niewydolność oddechowa			4 (2,8)

Punkt końcowy, n (%)	Badanie (źródło)	Okres leczenia	n(%) [N=145]
Podwyższony poziom ALAT			3 (3,4)
Sepsa			2 (1,4)
Podwyższony poziom AspAT			4 (2,8)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych			4 (2,8)
Zmiany stanu psychicznego			0 (0,0)
Zaburzenia oddechowe			4 (2,8)
Biegunka			2 (1,4)
Wzrost aktywności aminotransferaz			2 (1,4)
Odwodnienie			2 (1,4)
Ostre uszkodzenie nerek			2 (1,4)
Niedrożność jelit			2 (1,4)
Niedociśnienie			2 (1,4)
Spadek masy ciała			1 (0,7)
Utrata pacjentów z badania (ang. <i>withdrawn</i>), n (%) ^{^^}			
Ogółem ^{^^}	GWPCARE5 (Patel 2021)	do 203 tyg.	Brak danych
Z powodu AEs			Brak danych

[^]Obejmuje pacjentów, którzy wymienili zdarzenie niepożądane jako jedną z przyczyn przerwania leczenia; ^{^^}Wycofania/przerwania z badania są odnotowywane według głównego powodu zgłaszanego przez każdego pacjenta i obejmują całkowity okres obserwacji (follow-up); *Obliczono na podstawie dostępnych danych; SUDEP (ang. *sudden unexpected death in epileptic patients*) zgon z powodu zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką; RSV - Syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*).

24. ZAŁĄCZNIK N – DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji SAS (ang. *safety analysis set*) obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę CBD oraz u których przeprowadzono ≥ 1 ocenę po okresie wyjściowym. W badaniu *Loux 2019* podczas oceny bezpieczeństwa analizowano kannabidiol w następujących dawkach: 0-10, >10-20, >20-30, >30-40 oraz >40 mg/kg/dzień. Analizowano również bezpieczeństwo stosowania CBD łącznie dla wszystkich zastosowanych dawek. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla całego okresu obserwacji wynoszącego 144 tygodni.

Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli. Dane na temat utraty pacjentów z badania przedstawiono w Załączniku (Rozdział 13.3).

Tabela 80. Bezpieczeństwo CBD+SoC; populacja DS+LGS (*Loux 2019*)

Punkt końcowy, n (%)	CBD w dawce 0-10 mg/kg/dzień (N=5)	CBD w dawce >10-20 mg/kg/dzień (N=31)
TEAEs ogółem	4 (80)	27 (87)
Ciężkie TEAEs	1 (20)	9 (29)
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	1 (20)	0 (0)
Poszczególne TEAEs		
Senność	1 (20)	4 (13)
Drgawki	1 (20)	5 (16)
Biegunka	0 (0)	3 (16)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0 (0)	6 (19)
Zmniejszenie apetytu	1 (20)	1 (3)
Zmęczenie	0 (0)	3 (10)
Gorączka	0 (0)	3 (10)
Wymioty	0 (0)	2 (7)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. Skrót: TEAEs: zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ogółem (ang. *treatment-emergent adverse events*).

25. PIŚMIENNICTWO

25.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
5. [REDACTED] Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana & Certara Company 2022. Praca nieopublikowana.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
7. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
9. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375
10. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-18.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Epidyolex: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 08.11.2022].
13. Proponowany program lekowy: „Leczenie kannabidiolem napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet u pacjentów w wieku od 2 lat (ICD-10: G40.4)“.
14. Lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologiei-lekowych-o-wysokiej-wartosci-klinicznej>, data dostępu 30.09.2022 r.
15. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta – pacjent pediatryczny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.25.2021. https://bipoid.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/RPT/103_OT.4211.25.2021%20Epidyolex%20LGS%20BIP.pdf, data dostępu 30.09.2022 r.
16. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny. https://bipoid.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/SRP/U_43_251_13092021_s_111_Epidyolex_cannabidiolum_import_doc_zacz_REOPTR.pdf, data dostępu 30.09.2022 r.

17. AOTMiT. Rekomendacja nr 111/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatriczny. https://bipoid.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/REK/2021_10_08_BP_Rekomendacja_111-2021_Epidyolex_LGS_import_BIP.pdf, data dostępu 30.09.2022 r.
18. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.27.2021. https://bipoid.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/RPT/111_OT.4211.27.2021%20Epidyolex%20padaczka%20BIP.pdf, data dostępu 30.09.22 r.
19. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: padaczka lekooporna. https://bipoid.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/SRP/U_43_252_13092021_s_112_Epidyolex_cannabidiolum_import_doc_zacz_REOPTR.pdf, data dostępu 30.09.22 r.
20. AOTMiT. Rekomendacja nr 112/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna. https://bipoid.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/REK/2021_10_08_BP_Rekomendacja_112-2021_Epidyolex_padaczka_lekooporna_import_BIP.pdf, data dostępu 30.09.22 r.
21. AOTMiT Wykaz technologii o wysokiej wartości klinicznej <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/wykaz-technologiei-lekowych-o-wysokiej-wartosci-klinicznej/>
22. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance. Published: 18 December 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-dravet-syndrome-pdf-82608936790469> [data dostępu: 14.10.2022 r.]
23. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Technology appraisal guidance. Published: 18 December 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta613/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-lennoxgastaut-syndrome-pdf-82608938470083> [data dostępu: 14.10.2022 r.]
24. Instytut Arcana. Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Epidyolex®, październik 2022 [praca niepublikowana].
25. Bonadt K. Real-World Cannabidiol (CBD) Dosing in Patients with Probable Lennox-Gastaut Syndrome, Dravet Syndrome and Tuberous Sclerosis Complex: A Retrospective Study of German Claims Data. DGfE 2023.

25.2.Przeglądy systematyczne

26. 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. doi: 10.1111/epi.16542.
27. Brigo F, Jones K, Eitze C, Maticardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 7;4(4):CD003277. doi: 10.1002/14651838.CD003277.pub4.
28. 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;102:106633. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106633.
29. 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. doi: 10.1016/j.seizure.2021.06.020.
30. Devinsky O, Thiele EA, Wright S, Checketts 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. doi: 10.1111/ane.13303.
31. 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. doi: 10.1111/epi.14608.

32. 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. doi: 10.1016/j.seizure.2019.12.006.
33. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(10):974-989. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901.
34. 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. doi: 10.1007/s40263-018-0558-9.
35. 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. doi: 10.1007/s40263-018-0992-5.
36. 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. doi: 10.1111/epi.16546.
37. 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. doi: 10.1007/s40263-020-00708-6.
38. Pamplona FA, de 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. doi: 10.3389/fneur.2018.00759. Erratum in: *Front Neurol*. 2019 Jan 10;9:1050.
39. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, Herkes 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. doi: 10.1136/jnnp-2017-317168.
40. 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. doi: 10.1038/s41598-021-02770-6.
41. 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. doi: 10.1111/dmcn.15072.
42. 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. doi: 10.3389/fphar.2022.980937. PMID: 36120377; PMCID: PMC9471196.

25.3. Analiza główna

Badanie GWPCARE1B

43. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.
44. Protocol for: Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618
45. Wyniki badania GWPCARE1B zamieszczone w rejestrze *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02091375> [data dostępu: 30.09.2022 r.]

Badanie GWPCARE2

46. Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A., Perry, M. S., Saneto, R. P., Checketts, D., Dunayevich, E. and Knappertz, V. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2020. 77(5)(613-621).
47. Protocol for: Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A., Perry, M. S., Saneto, R. P., Checketts, D., Dunayevich, E. and Knappertz, V. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2020. 77(5)(613-621).

48. Wyniki badania GWPCARE2 zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02224703> [data dostępu: 30.09.2022 r.]

