

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

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17,
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Wersja 1.1

Kraków, 28 listopada 2022 r.



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
1. Streszczenie	8
2. Cel i metodyka analizy problemu decyzyjnego.....	11
3. Zdefiniowanie populacji docelowej.....	12
4. Opis problemu zdrowotnego	13
4.1. Ogólna definicja padaczki i rodzaje napadów	13
4.2. Zespół Lennox-Gastauta (LGS).....	14
4.2.1. Definicja.....	14
4.2.2. Etiologia i patogeneza	14
4.2.3. Rozpoznanie.....	14
4.2.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	15
4.2.5. Epidemiologia	16
4.2.6. Obciążenie chorobą	17
4.3. Zespół Dravet (DS).....	18
4.3.1. Definicja.....	18
4.3.2. Etiologia i patogeneza	18
4.3.3. Rozpoznanie.....	19
4.3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	19
4.3.5. Epidemiologia	21
4.3.6. Obciążenie chorobą	21
5. Aktualne postępowanie medyczne	24
5.1. Wytyczne kliniczne polskie i zagraniczne	24
5.2. Polska praktyka kliniczna.....	33
5.2.1. Informacje opublikowane: badanie ankietowe wśród opiekunów osób chorych na zespół Dravet	33
5.2.2. Opinia ekspercka w analizie weryfikacyjnej AOTMiT.....	33
5.2.3. Konsultacje eksperckie dotyczące polskiej praktyki klinicznej	33
6. Opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych w Polsce	36
7. Niezaspokojone potrzeby	38
8. Opis interwencji.....	39
8.1. Status rejestracyjny produktu leczniczego Epidyolex	39
8.2. Status leku sierocego dla produktu leczniczego Epidyolex	39
8.3. Charakterystyka produktu leczniczego Epidyolex	39
8.4. Aktualny stan finansowania	45
9. Rekomendacje dotyczące finansowania interwencji	47

9.1. Rekomendacje polskie.....	47
9.2. Rekomendacje zagraniczne	50
10. Technologie alternatywne (komparatory).....	56
11. Efekty zdrowotne (punkty końcowe)	58
12. Zakres analiz wchodzących w skład raportu oceny technologii medycznej	59
11.1. Analiza kliniczna	59
11.2. Analiza ekonomiczna	60
11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	61
11.4. Analiza racjonalizacyjna	61
13. Schemat PICOS - podsumowanie	62
14. Załączniki	64
12.1. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce	65
15. Piśmiennictwo	107
16. Spis tabel	115

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	GW International BV (Holandia)	
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	28 listopada 2022 r.	

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Opis problemu zdrowotnego• Przegląd badań epidemiologicznych• Wyszukiwanie oraz opis wytycznych klinicznych• Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji• Charakterystyka interwencji i komparatorów• Opracowanie schematu PICOS• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Przegląd badań epidemiologicznych• Oszacowanie liczebności populacji• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynacja prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Kontrola merytoryczna
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

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

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

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [155].

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez Zleceniodawcę.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AAN	American Academy of Neurology
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy (kortykotropina) (ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i>)
AES	American Epilepsy Society
AlAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
Art.	Artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BPNA	British Paediatric Neurology Association
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
Cmax	Maksymalne zmierzone stężenia w osoczu
CPNP	College of Psychiatric & Neurologic Pharmacist
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DS	Zespół Dravet (ang. <i>Dravet's syndrome</i>)
EAN	<i>European Academy of Neurology</i>
EEG	Elektroencefalografia (ang. <i>Electroencephalography</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPNS	<i>European Paediatric Neurology Society</i>
EQ-5D	Kwestionariusz do pomiaru jakości życia
ETIF	<i>Epilepsy Implementation Task Force</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GABA	Kwas γ -aminomasłowy, kwas gamma-aminomasłowy
G-BA	<i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GGN	Górna granica normy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>

HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
Hz	Herc, jednostka miary częstotliwości w Międzynarodowy Układ Jednostek Miar.
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) – dziesiąta wersja
ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) – jedenasta wersja
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ILAE	International League Against Epilepsy
IQ	Iloraz inteligencji (ang. <i>intelligence quotient</i>)
IQR	Przedział międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
kg	kilogram
l	Litr
LGS	Zespół Lennox-Gastauta (ang. <i>Lennox-Gastaut syndrome</i>)
Lit.	Litera, jednostka redakcyjna aktów prawnych
LPP	Leki przeciwpadaczkowe
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
mc	Masa ciała
mg	miligram
ml	millilitr
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego MRI (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
ms	milisekunda
mTOR	Ssaczy cel rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i>)
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OIT	Oddział intensywnej terapii.
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PAS	Porozumienie podziału ryzyka zawierane w Wielkiej Brytanii (ang. <i>Patient Access Scheme</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne

PTND	Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
r.	Rok
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
REM	Faza snu, charakteryzująca się szybkimi ruchami gałek ocznych i wysoką aktywnością mózgu (ang. <i>rapid eye movement</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RWD	Dane pochodzące z warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i>)
SBU	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
SEGA	<i>Gwiaździk podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (ang. subependymal giant cell astrocytoma)</i>
SF-12v2	Kwestionariusz do oceny jakości życia
SF-36	Kwestionariusz do oceny jakości życia
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC, ang. <i>standard of care</i>)
SUDEP	Nagła niespodziewana śmierć u pacjentów z epilepsją (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>).
TAND	zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC (ang. <i>TSC-associated neuropsychiatric disorders</i>)
THC	Tetrahydrokannabinol
TLV	Agencja ds. Świadczeń Stomatologicznych i Farmaceutycznych (szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>)
TRIP	<i>Turning Research into Practice</i>
TSC	Zespół stwardnienia guzowatego (ang. <i>tuberous sclerosis complex</i>)
Tys.	Tysiące / tysięcy
URPLIPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i>)
USD	Dolar amerykański (ang. <i>United States dollar</i>)
VEGF	Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-UMC	ang. <i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i>

1. STRESZCZENIE

Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz wchodzących w skład raportu oceny technologii medycznej (HTA, ang. *health technology assessment*). Raport HTA zostanie przygotowany w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Epidyolex (substancja czynna: kannabidiol).

Zakres raportu HTA określono zgodnie ze schematem PICOS, obejmującym zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

Finalnie, na raport HTA składać się będą: analiza problemu decyzyjnego, analiza kliniczna, analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia.

Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje pierwsze wskazanie do stosowania wymienione w charakterystyce produktu leczniczego Epidyolex:

- Epidyolex jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS, ang. *Lennox-Gastaut syndrome*) lub z zespołem Dravet (DS, ang. *Dravet's syndrome*) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. [5]

Komisja Europejska przyznała dla kannabidiolu (produkt leczniczy Epidyolex) status leku sierociego stosowanego w chorobach rzadkich – DS i LGS (a także w zespole stwardnienia guzowatego, TSC, ang. *tuberous sclerosis complex*) [133, 134, 135]. Zgodnie z kryteriami Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), choroby rzadkie to choroby zagrażające życiu lub przewlekle wyniszczające, które występują u bardzo małej liczby chorych – z rozpowszechnieniem nie większym niż 5 przypadków na 10 000 ludności [136]. Z powyższej definicji wynika, że mała liczba chorych nie jest wystarczająca do stwierdzenia, że dana choroba jest rzadka. Choroba rzadka musi również być chorobą zagrażającą życiu lub przewlekle wyniszczającą.

Przeprowadzone oszacowania wskazują, że w Polsce liczba chorych na LGS kształtuje się na poziomie około 4 250 pacjentów. Choroba jest zdiagnozowana u 68,19% chorych, co odpowiada liczbie 2 900 pacjentów. Padaczka lekooporna w LGS dotyczy 90% przypadków, czyli około 2 610 chorych. Szacuje się, że do leczenia klobazamem kwalifikuje się 62,75% chorych, czyli około 1 630 pacjentów. Liczbę chorych na DS szacuje się na 1 410 pacjentów. Choroba jest zdiagnozowana u 68,5% chorych, co odpowiada liczbie około 970 pacjentów. Padaczka lekooporna w DS dotyczy 82,5% przypadków, czyli około 800 chorych. Szacuje się, że do leczenia klobazamem kwalifikuje się 67,9% chorych, czyli około 540 pacjentów. Z związku z powyższym do stosowania produktu leczniczego Epidyolex w skojarzeniu z klobazamem mogłoby kwalifikować się łącznie (LGS+DS) około 2 180 pacjentów.

Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Epidyolex (substancja czynna kannabidiol, w postaci roztworu doustnego).

Komisja Europejska zatwierdziła pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) w zespole Lennox-Gastauta (LGS) i zespole Dravet (DS) w dniu 19 września 2019 r. [131, 132]

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest: GW Pharma (International) B.V., Databankweg 26 3821AL Amersfoort, Holandia. [5]

Produkt leczniczy Epidyolex znajduje się na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej dla wskazań LGS i DS. Wykaz został przygotowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2021 r. [8, 9, 10, 11]. W wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej nie rozpatrywano produktu leczniczego Epidyolex stosowanego u chorych na TSC, co wynikało z ram czasowych ujętych w wykazie. Wskazanie obejmujące stosowanie produktu leczniczego Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) zostało zarejestrowane na początku 2021 r. [153], podczas gdy wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej obejmował leki dla których decyzja o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej w Unii Europejskiej została wydana pomiędzy dniem 1 stycznia 2017 r. i 31 grudnia 2020 r. [154]

Również w 2021 r. Prezes AOTMiT i Rada Przejrzystości przy AOTMiT pozytywnie zaopiniowali wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex w ramach importu docelowego [13, 14, 16, 17].

Technologie alternatywne (komparatory)

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

W ramach analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono przegląd wytycznych i rekomendacji klinicznych, rekomendacji finansowych oraz opublikowanych analiz praktyki klinicznej. Przeprowadzono również konsultacje z polskimi ekspertami klinicznymi specjalizującymi się w leczeniu chorych na LGS i DS. Wnioski z przeglądu i konsultacji wskazują, że nie istnieje jedna ani nawet kilka głównych, zalecanych ścieżek terapeutycznych w leczeniu wspomagającym (tj. w jednoczesnym skojarzonym stosowaniu dwóch lub więcej leków). Leczenie jest spersonalizowane i zależy od następujących czynników:

- skuteczności leku lub kombinacji leków, gdzie skuteczność mierzona jest kontrolą napadów padaczkowych;
- ewentualnego wystąpienia działań niepożądanych niepozwalających na kontynuowanie terapii lekiem lub kombinacją leków.

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

Wybrana technologia alternatywna jest zgodna z wyborem technologii alternatywnych przeprowadzonym przez AOTMiT w ramach prac nad wnioskami dotyczącymi produktu leczniczego Epidyolex we wskazaniach LGS, DS i TSC [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Punkty końcowe

Przeprowadzona została analiza problemu zdrowotnego, z uwzględnieniem szczegółowych zaleceń dotyczących leczenia oraz ze zwróceniem uwagi na obciążenie chorobą, w tym również – z wpływem objawów choroby na jakość życia chorego oraz jego rodziny lub opiekunów.

Analiza problemu zdrowotnego wskazała, że kluczowe w leczeniu napadów padaczkowych jest osiągnięcie kontroli napadów, tj. odpowiednia redukcja liczby lub częstotliwości napadów padaczkowych. Należy zaznaczyć, że napady padaczkowe wpływają na jakość życia zarówno samych chorych, jak również ich opiekunów oraz mogą przyczynić się do przedwczesnej śmierci.

Wobec powyższego do istotnych punktów końcowych, których analiza dostarczy niezbędnych danych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, zalicza się w analizie klinicznej:

- Punkty końcowe związane z kontrolą napadów padaczkowych, np. zmiana liczby napadów względem wartości wyjściowych; zmiana częstotliwości napadów względem wartości wyjściowych; odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja częstości napadów o ustaloną wartość graniczną (np. z redukcją częstości napadów o 50% w stosunku do wartości wyjściowych); liczba dni bez napadu padaczkowego (ang. *seizure-free days*); ocena badacza, opiekuna lub chorego w zakresie wpływu terapii na przebieg choroby; inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z oceną kontroli napadów padaczkowych.
- Ocena jakości życia (zarówno chorych, jak również ich opiekunów).
- Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem, np. odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia lub działania niepożądane; przerwanie terapii w związku z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa; wystąpienie zdarzeń niepożądanych (poważnych, ciężkich, umiarkowanych lub łagodnych); zgony; inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.

Do wyników w analizie ekonomicznej zalicza się:

- Koszty wynikające ze stosowania interwencji oraz technologii alternatywnej.
- Lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*) wynikające ze stosowania interwencji oraz technologii alternatywnej.
- Inkrementalny współczynnik koszt/żyteczność (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) przy zastąpieniu technologii alternatywnej przez interwencję.

Do wyników w analizie wpływu na budżet zalicza się:

- Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym (bez refundacji produktu leczniczego Epidyolex) oraz przyszłym (zakładającym refundację produktu leczniczego Epidyolex).
- Koszt inkrementalny, będący różnicą pomiędzy całkowitymi wydatkami w scenariuszu przyszłym i istniejącym.

Typy badań

W analizie klinicznej do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA, planowane jest włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych, tj. randomizowane badania typu *head-to-head* z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT, włączone zostaną badania kliniczne o niższej wiarygodności. [1]

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: charakterystyka produktu leczniczego (ChPL); publikowane przez URPLiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne; EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*); WHO-UMC (ang. *WHO Uppsala Monitoring Centre*); FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*).

Do analizy klinicznej zostaną również włączone opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia w zakresie populacji oraz ocenianej interwencji. Włączone zostać mogą również prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

2. CEL I METODYKA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz wchodzących w skład raportu oceny technologii medycznej (HTA, ang. *health technology assessment*). Raport HTA zostanie przygotowany w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex (substancja czynna kannabidiol).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), w schemacie PICOS, tj. określając populację docelową, interwencję, technologie opcjonalne (komparatory), wyniki zdrowotne i rodzaj włączanych badań, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej [1].

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację, tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii alternatywnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego. [1, 2, 4]

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej opisujących standardy leczenia w docelowej grupie chorych, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów. Przeprowadzono również konsultacje z polskimi ekspertami klinicznymi specjalizującymi się w leczeniu chorych na LGS i DS.

3. ZDEFINIOWANIE POPULACJI DOCELOWEJ

Populacja docelowa obejmuje pierwsze wskazanie do stosowania zawarte w charakterystyce produktu leczniczego Epidyolex:

- Epidyolex jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS, ang. *Lennox-Gastaut syndrome*) lub z zespołem Dravet (DS, ang. *Dravet's syndrome*) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych [5].

4. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

4.1. Ogólna definicja padaczki i rodzaje napadów

Padaczka definiowana jest jako choroba mózgu, w której spełniony jest jeden z niżej wymienionych warunków:

- co najmniej dwa niesprowokowane (lub odruchowe) napady występujące w odstępie większym niż 24 godziny;
- jeden niesprowokowany (lub odruchowy) napad, jeśli istnieje prawdopodobieństwo kolejnych napadów zbliżone do ogólnego ryzyka (co najmniej 60%) po dwóch napadach niesprowokowanych, występujące w ciągu następnych 10 lat;
- diagnoza zespołu padaczkowego (na podstawie obrazu klinicznego, encefalografii i innych badań dodatkowych). [60, 113, 114]

Napad padaczkowy definiowany jest jako przejściowe wystąpienie oznak i/lub objawów, będących wynikiem pierwotnej zmiany aktywności elektrycznej (nieprawidłowo nadmiernej lub synchronicznej) w mózgu. [62]

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) padaczka to przewlekła niezakaźna choroba mózgu, która dotyka około 50 milionów ludzi na całym świecie. Charakteryzuje się nawracającymi napadami, które są krótkimi epizodami mimowolnych ruchów, mogącymi obejmować część ciała lub całe ciało, a czasami towarzyszy im utrata przytomności i kontroli czynności jelit lub pęcherza. Epizody napadowe są wynikiem nadmiernych wyładowań elektrycznych w grupie komórek mózgowych. Miejscami takich wyładowań mogą być różne części mózgu. Napady mogą być różne, od krótkich przerw w koncentracji lub szarpnięć mięśni do ciężkich i długotrwałych konwulsji. Napady mogą również różnić się częstotliwością, od mniej niż jednego rocznie do kilku dziennie [61].

Napady padaczkowe można podzielić na:

- Napady ogniskowe lub napady o ogniskowym początku, będące napadami, w których wyładowania padaczkowe mają miejsce w obszarze jednej półkuli mózgowej. Inne spotykane nazwy to: napady częściowe i napady związane z lokalizacją.
- Napady uogólnione lub napady o uogólnionym początku, mające swój początek w obu półkulach równocześnie. Dwustronne sieci objęte wyładowaniem padaczkowym mogą obejmować struktury korowe i podkorowe, ale niekoniecznie obejmują całą korę. [62]

Napady padaczkowe uogólnione dzielimy na:

- Napady toniczne, charakteryzujące się nagłym uogólnionym usztywnieniem mięśni, mogącym spowodować upadek.
- Napady toniczno-kloniczne, charakteryzujące się początkowym uogólnionym usztywnieniem mięśni, po którym następuje rytmiczny (przypominający szarpania) ruch kończyn. Osoba może gryźć się w język i może wystąpić nietrzymanie moczu. Po napadzie osoba może czuć się zdezorientowana lub senna, a pełny powrót do stanu wyjściowego może wymagać trochę czasu.
- Napady atoniczne charakteryzują się nagłą utratą napięcia mięśniowego, co może prowadzić do upadku chorego.
- Napady miokloniczne definiuje się jako nagle, krótkie (<100 ms) i prawie przypominające wstrząs, mimowolne pojedyncze lub wielokrotne szarpnięcia spowodowane nieprawidłową, nadmierną lub synchroniczną aktywnością neuronów i związane z wieloskokami w EEG.
- Napady kloniczne charakteryzujące się drgawkami całego ciała. [62]

Stan padaczkowy (ang. *status epilepticus*) to nagły przypadek medyczny charakteryzujący się nieprawidłowo przedłużającymi się napadami padaczkowymi. Jest stanem wynikającym albo z niewydolności mechanizmów odpowiedzialnych za wygaśnięcie napadu, albo z uruchomienia mechanizmów prowadzących do nieprawidłowo przedłużających się napadów (po punkcie czasowym t1). Jest to stan, który może mieć długoterminowe konsekwencje (po punkcie czasowym t2), w tym śmierć neuronów, uszkodzenie neuronów i zmianę sieci neuronalnych, w zależności od rodzaju i czasu trwania napadów. Pierwszy punkt czasowy to długość napadu i punkt czasowy (t1) po przekroczeniu, którego napad należy uznać za „ciągłą aktywność napadową”. Drugi punkt czasowy (t2) to czas trwającej aktywności napadowej, po którym istnieje ryzyko długotrwałych konsekwencji. [102]

Nagła niespodziewana (lub niewyjaśniona) śmierć u pacjentów z epilepsją (SUDEP, ang. *sudden unexpected death in epilepsy*) to nagła, niewyjaśniona, nieurazowa i nie związana z utonięciem śmierć u osób z padaczką, z dowodami napadu lub bez napadu, z wyłączeniem udokumentowanego stanu padaczkowego, przy czym sekcja zwłok nie ujawnia toksykologicznej lub anatomicznej przyczyny śmierci. [62]

Padaczkę przypisany jest kod G40 według klasyfikacji ICD-10 [63].

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Neurologicznego przyjmuje się następującą definicję padaczki lekoopornej:

„Padaczka lekooporna jest rozpoznawana wtedy, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.” [113].

4.2. Zespół Lennox-Gastauta (LGS)

4.2.1. Definicja

Zespół Lennox-Gastauta (LGS, ang. *Lennox-Gastaut syndrom*) to zespół zaliczany do padaczek. Charakteryzuje się wieloma typami napadów (w tym napadami atonicznymi, tonicznymi, toniczno-klonicznymi i atypowymi), zaburzeniami funkcji poznawczych i specyficznymi cechami EEG rozlanego, wolnego impulsu i fali (<2 Hz), jak również ma miejsce napadowa szybka aktywność (10 Hz lub więcej) podczas snu. [59, 62]

Zespołowi Lennox-Gastauta przypisane są kody G40.4 według klasyfikacji ICD-10 [58] oraz 8A62.1 według klasyfikacji ICD-11 [59].

4.2.2. Etiologia i patogeneza

Zespół Lennox-Gastauta najczęściej pojawia się u dzieci w wieku od 3 do 5 lat, jednak początek może również wystąpić w młodszym i starszym wieku (może dotyczyć również osób dorosłych). Zespół Lennox-Gastauta występuje nieznacznie częściej u mężczyzn. [91]

Od około jednej czwartej do jednej trzeciej przypadków choroby nie ma jasnej etiologii [91]. W objawowych przypadkach zespół Lennox-Gastauta występuje najczęściej jako konsekwencja uszkodzenia mózgu w wyniku urazu prenatalnego lub okołoporodowego, infekcji, wad rozwojowych lub guza [12, 92]. Często zespół Lennox-Gastauta wiąże się z podatnością genetyczną. Lista potencjalnych patogennych mutacji odpowiedzialnych za chorobę obejmuje następujące geny: GABRB3, ALG13, SCN8A, STXBP1, DNM1, FOXG1 lub CHD2 [12, 91].

4.2.3. Rozpoznanie

Klasyczne kryterium diagnostyczne zespołu Lennox-Gastauta obejmuje trzy następujące cechy:

- Wiele rodzajów napadów, tj. napady toniczne, napady nieświadomości, toniczne i atoniczne napady padania („*drop attacks*”), niedrgawkowy stan padaczkowy.
- Nieprawidłowości w zapisie EEG, do których zalicza się międzynapadowe wolne fale szczytowe (<3 Hz), napadowe szybkie rytmy (10-20 Hz); nieprawidłowości występują głównie podczas snu i nie dotyczą fazy REM.
- Zaburzenia funkcji poznawczych, do których wlicza się spowolnienie intelektualne (regresję intelektualną) oraz problemy behawioralne. [90, 91]

4.2.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Zespół Lennox-Gastauta jest chorobą, która dotyczy okresu całego życia chorego. [98]

Zespół Lennox-Gastauta charakteryzuje się napadami wielopostaciowymi i osłabieniem neuropsychologicznym.

Charakterystyczną cechą LGS są częste nagłe napady z upadkiem („*drop attacks*”, „*drop seizures*”), tj. napady atoniczne, toniczne lub toniczno-kloniczne obejmujące całe ciało, tułów lub głowę, które prowadzą do upadku, urazu, opadnięcia na krzesło lub uderzenia głową chorego o powierzchnię. Te napady padaczkowe często skutkują poważnymi obrażeniami prowadzącymi do hospitalizacji.

Rokowanie jest bardzo złe, gdyż 5% dzieci umiera, natomiast u 80-90% chorych nadal występują napady padaczkowe w wieku dorosłym, a prawie wszyscy chorzy mają problemy poznawcze i behawioralne. W badaniu populacyjnym ryzyko śmierci dzieci z zespołem Lennox-Gastauta było 14-krotnie większe niż dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w populacji ogólnej, przy czym większość zgonów wynikała z przyczyn neurologicznych, często z powodu napadów. Dane te sugerują, że optymalna kontrola napadów może przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta. [90]

Zespół Lennox-Gastauta ma duży wpływ fizyczny na dziecko, co wynika z częstotliwości napadów i wysokiego odsetka urazów związanych z napadami. Choroba zaburza wszystkie aspekty rozwoju intelektualnego i społecznego dziecka. Choroba wpływa zarówno na pacjenta, jak również całą jego rodzinę. Opieka nad dzieckiem z zespołem Lennox-Gastauta jest opisywana jako „obciążenie”, któremu towarzyszą zwiększony lęk przed urazami spowodowanymi napadami, a także obawy wynikające z obciążenia związanego z zapewnieniem ciągłej opieki. Kontrola choroby polegająca na zmniejszeniu ilości napadów pozytywnie wpływa na jakość życia. [93, 94, 95, 96, 97]

Zespół Lennox-Gastauta występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet. Nie ma doniesień o różnicach rasowych. [144]

Zaburzenia funkcji poznawczych

Szacuje się, że nawet u 95% chorych z zespołem Lennox-Gastauta występuje upośledzenie (umiarkowane do ciężkiego) funkcji poznawczych i często rozwijają się dodatkowe choroby współistniejące, takie jak upośledzenie funkcjonowania intelektualnego lub przetwarzania informacji, wraz z opóźnieniami rozwojowymi i zaburzeniami zachowania. [98, 99]

Upośledzeniu funkcji poznawczych towarzyszą problemy behawioralne takie jak: nadpobudliwość, agresja i cechy autystyczne. [90, 92]

Ponieważ funkcje poznawcze rozwijające się w czasie prawdopodobnie korelują z nasileniem i częstością napadów we wczesnym okresie życia chorego [90], zmniejszenie liczby napadów może być klinicznie istotnym celem leczenia pacjentów zespołem Lennox-Gastauta.

Śmiertelność

Dzieci i młodzież z zespołem Lennox-Gastauta mają zwiększone ryzyko zgonu [100]. Badanie populacyjne dzieci z padaczką wykazało, że śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była 14 razy większa w przypadku zespołu Lennox-Gastauta niż w populacji ogólnej [101]. Inne dane wskazują, że w porównaniu z populacją ogólną, ryzyko zgonu z przyczyn neurologicznych, takich jak przedłużające się napady padaczkowe i stan padaczkowy, jest 19 razy większe u dzieci z padaczką, natomiast w przypadku dzieci z zespołem Lennox-Gastauta ryzyko zgonu jest 179 razy większe (jako populację ogólną uwzględniono populację dostosowaną pod względem wieku, płci oraz rasy) [101].

W przebiegu zespołu Lennox-Gastauta ryzyko zgonu jest większe w młodym wieku i w latach następujących bezpośrednio po zachorowaniu [102, 103]. Duża częstotliwość napadów jest istotnym niezależnym predyktorem wczesnego zgonu, przy czym uporczywe napady są silnie związane z dużą śmiertelnością [102, 104, 105].

Zalecenia kliniczne wskazują, że najskuteczniejszym sposobem zapobiegania zgonom związanym z padaczką, a zwłaszcza nagłych zgonów związanych z padaczką (SUDEP, ang. *sudden unexpected death in epilepsy*), jest zmniejszenie częstości napadów [103, 106]. Wczesne leczenie może poprawić przebieg choroby, a lepsza kontrola napadów może potencjalnie prowadzić do zmniejszenia śmiertelności [91, 101, 107].

W związku z powyższym ważne jest wprowadzenie skutecznej terapii, pozwalającej zredukować napady padaczkowe u chorych z zespołem Lennox-Gastauta.

4.2.5. Epidemiologia

Przeprowadzony został przegląd danych epidemiologicznych. W związku z nieodnalezieniem polskich danych epidemiologicznych dodatkowo przeprowadzono konsultacje z polskimi ekspertami klinicznymi posiadającymi doświadczenie w leczeniu chorych na LGS.

Zespół Lennox-Gastauta stanowi około 2-5% wszystkich padaczek dziecięcych [90, 142]. Szacuje się, że jest odpowiedzialny za około 10% przypadków padaczki występujących przed ukończeniem piątego roku życia [143]. Według Orphanet rozpowszechnienie zespołu Lennox-Gastauta kształtuje się na poziomie 1 do 5 chorych na 10 000 ludności [137]. Analiza baz danych za lata 1987-2018, obejmujących podstawową i specjalistyczną opiekę medyczną w Wielkiej Brytanii wskazała, że rozpowszechnienie zespołu Lennox-Gastauta jest na poziomie 0,289 chorych na 10 000 ludności (*Chin 2021*) [140]. Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) uznała szacunki rozpowszechnienia zespołu Lennox-Gastauta za niepewne, jednocześnie przyjmując, że chorobowość może wynosić około 15 do 20 przypadków na 100 000. Jednak należy zauważyć, że oszacowanie przyjęte w 2019 roku przez Europejską Agencję Leków zostało przedstawione przed opublikowaniem pracy *Chin 2021*. [100, 140, 147]

W niniejszej analizie przyjęto chorobowość na poziomie 1,14/10 000 osób, będącą średnią z danych prezentowanych przez EMA oraz danych z publikacji *Chin 2021*. Eksperti uznali średnią chorobowość za prawdopodobną [155].

Szacuje się, że 67% osób cierpiących na zespół Lennox-Gastauta jest zdiagnozowanych i leczonych [150].

W publikacji *Purcarin 2014* [151] wskazano, że u około 90% chorych na LGS padaczka jest lekooporna. [REDACTED]

Odsetek pacjentów stosujących klobazam w LGS w zidentyfikowanej literaturze, wahał się od 49%-66% (średnia arytmetyczna z zakresu wynosi 58%) [125, 140].

Ogółem zapadalność na zespół Lennox-Gastauta szacuje się na 0,1 do 0,28 na 100 000 populacji. U dzieci zapadalność szacuje się na 2 na 100 000 w wieku 0 – 14 [142].

Uwzględniając chorobowość na poziomie na poziomie 1,14/10 000, w Polsce liczebność populacji chorych na LGS kształtuje się na poziomie około

Dokładny opis populacji został przedstawiony w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [139].

4.2.6. Obciążenie chorobą

Wpływ napadów padaczkowych na codzienne funkcjonowanie chorego i jego opiekunów

W przebiegu zespołu Lennox-Gastauta mają miejsce napady padaczkowe, w tym napady toniczne, atoniczne i toniczno-kloniczne, które wiążą się z upadkami (tzw. „drop seizures”). Upadki są nagłe, i nawet doświadczony opiekun nie może w każdym przypadku zapobiec obrażeniom. Forma i nieprzewidywalność tych ataków oraz możliwość wystąpienia ciężkich urazów sprawiają, że napady z upadkiem są bardzo dużym obciążeniem dla chorych i ich rodzin. W celu zminimalizowania skutków napadu z upadkiem, chorzy mogą nosić kaski z maskami chroniącymi twarz lub korzystać z wózków inwalidzkich, co jest stygmatyzujące i często niepraktyczne, gdyż np. utrudnia jedzenie w przypadku masek chroniących twarz. [98]

Z powodu dużego wpływu, jaki na życie chorego oraz jego rodziny wywierają napady padaczkowe (zwłaszcza napady z upadkiem) zmniejszenie napadów padaczkowych jest istotnym i klinicznie ważnym celem terapii.

Obciążenie ekonomiczne

Analiza danych dotyczących ubezpieczeń zdrowotnych z USA wykazała, że chorzy na zespół Lennox-Gastauta korzystają 8 razy częściej ze świadczeń opieki medycznej oraz 7 razy częściej stosują leki w porównaniu z grupą kontrolną. Największa liczba świadczeń dotyczyła wizyt ambulatoryjnych i usług zdrowotnych świadczonych w domu chorego. Średnie koszty całkowite były znacznie wyższe w grupie chorych na zespół Lennox-Gastauta w porównaniu z grupą kontrolną (około 65 tys. USD vs około 3 tys. USD). Największe koszty generowała opieka szpitalna. Autorzy postawili wniosek, że wyniki analiz sugerują, iż bezpośrednie koszty związane z zespołem Lennox-Gastauta są znaczne i podkreślają potrzebę nowych i skutecznych terapii. [111]

W innej analizie wskazano, że LGS stanowiło istotne obciążenie ekonomiczne, z częstymi wizytami lekarskimi i wysokimi kosztami związanymi z opieką. Około jedna trzecia całkowitych kosztów leczenia była związana ze zdarzeniami, które można przypisać napadom padaczkowym (średni koszt 13 038 USD spośród całkowitego średniego kosztu 29 911 USD), co podkreśla potrzebę skutecznej kontroli napadów. [112]

Obciążenie rodziny i opiekunów

Zespół Lennox-Gastauta wywiera bardzo duży wpływ nie tylko na chorego, ale także na jego rodziny i opiekunów. Obciążenie opieką wymaga dostosowania warunków życiowych praktycznie we wszystkich aspektach życia opiekunów i członków rodziny [108]. Zaburzenia funkcji poznawczych stwierdza się u 75% do 95% pacjentów w ciągu pięciu lat od zachorowania [98]. Utrzymujące się duże ryzyko urazu i śmierci w wyniku napadów padaczkowych, w połączeniu z trwającymi przez całe życie zaburzeniami poznawczymi, funkcjonalnymi

i neuromotorycznymi powoduje, że chorzy na zespół Lennox-Gastauta wymagają stałej całodobowej opieki przez całe życie, co stanowi duże obciążenie dla rodzin i opiekunów.