Badanie GWPCARE3

49. Devinsky O, Patel A D, Cross J H, Villanueva V, Wirrell E C, Privitera M, Greenwood S M, Roberts C, Checketts D, VanLandingham K E and Zuberi S M. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Lastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018. 378(20):1888-1897.
50. Protocol for Devinsky O, Patel A D, Cross J H, Villanueva V, Wirrell E C, Privitera M, Greenwood S M, Roberts C, Checketts D, VanLandingham K E and Zuberi S M. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Lastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018. 378(20):1888-1897.
51. Wyniki badania GWPCARE3 zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02224360> [data dostępu: 30.09.2022 r.]

Badanie GWPCARE4

52. Thiele AE, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K, GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10123):1083-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3. Epub 2018 Jan 26.
53. Wyniki badania GWPCARE4 zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02224690> [data dostępu: 30.09.2022 r.]

Dodatkowe źródła

54. EMA 2019: Assessment report. Epidyolex. International non-proprietary name: cannabidiol. Procedure No. EMA/H/C/004675/0000. 25 July. EMA/458106/2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf.
55. Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Chin R F M, Bhathal H, Nortvedt C, Dunayevich E and Checketts D. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta neurologica Scandinavica*. 2021. 143(2):154-163.
56. Thiele E, Devinsky O, Checketts D, Knappertz V. Cannabidiol Treatment Responder Analysis in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome On and Off Clobazam. The American Epilepsy Society Annual Meeting; Washington, DC; December 1-3, 2017, poster.
57. Madan Cohen J, Checketts D, Dunayevich E, Gunning B, Hyslop A, Madhavan D, Villanueva V, Zolnowska M, and Zuberi S M. Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2021. 62(9):2218-2227.
58. Privitera M, Bhathal H, Wong M, Cross J H, Wirrell E, Marsh E D, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Villanueva V, Checketts D, Knappertz V and VanLandingham K. Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2021. 62(5):1130-1140.

25.4. Długoterminowa ocena efektywności klinicznej CBD

Badanie open-label extension: GWPCARE5 (NCT02224573)

59. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, Roberts C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019 Feb;60(2):294-302. doi: 10.1111/epi.14628.
60. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh-Malawsky Y, Wong M, Zolnowska M, Checketts D, Dunayevich E, Devinsky O. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021 Oct;62(10):2505-2517. doi: 10.1111/epi.17036.
61. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, Checketts D, Roberts C. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019 Mar;60(3):419-428. doi: 10.1111/epi.14670.
62. Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Chin RF, Gil-Nagel A, Gunning B, Halford JJ, Mitchell W, Scott Perry M, Thiele EA, Weinstock A, Dunayevich E, Checketts D, Devinsky O. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021 Sep;62(9):2228-2239. doi: 10.1111/epi.17000.

63. Thiele E, Devinsky O, Checketts D, Knappertz V. Cannabidiol Treatment Responder Analysis in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome On and Off Clobazam. The American Epilepsy Society Annual Meeting; Washington, DC; December 1-3, 2017, poster.
64. Data on file: Application for reimbursement for Epidyolex® (cannabidiol). Sweden; 2021.
65. Wyniki badania GWPCARE3 przedstawione w bazie ClinicalTrials:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02224573?view=results> (stan na dzień 30.09.2022 r.)

25.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

66. EMA, European Medicines Agency (<https://www.ema.europa.eu/en>) [data dostępu: 30.09.2022]
67. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>) [data dostępu: 30.09.2022]
68. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>) [data dostępu: 30.09.2022]
69. WHO Uppsala Monitoring Centre (<https://www.who-umc.org/>) [data dostępu: 30.09.2022]
70. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA):
<https://www.gov.uk/government/publications/circular-0012020-epidyolex-scheduling-si-2020-no-559/circular-0012020-epidyolex-scheduling-si-2020-no-559> [data dostępu: 30.09.2022]
71. <http://www.vigibase.org/> [data dostępu: 30.09.2022]
72. Charakterystyka Produktu Leczniczego Epidyolex: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 30.09.2022]
73. FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000RiskR.pdf [data dostępu: 30.09.2022]
74. FDA: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms> [data dostępu: 30.09.2022]
75. EMA: Summary of risk management plan for Epidyolex (kannabidiol) 2019 (last update 22/02/2022):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [data dostępu: 30.09.2022]
76. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S, Morrison G, Sommerville K; GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018 Apr 3;90(14):e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000003254.
77. Wyniki badania Devinsky 2018b w bazie ClinicalTrials:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02091206?view=results> (stan na dzień 3.10.2022 r.)

25.6. Efektywność praktyczna

78. Laux, L. C., Bebin, E. M., Checketts, D., Chez, M., Flimini, R., Marsh, E. D., Miller, I., Nichol, K., Park, Y., Segal, E., Seltzer, L., Szafarski, J. P., Thiele, E. A. and Weinstock, A. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Research*. 2019. 154(13-20).

25.7. Badania wyłączone z analizy

Nieadekwatna interwencja

79. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S, Morrison G, Sommerville K; GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018 Apr 3;90(14):e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000003254.
80. Heger, K., Lund, C., Larsen Burns, M., Bjornvold, M., Saetre, E., Johannessen, S. I. and Johannessen Landmark, C. A retrospective review of changes and challenges in the use of antiseizure medicines in Dravet syndrome in Norway. *Epilepsia Open*. 2020. 5(3)(432-441).

81. Kabir, N., Snead, O. C., Zak, M. and McCoy, B. Longitudinal phase of a prospective open-label trial of mixed CBD/THC cannabis oil in pediatric patients with Dravet Syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021. 63(SUPPL 1){71}.
82. Kuester, G., Gazmuri, A. M., Ahumada, A. and Bobadilla, P. Clinical response to oral cannabis extracts in severe refractory epilepsy: Preliminary experience in Chilean patients. *Epilepsia*. 2016. 57(Supplement 2){147-148}.
83. McCoy, B., Wang, L., Zak, M., Al-Mehmadi, S., Kabir, N., Alhadid, K., McDonald, K., Zhang, G., Sharma, R., Whitney, R., Sinopoli, K. and Snead, O. C. A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2018. 5(9){1077-1088}.
84. Pietrafusa, N., Ferretti, A., Trivisano, M., de Palma, L., Calabrese, C., Carfi Pavia, G., Tondo, I., Cappelletti, S., Vigeveno, F. and Specchio, N. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Pediatric Drugs*. 2019. 21(4){283-290}.
85. Porter, B. E. and Jacobson, C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2013. 29(3){574-577}.
86. Prakash, V. Effect of Cannabinoids on Electroencephalography of a Child with Lennox-Gastaut Syndrome. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2020. 11(4){643-645}.
87. Press, C. A., Knupp, K. G. and Chapman, K. E. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2015. 45(49-52}.
88. Schubert-Bast, S., Wolff, M., Wiemer-Kruel, A., von Spiczak, S., Trollmann, R., Reif, P. S., Pritchard, C., Polster, T., Neubauer, B. A., Mayer, T., Macdonald, D., Kurlemann, G., Kluger, G., Klein, K. M., Kieslich, M., Kay, L., Kalski, M., Irwin, J., Herting, A., Carroll, J., Bettendorf, U., Bast, T., Rosenow, F. and Strzelczyk, A. Seizure management and prescription patterns of anticonvulsants in Dravet syndrome: A multicenter cohort study from Germany and review of literature. *Epilepsy and Behavior*. 2019. Part A. 98{88-95}.
89. Yap, M., Easterbrook, L., Connors, J. and Koopmans, L. Use of cannabis in severe childhood epilepsy and child protection considerations. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2015. 51(5){491-496}.
90. Malawsky Yael Shikoh, Scheffer Ingrid E, Halford Jonathan J, Nabbout Rima, Sanchez-Carpintero Rocío, Wong Matthew, Checketts Daniel, Dunayevich Eduardo. Long-Term Safety and Efficacy of Cannabidiol (CBD) Treatment in Patients with Dravet Syndrome: 3-Year Interim Results of an Open-Label Extension Trial (GWPCARE3). The Joint 16th International Child Neurology Congress & 49th Annual Child Neurology Society Meeting (ICNA-CNS) Virtual; October 12–23, 2020, poster.