Ankieta przeprowadzona wśród rodziców dzieci chorych na zespół Lennox-Gastauta wykazała, że choroba powodowała ciągły stres i zmartwienie (31% rodziców), wpływała na aktywność rodzinną (23%), powodowała poważne obciążenie finansowe (18%) i zmniejszała ilość czasu możliwą do spędzenia z innymi dziećmi (17%) [98]. Rodzice zgłaszali, że najbardziej negatywnymi aspektami w chorobie ich dziecka są strach (zgłaszane przez 58% rodziców), skutki uboczne stosowanego leku (28%) oraz izolacja społeczna (11%), a także poczucie bezradności, winy i utraty dziecka, które znali [98]. Rodzice opisywali niepokój związany z możliwością urazu, pogorszenia funkcji poznawczych lub śmiercią dziecka, a także niepokój związany z finansowym obciążeniem rodziny [98]. W innym badaniu rodziców dzieci chorych na zespół Lennox-Gastauta zaobserwowano wysoki poziom lęku, a część opiekunów zgłaszała objawy wskazujące na depresję lub lęk [94].

Z powodu niepokojów i lęków, wielu rodziców skupia się na dziecku z zespołem Lennox-Gastauta, podczas gdy rodzeństwu chorego poświęca mniej uwagi [108]. W ankiecie przeprowadzonej wśród rodzeństwa dzieci chorych na zespół Lennox-Gastauta i zespół Dravet, 35% rodzeństwa zgłosiło fakt leczenia depresji [109, 110].

Przeprowadzone w USA badanie rodzeństwa (w wieku poniżej 18 lat) dzieci chorych na zespół Lennox-Gastauta, zespół Dravet i inne ciężkie padaczki podkreśliło najtrudniejsze aspekty posiadania rodzeństwa z ciężką padaczką. W przypadku dzieci w wieku od 9 do 12 lat trzy najtrudniejsze aspekty to uczucie zmartwienia lub strachu, gdy rodzeństwo ma napady padaczkowe (58% badanych), brak poświęcenia uwagi w odpowiedniej ilości (50%) oraz zmiany planów i zajęć z powodu choroby rodzeństwa lub napadu (46%). W grupie wiekowej od 13 do 17 lat głównymi problemami były: troska o stres rodziców (59%), uczucie zmartwienia lub strachu, gdy ich rodzeństwo ma napad padaczkowy (59%), konieczność większego zaangażowania w prace domowe (53%) i zakłopotanie zachowaniem rodzeństwa (53%). W grupie wiekowej 9-12 lat 79% badanych obawiało się, że ich rodzeństwo może umrzeć w wyniku choroby. Spośród 71% osób w wieku od 13 do 17 lat, które zgłosiły, że rozmawiały o możliwości śmierci ich rodzeństwa, 42% zgłosiło bardzo duże/ekstremalne obawy związane z możliwością śmierci. [109, 110]

Ze względu na wymagający dużego zaangażowania charakter opieki nad dzieckiem z zespołem Lennox-Gastauta, choroba może negatywnie wpłynąć na opiekuna w zakresie pracy zarobkowej. Skutkiem może być zmniejszony dochód rodziny, a także problemy finansowe, które przyczyniają się do emocjonalnego stresu i niepokoju [108].

4.3. Zespół Dravet (DS)

4.3.1. Definicja

Zespół Dravet (DS, ang. *Dravet's syndrome*) wcześniej znany jako ciężka padaczka miokloniczna wieku niemowlęcego. Jest to zespół padaczki rozpoczynający się w okresie niemowlęcym, charakteryzujący się początkowo przedłużonymi, zwykle jednostronnymi drgawkami gorączkowymi, następnie rozwijającymi się wieloma rodzajami napadów, w tym ciężkimi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. [62, 65]

Zespołowi Dravet przypisane są kody G40.4 według klasyfikacji ICD-10 [64] oraz 8A61.11 według klasyfikacji ICD-11 [65].

4.3.2. Etiologia i patogeneza

Większość (70-85%) osób z klinicznymi cechami zespołu Dravet ma pozytywny wynik testu na mutacje genu SCN1A, które powodują dysfunkcję kanałów sodowych (poprzez zmniejszenie prądów sodowych) i upośledzenie pobudliwości interneuronów GABA-ergicznych hipokampa. [66, 67, 68].

Większość mutacji występuje *de novo*, ale występują również rodzinne mutacje SCN1A. Etiologia około 20% pacjentów pozostaje nieznana, prawdopodobnie są w to zaangażowane inne geny. [100]

4.3.3. Rozpoznanie

Cechy występowania zespołu Dravet u małego dziecka są charakterystyczne. U starszych, wcześniej niezdiagnozowanych dzieci i dorosłych, u których nie jest dostępna historia wczesnego dzieciństwa, diagnoza może być trudniejsza. [66]

Charakterystyczny obraz kliniczny zespołu Dravet u małych dzieci obejmuje:

- Typowy początek wystąpienia: od 1. do 18. miesiąca życia.
- Nawracające uogólnione napady toniczno-kloniczne lub drgawki połowiczne, które są niezbędne do rozpoznania. Napady są często przedłużone, ale mogą być również krótsze.
- Napady miokloniczne są zwykle widoczne do 2. roku życia. Stan przytępienia, ogniskowe napady dyskognitywne i nietypowe napady nieświadomości („*atypical absences*”) są również charakterystyczne dla zespołu Dravet, ale zwykle pojawiają się po 2. roku życia. Charakterystyczne są typowe napady nieobecności i napady zgięciowe.
- Hipertermia, która może być związana ze szczepieniem, wywołuje u większości pacjentów drgawki; do innych wyzwalaczy zalicza się migające światła, wzory wizualne, kąpiel, jedzenie i nadmierny wysiłek.
- Prawidłowy rozwój i prawidłowe wyniki badania neurologicznego na początku wystąpienia choroby.
- Prawidłowe wyniki MRI i nieswoiste wyniki EEG na początku wystąpienia choroby.

Charakterystyczny obraz kliniczny zespołu Dravet u starszych wcześniej niezdiagnozowanych dzieci i dorosłych (jeśli nie są dostępne szczegóły dotyczące wczesnej historii dzieciństwa) obejmuje:

- Utrzymujące się napady, które obejmują napady ogniskowe i/lub uogólnione napady drgawkowe oraz w wielu przypadkach, napady miokloniczne, ogniskowe, atypowe napady nieświadomości i napady toniczne. Nawracające stany padaczkowe i stany przytępienia stają się rzadsze z czasem i mogą nie być obserwowane w okresie dojrzewania i młodej dorosłości.
- Hipertermia jako wyzwalacz napadów może być mniej problematyczna w okresie dojrzewania i dorosłości.
- Blokery kanału sodowego nasilają napady padaczkowe i stan padaczkowy.
- Niepełnosprawność intelektualna, która jest zwykle widoczna w wieku 18-60 miesięcy.
- Nieprawidłowości w badaniu neurologicznym, które są zwykle widoczne w wieku 3-4 lat i obejmują chód kucający, hipotonię, brak koordynacji i upośledzoną zręczność.
- Obrazowanie MRI, która jest zwykle prawidłowe, ale może wykazywać łagodną uogólnioną atrofię i/lub stwardnienie hipokampa.
- Obraz EEG, który wykazuje rozproszone spowolnienie tła, często z wielogniskowymi i/lub uogólnionymi wyładowaniami międzynaпадowymi. Można zaobserwować odpowiedź fotonapadową. [66]

4.3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Pacjenci z DS cierpią na niektóre z najcięższych podtypów napadów, które są związane z wysokim ryzykiem stanu padaczkowego (stanu ciągłego napadu wymagającego pomocy medycznej w nagłych wypadkach) i nagłej nieoczekiwanej śmierci w padaczkę (SUDEP) [69].

Choroba zazwyczaj zaczyna się w pierwszym roku życia od przedłużających się, powtarzających się napadów klonicznych lub jednostronnych napadów padaczkowych u prawidłowo rozwijających się dzieci, którym w wielu przypadkach (szacunki wahają się od 39-72%) towarzyszy gorączka [73]. Z biegiem czasu napady stają się częstsze i są bardziej różnorodne. Większość napadów obejmuje kombinacje ciężkich napadów drgawkowych, w tym uogólnionych napadów toniczno-klonicznych i klonicznych, a także napadów mioklonicznych, nietypowych napadów nieświadomości i ogniskowych [66, 69].

W okresie dojrzewania i dorosłości pacjenci z DS mogą cierpieć na nocne uogólnione napady drgawkowe, które są szczególnie związane z największym ryzykiem SUDEP [66, 78, 72].

Przedłużające się napady drgawkowe obserwowane w DS często skutkują wizytami w nagłych wypadkach w szpitalu. W ankiecie przeprowadzonej wśród opiekunów DS 50% pacjentów wymagało co najmniej jednego przyjęcia w nagłych wypadkach, a 46% wymagało co najmniej jednego wezwania karetki pogotowia w poprzednim roku [70].

Pacjenci z DS są również narażeni na urazy z powodu upadków związanych z napadami drgawkowymi [71].

Eliminacja lub znacząca redukcja liczby przedłużających się napadów drgawkowych i stanu padaczkowego powinny stanowić najwyższy priorytet w leczeniu, ponieważ zarówno częstotliwość, jak i czas trwania napadów padaczkowych ma duży wpływ na rozwój chorego. Ponadto priorytetem jest zapobieganie i szybkie leczenie stanu przytępienia, który również wywiera negatywny wpływ na rozwój. [66]

Zaburzenia poznawcze, funkcjonalne i neuromotoryczne

Oprócz wynikającego z napadów dużego wpływu na chorego, zespół Dravet wiąże się z wieloma konsekwencjami i chorobami współistniejącymi. Niektóre z nich mogą powodować trwające całe życie zaburzenia poznawcze, funkcjonalne i neuromotoryczne, co powoduje, że w większości codziennych czynności chorzy muszą polegać na pomocy opiekuna i wymagają adaptacyjnego sprzętu medycznego.

Po wystąpieniu napadów u pacjentów z zespołem Dravet występuje stagnacja w rozwoju poznawczym i motorycznym, wpływająca na język werbalny, ogólny poziom inteligencji, chód, równowagę i koordynację ruchową [66, 72]. U dzieci z zespołem Dravet zwykle następuje opóźnienie poznawcze i psychomotoryczne, z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej, z deficytem uwagi, zachowaniami autystycznymi, zaburzeniami snu opornymi na leczenie i brakiem umiejętności językowych powszechnych od 2. roku życia [73, 74].

Wyższa częstotliwość napadów wiąże się z większym stopniem upośledzenia funkcji poznawczych i behawioralnych, co podkreśla znaczenie zmniejszenia napadów w zespole Dravet [66].

Śmiertelność

Ryzyko zgonu jest znacznie podwyższone u pacjentów z lekoopornymi postaciami padaczki. Szacuje się, że śmiertelność związana z zespołem Dravet wynosi około 20%, przy czym u pacjentów w wieku poniżej 18 lat śmiertelność waha się od 7 do 18% [75, 110]. Przedwczesna śmiertelność jest głównym problemem w zespole Dravet [76], przy czym większość zgonów ma miejsce przed 10. rokiem życia.

Wysoka częstotliwość napadów jest istotnym niezależnym predyktorem wczesnego zgonu [77], przy czym utrzymujące się napady są silnie związane ze zwiększoną śmiertelnością [102]. Standaryzowane wskaźniki śmiertelności są szczególnie wysokie wśród osób z napadami drgawkowymi [104]. Pacjenci z zespołem Dravet są narażeni na wysokie ryzyko nagłej niespodziewanej śmierci u pacjentów z epilepsją (SUDEP) i stanu padaczkowego, które powodują odpowiednio około połowę i jedną trzecią zgonów w zespole Dravet [76].

Opinie kliniczne wskazują, że zmniejszenie częstości napadów jest najskuteczniejszą strategią zapobiegania zgonom związanym z padaczką, w tym nagłej niespodziewanej śmierci u pacjentów z epilepsją (SUDEP) [79, 103]. Wcześniej zastosowane leczenie może poprawić rozwój u pacjentów, z lepszą kontrolą napadów potencjalnie

prowadzącą do zmniejszenia śmiertelności. Przedwczesna śmiertelność u pacjentów z zespołem Dravet podkreśla pilną potrzebę leczenia tych pacjentów.

4.3.5. Epidemiologia

Przeprowadzony został przegląd danych epidemiologicznych. W związku z nieodnalezieniem polskich danych epidemiologicznych dodatkowo przeprowadzono konsultacje z polskimi ekspertami klinicznymi posiadającymi doświadczenie w leczeniu chorych na DS.

Według Orphanet rozpowszechnienie zespołu Dravet kształtuje się na poziomie 1 przypadek na 30 000 urodzin z możliwym zakresem od 1/15 000 do 1/40 000 [138]. Europejska Agencja Leków (EMA) uznała rozpowszechnienie zespołu Dravet za trudne do oszacowania, przyjmując, że chorobowość może wynosić około 3 przypadki na 100 000 [100]. Łącznie, w publikacjach rozpowszechnienie niniejszej jednostki chorobowej waha się od 0,0025% do 0,005% populacji (średnia arytmetyczna z zakresu wynosi 0,0038%) [141, 148]. [155].

Szacuje się, że 57% chorych na zespół Dravet jest zdiagnozowanych i leczonych [148].

Padaczka oporna na leczenie dotyczy 90% osób z DS [148].

W zidentyfikowanych publikacjach odsetek osób stosujących klobazam przy DS wynosił od 63,6% do 68% (średnia arytmetyczna z zakresu wynosi 65,8%) [140, 152].

Według odnalezionych danych zapadalność na DS kształtuje się prawdopodobnie na poziomie 5 / 100 000 urodzeń [100, 141].

Przyjmując rozpowszechnienie na poziomie 0,0038%, liczbę chorych na DS szacuje się na

Dokładny opis populacji został przedstawiony w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [139].

4.3.6. Obciążenie chorobą

Zespół Dravet stanowi bardzo duże obciążenie dla pacjenta i jego opiekunów oraz rodziny. Na życie chorych z zespołem Dravet w bardzo dużym stopniu wpływają napady, upośledzenia funkcji poznawczych, funkcjonalnych i neuromotorycznych oraz zwiększone ryzyko przedwczesnej śmierci.

Wysokie obciążenie napadami

U pacjentów z zespołem Dravet mają miejsce niektóre z najcięższych podtypów napadów, które są związane z nagłą nieoczekiwaną śmiercią w padaczce (SUDEP) oraz z wysokim ryzykiem stanu padaczkowego, stanem ciągłych napadów wymagającym natychmiastowej pomocy medycznej. [69]

Przedłużone napady drgawkowe obserwowane w zespole Dravet często wymagają pilnych wizyt w szpitalu. W ankiecie przeprowadzonej wśród opiekunów chorych z zespołem Dravet, wskazano, że 50% chorych wymagało co najmniej jednego przyjęcia w nagłych wypadkach, a 46% chorych wymagało co najmniej jednego wezwania karetki pogotowia w skali roku [70]. Pacjenci z zespołem Dravet są również narażeni na urazy spowodowane upadkami związanymi z napadami drgawkowymi [71].

Chorzy z niekontrolowanym zespołem Dravet zazwyczaj doświadczają miesięcznie licznych napadów drgawkowych, co może prowadzić do znacznego pogorszenia jakości życia, wysokiego ryzyka śmierci i stresu u chorych, ich opiekunów i rodzin. Z tych powodów zmniejszenie liczby napadów jest istotnym i klinicznie znaczącym celem leczenia.

Obciążenie ekonomiczne

Przeprowadzono porównanie bezpośrednich i pośrednich kosztów u dzieci i dorosłych pacjentów z zespołem Dravet (93 chorych i ich opiekunów), padaczką lekooporną (93 chorych) i remisją napadów padaczkowych (również 93 chorych) w Niemczech. Analiza wykazała, że największe wydatki związane są z zespołem Dravet. [89]

Porównanie wykazało również, że całkowita utracona produktywność w ciągu 3 miesięcy była najwyższa wśród opiekunów pediatrycznych chorych z zespołem Dravet, w porównaniu z opiekunami chorych z padaczkami lekoopornymi i chorych w remisji napadów padaczkowych. [89]

Wpływ na życie rodziny i opiekunów

Zespół Dravet ma duży wpływ nie tylko na chorego, ale także na jego rodziny i opiekunów, przy czym wpływ ten jest większy niż w przypadku dzieci z innymi typami padaczek.

Konsekwencje i choroby współistniejące związane z zespołem Dravet obejmują zachowania autystyczne, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zaburzenia snu odporne na leczenie oraz zaburzenia psychoruchowe [74]. Niektóre z tych konsekwencji powodują trwające całe życie upośledzenie funkcji poznawczych, funkcjonalnych i neuromotorycznych, co powoduje, że pacjenci polegają na pomocy opiekuna w większości codziennych czynności i wymagają specjalistycznego sprzętu medycznego. Powoduje to znaczne obciążenie psychologiczne i finansowe opiekunów, ponieważ rodziny często mają trudności z zapewnieniem niezbędnych środków, w tym leków, zaopatrzenia, dodatkowej opieki lub modyfikacji stylu życia i adaptacji domu, niezbędnych do umiarkowanej poprawy jakości życia ich dziecka [80]. Znaczące, utrzymujące się ryzyko urazu i śmierci w wyniku napadów padaczkowych, w połączeniu z trwającymi przez całe życie zaburzeniami poznawczymi, funkcjonalnymi i neuromotorycznymi powoduje, że chorzy z zespołem Dravet wymagają stałej całodobowej opieki przez całe życie, co stanowi duże obciążenie dla rodzin i opiekunów.

Badanie przeprowadzone wśród opiekunów chorych z zespołem Dravet, w którym wzięło udział 584 respondentów (92% z Europy) dostarczyło informacji o tym, że 77% opiekunów miało mniej niż 1 godzinę dziennie na relaks lub aktywność osobista [70, 81]. Ponadto 19% ankietowanych opiekunów otrzymało opiekę w ramach usług społecznych, 46% wymagało opieki od innych członków rodziny lub krewnych (takich jak dziadkowie lub kuzyni), 21% finansowało prywatnych opiekunów, 64% opiekowało się razem ze swoim partnerem, a 12% otrzymywało wsparcie w zakresie opieki od przyjaciół [82]. W badaniu opiekunów chorych z zespołem Dravet w Wielkiej Brytanii, Australii, USA i we Włoszech większość (90%) opiekunów zgłosiła negatywny wpływ opieki na ich pracę i życie rodzinne, 80% zgłosiło negatywny wpływ w zakresie ich wypoczynku i kondycji finansowej, natomiast 75% opiekunów wskazało na zaburzenia snu [83].

Wyniki oceny jakości życia (z użyciem kwestionariusza EQ-5D) wskazało, że większy odsetek opiekunów osób chorych z zespołem Dravet doświadczyło umiarkowanych do ciężkich objawów depresji (24% w porównaniu z 11% opiekunów osób chorych na padaczkę lekooporną i 5% opiekunów osób chorych w remisji napadów padaczkowych) [89]. Niektórzy opiekunowie nie byli w stanie pracować, gdyż opieka nad chorym wymaga dużego

nakładu czasu [84, 85, 89]. Około 80% opiekunów zgłosiło, że opieka nad dzieckiem z zespołem Dravet wpłynęła na ich wybory zawodowe [86]. Około jedna trzecia opiekunów (od 30% do 34%) jest bezrobotna, z czego 81% osób zrezygnowało z pracy ze względu na swoją rolę opiekuna [82, 86]. Opiekunowie chorych z zespołem Dravet częściej doświadczali zmian w swojej sytuacji zawodowej (40% opiekunów w przypadku zespołu Dravet, 16% w przypadku padaczek lekoopornych i 9% w przypadku pacjentów w remisji napadów padaczkowych) [89].

Występuje również duży wpływ na rodzeństwo, m.in. w postaci psychologicznego stresu związanego z byciem świadkiem napadów. Badania dotyczące wpływu na rodzeństwo wykazały, że dzieci zgłaszały poczucie odpowiedzialności za „część opieki nad swoim rodzeństwem, niezależnie od tego, czy rodzice byli w domu, czy poza nim, prawie tak, jakby byli dodatkowymi ‘oczami i uszami’ rodzica” [87]. Większość (60,9%) rodziców ze 164 rodzin z dziećmi z zespołem Dravet w Wielkiej Brytanii zgłosiła, że padaczka ich dziecka miała negatywny wpływ na ich relacje z rodzeństwem [88].

5. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

5.1. Wytyczne kliniczne polskie i zagraniczne

Przeprowadzono przegląd rekomendacji i wytycznych dotyczących leczenia padaczki ze szczególnym zwróceniem uwagi na zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta.

Wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono na stronach internetowych następujących towarzystw i organizacji:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, <http://www.epilepsy.org.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND, <https://ptnd.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org/>);
 - European Paediatric Neurology Society (EPNS, <https://www.epns.info/>);
- międzynarodowe:
 - International League Against Epilepsy (ILAE, <https://www.ilae.org/>);
 - World Health Organization (WHO, <https://www.who.int/mental-health/mhgap/evidence/epilepsy/en/>);
 - International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group (<https://www.tscinternational.org/>);
- inne, w tym krajowe zagraniczne:
 - Turning Research into Practice (TRIP, <https://www.tripdatabase.com/>);
 - American Epilepsy Society (AES, <https://www.aesnet.org/>);
 - College of Psychiatric & Neurologic Pharmacist (CPNP, <https://cpnp.org/>);
 - American Academy of Neurology (AAN, <https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE, [https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg/](https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg;));
 - British Paediatric Neurology Association (BPNA, <https://bpna.org.uk/>);
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>).

Przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne z wykorzystaniem przeglądarki internetowej Google. Użyto następujące słowa kluczowe: *Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, epilepsy, seizures, recommendations, guidelines*.

Wyszukiwanie objęło materiały w języku polskim lub angielskim. W celu identyfikacji aktualnych wytycznych wyszukiwano opracowań opublikowanych w 2018 roku i nowszych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 28.03 – 06.04.2022 r.

Odnaleziono 10 opracowań, w tym 2 opracowania polskie. Tabela 1 przedstawia polskie, międzynarodowe oraz zagraniczne krajowe wytyczne i rekomendacje leczenia pacjentów z zespołami LGS i DS. W przypadku braku wskazań dla LGS lub DS podano wytyczne dotyczące stanów ogólniejszych, do których LGS i DS mogą być zaliczone w całości lub częściowo (np. napady toniczne lub atoniczne; napady uogólnione). Wytyczne podano w podziale na wytyczne polskie oraz zagraniczne krajowe, w porządku chronologicznym, a w przypadku tego samego roku publikacji – w kolejności alfabetycznej (według pierwszego autora albo nazw organizacji opracowującej wytyczne).

W zakresie polskich wytycznych, kannabidiol jest rekomendowany przez wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2019 r., jako terapia dodana w ramach trzeciego rzutu leczenia w DS i LGS [114]. Wytyczne

Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2020 roku nie wymieniają kannabidiolu ani nie wyodrębiają zaleceń szczegółowych dla LGS ani DS.

Wytyczne zagraniczne krajowe również wymieniają kannabidiol jako zalecaną opcję terapeutyczną. Wytyczne belgijskie i szkockie zalecają stosowania kannabidiolu w ramach drugiej linii u pacjentów z LGS albo z DS. W szkockiej rekomendacji wskazano, że kannabidiol można rozważyć do stosowania jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem dla dzieci powyżej drugiego roku życia. [116, 118].

W dwóch opracowaniach zawarto stanowiska dotyczące stosowania konopi indyjskich w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi.

Stanowisko wydane przez *American Epilepsy Society* (Amerykańskie Stowarzyszenie Padaczki), wskazało, że oczyszczony kannabidiol jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu napadów padaczkowych zarówno w LGS jak i w DS. Wyniki randomizowanych badań klinicznych doprowadziły do zatwierdzenia przez FDA preparatu farmaceutycznego oczyszczonego kannabidiolu do leczenia osób z padaczką (Epidiolex[®]). Autorzy stanowiska zaznaczyli, że osoby z padaczką muszą zachować ostrożność, ponieważ istnieje wiele innych produktów z konopi indyjskich, jednak oczyszczonej, farmaceutycznej postaci kannabidiolu (z wyjątkiem produktu leczniczego Epidiolex[®]) nie można uzyskać z marihuany dostępnej w aptekach. Kiedy pacjenci kupują produkty na bazie konopi w aptece, niezwykle ważne jest, aby zrozumieć, że wybrany przez nich produkt może zawierać nie tylko kannabidiol, ale także inne fitokannabinoidy, takie jak THC (który jest środkiem psychoaktywnym), pestycydy i inne niebezpieczne zanieczyszczenia, których stężenia są nieznane. [119]

Stanowisko wydane przez *British Paediatric Neurology Association* (Brytyjskie Towarzystwo Pediatrików – Neurologów) wskazują, że oczyszczony produkt na bazie konopi (produkt leczniczy Epidiolex[®]) powinien być domyślnym wyborem przy rozważaniu stosowania produktów na bazie konopi do użytku medycznego w padaczkę odpornej na leczenie u dzieci [122].

W zakresie wytycznych międzynarodowych odnaleziono dwa opracowania [123, 124] obejmujące zespół stwardnienia guzowatego (TSC), nie wyodrębiając zaleceń dla LGS i DS.

Nie odnaleziono opracowań, w których stwierdzono by, że kannabidiol nie powinien być stosowany w leczeniu padaczek.

W przypadku leczenia przeciwpadaczkowego zalecane lub możliwe do zastosowania są następujące terapie (wymieniono terapie dla wyraźnie zaznaczonych wskazań LGS lub DS):

- LGS:
 - farmakoterapie: felbamat, klobazam, lamotrygina, perampanel, rufinamid, topiramam, walproinian; **kannabidiol jako terapia drugiej linii lub terapia wspomagająca**;
 - nie należy rozważać: fenytoina, gabapentyna, karbamazepina, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna;
 - dieta ketogeniczna;
 - leczenie operacyjne (zalecenia dla padaczek lekoopornych, w przypadku braku skuteczności farmakoterapii).
- DS:
 - farmakoterapie: fenfluramina, klobazam, klonazepam, piracetam, styrypentol, topiramam, walproinian, zonisamid; **kannabidiol jako terapia drugiej linii lub terapia wspomagająca**;
 - nie należy rozważać: blokery kanału sodowego (np. karbamazepina), fenytoina, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna;
 - dieta ketogeniczna;
 - leczenie operacyjne (zalecenia dla padaczek lekoopornych, w przypadku braku skuteczności farmakoterapii).

Tabela 1. Wytyczne kliniczne i rekomendacje polskie oraz zagraniczne

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTN 2020 (Polska) [113]	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w diagnostyce i leczeniu padaczki u dorosłych pacjentów.</p> <p>Napady uogólnione toniczno-kloniczne Leki I linii: Fenytoina, Lamotrygina, Lewetyracetam, Topiramát, Walproinian, Karbamazepina ^a, Okskarbazepina ^a Terapia opcjonalna: Fenobarbital, Klobazam, Klonazepam, Prymidon</p> <p>Napady nieświadomości Leki I linii: Etosuksymid, Lamotrygina, Lewetyracetam, Topiramát, Walproinian Terapia opcjonalna: Klonazepam, Klobazam</p> <p>Napady miokloniczne Leki I linii: Lewetyracetam ^a, Walproinian, Topiramát Terapia opcjonalna: Klonazepam, Klobazam, Piracetam</p> <p>Napady toniczne lub atoniczne: Leki I linii: Lamotrygina, Lewetyracetam, Topiramát, Walproinian Terapia opcjonalna: Rufinamid ^{**}</p> <p>Napady ogniskowe Leki I linii: Fenytoina, Karbamazepina, Lamotrygina, Lewetyracetam, Okskarbazepina, Walproinian, Gabapentyna, Topiramát, Lakozamid, Zonisamid ^{**} Terapia opcjonalna: Brywaracetam ^b, Fenobarbital, Klobazam, Prymidon, Pregabalina, Tiagabina, Wigabatryna ^c.</p> <p>Kolejność leków w poszczególnych grupach przedstawiono w porządku alfabetycznym, wybór zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta. Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii opcjonalnej, przeważnie w politerapii. Politerapia powinna się opierać na stosowaniu maksymalnie trzech leków (możliwe są wyjątki w szczególnie ciężkich zespołach padaczkowych). W przypadku braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego (przede wszystkim leczenie operacyjne).</p> <p>Kannabidiol nie został wymieniony przez wytyczne.</p> <p>Wytyczne nie wyodrębiają zaleceń szczegółowych dla LGS i DS.</p> <p>Nie przedstawiono opisu poziomu dowodów naukowych.</p> <p>^a Nie podawać w przypadku współistnienia napadów nieświadomości i mioklonicznych. ^b Refundacja w terapii dodanej u chorych > 16. r.ż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu > 2 prób terapii dodanej, dodatkowo w terapii dodanej u chorych < 16. r.ż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu > 3 prób terapii dodanej. ^c Konieczne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka; ryzyka. [*] W ChPL dopuszcza się stosowanie lewetyracetamu w terapii dodanej. ^{**} Leki, które nie są refundowane w Polsce w tym wskazaniu lub są dostępne tylko w ramach importu docelowego.</p>
PTE 2019 (Polska) [114]	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w stanach padaczkowych u dorosłych pacjentów.</p> <p>Napady ogniskowe (napady z ogniskowym początkiem)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: karbamazepina, gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, okskarbazepina, walproinian; • Terapia dodana, leki II rzutu: karbamazepina, gabapentyna, lakozamid, lewetyracetam, lamotrygina, pregabalina, okskarbazepina, topiramát, walproinian; • Terapia dodana, leki III rzutu: brywaracetam, eslikarbazepina, fenobarbital, fenytoina, perampanel, rufinamid, tiagabina, wigabatryna, zonisamid. <p>Pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe toniczno-kloniczne)</p>

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: lewetyracetam, lamotrygina, walproiniany, do rozważenia: karbamazepina i okskarbazepina; • Terapia dodana, leki II rzutu: klobazam, lewetyracetam, lamotrygina, topiramam, walproiniany, zonisamid; <p>Napady miokloniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe miokloniczne)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: walproiniany, do rozważenia: lewetyracetam, lamotrygina; • Terapia dodana, leki II rzutu: lewetyracetam, lamotrygina, topiramam, walproiniany; • Terapia dodana, leki III rzutu: klobazam, klonazepam, zonisamid, piracetam; w zespole Dravet do rozważenia kannabidiol i styrypentol. <p>Napady atoniczne i/lub toniczne (napady z uogólnionym początkiem ruchowe atoniczne i/lub toniczne)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: walproiniany; • Terapia dodana, leki II rzutu: lamotrygina; do rozważenia topiramam; • Terapia dodana, leki III rzutu: rufinamid; w zespole Lennox-Gastaut do rozważenia kannabidiol. <p>Napady nieświadomości</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia/monoterapia alternatywna, leki I rzutu: walproiniany i etosuksymid; do rozważenia lamotrygina; • Terapia dodana, leki II rzutu: ESM, lamotrygina, topiramam, walproiniany; • Terapia dodana, leki III rzutu: klobazam, klonazepam, lewetyracetam, zonisamid. <p>Terapia dodana jest zalecana, gdy monoterapia lekiem przeciwpadaczkowym nie przyniosła ustąpienia napadów. Jeśli terapia dodana jest nieskuteczna lub źle tolerowana, można rozważyć inne leki II rzutu lub leki III rzutu. Zwłaszcza w tej ostatniej sytuacji należy rozważyć konsultację w ośrodku specjalistycznym.</p> <p>Nie przedstawiono opisu poziomu dowodów naukowych.</p>
Wytyczne międzynarodowe	
Wytyczne zagraniczne/krajowe	<p>Wytyczne obejmują leczenie padaczki u dzieci i dorosłych.</p> <p>Możliwości leczenia w wybranych zespołach padaczkowych u dzieci:</p> <p>Zespół Dravet Pierwsza linia: walproinian + styrypentol + klobazam Druga linia: topiramam, kannabidiol, fenfluramina, dieta ketogeniczna Należy unikać stosowania: blokery kanału sodowego (np. karbamazepina)</p> <p>Zespół Lennox-Gastaut Pierwsza linia: walproinian, rufinamid, klobazam Druga linia: kannabidiol, dieta ketogeniczna Należy unikać stosowania: karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, tiagabina</p> <p>Boon 2021 (Belgia) [118]</p> <p>Leczenie napadów o podłożu ogniskowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza linia: karbamazepina, lamotrygina (≥12 r.ż.), lewetyracetam (≥16 r.ż.), okskarbazepina (≥6 r.ż.); • Pierwsza linia, wybór alternatywny: topiramam (≥6 r.ż.) lub walproinian sodu; • Leczenie skojarzone: brywaracetam (≥4 r.ż.), karbamazepina, gabapentyna (≥6 r.ż.), lakozamid (≥4 r.ż.), lamotrygina (≥2 lat), lewetyracetam (≥1 mies.), okskarbazepina (≥6 lat), perampanel (≥12 lat), pregabalina (≥18 r.ż.), tiagabina (≥12 r.ż.), topiramam (≥2 r.ż.), walproinian sodu. <p>Leczenie napadów toniczno-kloniczne o uogólnionym podłożu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza linia: walproinian sodu; • Pierwsza linia, wybór alternatywny: topiramam (≥6 r.ż.) karbamazepina, lamotrygina (≥12 r.ż.); • Leczenie skojarzone: karbamazepina, lamotrygina (≥2 r.ż.) lewetyracetam (≥12 r.ż.), topiramam (≥2 r.ż.) walproinian sodu.