Nieadekwatna populacja

91. Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wifong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R., Maclean, J., Nangia, S., Singhal, N. S., Wilson, C. A., Patel, A. and Cilio, M. R. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The lancet neurology*. 2016. 15(3):270-278}.
92. Hussain, S. A., Zhou, R., Jacobson, C., Weng, J., Cheng, E., Lay, J., Hung, P., Lerner, J. T. and Sankar, R. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy and Behavior*. 2015. 47{138-141}.
93. Klingenberg, C., Mouslet, G., Hjalgrim, H. and Gerstner, T. A Survey on Cannabinoid Treatment of Pediatric Epilepsy Among Neuropediatricians in Scandinavia and Germany. *Frontiers in Pediatrics*. 2020. 8 (no pagination){<https://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.00416>}.
94. Klotz, K. A., Schonberger, J., Nakamura, L., San Antonio-Arce, V., Bast, T., Wiemer-Kruel, A., Schubert-Bast, S., Borggraefe, I., Syrbe, S. and Jacobs, J. Expectations and knowledge of cannabidiol therapy for childhood epilepsy - A German caregiver survey. *Epilepsy and Behavior*. 2020. 111 (no pagination){<https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107268>}.
95. Klotz, K. A., Grob, D., Schonberger, J., Nakamura, L., Metternich, B., Schulze-Bonhage, A. and Jacobs, J. Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study. *CNS Drugs*. 2021. 35(11){1207-1215}.
96. Park, Y. D., Linder, D. F., Pope, J., Flamini, J. R., Moretz, K., Diamond, M. P. and Long, S. A. Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in children with treatment-resistant epilepsy: Results from a state-based expanded access program. *Epilepsy and Behavior*. 2020. 112 (no pagination){<https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107474>}.

97. Sands, T. T., Rahdari, S., Oldham, M. S., Caminha Nunes, E., Tilton, N. and Cilio, M. R. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US. *CNS Drugs*. 2019. 33(1)(47-60).
98. Silvennoinen, K., Ritter, L. M., Nashef, L., Hudgell, K., Balestrini, S., Sisodiya, S. M. and Sidhu, M. K. Two-center experience of cannabidiol use in adults with Dravet syndrome. *Seizure*. 2021. 91(5-8).
99. Strickland, J. C., Jackson, H., Schlienz, N. J., Salpekar, J. A., Martin, E. L., Munson, J., Bonn-Miller, M. O. and Vandrey, R. Cross-sectional and longitudinal evaluation of cannabidiol (CBD) product use and health among people with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2021. 122 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108205>).
100. Treat, L., Chapman, K. E., Colborn, K. L. and Knupp, K. G. Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*. 2017. 58(1)(123-127).
101. Wang, G. S., Bourne, D. W. A., Klawitter, J., Sempio, C., Chapman, K., Knupp, K., Wempe, M. F., Borgeit, L., Christians, U., Leonard, J., Heard, K. and Bajaj, L. Disposition of Oral Cannabidiol-Rich Cannabis Extracts in Children with Epilepsy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020. 59(8)(1005-1012).

Nieadekwatny typ badania (np. brak RCT, analizy retrospektywne, analizy post-hoc, case-series, case-report, brak grupy kontrolnej)

102. Capra, S., Narayan, S. W., Parratt, K. and Patanwala, A. E. Cannabinoids for drug-resistant seizures in a critically ill patient-Case report and literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2020. 45(3)(570-572).
103. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, Roberts C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019 Feb;60(2):294-302. doi: 10.1111/epi.14628.
104. D'Onofrio, G., Kuchenbuch, M., Hachon-Le Camus, C., Desnoux, B., Staath, V., Napuri, S., Ville, D., Pedespan, J. M., Lepine, A., Cances, C., de Saint-Martin, A., Teng, T., Chemaly, N., Mili, M., Villeneuve, N. and Nabbout, R. Slow Titration of Cannabidiol Add-On in Drug-Resistant Epilepsies Can Improve Safety With Maintained Efficacy in an Open-Label Study. *Frontiers in Neurology*. 2020. 11 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00829>).
105. Iannone, L. F., Arena, G., Battaglia, D., Bisulli, F., Bonanni, P., Boni, A., Canevini, M. P., Cantalupo, G., Cesaroni, E., Contin, M., Coppola, A., Cordelli, D. M., Cricchiuti, G., De Giorgis, V., De Leva, M. F., De Rinaldis, M., d'Orsi, G., Efa, M., Galimberti, C. A., Morano, A., Granata, T., Guerrini, R., Lodi, M. A. M., La Neve, A., Marchese, F., Masnada, S., Michelucci, R., Nosadini, M., Pilotti, N., Pruna, D., Ragona, F., Rosati, A., Santucci, M., Spalice, A., Pietrafusa, N., Striano, P., Tartara, E., Tassi, L., Papa, A., Zucca, C., Russo, E. and Mecarelli, O. Results From an Italian Expanded Access Program on Cannabidiol Treatment in Highly Refractory Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *Frontiers in Neurology*. 2021. 12 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.673135>).
106. Koo, C. M., Kim, S. H., Lee, J. S., Park, B. J., Lee, H. K., Kim, H. D. and Kang, H. C. Cannabidiol for Treating Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome in Korea. *Journal of Korean medical science*. 2020. 35(50)(e427).
107. Kuchenbuch, M., D'Onofrio, G., Chemaly, N., Barcia, G., Teng, T. and Nabbout, R. Add-on cannabidiol significantly decreases seizures in 3 patients with SYNGAP1 developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia Open*. 2020. 5(3):496-500.
108. Laux, L. C., Bebin, E. M., Checketts, D., Chez, M., Flamini, R., Marsh, E. D., Miller, I., Nichol, K., Park, Y., Segal, E., Seltzer, L., Szafarski, J. P., Thiele, E. A. and Weinstock, A. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Research*. 2019. 154(13-20).
109. Madan Cohen, J., Checketts, D., Dunayevich, E., Gunning, B., Hyslop, A., Madhavan, D., Villanueva, V., Zolnowska, M. and Zuberi, S. M. Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2021. 62(9)(2218-2227).
110. Malawsky Yael Shiloh, Scheffer Ingrid E, Halford Jonathan J, Nabbout Rima, Sanchez-Carpintero Rocio, Wong Matthew, Checketts Daniel, Dunayevich Eduardo. Long-Term Safety and Efficacy of Cannabidiol (CBD) Treatment in Patients with Dravet Syndrome: 3-Year Interim Results of an Open-Label Extension Trial (GWPCARE3). The Joint 16th International Child Neurology Congress & 49th Annual Child Neurology Society Meeting (ICNA-CNS) Virtual; October 12–23, 2020, poster.
111. Paprocka, J., Zietkiewicz, S., Kosinska, J., Kaczorowska, E. and Ploski, R. Case Report: Lennox-Gastaut Epileptic Encephalopathy Responsive to Cannabidiol Treatment Associated With a Novel de novo Mosaic SHANK1 Variant. *Frontiers in Genetics*. 2021. 12 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.735292>).