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie napadów nieświadomości:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pierwsza linia: etosuksymid lub walproinian sodu;• Pierwsza linia, wybór alternatywny: lamotrygina (≥2 r.ż.);• Leczenie skojarzone: leki wymienione w 1. i 2. linii. <p>Leczenie napadów mioklonicznych:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pierwsza linia: walproinian sodu;• Leczenie skojarzone: lewetyracetam (≥12 r.ż.), walproinian sodu. <p>Nie przedstawiono oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych, wskazując, że rekomendacje opracowano na podstawie konsensusu autorów rekomendacji.</p>
	<p>W leczeniu pierwszej linii zespołu Lennox-Gastauta</p> <ul style="list-style-type: none">• Należy rozważyć walproinian sodu u chłopców i dziewcząt oraz mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym.• Nie należy podawać walproinianu sodu kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym (w tym młodym dziewczętom, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia w wieku rozrodczym), chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nie tolerowane, i jednocześnie wdrożony został program zapobiegania ciąży. <p>Leczenie wspomagające dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Lennox-Gastauta</p> <ul style="list-style-type: none">• Jeśli leczenie pierwszej linii walproinianem sodu jest nieodpowiednie, nieskuteczne lub nietolerowane, należy rozważyć lamotryginę jako leczenie wspomagające u dzieci, młodzieży i dorosłych.• Jeśli leczenie wspomagające było nieskuteczne lub nietolerowane, należy skonsultować się ze specjalistą zajmującym się padaczką w ramach opieki specjalistycznej trzeciego stopnia. Inne leki przeciwpadaczkowe, które może rozważyć specjalista zajmujący się padaczką trzeciego stopnia, to rufinamid i topiramatu.• Nie należy rozważać karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny ani wigabatryny.• Należy rozważyć felbamat, stosowany tylko pod kontrolą ośrodka zapewniającego specjalistyczną opiekę trzeciego stopnia padaczki i gdy leczenie wszystkimi lekami przeciwpadaczkowymi wymienionymi we wcześniejszych podpunktach okazało się nieskuteczne lub nietolerowane.
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania) [115]</p>	<p>Leczenie pierwszej linii zespołu Dravet</p> <ul style="list-style-type: none">• Należy rozważyć stosowanie topiramatu u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym (w tym młodych dziewcząt, które mogą wymagać leczenia w wieku rozrodczym).• Należy rozważyć stosowanie walproinianu sodu lub topiramatu u chłopców, mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym.• Nie jest rekomendowane stosowanie walproinianu sodu jako leczenia pierwszego rzutu kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym (w tym młodym dziewczętom, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia w wieku rozrodczym), chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nie tolerowane, i jednocześnie wdrożony został program zapobiegania ciąży.
	<p>Leczenie wspomagające u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Dravet</p> <ul style="list-style-type: none">• Jeśli leczenie w pierwszej linii u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Dravet jest nieskuteczne lub nietolerowane należy rozważyć klobazam lub styrypentol.• Nie jest rekomendowane stosowanie karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny ani wigabatryny. <p>Leczenie wspomagające u dzieci, młodzieży i dorosłych z opornymi napadami ogniskowymi</p> <ul style="list-style-type: none">• Jeśli leczenie nowodiagnozowanej choroby u dzieci, młodzieży i dorosłych z napadami ogniskowymi jest nieskuteczne lub nietolerowane należy rozważyć stosowanie lamotryginy, lewetyracetamu, karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, okskarbazepiny lub topiramatu, jako leczenie wspomagające kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym (w tym młodym dziewczętom, które mogą wymagać leczenia w wieku rozrodczym).• Nie należy stosować walproinianu sodu kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym (w tym młodym dziewczętom, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia w wieku rozrodczym) z napadami ogniskowymi, chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nie tolerowane, i jednocześnie wdrożony został program zapobiegania ciąży.

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
SIGN 2021 (Szkocja) [116]	<ul style="list-style-type: none">• Należy rozważyć stosowanie karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetyracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu lub topiramatu, jako leczenie wspomagające dla chłopców, mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym.• Inne leki przeciwpadaczkowe, które może rozważyć, to octan eslikarbazepiny, lakozamid, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna i zonisamid.• Należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas stosowania wigabatryny ze względu na ryzyko nieodwracalnego wpływu na pole widzenia. <p>Rekomendowane jest, aby terapię skojarzoną (terapię wspomagającą lub terapię dodaną) rozważyć wtedy, gdy próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie prowadziły do ustąpienia napadów. Jeśli próby terapii skojarzonej nie przyniosą oczekiwanej korzyści terapeutycznej, zalecany jest powrót do schematu leczenia (monoterapia lub terapia skojarzona), który był najbardziej akceptowalny dla pacjenta i zapewniał najlepszą równowagę między skutecznością w zmniejszaniu częstotliwości napadów i tolerancją skutków ubocznych.</p> <p>Kannabidiol nie został wymieniony przez wytyczne.</p> <p>Nie przedstawiono opisu poziomu dowodów naukowych.</p> <hr/> <p>Wytyczne obejmują leczenie padaczek u dzieci i młodych dorosłych.</p> <p>Terapię należy dostosować, uwzględniając indywidualne preferencje oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Farmakoterapia w przypadku zespołu Lennox-Gastaut</p> <ul style="list-style-type: none">• W pierwszej linii należy rozważyć walproinian sodu; stosowany w celu zmniejszenia napadów padaczkowych.• Rufinamid u pacjentów od 4 r.ż. (1++), oraz klobazam (1+++), lamotryginę (1++) lub topiramatu (1++) u pacjentów od 2 r.ż. można rozważyć jako terapię wspomagającą.• Kannabidiol można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem u pacjentów od 2 r.ż. (1++) <p>Farmakoterapia w przypadku zespołu Dravet</p> <ul style="list-style-type: none">• W pierwszej linii należy rozważyć stosowanie walproinianu sodu lub topiramatu (4).• Styrypentol (1++) lub klobazam można rozważyć jako terapię wspomagającą u dzieci u pacjentów od 3 r.ż., u których napady padaczkowe są słabo kontrolowane za pomocą walproinianu sodu.• Kannabidiol można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem u pacjentów od 2 r.ż. (1++) <p>Farmakoterapia w przypadku padaczki ogniskowej:</p> <ul style="list-style-type: none">• należy rozważyć stosowanie karbamazepiny lub lamotryginy (4);• lewetyracetam (4), okskarbazepina (1++) lub walproinian sodu (4) mogą być rozważone, w przypadku nietolerancji karbamazepiny lub lamotryginy;• jako terapia uzupełniająca mogą być rozważane: karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramatu lub zonisamid (powyżej 6 lat);• u pacjentów od 12 roku życia można również rozważyć zastosowanie perampanelu (1++);• kannabidiol można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem u pacjentów od 2 r.ż. (1++);• walproinianu sodu nie należy stosować u dziewcząt w wieku rozrodczym, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy i został wdrożony program zapobiegania ciąży. <p>Złożone leczenie padaczki, w tym padaczki odpornej na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dostępne są dowody o niższej jakości dotyczące skuteczności kortykosteroidów podawanych w schemacie hybrydowym (metylprednizolon, prednizolon) w napadach padaczkowych opornych na leczenie u dzieci (2-);• brak dobrych dowodów stosowanie immunoglobulin. <p>Siła rekomendacji:</p> <p>silna rekomendacja – interwencję należy zastosować (ang. <i>should be used</i>), a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód lub interwencji</p>

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<p>nie należy stosować, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej szkód niż korzyści;</p> <p>warunkowa rekomendacja – interwencję należy rozważyć (ang. <i>should be considered</i>) do zastosowania, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód; wybór tej interwencji zależy od preferencji i lekarz powinien dokładnie przedyskutować tę opcję leczenia z pacjentem;</p> <p>dobra praktyka – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>1+: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>2+: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych oraz wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu;</p> <p>2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu;</p> <p>2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu;</p> <p>3: badania nieanalityczne (ang. <i>non-analytic studies</i>), opisy i serie przypadków;</p> <p>4: opinia ekspercka.</p>
<p>Snead 2020 (Kanada, Ontario) [121]</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczą postępowania w padaczce u dorosłych i dzieci.</p> <p>Wytyczne zostały opracowane przez <i>Epilepsy Implementation Task Force</i> (ETIF)</p> <p>Zespół Lennox-Gastaut Pierwsza linia: rufinamid, kwas walproinowy. Leki wspomagające: klobazam, lamotrygina, perampnel, rufinamid, topiramate Nie powinny być zalecane do stosowania: karbamazepina, gabapentyna, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna</p> <p>Zespół Dravet Pierwsza linia: topiramate, kwas walproinowy. Leki wspomagające: klobazam, styrypentol. Nie powinny być zalecane do stosowania: karbamazepina, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna.</p> <p>Kannabidiol nie został wymieniony przez wytyczne.</p> <p>Nie przedstawiono oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</p>
<p>AES 2019 USA [119]</p>	<p>Dokument przedstawia stanowisko wydane przez American Epilepsy Society (Amerykańskie Stowarzyszenie Padaczki) dotyczące stosowania konopi indyjskich w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi.</p> <p>Do niedawna istniały tylko anegdotyczne dowody na poparcie stosowania kannabidiolu w leczeniu padaczki. Ostatnio pojawiły się ważne dane badawcze w postaci naukowo rygorystycznych, podwójnie ślepych randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania preparatu farmaceutycznego oczyszczonego, wysoce stężonego kannabidiolu w leczeniu padaczki odpornej na leczenie. Badania te wykazały, że oczyszczony kannabidiol jest umiarkowanie skuteczniejszy niż placebo w leczeniu napadów padaczkowych zarówno w zespole Lennox-Gastaut (LGS), jak i w zespole Dravet. Jednocześnie badania te wykazały, że kannabidiol ma więcej skutków ubocznych niż placebo i ujawniły wcześniej nierozpoznane interakcje między lekami.</p> <p>Wyniki tych naukowo rygorystycznych randomizowanych badań klinicznych doprowadziły do zatwierdzenia przez FDA preparatu farmaceutycznego oczyszczonego kannabidiolu do leczenia osób z padaczką (Epidiolex[®]). Ten lek jest produktem leczniczym dostępnym wyłącznie na receptę i dostarczanym przez apteki specjalistyczne. Osoby z padaczką muszą zachować ostrożność, ponieważ istnieje wiele innych produktów z konopi indyjskich, a ich dostępność zależy od przepisów poszczególnych stanów. Co ważne, opisanej powyżej oczyszczonej, farmaceutycznej postaci kannabidiolu nie można uzyskać z marihuany dostępnej w aptekach. Kiedy pacjenci kupują produkty na bazie konopi w aptece, niezwykle ważne jest, aby zrozumieć, że wybrany przez nich produkt może zawierać nie tylko kannabidiol, ale także inne fitokannabinoidy, takie jak THC (który jest środkiem psychoaktywny), pestycydy i inne niebezpieczne zanieczyszczenia, których stężenia są</p>

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
<p>AAN 2018 USA [120]</p>	<p>nieznane. Niezależne testy laboratoryjne próbek produktów z konopi wykazały, że etykiety na produktach, twierdzące, że zawierają pewien procent CBD lub THC, są często nieprawdziwe. Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla LGS i DS.</p> <p>Wytyczne obejmują leczenie padaczki odpornej na leczenie.</p> <p>Leczenie zespołu Lennox-Gastaut u dzieci i dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć rufinamid (A) oraz klobazam (B). Rufinamid jest skuteczny jako terapia dodana, ale korzyści z jego stosowania są umiarkowane. Klobazam jest prawdopodobnie skuteczny jako terapia dodana. • Zalecane jest również stosowanie lamotryginy. <p>Padaczka ogniskowa; leki skuteczne w zmniejszaniu częstości napadów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pregabalina i perampnel o natychmiastowym uwalnianiu (A); • wigabatryna jako lek dalszej linii; • lakozamid, eslikarbazepina i topiramet o przedłużonym uwalnianiu (B); • lewetyracetam, okskarbazepina i zonisamid (terapia dodatkowa) w przypadku dziecięcej padaczki ogniskowej. <p>Uogólnione napady padaczkowe odporne na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W ramach terapii dodanej należy rozważyć lewetyracetam w celu obniżenia częstości napadów u pacjentów z opornymi na leczenie napadami toniczno-klonicznymi oraz oporną na leczenie młodzieńczą padaczką miokloniczną (B). • Lewetyracetam jest najprawdopodobniej skuteczny jako terapia dodana w leczeniu opornych na leczenie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych oraz młodzieńczą padaczką miokloniczną. • Lamotrygina o uwalnianiu natychmiastowym (2 badania klasy II) oraz o przedłużonym uwalnianiu jest najprawdopodobniej skuteczna jako terapia dodana w leczeniu opornych na leczenie napadów toniczno-klonicznych. <p>Kannabidiol nie został wymieniony przez wytyczne.</p> <p>Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla DS.</p> <p>Siła rekomendacji: A: leczenie uznane za skuteczne. B: leczenie uznawane za najprawdopodobniej skuteczne.</p>
<p>BPNA 2018 (Wielka Brytania) [122]</p>	<p>Wytyczne dotyczą stosowania produktów na bazie konopi do celów leczniczych u dzieci i młodzieży z padaczką. Wytyczne zostały opracowane przez Brytyjskie Towarzystwo Pediatrów – Neurologów (<i>British Paediatric Neurology Association</i>).</p> <p>Nielicencjonowane produkty na bazie konopi do użytku medycznego powinny być stosowane w ostateczności u dzieci, które spełniają następujące trzy kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorują na padaczkę, która okazała się nieuleczalna w leczeniu konwencjonalnymi zarejestrowanymi lekami przeciwpadaczkowymi podawanymi w dawkach terapeutycznych. • Nie zareagowali na dietę ketogeniczną lub dieta jest nieodpowiednia. • Nie kwalifikują się do operacji. <p>Obecnie najlepsze dowody na stosowanie produktów na bazie konopi do użytku medycznego wskazują na skuteczność i krótkoterminowe bezpieczeństwo produktu leczniczego Epidiolex[®] w dwóch encefalopatiach padaczkowych (zespoły Dravet i Lennox-Gastaut). Istnieją również wyniki z badań otwartych, wskazujące na skuteczność w innych padaczkach wieku dziecięcego. Rekomenduje się, aby czysty produkt na bazie konopi (produkt leczniczy Epidiolex[®]) był domyślnym wyborem przy rozważaniu stosowania produktów na bazie konopi do użytku medycznego w padaczce odpornej na leczenie u dzieci. Produkt leczniczy Epidiolex[®] nie posiada jeszcze licencji EMA i jest w trakcie procesu aplikacyjnego. Posiada już licencję od amerykańskiej administracji ds. żywności i leków (FDA).</p>
<p>SIGN 2018 (Szkocja)</p>	<p>Wytyczne obejmują leczenie padaczek u dorosłych.</p> <p>Postępowania farmakologiczne w monoterapii:</p>