112. Paprocka, J., Lewandowska, A., Zielinski, P., Kurczab, B., Emich-Widers, E. and Mazurczak, T. Dravet syndrome-the polish family's perspective study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. 10(9) [no pagination][<https://dx.doi.org/10.3390/jcm10091903>]
113. Patel, A. D., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Chin, R. F., Gil-Nagel, A., Gunning, B., Halford, J. J., Mitchell, W., Scott Perry, M., Thiele, E. A., Weinstock, A., Dunayevich, E., Checketts, D. and Devinsky, O. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021. 62(9)[2228-2239].
114. Patel AD, Grinspoon R, Fleming B et al. The long-term efficacy of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2021 Jul;62(7):1594-1603. doi: 10.1111/epi.16936. Epub 2021 May 29.
115. Privitera, M., Bhathal, H., Wong, M., Cross, J. H., Wirrell, E., Marsh, E. D., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Villanueva, V., Checketts, D., Knappertz, V. and VanLandingham, K. Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2021. 62(5)[1130-1140].
116. Singh, J. and Antimisiaris, M. F. Epidyolex-induced skin rash. *Epileptic Disorders*. 2020. 22(4)[311-314].
117. Szafliarski JP, Bebin EM, Comi AM et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018 Aug;59(8):1340-1348. doi: 10.1111/epi.14477. Epub 2018 Jul 12.
118. Scheffer, I. E., Halford, J. J., Miller, I., Nabbout, R., Sanchez-Carpintero, R., Shiloh-Malawsky, Y., Wong, M., Zolnowska, M., Checketts, D., Dunayevich, E. and Devinsky, O. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021. 62(10)[2305-2317].
119. Thiele, E., Marsh, E., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Halford, J. J., Gunning, B., Devinsky, O., Checketts, D. and Roberts, C. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019. 60(3)[419-428].
120. Thiele E, Devinsky O, Checketts D, Knappertz V. Cannabidiol Treatment Responder Analysis in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome On and Off Clobazam. The American Epilepsy Society Annual Meeting; Washington, DC; December 1-3, 2017, poster.

Nieadekwatny typ publikacji / brak dodatkowych danych (doniesienia konferencyjne: abstrakty, postery, komentarze)

121. Chin, R., Gil-Nagel, A., Mitchell, W., Patel, A. D., Perry, M. S., Weinstock, A., Checketts, D. and Dunayevich, E. Long-term safety and efficacy of Cannabidiol (CBD) treatment in Lennox Gastaut syndrome: results overall and for patients completing 1-3 years of an open-label extension (GWPCARE3). *European journal of neurology*. 2020. 27(24)[<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cctr&AN=CN-02160818>]
122. Chin, R., Patel, A., Gil-Nagel, A., Mitchell, W., Perry, M. S., Weinstock, A., Whyte, L. and VanLandingham, K. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol (CBD) treatment in patients with lennox-gastaut syndrome in an open-label extension trial (GWPCARE3). *Epilepsia*. 2019. 60(Supplement 2)[63-64].
123. Chin, R. F., Patel, A. D., Mitchell, W., Perry, M. S., Weinstock, A., Checketts, D. and Dunayevich, E. Long-term safety and efficacy of cannabidiol (CBD) treatment in patients with Lennox-Gastaut syndrome (LGS): 3-year results of an open-label extension (OLE) trial (GWPCARE3). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2020. 62(Supplement 1)[20].
124. Chin, R., Patel, A., Gil-Nagel, A., Mitchell, W., Perry, M. S., Weinstock, A., Whyte, L. and VanLandingham, K. Long-term Safety and Efficacy of Add-on Cannabidiol (CBD) Treatment in Patients with Lennox Gastaut Syndrome in an Open-label Extension Trial (GWPCARE3). *Epilepsy and Behavior*. 2019. Part B. Conference: 7th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Francis Crick Institute[<https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.08.004>]
125. Cross, J. H., Vyas, K., Sahebkar, F., Schreiber, A. and Mazurkiewicz-Beldzinska, M. Cannabidiol (CBD) in patients with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) and Dravet Syndrome (DS) on a Ketogenic Diet Therapy (KDT) in four phase 3 trials. *Epilepsia*. 2021. 62(SUPPL 3)[269-270].
126. Cross, J. H., Devinsky, O., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., Scheffer, I. E., Thiele, E. A. and Wright, S. Cannabidiol (CBD) reduces convulsive seizure frequency in dravet syndrome: Results of a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE1). *Epilepsia*. 2017. 58(Supplement 5)[512].
127. Cross, J. H., Devinsky, O., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., I, E. Scheffer, Thiele, E. A., Laux, L. and Wright, S. Cannabidiol(CBD) reduces convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: results of a multi-center, randomized, controlled trial (GWPCARE1). *Neurology*. Vol.88(16):2017-04-22 to 2017-04-28. 69th American Academy of Neurology Annual Meeting.

128. Devinsky, O., Sullivan, J., Friedman, D., Thiele, E., Marsh, E., Laux, L., Hedlund, J., Tilton, N., Bluvstein, J. and Cilio, M. Efficacy and safety of epidyolex (cannabidiol) in children and young adults with treatment-resistant epilepsy: Initial data from an expanded access program. *Epilepsy Currents*. 2015. 1(532).
129. Devinsky, O., Nabbout, R., Miller, I., Laux, L., Zolnowska, M., Wright, S. and Roberts, C. Maintenance of long-term safety and efficacy of cannabidiol (CBD) treatment in dravet syndrome (DS): results of the open-label extension (OLE) trial (GWPCARE 5). *Developmental medicine and child neurology*. 2018. 59(126):2018-01.
130. Devinsky, O., Nabbout, R., Miller, I., Laux, L., Zolnowska, M., Wright, S. and Roberts, C. Maintenance of long-term safety and efficacy of cannabidiol (CBD) treatment in dravet syndrome (DS): Results of the open-label extension (OLE) trial (GWPCARE 5). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2017. 59(Supplement 4)(126).
131. Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., Scheffer, I. E., Thiele, E. A. and Wright, S. Cannabidiol (CBD) reduces convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: results of a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE1). *Neurotherapeutics*. 2017. Vol.14(3):824-p.
132. D'Onofrio, G., Kuchenbuch, M., Chemaly, N., Hachon Le Camus, C., Napuri, S., Ville, D., De Saint Martin, A., Sokphon Teng, T., Villeneuve, N. and Nabbout, R. Slow titration of Cannabidiol add-on treatment in patients with drug resistant epilepsy provides a better safety profile. *European Journal of Neurology*. 2020. 27(Supplement 1)(151).
133. Feng, L., Hoyland, L. and Poulton, A. Cannabidiol in the lennox-gastaut syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018. 379(8)(794).
134. French, J., Thiele, E., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S., Marsh, E., Joshi, C., Roberts, C., Taylor, A. and Sommerville, K. Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome (LGS): Results of a multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled trial (GWPCARE4). *Neurology. Conference: 69th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN*. 2017. 88(16 Supplement 1).
135. Garza Morales, S. J., Benavides Aguilar, O. and Bastida Mercado, E. Use of cannabidiol (RSHO) in the treatment of refractory epilepsy (Lennox-Gastaut Syndrome), experience of 38 cases. *Epilepsia*. 2017. 58(Supplement 5)(533).
136. Gil-Nagel, A., Privitera, M., Bhathal, H., Wong, M. H., Cross, J. H., Wirrell, E. C., Sommerville, K. and Roberts, C. Cannabidiol treatment effect and adverse events in patients with lennox-gastaut syndrome: Pooled results from two trials. *Epilepsia*. 2018. 59(Supplement 3)(S13-S14).
137. Halford, J., Scheffer, I., Nabbout, R., Sanchez-Carpintero, R., Malewsky, Y. S., Wong, M., Checketts, D. and VanLandingham, K. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol (CBD) treatment in patients with dravet syndrome in an open-label extension trial. *Neurology*. Vol.92(15):2019-05-04 to 2019-05-10. 71st Annual Meeting of the American Academy of Neurology.
138. Hassan, E., Desai, I., Soponski, R., Muthugovindan, D. and Tan, H. J. UK North West profile of Epidyolex use for refractory seizures in children. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021. 63(SUPPL 1)(92).
139. Joshi, C., Thiele, E., Marsh, E., French, J., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S., Roberts, C., Taylor, A. and Sommerville, K. Treatment with cannabidiol (CBD) significantly reduces drop and total seizure frequency in lennox-gastaut syndrome (LGS): Results of a Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial (GWPCARE4). *Annals of Neurology*. 2017. 82(Supplement 21)(5293).
140. Karami, S., Perez-Vilar, S. and Leishear, K. Cannabidiol exposure calls to U.S Poison Control Centers. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2020. 29(SUPPL 3)(499).
141. Kuester, G., Gazmuri, A. M., Ahumada, A. and Bobadilla, P. Clinical response to oral cannabis extracts in severe refractory epilepsy: Preliminary experience in Chilean patients. *Epilepsia*. 2016. 57(Supplement 2)(147-148).
142. Laux, L., Devinsky, O., Miller, I., Nabbout, R., Zolnowska, M., Wright, S. and Roberts, C. Maintenance of long-term safety and efficacy of cannabidiol (CBD) treatment in dravet syndrome (DS): Results of the open-label extension (OLE) trial (GWPCARE5). *Annals of Neurology*. 2018. 84(Supplement 22)(5344).
143. Linley, W., Hawkins, N., Schwenkgenks, M. and Toward, T. Comparative effectiveness of fenfluramine vs cannabidiol for the treatment of seizures in Dravet syndrome (DS): A network meta-analysis (NMA). *Epilepsia*. 2021. 62(SUPPL 3)(154).
144. Marsh, E., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Halford, J., Gunning, B., Checketts, D., Roberts, C. and Thiele, E. Maintained safety and efficacy of cannabidiol in a long-term open-label trial in patients with lennox-gastaut syndrome (GWPCARE5). *Epilepsia*. 2018. 59(Supplement 3)(59).
145. Marsh, E., Privitera, M., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Villanueva, V., Checketts, D. and Knappertz, V. Time to onset of efficacy of cannabidiol (CBD) during titration in patients with lennox-gastaut syndrome (LGS) or Dravet syndrome (DS) enrolled in three randomized controlled trials. *Annals of Neurology*. 2019. 86(Supplement 23)(569-570).

146. Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Thiele, E. A., Benbadis, S., Marsh, E. D., Joshi, C., French, J. A., Roberts, C., Taylor, A. and Sommerville, K. Treatment with cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in lennox-gastaut syndrome (LGS): Results of a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE4). *Epilepsia*. 2017. 58(Supplement 5)(S55).
147. Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Privitera, M., Marsh, E., Villanueva, V., VanLandingham, K., Checketts, D. and Knappertz, V. Time to onset of efficacy of cannabidiol (CBD) during titration in patients with Lennox-Gastaut syndrome or dravet syndrome enrolled in three randomised controlled trials. *Epilepsia*. 2019. 60(Supplement 2)(64).
148. Miller, I., Perry, M. S., Saneto, R. P., Scheffer, I., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A., Checketts, D., Whyte, L., Dunayevich, E. and Knappertz, V. A. Cannabidiol (10 and 20 mg/kg/d) significantly reduces convulsive seizure frequency in children and adolescents with Dravet syndrome: results of a dose-ranging, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE2). *Neurology*. 2019. Vol.93(5):E532-E533p.
149. Miller, I., Devinsky, O., Nabbout, R., Laux, L., Zolnowska, M., Wright, S. and Roberts, C. Maintenance of long-term safety and efficacy of cannabidiol (CBD) treatment in dravet syndrome (DS): Results of the open-label extension (OLE) trial (GWPCARE3). *Neurology*. Conference: 70th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2018. 90(13 Supplement 1).
150. Mohamed, R. A., Gupta, R., Wassmer, E., Kumar, R., Sudarsanam, A., Velayutham, M., Parida, A. and Agrawal, S. Cannabidiol for the treatment of drug-resistant epilepsy in children; A single centre experience. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2022. 64(SUPPL 1)(27).
151. Moore, Y. and Robinson, R. Cannabidiol reduced frequency of convulsive seizures in drug resistant Dravet syndrome. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*. 2018. 103(5)(278-279).
152. Morrison, G., Sardu, M. L., Rasmussen, C. H., Sommerville, K., Roberts, C. and Blakey, G. E. Exposure-response analysis of cannabidiol for the treatment of lennox-gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2018. 59(Supplement 3)(S11-S12).
153. Nabbout, R., Bhathal, H., Zolnowska, M., Sidhu, M., Li, J., Hyland, K. and Nortvedt, C. Diarrhoea in patients with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) or Dravet Syndrome (DS) enrolled in four phase 3 Clinical Trials of Cannabidiol (CBD). *Epilepsia*. 2021. 62(SUPPL 3)(273-274).
154. Nabbout, R., Halford, J., Scheffer, I. E., Sanchez-Carpintero, R., Shiloh Malawsky, Y., Wong, M., Checketts, D. and VanLandingham, K. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol (CBD) treatment in patients with dravet syndrome in an open-label extension trial (GWPCARE3). *Epilepsia*. 2019. 60(Supplement 2)(63).
155. Nabbout, R., Sanchez-Carpintero, R., Halford, J. J., Shiloh-Malawsky, Y., Scheffer, I. E., Wong, M., Checketts, D. and Dunayevich, E. Long-term safety and efficacy of cannabidiol (CBD) treatment in dravet syndrome: Results overall and for patients completing 1-3 years of an open-label extension (GWPCARE3). *European Journal of Neurology*. 2020. 27(Supplement 1)(435).
156. Nguyen, N. and Rathore, G. Efficacy of Epidyolex in Treating Pediatric Epilepsy Syndromes in Clinical Practice. *Annals of Neurology*. 2021. 90(SUPPL 26)(S125).
157. Orteni, G. B., Cesaroni, E., Berardi, M. A., Garzone, A. M. F., Andresciani, E., Polidori, C. and Pompilio, A. An adverse drug reaction in a paediatric patient with dravet syndrome: Cannabidiol and valproate drug-drug interaction. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2020. 27(SUPPL 1)(A182).
158. Patel, A., Devinsky, O., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E., VanLandingham, K., Roberts, C., Checketts, D. and Zuberi, S. Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome (LGS): results of a dose-ranging, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE3). *Neurology*. 2017. 89(8)(e100).
159. Patel, A., Gil-Nagel, A., Chin, R., Mitchell, W., Perry, M. S., Weinstock, A., Roberts, C., Whyte, L. and VanLandingham, K. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol (CBD) treatment in patients with lennox gastaut syndrome in an openlabel extension trial (GWPCARE3). *Neurology*. Conference: 71st Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2019. 92(13 Supplement 1).
160. Paul, A., Abulannaz, O., Chhabra, M., Le, M. L. and Kelly, L. E. PIH19 Dosing and Safety of Medical Cannabis in Children: Preliminary Findings from a Living Systematic Review. *Value in Health*. 2021. 24(Supplement 1)(S102).
161. Perry, M., Miller, I., Scheffer, I., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A., Saneto, R., Checketts, D., Dunayevich, E. and Knappertz, V. Cannabidiol (CBD) significantly reduces convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: Results of a dose-ranging, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Neurology*. 2019. 86(Supplement 23)(S76).