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
[117]	<ul style="list-style-type: none">• (A) U pacjentów z napadami ogniskowymi lek z wyboru stanowi lamotrygina. Gdy lamotrygina jest źle tolerowana, alternatywami mogą być karbamazepina i lewetyracetam.• (A) W genetycznie uogólnionej padaczce lub padaczce niesklasyfikowanej najskuteczniejszym lekiem przeciwpadaczkowym jest walproinian sodu.• (A) Gdy walproinian sodu jest źle tolerowany lub przeciwwskazany, odpowiednimi alternatywami są lamotrygina i topiramant.• (D) U kobiet w wieku rozrodczym alternatywą mogą być lewetyracetam lub lamotrygina.• (C) Należy unikać rutynowej zamiany leków przeciwpadaczkowych różnych producentów.• Profil działań niepożądanych i interakcji powinien ukierunkować wybór leku dla indywidualnego pacjenta.• Walproinianu sodu nie należy stosować u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy i został wdrożony program zapobiegania ciąży. <p>Postępowania farmakologiczne w padaczce lekoopornej:</p> <ul style="list-style-type: none">• (C) Brak odpowiedzi na odpowiednie leki przeciwpadaczkowe powinien skłonić do oceny rozpoznania padaczki i przestrzegania zaleceń lekarskich.• (D) Leczenie skojarzone należy rozważyć w przypadku niepowodzenia leczenia dwoma lekami przeciwpadaczkowymi pierwszego rzutu lub w przypadku poprawy kontroli podczas procesu stopniowej substytucji.• (A) W leczeniu wspomagającym padaczki ogniskowej można stosować karbamazepinę, gabapentynę, lakozamid, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, perampantel, pregabalinę, topiramant, walproinian sodu i zonisamid.• (A) W leczeniu wspomagającym padaczki uogólnionej można stosować lamotryginę, lewetyracetam, etosuksymid, walproinian sodu i topiramant.• (B) Wybór leków skojarzonych powinien być dostosowany do typu/typów napadu i, jeśli to możliwe, powinien być ograniczony do dwóch lub najwyżej trzech leków przeciwpadaczkowych.• Walproinianu sodu nie należy stosować u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy i został wdrożony program zapobiegania ciąży. <p>Napady upadkowe u pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut mogą być leczone lekiem rufinamid.</p> <p>Wytyczne nie wyodrębniają zaleceń szczegółowych dla DS.</p> <p>Kannabidiol nie został wymieniony przez wytyczne. Wytyczne wspominają, że brak jest dobrej jakości badań dla kannabidiolu powołując się na przegląd z 2012 roku, co oznacza, że wytyczne nie uwzględniają najaktualniejszych wyników badań RCT (opublikowanych w 2017 roku i w latach następujących), uwzględnionych w rekomendacjach SIGN 2021 [116].</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A - Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT lub badanie RCT ocenione na 1++, i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub materiał dowodowy składający się głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników;</p> <p>B - zbiór dowodów, w tym badania ocenione na 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazuje ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+;</p> <p>C - zbiór dowodów, w tym badania ocenione na 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++;</p> <p>D - Poziom dowodowy 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+.</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>1++: wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1+: poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędów lub stroniczości i wysokim prawdopodobieństwie, że istnieje związek przyczynowy;</p> <p>2+: dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędu lub stroniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy;</p> <p>2-: badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o wysokim ryzyku błędu lub stroniczości oraz znaczącym ryzyku, że związek nie jest przyczynowy;</p> <p>3: badania nieanalityczne (ang. <i>non-analytic studies</i>), np. opisy przypadków, serie przypadków;</p> <p>4: opinia ekspercka.</p>

5.2. Polska praktyka kliniczna

5.2.1. Informacje opublikowane: badanie ankietowe wśród opiekunów osób chorych na zespół Dravet

Stowarzyszenie Na Rzecz Osób z Ciężką Padaczką Lekooporną "Dravet.pl" przeprowadziło badanie ankietowe wśród 55 opiekunów osób chorych z zespołem Dravet. Wyniki badania ankietowego opublikowano w pracy *Paprocka 2021*. [145]

Z publikacji nie wynika jasno w jakim okresie zostało przeprowadzone badanie ankietowe.

Po ustaleniu rozpoznania zespołu Dravet politerapię stosowało 53 pacjentów (były to leki zalecane w zespole Dravet). Około 85% pacjentów otrzymywało kwas walproinowy lub walproinian sodu, 67% styrypentol, 35% klobazam, 33% lewetyracetam, 31% topiramate i 16% bromek potasu. Kannabidiol stosowano u 12% pacjentów, a klonazepam i fenobarbital u 3% badanych. Inne leki przeciwpadaczkowe obejmowały etosuksymid, zonisamid, nitrazepam, karbamazepinę i pregabalinę. Sam kwas walproinowy zastosowano u 2 pacjentów. [145]

Autorzy stwierdzili, że grupa pacjentów, którzy w wywiadzie zgłosili pobyt na oddziale intensywnej terapii (OIT) stosowała statystycznie istotnie większą liczbę leków w porównaniu z grupą pacjentów bez wywiadu hospitalizacji na OIT. [145]

Niefarmakologiczne metody leczenia napadów padaczkowych zgłosiło 18 respondentów. [145]

5.2.2. Opinia ekspercka w analizie weryfikacyjnej AOTMiT

W analizie weryfikacyjnej AOTMiT z 2016 r., dotyczącej leku Diacomit (styrypentol) stosowanego w leczeniu zespołu Dravet zamieszczono następującą opinię eksperta (dane osobowe eksperta nie zostały upublicznione) dotyczącą technologii medycznych stosowanych w Polsce:

„Obecnie zgodnie ze standardami leczenia padaczki stosowane w leczeniu [zespołu Dravet] są pochodne kwasu walproinowego i klobazam. Pochodne kwasu walproinowego są refundowane, natomiast klobazam (...) nie jest refundowany. Poza tym w leczeniu [zespołu Dravet] stosuje się także implantacje stymulatora nerwu błędnego (VNS) oraz dietę ketogenną. Wiele leków przeciwpadaczkowych jest przeciwwskazanych w leczeniu [zespołu Dravet] (zwłaszcza blokery kanałów sodowych).” [146]

5.2.3. Konsultacje eksperckie dotyczące polskiej praktyki klinicznej

Przeprowadzono konsultacje eksperckie z polskimi ekspertami posiadającymi duże doświadczenie w terapii napadów padaczkowych związanych z DS i LGS [155]. Tabela 2 przedstawia stanowiska ekspertów dotyczące aktualnej polskiej praktyki klinicznej.

Tabela 2. Polska praktyka kliniczna według konsultacji eksperckich

Aktualna praktyka kliniczna leczenia napadów padaczkowych związanych z DS	Aktualna praktyka kliniczna leczenia napadów padaczkowych związanych z LGS

Aktualna praktyka kliniczna leczenia napadów padaczkowych związanych z DS	Aktualna praktyka kliniczna leczenia napadów padaczkowych związanych z LGS
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Leczenie chorych na DS można rozpocząć od kwasu walproinowego. Jeśli terapia nie pozwala osiągnąć zakładanych celów terapeutycznych, włączone mogą być inne leki (np. klobazam, lewetyracetam lub styrypentol).

W leczeniu chorych na LGS bardzo często ma miejsce lekooporność, więc stosowane są różne leki, najczęściej w kombinacji. Do leków pierwszego rzutu zaliczyć można kwas walproinowy, lamotryginę, lewetyracetam, topiramę, klobazam, klonazepam oraz wiganatrynę. A w kolejnych liniach leczenia – jako terapie wspomagające – do rozważenia są wszystkie leki dostępne na rynku. Leczenie prowadzone jest dwoma, czasem trzema lekami; w praktyce unika się stosowania dużej liczby leków jednocześnie. Leki są zmieniane, jednak można po jakimś czasie (np. po 3 latach) wrócić do leków, które wcześniej nie działały.

Ogólnie opinie eksperckie wskazały terapie wymienione przez polskie i zagraniczne wytyczne i rekomendacje leczenia napadów padaczkowych związanych z DS i LGS.

6. OPCJE TERAPEUTYCZNE FINANSOWANE ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W POLSCE

Aktualnie w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, znajdują się następujące substancje (poniżej wypisano: numery grup limitowych, nazwy grup limitowych zawierające informację o substancji czynnej oraz postaci farmaceutycznej [7]):

- 155.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postaci do podawania doustnego*
- 156.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenytoina*
- 157.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - etosuksymid*
- 158.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny*
- 159.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaci farmaceutyczne*
- 159.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postaci farmaceutyczne*
- 160.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postaci farmaceutyczne*
- 160.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - płynne postaci farmaceutyczne*
- 161.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu*
- 161.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu*
- 162.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postaci farmaceutyczne*
- 162.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postaci farmaceutyczne*
- 162.3, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postaci farmaceutyczne*
- 163.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postaci farmaceutyczne*
- 163.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postaci farmaceutyczne*
- 164.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramate*
- 165.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna*
- 166.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postaci farmaceutyczne*
- 166.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postaci farmaceutyczne*
- 181.1, *Leki przeciwłękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)*
- 244.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakoamid - stałe postaci farmaceutyczne*
- 244.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrypentol*
- 244.2, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakoamid - płynne postaci farmaceutyczne*
- 249.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - briwaracetam*

U chorych z zespołem Dravet i z zespołem Lennox-Gastauta kannabidiol należy stosować w skojarzeniu z klobazamem [5]. Aktualnie klobazam nie jest refundowany ze środków publicznych [7, 130]. Cena opakowania jednostkowego produktu leczniczego Frisium 10, zawierającego klobazam w ilości 20 tabletek x 10 mg, kształtuje

się na poziomie 23,45 zł [130]. Przy szacunkowym zużyciu 2 do 4 opakowań miesięcznie, koszt zakupu (przez chorego lub opiekuna) produktu leczniczego Frisium 10 może kształtować się na poziomie od około 50 zł do około 100 zł.

7. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY

Skuteczność leków przeciwpadaczkowych mierzona jest stopniem zmniejszenia napadów padaczkowych. Ważne jest również, aby terapia nie powodowała zbyt dużych objawów niepożądanych [113, 114].

Europejska Agencja Leków (EMA) podkreśliła, że w leczeniu LGS i DS dostateczna kontrola napadów może być trudna do osiągnięcia. Większość pacjentów z LGS doświadcza padaczki lekoopornej, która może sięgać nawet 90% pacjentów. Całkowita kontrola napadów jest zatem nieosiągalna dla większości pacjentów. W związku z tym istnieje potrzeba nowych terapii o innym mechanizmie działania. [100]

Obecne leki przeciwpadaczkowe często wiążą się z działaniami niepożądanymi, które mogą nasilać się w przypadku stosowania terapii skojarzonej wieloma lekami. W przypadku każdej padaczki odpornej na leczenie, lekarze zazwyczaj testują kilka leków przeciwpadaczkowych w celu uzyskania kontroli nad padaczką. Jednak terapia skojarzona wieloma lekami często prowadzi do dużego obciążenia zdarzeniami niepożądanymi, a zatem odpowiednia równowaga pomiędzy tolerancją i skutecznością ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia kontroli napadów.

W związku z dużymi odsetkami pacjentów, u których nie jest możliwa kontrola napadów lub występują nieakceptowalne działania niepożądane dostęp do terapii o odmiennych mechanizmach działania należy uznać za bardzo ważny z punktu widzenia zarówno pacjentów, jak i lekarzy.

Na potrzebę zapewnienia dostępu do nowych terapii wskazują również charakterystyki wyjściowe pacjentów z badań klinicznych. W randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kannabidiolu liczba leków wcześniej stosowanych, których podawanie przerwano była relatywnie duża. Mediana liczby wcześniej stosowanych leków, których stosowanie zostało zakończone wyniosła 4 do 6 leków z zakresem od 0 do 28 leków. Mediana liczby leków stosowanych w skojarzeniu w trakcie trwania badań wyniosła od 3 do 5 z zakresem od 1 do 5 leków. [125, 126, 127, 128, 129]

W związku z powyższym istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba dostępu do dobrze tolerowanej terapii, która zapewni skuteczną kontrolę napadów u pacjentów z padaczką oporną na leczenie.

8. OPIS INTERWENCJI

8.1. Status rejestracyjny produktu leczniczego Epidyolex

Komisja Europejska zatwierdziła pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) w zespole Lennox-Gastauta (LGS) i zespole Dravet (DS) w dniu 19 września 2019 r. [132]

W dniu 16 kwietnia 2021 r. Komisja Europejska zatwierdziła pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) w napadach związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC). [131]

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest: GW Pharma (International) B.V., Databankweg 26 3821AL Amersfoort, Holandia. [5]

8.2. Status leku sierocego dla produktu leczniczego Epidyolex

Komisja Europejska przyznała dla kannabidiolu (produkt leczniczy Epidyolex) status leku sierocego stosowanego w chorobach rzadkich – DS, LGS i TSC. [133, 134, 135]

Zgodnie z definicją Europejskiej Agencji Leków, choroby rzadkie to choroby zagrażające życiu lub przewlekłe wyniszczające, które występują nie częściej niż 5 przypadków na 10 000 ludności [136]. Z powyższej definicji wynika, że chorobami rzadkimi nie są choroby statystycznie rzadkie, które jednocześnie nie zagrażają życiu, nie są przewlekłe wyniszczające lub są niewłaściwie leczone.

8.3. Charakterystyka produktu leczniczego Epidyolex

Tabela 3 przedstawia podstawowe informacje dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego Epidyolex.

Tabela 3. Podstawowe informacje rejestracyjne o produkcie leczniczym Epidyolex w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego

Informacje	Dane
Nazwa handlowa [5]	Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny
Postać farmaceutyczna [5]	Roztwór doustny
Skład jakościowy i ilościowy [5]	Każdy ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu Każdy ml roztworu zawiera: <ul style="list-style-type: none">• 79 mg etanolu bezwodnego;• 736 mg oleju sezamowego rafinowanego;• 0,0003 mg alkoholu benzylowego.
Postać farmaceutyczna [5]	Roztwór doustny. Klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór.
Rodzaj i zawartość opakowania [6]	Zarejestrowana jest jedna następująca prezentacja Numer Pozwolenia EU: EU/1/19/1389/001 Nazwa (własna): Epidyolex Moc: 100 mg/ml Postać farmaceutyczna: Roztwór doustny Droga podania: Podanie doustne Rodzaj opakowania: Butelka (szkło)

Informacje	Dane
	<p>Zawartość (stężenie): 100 ml</p> <p>Wielkość opakowania:</p> <p>1 butelka + 2 strzykawki o pojemności 1 ml + 2 strzykawki o pojemności 5 ml + 2 łączniki do butelki</p> <p>Butelka ze szkła bursztynowego (typu III) z zakrętką (polipropylen) zabezpieczającą przed dostępem dzieci i plombą. Butelka jest zapakowana w pudełko tekturowe wraz z dwiema skalibrowanymi strzykawkami doustnymi o pojemności 5 ml i dwiema strzykawkami doustnymi o pojemności 1 ml (tłok z HDPE i cylinder z polipropylenu) oraz dwoma łącznikami butelki (LDPE). Strzykawki o pojemności 5 ml mają podziałkę co 0,1 ml, a strzykawki o pojemności 1 ml mają podziałkę co 0,05 ml.</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia [5]	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2019 r.
Zarejestrowane wskazania [5]	<p>Epidyolex jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.</p> <p>Epidyolex jest wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.</p>
Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego [5]	GW Pharma (International) B.V., Databankweg 26 3821AL Amersfoort, Holandia

Stosowanie produktu leczniczego Epidyolex powinien wprowadzać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu padaczki.

Dawkowanie

LGS / DS

Zalecana dawka początkowa kannabidiolu wynosi 2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) przez jeden tydzień. Po pierwszym tygodniu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę). Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dodatkowo zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę).

Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 20 mg/kg mc./dobę, należy podejmować po indywidualnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania (patrz punkt 4.4 ChPL).

TSC

Zalecana dawka początkowa kannabidiolu wynosi 2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) przez jeden tydzień. Po tym czasie dawkę należy zwiększyć do dawki 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę), a także ocenić odpowiedź kliniczną i tolerancję leczenia. Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dalej zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) aż do maksymalnej zalecanej dawki 12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (25 mg/kg mc./dobę).

Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki 25 mg/kg mc./dobę, należy podejmować z uwzględnieniem indywidualnej korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania (patrz punkt 4.4 ChPL).

Zalecenia dawkowania w przypadku LGS, DS i TSC podsumowano w poniższej tabeli:

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

Każde pudełko produktu leczniczego Epidyolex zawiera:

- Dwie strzykawki o pojemności 1 ml z podziałką co 0,05 ml (każdy przyrost między kreskami na podziałce o 0,05 ml odpowiada 5 mg kannabidiolu);

Informacje	Dane
------------	------

- Dwie strzykawki o pojemności 5 ml z podziałką co 0,1 ml (każdy przyrost między kreskami na podziałce o 0,1 ml odpowiada 10 mg kannabidiolu).
 Jeśli obliczona dawka wynosi 100 mg (1 ml) lub mniej, należy użyć mniejszą strzykawkę doustną o pojemności 1 ml.
 Jeśli obliczona dawka jest większa niż 100 mg (1 ml), należy użyć większą strzykawkę doustną o pojemności 5 ml.
 Obliczoną dawkę należy zaokrąglić do najbliższego oznaczonego przyrostu objętości.

Odstawienie produktu leczniczego

W przypadku konieczności odstawienia kannabidiolu dawkę należy stopniowo zmniejszać. W badaniach klinicznych odstawiano kannabidiol, zmniejszając dawkę o około 10% na dobę przez 10 dni. Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi może być wymagane wolniejsze lub szybsze zmniejszanie dawki według uznania lekarza przepisującego produkt leczniczy.

Pominięcie dawek

W przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek, nie należy ich uzupełniać. Dawkowanie należy wznowić zgodnie z istniejącym schematem leczenia. Jeśli pominięto dawki przekraczające 7 dni, należy ponownie przeprowadzić dobieranie dawki terapeutycznej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne stosowania kannabidiolu w leczeniu LGS, DS i TSC nie obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w wieku powyżej 55 lat, aby ustalić, czy nie występuje u nich inna odpowiedź niż u młodszych pacjentów.

Zasadniczo, dobór dawki dla pacjenta w podeszłym wieku powinien być ostrożny, zwykle należy rozpocząć od dolnego końca zakresu dawkowania, ze względu na częstsze występowanie zmniejszonej czynności wątroby, nerek lub serca oraz współistniejącą chorobę lub równoczesne stosowanie innego leku (patrz punkt 4.4, „Uszkodzenie komórek wątroby” i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Kannabidiol można podawać pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bez konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2 ChPL). Brak doświadczenia u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Nie wiadomo, czy kannabidiol można usunąć za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Kannabidiol nie wymaga dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa i Pugh'a).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa i Pugh'a) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh'a). Zaleca się stosowanie u nich mniejszej dawki początkowej. Dostosowywanie dawki należy przeprowadzić zgodnie ze szczegółowymi informacjami podanymi w tabeli poniżej.

Dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą wątroby

Zaburzenia czynności wątroby	Dawka początkowa u pacjentów z LGS, DS i TSC	Dawka podtrzymująca u pacjentów z LGS i DS	Drugi tydzień u pacjentów z TSC	Maksymalna zalecana dawka u pacjentów z LGS i DS	Maksymalna zalecana dawka u pacjentów z TSC
Umiarkowane	1,25 mg/kg mc. dwa razy na dobę (2,5 mg/kg mc./dobę)	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę)		5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę)	6,25 mg/kg mc. dwa razy na dobę (12,5 mg/kg mc./dobę)
Ciężkie	0,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (1 mg/kg mc./dobę)	1 mg/kg mc. dwa razy na dobę (2 mg/kg mc./dobę)		2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (4 mg/kg mc./dobę)*	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę)*

*Jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby można rozważyć zastosowanie większych dawek kannabidiolu.

Dzieci i młodzież

LGS i DS

Produkt leczniczy Epidyolex nie ma zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Epidyolex u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat. Dane nie są dostępne.

TSC

Informacje	Dane
	<p>Kannabidiol nie jest stosowany u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kannabidiolu u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat. Aktualne dane dotyczące pacjentów w wieku od 1 do 2 lat przedstawiono w punkcie 5.1 ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><u>Dostosowanie dawki innych produktów leczniczych stosowanych w połączeniu z kannabidiolem</u> Lekarz doświadczony w leczeniu pacjentów kilkoma lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) powinien ocenić potrzebę dostosowania dawki produktu z kannabidiolem lub równocześnie przyjmowanego produktu(-ów) leczniczego(-ych), aby poradzić sobie z potencjalnymi interakcjami z innymi lekami (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL).</p> <p><u>Sposób podawania</u> <i>Podanie doustne</i> Pokarm może zwiększać stężenie kannabidiolu i dlatego należy go stosować konsekwentnie z lub bez pokarmu, w tym z dietą ketogeniczną. W przypadku przyjmowania leku z pokarmem należy, jeśli to możliwe, rozważyć przestrzeganie podobnego składu pokarmu (patrz punkt 5.2 ChPL). Zaleca się podawanie doustne, w razie potrzeby jednak dopuszczalne może być podawanie drogą dojelitową przez zgłębnik nosowo-żołądkowy i sondę gastrostomiijną.</p>
Przeciwwskazania [5]	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL. substancje pomocnicze (zgodnie z punktem 6.1. ChPL): Olej sezamowy rafinowany; Etanol bezwodny; Sukraloza (E955); Aromat truskawkowy (w tym alkohol benzylowy).</p> <p>Aktywność aminotransferaz ponad 3-krotnie przekraczająca górną granicę normy (GGN) i stężenia bilirubiny ponad 2-krotnie przekraczające GGN (patrz punkt 4.4 ChPL).</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [5]	<p><u>Uszkodzenie komórek wątroby</u> Kannabidiol może powodować zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i (lub) aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) (patrz punkt 4.8 ChPL). Zwiększenia aktywności zwykle występują w pierwszych dwóch miesiącach leczenia; jednakże obserwowano przypadki zwiększenia aktywności trwające do 18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian. W badaniach klinicznych większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT wystąpiła u pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian. Jednoczesne stosowanie klobazamu również zwiększało częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz, chociaż w mniejszym stopniu niż w przypadku walproinianu. W razie zwiększenia aktywności aminotransferaz należy rozważyć dostosowanie dawki albo przerwanie leczenia walproinianem, lub dostosowanie dawki klobazamu. W około dwóch trzecich przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło po odstawieniu kannabidiolu albo zmniejszeniu dawki kannabidiolu i (lub) jednocześnie stosowanego walproinianu. W około jednej trzeciej przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło podczas kontynuowania leczenia kannabidiolem, bez zmniejszenia jego dawki. U pacjentów z wyjściowymi stężeniami transaminaz przekraczającymi górną granicę normy stwierdzono większe zwiększenia aktywności aminotransferaz podczas przyjmowania kannabidiolu. U niektórych pacjentów synergiczny efekt jednoczesnego leczenia walproinianem w warunkach podwyższonej aktywności aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia, skutkował wzrostem ryzyka zwiększenia aktywności aminotransferaz. W badaniu prowadzonym bez grupy kontrolnej z udziałem pacjentów z innym niż padaczka wskazaniem u 2 pacjentów w podeszłym wieku wystąpił wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej powyżej 2-krotności GGN w połączeniu ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Podwyższone stężenia ustępowały po odstawieniu kannabidiolu.</p> <p><u>Monitorowanie</u> Ogólnie zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej 3-krotności górnej granicy normy (GGN) w obecności podwyższonego stężenia bilirubiny bez alternatywnego wyjaśnienia stanowią ważny czynnik rokowniczy ciężkiego uszkodzenia wątroby. Wczesne rozpoznanie zwiększonej aktywności aminotransferazy może zmniejszać ryzyko poważnych następstw. Pacjenci z podwyższonymi aktywnościami aminotransferaz powyżej 3-krotności GGN przed rozpoczęciem leczenia lub zwiększenie stężenia bilirubiny powyżej 2-krotności GGN, powinni zostać poddani ocenie przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem. Przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem należy zbadać aktywność aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i AspAT) oraz stężenia bilirubiny całkowitej.</p> <p><u>Rutynowe monitorowanie:</u> Aktywności aminotransferaz w surowicy i stężenia bilirubiny całkowitej należy ocenić po 1 miesiącu, 3 miesiącach i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kannabidiolem, a następnie okresowo lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po zmianie dawki kannabidiolu powyżej 10 mg/kg mc./dobę lub po zmianach dotyczących produktów leczniczych (zmiana dawki lub dodatkowe leki), o których wiadomo, że wpływają na czynności wątroby, należy wznowić ten harmonogram monitorowania.</p> <p><u>Wzmoczone monitorowanie:</u></p>

Informacje	Dane
	<p>U pacjentów ze zidentyfikowanymi podwyższonymi aktywnościami AlAT lub AspAT przed rozpoczęciem leczenia i pacjentów, którzy stosują walproinian, należy ocenić aktywność aminotransferaz w surowicy i stężenie bilirubiny całkowitej po 2 tygodniach, 1 miesiącu, 2 miesiącach, 3 miesiącach i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kannabidiolem, a następnie okresowo lub zgodnie ze wskazaniem klinicznym. Po zmianie dawki kannabidiolu o więcej niż 10 mg/kg mc./dobę lub po zmianach dotyczących produktów leczniczych (zmiana dawki lub dodatkowe leki), o których wiadomo, że wpływają na czynności wątroby, należy wznowić ten harmonogram monitorowania.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące zaburzenia czynności wątroby, należy szybko ocenić aktywność aminotransferaz i bilirubiny całkowitej w surowicy, a następnie przerwać lub zakończyć leczenie kannabidiolem, zależnie od sytuacji. Kannabidiol należy odstawić u pacjentów z aktywnościami transaminaz większymi niż 3-krotność GGN i stężeniem bilirubiny większym niż 2-krotność GGN. Leczenie należy odstawić również u każdego pacjenta z utrzymującą się aktywnością aminotransferaz większą niż 5-krotność GGN. Pacjenci z długotrwałym podwyższeniem aktywności aminotransferaz w surowicy powinni być oceniani pod kątem innych możliwych przyczyn tego stanu. Należy rozważyć modyfikację dawki każdego jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, o którym wiadomo, że wpływa na czynności wątroby (np. walproinian i klobazam) (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><u><i>Senność i uspokojenie polekowe</i></u> Kannabidiol może powodować senność i uspokojenie polekowe, co występuje częściej na początku leczenia i może ustąpić w miarę jego kontynuacji. Objawy te występowały częściej u pacjentów przyjmujących jednocześnie klobazam (patrz punkty 4.5 i 4.8 ChPL). Inne substancje o działaniu depresyjnym na OUN, w tym alkohol, mogą nasilać senność i uspokojenie polekowe.</p> <p><u><i>Zwiększona częstość napadów padaczkowych</i></u> Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych podczas leczenia kannabidiolem może dojść do klinicznie istotnego zwiększenia częstości napadów padaczkowych, co może wymagać dostosowania dawki kannabidiolu i (lub) jednocześnie przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych lub przerwania leczenia kannabidiolem, jeśli profil korzyści/ryzyka będzie niekorzystny. Podczas badań klinicznych III fazy, w których badano LGS, DS i TSC, częstość obserwowanych przypadków stanu padaczkowego była podobna w grupie pacjentów przyjmujących kannabidiol i w grupie placebo.</p> <p><u><i>Zachowanie i myśli samobójcze</i></u> U pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w kilku wskazaniach zgłaszano myśli samobójcze i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych badań produktów przeciwpadaczkowych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm takiego ryzyka nie jest znany i dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania kannabidiolu. Pacjenci powinni być objęci obserwacją w zakresie myśli i zachowań samobójczych i należy rozważyć stosowanie odpowiedniego leczenia. Należy zalecić pacjentom i opiekunom pacjenta zgłoszenie się do lekarza w razie pojawienia się myśli lub zachowań samobójczych.</p> <p><u><i>Zmniejszenie masy ciała</i></u> Kannabidiol może powodować utratę masy ciała lub zmniejszenie przyrostu masy ciała (patrz punkt 4.8 ChPL). U pacjentów z LGS, DS i TSC wydaje się to związane z wielkością dawki. W niektórych przypadkach zmniejszoną masę ciała zgłaszano jako działanie niepożądane (patrz Tabela 3 w ChPL). Zmniejszone łaknienie i zmniejszenie masy ciała może powodować niewielkie zmniejszenie przyrostu wzrostu. Należy okresowo sprawdzać, czy nie utrzymuje się zmniejszenie masy ciała/ brak przyrostu masy ciała, aby ocenić, czy można kontynuować leczenie kannabidiolem.</p> <p><u><i>Zawartość oleju sezamowego</i></u> Ten produkt leczniczy zawiera rafinowany olej sezamowy, który rzadko może powodować ciężkie reakcje uczuleniowe.</p> <p><u><i>Alkohol benzylowy</i></u> Ten produkt leczniczy zawiera 0,0003 mg/ml alkoholu benzylowego co odpowiada 0,0026 mg na maksymalną dawkę produktu leczniczego Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg mc. na dawkę (TSC) w przypadku osoby dorosłej o masie ciała 70 kg). Alkohol benzylowy może powodować reakcje uczuleniowe.</p> <p><u><i>Populacje nieobjęte badaniami</i></u> W programie badań klinicznych opracowania leku do leczenia TSC nie uwzględniono pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego.</p>
Grupa terapeutyczna [5]	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX24
Mechanizm działania [5]	Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego kannabidiolu u ludzi. Kannabidiol nie wywiera działania przeciwdrgawkowego poprzez interakcję z receptorami kannabinoidowymi. Kannabidiol zmniejsza nadpobudliwość neuronalną poprzez modulację wewnątrzkomórkowego wapnia za pośrednictwem sprzężonego z białkiem G receptora 5S (GPR55) i kanałów receptorów przejściowego potencjału waniloidowego 1 (TRPV-1), a także modulację przekazywania sygnałów za pośrednictwem