162. Perry, M., Patel, A., Gil-Nagel, A., Chin, R., Mitchell, W., Weinstock, A. and VanLandingham, K. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol (CBD) treatment in patients with lennox-gastaut syndrome (LGS) in an open-label extension (OLE) trial (GWPCARE3). *Annals of neurology*. 2019. 86(576-577).
163. Privitera, M., Marsh, E., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Villanueva, V., Vanlandingham, K., Checketts, D. and Knappertz, V. Time to onset of efficacy of cannabidiol during titration in patients with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome enrolled in three randomised controlled trials. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2019. 61(Supplement 1)(64).
164. Scheffer, I. E., Halford, J., Nabhout, R., Sanchez-Carpintero, R., Shiloh Malawsky, Y., Wong, M., Checketts, D. and Vanlandingham, K. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol (CBD) treatment in patients with Dravet syndrome (DS) in an open-label extension (OLE) trial. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2019. 61(Supplement 1)(63).
165. Scheffer, I. E., Halford, J., Nabhout, R., Sanchez-Carpintero, R., Shiloh Malawsky, Y., Wong, M., Checketts, D. and Dunayevich E. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: 3-year results of an open-label extension trial (GWPCARE3). *The American Epilepsy Society Annual Meeting; Baltimore, MD December 6-10, 2019*.
166. Shiloh-Malawsky, Y., Scheffer, I., Halford, J., Nabhout, R., Sanchez-Carpintero, R., Wong, M., Checketts, D. and VanLandingham, K. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol (CBD) treatment in patients with Dravet syndrome (DS) in an open-label extension (OLE) trial. *Annals of Neurology*. 2019. 86(Supplement 23)(S71-S72).
167. Tang, R. and Fang, F. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017. 377(7)(699).
168. Thiele, E. A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S., Marsh, E. D., Joshi, C., French, J. A., Roberts, C., Taylor, A. and Sommerville, K. Treatment with cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in Lennox Gastaut Syndrome (LGS): Results of a multi - Center, randomized, double-blind, Placebo-controlled trial (GWPCARE4). *Neurotherapeutics*. 2017. 14(3)(824-825).
169. Thiele, E., Marsh, E., Halford, J., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Gunning, B., Checketts, D. and Roberts, C. Long-term safety and efficacy of cannabidiol (CBD) in patients with lennox-gastaut syndrome (LGS): Results of the open-label extension (OLE) trial (GWPCARE3). *Annals of Neurology*. 2018. 84(Supplement 22)(S336).
170. Wirrell, E. C., Privitera, M., Bhatthal, H., Wong, M. H., Cross, J. H. and Sommerville, K. Cannabidiol (CBD) treatment effect and adverse events (AEs) by time in patients with lennox-gastaut syndrome (LGS): Pooled results from 2 trials. *Neurology. Conference: 70th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2018. 90(15 Supplement 1).
171. Wirrell, E., Devinsky, O., Patel, A., Zuberi, S., Cross, J., Villanueva, V., Roberts, C., Checketts, D. and Van Landingham, K. Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop and total seizure frequency in lennox gastaut syndrome (LGS): results of a dose ranging, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial (GWPCARE3). *Annals of neurology*. 2017. 82(S279-S280).
172. Wright, S., Devinsky, O., Thiele, E. A., Wong, M. H., Appleton, R., Patel, A. D., Harden, C. L., Sommerville, K., Greenwood, S. and Morrison, G. Cannabidiol (CBD) in dravet syndrome: A randomized, dose-ranging pharmacokinetics and safety trial (GWPCARE1). *Epilepsia*. 2017. 58(Supplement 5)(S36).
173. Zhou, R., Jacobson, C., Weng, J., Cheng, E., Lay, J., Hung, P., Lerner, J. T., Sankar, R. and Hussain, S. A. Potential efficacy of cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms and lennox gastaut syndrome. *Epilepsy Currents*. 2015. 1(360-361).
174. Zuberi, S., Patel, A. D., Wilfong, A., Joshi, C., Gil-Nagel, A., Roberts, C. and Vanlandingham, K. Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop-seizure frequency in lennox-gastaut syndrome (LGS): Pooled efficacy and safety results from two randomized controlled trials. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2017. 59(Supplement 4)(18-19).
175. Zuberi, S., Devinsky, O., Patel, A., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C., Roberts, C., Checketts, D. and Van Landingham, K. Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop and total seizure frequency in lennox-gastaut syndrome (LGS): Results of a dose-ranging, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE3). *Epilepsia*. 2017. 58(Supplement 5)(S13-S14).
176. Zuberi, S., Madan Cohen, J., Checketts, D., Dunayevich, E., Gunning, B., Hyslop, A., Madhavan, D., Villanueva, V. and Zolnowska, M. Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect and resolution of adverse events in patients with Dravet syndrome: Pooled analysis of two randomised controlled trials. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2020. 62(Supplement 1)(15-16).

Przeglądy systematyczne

177. Bisler 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. doi: 10.1111/epi.16542.
178. Brigo F, Jones K, Eitze C, Metricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 7;4(4):CD003277. doi: 10.1002/14651858.CD003277.pub4.
179. 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. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106635.
180. 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. doi: 10.1016/j.seizure.2021.06.020.
181. Devinsky O, Thiele EA, Wright S, Checketts 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. doi: 10.1111/ane.13305.
182. 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. doi: 10.1111/epi.14608.
183. 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. doi: 10.1016/j.seizure.2019.12.006.
184. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardo FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(10):974-989. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901.
185. 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. doi: 10.1007/s40263-018-0558-9.
186. 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. doi: 10.1007/s40263-018-0992-5.
187. 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. doi: 10.1111/epi.16546.
188. 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. doi: 10.1007/s40263-020-00708-6.
189. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, Brigo F. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*. 2021 Mar;35(3):263-281. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y.
190. 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. doi: 10.3389/fneur.2018.00759. Erratum in: *Front Neurol*. 2019 Jan 10;9:1050.
191. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, Herkes 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. doi: 10.1136/jnnp-2017-317168.
192. 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. doi: 10.1038/s41598-021-02770-6.
193. 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. doi: 10.1111/dmcn.15072.
194. 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. doi: 10.3389/fphar.2022.980937. PMID: 36120377; PMCID: PMC9471196.

Przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla ocenianej interwencji, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe

195. Borrelli, S. and El Tahry, R. Therapeutic approach to Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review. *Acta Neurologica Belgica*. 2019. 119(3)(313-3240).
196. Chen, J. W., Borgelt, L. M. and Blackmer, A. B. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019. 53(6)(603-611).
197. Galan, F. N. and Miller, I. Cannabinoids for the Treatment of Epilepsy: a Review. *Current Treatment Options in Neurology*. 2020. 22(5) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1007/s11940-020-00621-9>).
198. Gilmartin, C. G. S., Dowd, Z. and Harijan, P. D. Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review. *Seizure* 2021 Mar;86:189-196. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.010. Epub 2020 Oct 3.
199. Kopka, M. Cannabinoids in the treatment of epilepsy - An updated review. *Journal of Epileptology*. 2019. 27(35-42).
200. Lamb, A., Dawoud, D., Dent, R., Elliott, N. and Adler, A. I. Cannabidiol with clobazam for seizures associated with Dravet and Lennox-Gastaut syndromes. *The Lancet Neurology*. 2020. 19(4)(290-291).
201. Lattanzi, S., Trinka, E., Russo, E., Striano, P., Citraro, R., Silvestrini, M. and Brigo, F. Cannabidiol as adjunctive treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome. *Drugs of Today*. 2019. 55(3)(177-196).
202. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, Brigo F. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*. 2021 Mar;35(3):263-281. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y.
203. Linley, W., Schwenkglens, M., Hawkins, N. and Toward, T. Comparative effectiveness of fenfluramine versus cannabidiol in their licensed indications for the treatment of seizures in Dravet Syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *medRxiv*. 2022. 02(<https://dx.doi.org/10.1101/2022.07.01.22277155>).
204. Mellis, C. Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2018. 54(1)(101-102).
205. Ostrovsky, D. A. and Ehrlich, A. Addition of Cannabidiol to Current Antiepileptic Therapy Reduces Drop Seizures in Children and Adults With Treatment-Resistant Lennox-Gastaut Syndrome. *Explore*. 2018. 14(4)(311-313).
206. Palleria, C., Cozza, G., Khengar, R., Libri, V. and De Sarro, G. Safety profile of the newest antiepileptic drugs: A curated literature review. *Current Pharmaceutical Design*. 2017. 23(37)(3606-3624).
207. Perry, M. S. Don't Fear the Reefer-Evidence Mounts for Plant-Based Cannabidiol as Treatment for Epilepsy. *Epilepsy Currents*. 2019. 19(2)(93-95).
208. Ridler, C. Epilepsy: Cannabidiol reduces seizure frequency in Dravet syndrome. *Nature Reviews Neurology*. 2017. 13(7)(383).
209. Ruzic Zecevic, D., Folic, M., Tantoush, Z., Radovanovic, M., Babic, G. and Jankovic, S. M. Investigational cannabinoids in seizure disorders, what have we learned thus far? *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2018. 27(6)(335-341).
210. Sekar, K. and Pock, A. Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: A comprehensive review with a focus on adverse effects. *F1000Research*. 2019. 8 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.16315.1>).
211. Selvarajah, A., Zulfiqar-Ali, Q., Marques, P., Rong, M. and Andrade, D. M. A systematic review of adults with Dravet syndrome. *Seizure*. 2021. 87(39-43).
212. Silva, G. D., Del Guerra, F. B., de Oliveira Lelis, M. and Pinto, L. F. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Frontiers in Neurology*. 2020. 11 (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.531939>).
213. Strzelczyk, A. and Schubert-Bast, S. Therapeutic advances in Dravet syndrome: a targeted literature review. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2020. 20(10)(1063-1079).
214. Varadkar, S. Cannabidiol for drop seizures in Lennox-Gastaut syndrome. *The Lancet*. 2018. 391(10125)(1006-1007).
215. von Wrede, R., Helmstaedter, C. and Surges, R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clinical Drug Investigation*. 2021. 41(3)(211-220).

216. Wijnen, B., Armstrong, N., Ramackers, B., Witlox, W., Westwood, M., Foyter, D., Ryder, S., Buksnys, T., Worthy, G., Misso, K., Grimm, S., Kleijnen, J. and Joore, M. Cannabidiol for Adjuvant Treatment of Seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2020. 38(10)(1043-1053).

Język publikacji

217. Buechi, S. Efficacy of Cannabidiol: Clinical Studies with Cannabidiol and Cannabidiol-Containing Extracts. [German]. *Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin*. 2017. 29(6)(367-371).

SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS).....	11
Tabela 2. Zestawienie badań klinicznych uwzględnionych w poszczególnych częściach analizy	16
Tabela 3. Skuteczność kliniczna CBD10+CLB vs PL+CLB w DS (GWPCARE2).....	18
Tabela 4. Bezpieczeństwo CBD10+CLB vs PL+CLB w populacji pacjentów z DS (GWPCARE2).....	19
Tabela 5. Skuteczność kliniczna CBD10+CLB vs PL+CLB w LGS (GWPCARE3).....	23
Tabela 6. Bezpieczeństwo CBD10+CLB vs PL+CLB w LGS (GWPCARE3).....	24
Tabela 7. Długoterminowa skuteczność kliniczna kannabidiol + CLB w DS; okres leczenia do 180 tyg. (GWPCARE5).....	28
Tabela 8. Długoterminowa skuteczność kliniczna kannabidiol + CLB w LGS; okres leczenia do 180 tyg. (GWPCARE5).....	30
Tabela 9. Zgłoszone potencjalne skutki uboczne (ang. <i>side effects</i>) podczas stosowania produktu leczniczego Epidyolex [71].....	37
Tabela 10. Ocena bezpieczeństwa dla porównania kannabidiol (3, 10, 20 mg/kg/d) vs placebo (GWPCARE1A) [76, 77]	40
Tabela 11. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 26.09.2022)	57
Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez Ovid (badania pierwotne i wtórne).....	63
Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane przez Ovid (badania pierwotne i wtórne).....	63
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE przez Ovid (badania pierwotne i wtórne).....	66
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych.....	67
Tabela 16. Charakterystyka badania GWPCARE1B.....	69
Tabela 17. Charakterystyka badania GWPCARE2.....	73
Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z zespołem Dravet stosujących klobazam na podstawie danych z badań GWPCARE1B i GWPCARE2 (Gunning 2021).....	78
Tabela 19. Charakterystyka badania GWPCARE3.....	79
Tabela 20. Charakterystyka badania GWPCARE4.....	84
Tabela 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta stosujących klobazam na podstawie danych z badań GWPCARE3 i GWPCARE4 (Gunning 2021).....	89
Tabela 22. Charakterystyka badania GWPCARE5 dla populacji z zespołem Dravet (Devinsky 2018, Scheffer 2021).....	90
Tabela 23. Charakterystyka badania GWPCARE5 dla populacji z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) (Thiele 2019, Patel 2021).....	95
Tabela 24. Charakterystyka badania GWPCARE1A.....	101
Tabela 25. Charakterystyka badania Loux 2019.....	104
Tabela 26. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Biolier 2020 [26].....	108
Tabela 27. Ocena skuteczności w populacji pacjentów z zespołem DS i LGS; CBD+CLB vs PL oraz CBD vs PL.....	109
Tabela 28. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Brigo 2021 [27].....	110
Tabela 29. Wyniki metaanalizy w zakresie bezpieczeństwa po 19 tygodniach obserwacji.....	112
Tabela 30. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: de Carvalho Reis 2020 [28].....	112
Tabela 31. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Dewi 2021 [29].....	115
Tabela 32. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Devinsky 2020 [30].....	117

Tabela 33. Tabelaiczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Elliott 2019 [31].....	120
Tabela 34. Tabelaiczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Elliott 2020 [32].....	122
Tabela 35. Tabelaiczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Huestis 2019 [33].....	124
Tabela 36. Tabelaiczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Lattanzi 2018a [34].....	126
Tabela 37. Tabelaiczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Lattanzi 2018b [35].....	128
Tabela 38. Tabelaiczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Lattanzi 2020a [36].....	130
Tabela 39. Tabelaiczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Lattanzi 2020b [37].....	131
Tabela 40. Tabelaiczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Pampalona 2018 [38].....	133
Tabela 41. Tabelaiczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Stockings 2018 [39].....	135
Tabela 42. Tabelaiczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Treves 2021 [40].....	140
Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń psychicznych w populacji z DS.....	141
Tabela 44. Tabelaiczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Zhang 2022 [41].....	142
Tabela 45. Tabelaiczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Wu 2022 [42].....	144
Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań GWPCARE1B, GWPCARE2, GWPCARE3 oraz GWPCARE4 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.....	146
Tabela 47. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania GWPCARE1B wg Cochrane Collaboration.....	147
Tabela 48. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania GWPCARE2 wg Cochrane Collaboration.....	147
Tabela 49. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania GWPCARE3 wg Cochrane Collaboration.....	148
Tabela 50. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania GWPCARE4 wg Cochrane Collaboration.....	148
Tabela 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”: GWPCARE1A.....	149
Tabela 52. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania GWPCARE1A wg Cochrane Collaboration.....	149
Tabela 53. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.....	150
Tabela 54. Ocena badania w skali NICE (Loux 2019).....	150
Tabela 55. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [8].....	150
Tabela 56. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2.....	153
Tabela 57. Skala AMSTAR 2 (Brigo 2021 [18], de Carvalho Reis 2020 [19], Dewi 2021 [20], Elliott 2018 [22], Elliott 2020 [23]).....	154
Tabela 58. Skala AMSTAR 2 (Bialer 2020 [26], Devinsky 2020 [30]).....	155
Tabela 59. Skala AMSTAR 2 (Huestis 2019 [25], Lattanzi 2018a [26], Lattanzi 2018b [27], Lattanzi 2020a [28], Lattanzi 2020b [29]).....	156
Tabela 60. Skala AMSTAR 2 (Pampalona 2018 [31], Stockings 2018 [32], Treves 2021 [34], Zhang 2022 [35], Wu 2022 [42]).....	157

Tabela 61. Skuteczność CBD20+CLB vs PL+CLB w DS (GWPCARE1B, GWPCARE2)	164
Tabela 62. Bezpieczeństwo CBD20+CLB vs PL+CLB w DS (GWPCARE1B, GWPCARE2)	167
Tabela 63. Skuteczność CBD20+CLB vs PL+CLB w LGS (GWPCARE3, GWPCARE4)	174
Tabela 64. Bezpieczeństwo CBD20+CLB vs PL+CLB w LGS (GWPCARE3, GWPCARE4)	177
Tabela 65. Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu braku osiągnięcia co najmniej 30% redukcji częstości napadów padaczkowych	180
Tabela 66. Odsetki pacjentów przerywających leczenie CBD	180
Tabela 67. Skuteczność kliniczna CBD10/CBD20+SoC vs PL+SoC w DS (GWPCARE1B, GWPCARE2)	183
Tabela 68. Bezpieczeństwo CBD10/CBD20+SoC vs PL+SoC w DS (GWPCARE1B, GWPCARE2)	186
Tabela 69. Skuteczność kliniczna CBD10/CBD20+SoC vs PL+SoC w LGS (GWPCARE3, GWPCARE4)	193
Tabela 70. Bezpieczeństwo CBD10/CBD20+SoC vs PL+SoC w LGS (GWPCARE3, GWPCARE4)	196
Tabela 71. Czas do ustąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz najczęstszych zdarzeń niepożądanych (Madan Cohen 2021)	208
Tabela 72. Czas do ustąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz najczęstszych zdarzeń niepożądanych (Privitera 2021)	213
Tabela 73. Czas wystąpienia oraz ustępowania zwiększonego poziomu AlAT/AspAT (Privitera 2021)	214
Tabela 74. Skuteczność kliniczna CBD+SoC w populacji pacjentów z DS; okres leczenia do 136 tyg. (GWPCARE3) [60]	215
Tabela 75. Bezpieczeństwo CBD+SoC w dawkach modalnych CBD \leq 20 mg/kg/dobę; okres leczenia do 48 tygodni (GWPCARE3; Devinsky 2018) [59]	221
Tabela 76. Bezpieczeństwo CBD+SoC w dawkach modalnych CBD \leq 20 mg/kg/dobę; okres leczenia do 136 tygodni (GWPCARE3; Schaffer 2021) [60]	221
Tabela 77. Skuteczność kliniczna CBD+SoC w populacji pacjentów z LGS; okres leczenia do 136 tyg. (GWPCARE3) [62] ..	223
Tabela 78. Bezpieczeństwo CBD+SoC w dawkach modalnych CBD \leq 20 mg/kg/dobę; okres leczenia do 48 tygodni (GWPCARE3) [61]	229
Tabela 79. Bezpieczeństwo CBD+SoC w dawkach modalnych CBD \leq 20 mg/kg/dobę; okres leczenia do 203 tygodni (GWPCARE3) [62]	229
Tabela 80. Bezpieczeństwo CBD+SoC; populacja DS+LGS (Loux 2019)	232

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Średnie dawki CBD – dane z praktyki klinicznej w Niemczech [25]	13
Wykres 2. Schematy kluczowych badań klinicznych dla kannabidiolu stosowanego u pacjentów z DS i LGS	15
Wykres 3. Zmniejszenie liczby napadów w czasie (1-120 tygodni) dla różnych dawek kannabidiolu w badaniu GWPCARE3	27
Wykres 4. Odsetki pacjentów, którzy uzyskali o $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem; populacja pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta stosująca CLB; okres leczenia do 48 tyg. (GWPCARE3) [63]	32
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji	68
Wykres 6. Przepływ pacjentów z DS w badaniu GWPCARE3 (Scheffer 2021) [35]	94
Wykres 7. Przepływ pacjentów z LGS w badaniu GWPCARE3 (Patel 2021) [62]	100
Wykres 8. $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów drgawkowych (GWPCARE1B, GWPCARE2)	159
Wykres 9. $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów drgawkowych (GWPCARE1B, GWPCARE2)	159
Wykres 10. Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression) (GWPCARE1B, GWPCARE2)	159
Wykres 11. $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem (GWPCARE3, GWPCARE4)	159
Wykres 12. $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem (GWPCARE3, GWPCARE4)	160
Wykres 13. Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna (ang. Subject/Caregiver Global Impression of Change in Overall Impression) (GWPCARE3, GWPCARE4)	160
Wykres 14. Miesięczne zmniejszenie częstości A) napadów drgawkowych oraz B) napadów padaczkowych ogółem podczas okresu miareczkowania oraz na podstawie wizyt prowadzonych w 4-tygodniowych oknach podczas fazy maintenance (Madan Cohen 2021)	204
Wykres 15. Procentowe zmniejszenie napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych według dni skumulowanych (Madan Cohen 2021)	204
Wykres 16. Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o $\geq 50\%$ według dni skumulowanych (Madan Cohen 2021) ..	204
Wykres 17. Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o $\geq 75\%$ według dni skumulowanych (Madan Cohen 2021) ..	205
Wykres 18. Zdarzenia niepożądane według czasu ich wystąpienia* (Madan Cohen 2021)	206
Wykres 19. Czas do pierwszego wystąpienia A) zdarzeń niepożądanych związanych z sennością, B) zmniejszenia apetytu oraz C) biegunki (Madan Cohen 2021)	207
Wykres 20. Miesięczne zmniejszenie częstości A) napadów padaczkowych z upadkiem oraz B) napadów padaczkowych ogółem podczas okresu miareczkowania oraz na podstawie wizyt prowadzonych w 4-tygodniowych oknach podczas fazy maintenance (Privitera 2021)	209
Wykres 21. Procentowe zmniejszenie napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych według dni skumulowanych (Privitera 2021)	210
Wykres 22. Procentowe zmniejszenie napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych według dni skumulowanych w A) podgrupie pacjentów bez klobazamu oraz B) w podgrupie pacjentów z klobazamem (Privitera 2021)	210
Wykres 23. Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 50\%$ według dni skumulowanych (Privitera 2021)	211
Wykres 24. Zdarzenia niepożądane według czasu ich wystąpienia* (Privitera 2021)	212
Wykres 25. Czas do pierwszego wystąpienia A) sennaści lub sedacji B) zmniejszenia apetytu oraz C) biegunki (Privitera 2021)	213
Wykres 26. Procentowa miesięczna redukcja napadów drgawkowych względem wartości wyjściowych; analiza LOCF; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARE3); CBD+SoC [60]	217
Wykres 27. Redukcja liczby napadów drgawkowych o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oraz 100% ogółem; analiza LOCF; okres leczenia do 156 tyg. (GWPCARE3); CBD+SoC [60]	218

Wykres 28. Procentowa miesięczna redukcja wszystkich napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych; analiza LOCF; okres leczenia do 136 tyg. (GWPCARE3); CBD+SoC [60]	219
Wykres 29. Redukcja liczby napadów padaczkowych ogółem o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oraz 100% ogółem; analiza LOCF; okres leczenia do 136 tyg. (GWPCARE3); CBD+SoC [60]	219
Wykres 30. Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu wg skali S/CGIC; okres leczenia do 136 tyg. (GWPCARE3); CBD+SoC [60]	220
Wykres 31. Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych z upadkiem względem wartości wyjściowych; analiza LOCF; okres leczenia do 136 tyg. (GWPCARE3); CBD+SoC [62]	225
Wykres 32. Redukcja liczby napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oraz 100% ogółem; analiza LOCF; okres leczenia do 136 tyg. (GWPCARE3); CBD+SoC [62]	225
Wykres 33. Procentowa miesięczna redukcja wszystkich napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych; analiza LOCF; okres leczenia do 136 tyg. (GWPCARE3); CBD+SoC [62]	226
Wykres 34. Redukcja liczby napadów padaczkowych ogółem o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oraz 100% ogółem; analiza LOCF; okres leczenia do 136 tyg. (GWPCARE3); CBD+SoC [62]	227
Wykres 35. Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu wg skali S/CGIC; okres leczenia do 136 tyg. (GWPCARE3); CBD+SoC [62]	227