Informacje	Dane
Działanie farmakodynamiczne [5]	<p>adenozyny poprzez hamowanie wychwytu komórkowego adenozyliny przez równoważący transporter nukleozydowy 1 (ENT-1).</p> <p>U pacjentów występuje potencjalne addytywne działanie przeciwdrgawkowe wynikające z dwukierunkowej interakcji farmakokinetycznej zachodzącej między kannabidiolem i klobazamem, co prowadzi do zwiększenia stężeń krążących ich odpowiednich czynnych metabolitów, 7-OH-CBD (około 1,5-krotne) i N-CLB (około 3-krotne) (patrz punkty 4.5, 5.1 i 5.2 ChPL).</p>
Właściwości farmakokinetyczne [5]	<p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Kannabidiol pojawia się szybko w osoczu, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 2,5–5 godzin w stanie stacjonarnym.</p> <p>Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym są osiągane w ciągu 2–4 dni w schemacie podawania dwa razy na dobę na podstawie stężeń przed podaniem dawki (C_{trough}). Szybkie osiągnięcie stanu stacjonarnego wiąże się z profilem eliminacji wielofazowej leku, w którym końcowa faza eliminacji stanowi jedynie niewielką część klirensu leku.</p> <p>W badaniach z udziałem zdrowych ochotników podawanie kannabidiolu (750 mg lub 1500 mg) wraz z bardzo tłustym/wysokokalorycznym pokarmem zwiększało szybkość i zakres wchłaniania (5-krotne zwiększenie wartości C_{max} i 4-krotne zwiększenie wartości AUC) i zmniejszało całkowite zróżnicowanie narażenia w porównaniu do stanu na czczo u zdrowych ochotników. Chociaż działanie jest nieco słabsze w przypadku posiłków ubogotłuszczowych/niskokalorycznych, zwiększenie narażenia jest nadal znaczne (C_{max} czterokrotne, AUC trzykrotne). Ponadto przyjmowanie kannabidiolu z mlekiem krowim zwiększało około 3-krotnie narażenie w przypadku wartości C_{max} i 2,5-krotnie w przypadku wartości AUC. Przyjmowanie kannabidiolu z alkoholem również powodowało zwiększenie narażenia na kannabidol, ze zwiększeniem wartości AUC o 63%.</p> <p>W badaniach randomizowanych prowadzonych z grupą kontrolną nie ograniczono czasu podawania dawki kannabidiolu nie był ograniczony do czasu posiłku. U pacjentów wykazano również, że posiłek o wysokiej zawartości tłuszczu zwiększa (3-krotnie) biodostępność kannabidiolu. Zwiększenie to było umiarkowane, gdy stan przyjęcia posiłku nie był w pełni znany, tj. 2,2-krotne zwiększenie względnej biodostępności. Aby zminimalizować zmienną biodostępność kannabidiolu u danego pacjenta, podawanie kannabidiolu powinno być znormalizowane pod względem przyjmowania pokarmu, w tym diety ketogennej (o dużej zawartości tłuszczu), tj. produkt leczniczy Epidyolex należy przyjmować konsekwentnie, albo z posiłkami, albo bez posiłków. W przypadku przyjmowania leku z pokarmem należy, jeśli to możliwe, rozważyć przestrzeganie podobnego składu pokarmu</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>W badaniu <i>in vitro</i> > 94% kannabidiolu i jego metabolity I fazy wiązały się z białkami osocza z wiązaniami preferencyjnymi z albuminą surowicy ludzkiej.</p> <p>Pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym była duża u zdrowych ochotników; wynosiła od 20,963 l do 42,849 l i była większa niż całkowita zawartość wody w organizmie, co wskazuje na dużą dystrybucję kannabidiolu.</p> <p><u>Metabolizm i eliminacja</u></p> <p>Okres półtrwania kannabidiolu w osoczu wynosił 56–61 godzin po podawaniu dawki dwa razy na dobę przez 7 dni u zdrowych ochotników.</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>Kannabidiol jest w większości metabolizowany w wątrobie za pośrednictwem enzymów CYP450 i enzymów UGT. Główne izoformy CYP450 odpowiedzialne za metabolizm I fazy kannabidiolu to CYP2C19 i CYP3A4. Izofomy UGT odpowiedzialne za koniugację II fazy kannabidiolu to UGT1A7, UGT1A9 i UGT2B7.</p> <p>Badania zdrowych uczestników wykazały, że nie ma większych różnic w narażeniu na kannabidol w osoczu u osób o umiarkowanym i ultraszybkim metabolizmie z udziałem CYP2C19 w porównaniu do osób o intensywnym metabolizmie.</p> <p>Metabolity I fazy zidentyfikowane w standardowych badaniach <i>in vitro</i> to 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD i 6-OH-CBD (nieistotny krążący metabolit).</p> <p>Po podaniu wielokrotnym kannabidiolu stwierdzono na podstawie wartości AUC, że metabolit 7-OH-CBD (czynny w modelu napadów w badaniu przedklinicznym) krąży w ludzkim osoczu w mniejszych stężeniach niż lek macierzysty kannabidol (~ 40% narażenia CBD).</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Klirens osoczowy kannabidiolu po podaniu pojedynczej dawki 1500 mg kannabidiolu wynosi około 1111 l/godzinę. Kannabidiol jest głównie usuwany na drodze metabolicznej za pośrednictwem metabolizmu w wątrobie i jelitach i jest wydalany z kałem, a klirens nerkowy leku macierzystego stanowi nieistotny szlak. Kannabidiol nie wykazuje interakcji z głównymi nerkowymi i wątrobowymi transporterami w sposób, który mógłby powodować istotne interakcje z innymi lekami.</p> <p><u>Liniowość</u></p> <p>W zakresie terapeutycznych dawek (10-25 mg/kg mc./dobę) wartości C_{max} i AUC kannabidiolu są zbliżone do proporcjonalnych do dawki. Po podaniu pojedynczej dawki narażenie w zakresie 750-6000 mg wzrasta w sposób mniej proporcjonalny do dawki, sugerując, że wchłanianie kannabidiolu może ulegać wysyceniu.</p>

Informacje	Dane
	<p>Wielokrotne podawanie dawki u pacjentów z TSC wykazało również, że wchłanianie ulega wysyceniu w dawkach powyżej 25 mg/kg mc./dobę.</p> <p>Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów</p> <p><u>Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy</u> Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że nie było klinicznie istotnego wpływu wieku, masy ciała, płci ani rasy na narażenie na kannabidiol.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie prowadzono badań farmakokinetyki kannabidiolu u uczestników w wieku powyżej 74 lat.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie prowadzono badań farmakokinetyki kannabidiolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat. Podczas badań klinicznych i programu rozszerzonego dostępu niewielka liczba pacjentów w wieku < 2 lat z padaczką oporną na leczenie (w tym TSC, LGS i DS) otrzymywała kannabidiol.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie obserwowano wpływu kannabidiolu na wartość Cmax ani AUC po podaniu pojedynczej dawki 200 mg kannabidiolu uczestnikom z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W badaniu nie uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie obserwowano wpływu na narażenie na kannabidiol lub jego metabolity po podaniu pojedynczej 200 mg dawki kannabidiolu u uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U badanych z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono większe stężenia kannabidiolu w osoczu (około 2,5-5,2-krotnie większa wartość AUC w porównaniu do zdrowych uczestników z prawidłową czynnością wątroby). Epidyolex należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Należy przeprowadzić dobieranie dawki zgodnie ze szczegółowymi informacjami podanymi w punkcie 4.2. ChPL</p>
Czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną (beztęminowo/ograniczony) [5]	Stosowanie bezterminowe (terapia ciągła).
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii [5]	Stosowanie produktu leczniczego Epidyolex powinien wprowadzać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu padaczki.

8.4. Aktualny stan finansowania

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. produkt leczniczy Epidyolex nie jest refundowany w ramach tego wykazu. Powyższe oznacza, że produkt leczniczy Epidyolex nie jest refundowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę ani w ramach wykazu leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnych w ramach programu lekowego. [7]

Informacje o imporcie docelowym

Według danych Ministerstwa Zdrowia, w 2020 roku złożono łącznie 7 wniosków (7 unikatowych numerów PESEL) na sprowadzenie produktu leczniczego Epidyolex w ramach procedury importu docelowego we wskazaniu napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut. Każdy z tych wniosków został rozpatrzony negatywnie, tj. w przypadku każdego wniosku nie wydano zgody na refundację tego produktu leczniczego w ramach importu docelowego w 2020 roku. [12, 15]

Inne dane przedstawione przez AOTMiT wskazują na 59 pacjentów, dla których złożono wnioski o refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Epidyolex we wskazaniach „padaczka lekooporna, zespół

Lennox-Gastauta”, przy czym w każdym przypadku odmówiono refundacji. Nie podano informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić jakiemu okresowi odpowiada przytoczona liczba wniosków. [15, 17]

Zgodnie z rekomendacjami z dnia 8 października 2021 r. Prezes AOTMiT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [14, 17]. Powyższe oznacza, że od momentu wydania Rekomendacji Prezesa AOTMiT produkt leczniczy Epidyolex mógł być zrefundowany w ramach importu docelowego.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia (dane najprawdopodobniej za 2020 rok), cena produktu leczniczego Epidyolex, Cannabidiolum, roztwór doustny 100 mg/ml wynosiła około 6 500,00 zł netto/100 ml. Jest to szacunkowa cena sprzedaży leku pacjentowi, zawierająca marżę hurtową w wysokości 10%. [13, 14, 16, 17]

Produkt leczniczy Epidyolex w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej

Wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej stanowi listę technologii lekowych, które będą mogły zostać refundowane w ramach Funduszu Medycznego zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji oraz Ustawy o Funduszu Medycznym [2, 149].

Na podstawie art. 40a ust. 5 w związku z art. 40a ust. 8 Ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości przy AOTMiT, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta Minister Zdrowia publikuje listę technologii o wysokiej wartości klinicznej na podstawie wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej przygotowanego przez AOTMiT.

Produkt leczniczy Epidyolex w zakresie wskazań LGS i DS znajduje się w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej ogłoszonym przez Ministra Zdrowia [3].

9. REKOMENDACJE DOTYCZĄCE FINANSOWANIA INTERWENCJI

9.1. Rekomendacje polskie

Przeprowadzono przegląd polskich rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Epidyolex. Przeszukano strony internetowe AOTMiT [18]. Przegląd przeprowadzono w dniu 19.09.2022 r.

Odnosnie do wniosków Ministra Zdrowia w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu, zarówno Prezes AOTMiT, jak i Rada Przejrzystości przy AOTMiT rekomendowali refundację produktu leczniczego Epidyolex, zwracając uwagę na pozytywne wyniki z wysokiej jakości badań klinicznych oraz akceptowalny i dobry profil bezpieczeństwa. [13, 14, 16, 17]

Produkt leczniczy Epidyolex został również umieszczony na wykazie leków o wysokiej wartości klinicznej, co argumentowano jakością i dojrzałością wyników badań naukowych oraz poziomem zaspokojenia potrzeb zdrowotnych. [10]

Szczegółowe wyniki przeglądu polskich rekomendacji przedstawia Tabela 4. Zaprezentowano wszystkie odnalezione rekomendacje, również dla wskazania obejmującego TSC.

Tabela 4. Rekomendacje Polskie dotyczące refundacji produktu leczniczego Epidyolex

Nazwa organizacji	Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Zlecenia Ministra Zdrowia odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego					
AOTMIT. Prezes AOTMIT [14]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatriczny	Pozytywna	Biorąc pod uwagę, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają efektywność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut oraz rzadkość schorzenia i ograniczony wpływ na budżet płatnika, zasadnym jest wydanie rekomendacji pozytywnej.
AOTMIT. Rada Przejrzystości [13]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatriczny.	Pozytywna	Dostępne dane, pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają użyteczność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Rekomendacje refundacyjne w większości są pozytywne a obciążenia budżetowe związane z leczeniem można uznać za umiarkowane.
AOTMIT. Prezes AOTMIT [17]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Padaczka lekooporna	Negatywna dla wskazań „padaczka lekooporna”. Pozytywna dla wskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Wskazanie „padaczka lekooporna”: Ze względu na bardzo szeroki zakres rozpoznanych objętych wskazaniem: padaczka lekooporna, brak jednoznacznych efektów, ograniczoną możliwość ekstrapolowania wyników odnalezionych badań na wszystkie przypadki padaczki lekoopornej, a także ze względu na szeroką populację (szacuje się populację do 120-130 tys. osób) oraz związany z tym wpływ na budżet płatnika, w oparciu o odnalezione dowody naukowe nie rekomenduje się finansowania leku Epidyolex we wskazaniu: padaczka lekooporna. Wskazania określone w charakterystyce produktu leczniczego: Biorąc pod uwagę, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają użyteczność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox Gastaut, zespołu Dravet oraz w przebiegu stwardnienia guzowatego, a profil bezpieczeństwa jest akceptowalny w ww. wskazaniach, zasadnym jest wydanie rekomendacji pozytywnej w odniesieniu do wskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).
AOTMIT. Rada Przejrzystości [16]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Padaczka lekooporna	Pozytywna	Dostępne dane o różnicowanej jakości wskazują na możliwość korzystnego działania kannabidiolu w populacji pacjentów z lekooporną padaczką przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Nazwa organizacji	Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Ocena w ramach tworzenia wykazu leków o wysokiej wartości klinicznej					
MZ, AOTMIT, Rada Przejrzystości [8, 10, 11]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta u osób w wieku 2 lat lub starszych w skojarzeniu z klobazamem	Pozytywna	Rada Przejrzystości rekomendowała rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej uwzględniając przede wszystkim: <ul style="list-style-type: none"> • dużą skuteczność kliniczną, • akceptowalny profil bezpieczeństwa, • niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. Technologie lekowe, oceniane pod kątem ich umieszczenia w wykazie, charakteryzują się dużą różnorodnością chorób, jakością i dojrzałością wyników badań naukowych oraz poziomem zaspokojenia potrzeb zdrowotnych. [10]
MZ, AOTMIT, Rada Przejrzystości [9, 10, 11]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	Napady padaczkowe związane z zespołem Dravet u osób w wieku 2 lat lub starszych w skojarzeniu z klobazamem	Pozytywna	

9.2. Rekomendacje zagraniczne

Przeprowadzono przegląd zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Epidyolex we wskazaniu: leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS).

Przeszukano i przeanalizowano dane następujących organizacji oraz agencji:

- Zorginstituut Nederland, Holandia [19],
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*), Nowa Zelandia [20],
- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*), Szwecja [21],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), Niemcy [23],
- G-BA (*Der Gemeinsame Bundesausschuss*), Niemcy [24],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*), Francja [25],
- AWMMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), Walia [26],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*), Szkocja [27],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), Wielka Brytania [28],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), Kanada [29],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), Australia [30],
- NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*), Irlandia [31].

Wyszukiwano następujących słów: *Epidyolex, Epidiolex, Cannabidiol, Cannabinoid, Cannabidiolum*.

Przegląd przeprowadzono w dniu 02.11.2022 r.

W obszarze leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) odnaleziono łącznie 14 rekomendacji, z czego 13 było pozytywnych lub warunkowych (Holandia [52, 53]; PBAC, Australia [48, 49, 50, 51]; G-BA, Niemcy [35, 36]; NCPE, Irlandia [42, 43, 44, 45]; HAS, Francja [37] SMC, Szkocja [38, 39, 40, 41]; NICE, Wielka Brytania [46, 47]), a jedna rekomendacja była negatywna (TLV, Szwecja, 2020 r. [55]).

W rekomendacjach pozytywnych wskazano na skuteczność kannabidiolu wykazaną w badaniach klinicznych. W rekomendacjach warunkowych stawiano kryterium obniżenia ceny lub kosztów do poziomu zapewniającego kosztową efektywność (Australia [48, 49, 50]; Holandia [52]; Irlandia [42, 43, 44, 45]; Szkocja [38, 39, 40, 41]; Wielka Brytania [46, 47]). W dwóch rekomendacjach australijskich dotyczących LGS zwrócono uwagę na zbyt wysokie wyniki analizy ekonomicznej [48, 49, 50]. Ostatecznie, trzecia rekomendacja australijska – z września 2022 r., przeprowadzona w oparciu o zmodyfikowane warunki cenowe – była rekomendacją pozytywną [51].

W dwóch rekomendacjach warunkowych zaproponowano, aby kannabidiol był stosowany, gdy częstotliwość napadów drgawkowych jest sprawdzana co 6 miesięcy, a leczenie jest przerwane, jeśli częstotliwość nie spadła o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia (Wielka Brytania, 2019 [46, 47]; Holandia, 2022 [52, 53]). Powyższe zapisy mają zapewnić kontrolę stosowania produktu leczniczego Epidyolex w codziennej praktyce klinicznej.

W negatywnej rekomendacji z 2020 roku stwierdzono, że długoterminowy efekt leczenia kannabidiolem jest niepewny ze względu na brak informacji na temat leczenia, które trwa dłużej niż trzy lata; istnieje niepewność, w jaki sposób produkt leczniczy Epidyolex będzie stosowany w codziennej praktyce klinicznej i czy pacjenci, u których nie uzyska się pożądanego efektu, przerywają leczenie; dodatkowo zwrócono uwagę na ograniczenia analizy ekonomicznej (niedoszacowanie kosztów leczenia produktem leczniczym Epidyolex i przeszacowanie korzyści zdrowotnych w postaci poprawy jakości życia) [55].

Ogólnym wnioskiem z przeglądu zagranicznych rekomendacji finansowych jest pozytywna ocena skuteczności produktu leczniczego Epidyolex i akceptacja refundacji pod warunkiem obniżenia ceny efektywnej (do poziomu zapewniającego kosztową efektywność w analizie ekonomicznej) oraz wprowadzenia kryterium zakończenia terapii w przypadku nie osiągnięcia ustalonego progu skuteczności (30% redukcja częstotliwości napadów w stosunku do częstotliwości sprzed rozpoczęcia terapii kannabidiolem).

Szczegółowe wyniki przeglądu przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Rekomendacje zagraniczne dotyczące refundacji produktu leczniczego Epidyolex

Kraj, nazwa organizacji	Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Komentarz, uzasadnienie rekomendacji
Zorginstituut Nederland, Holandia [52, 53, 54]	2022	Epidyolex (kannabidiol)	Pacjenci z opornymi na leczenie LGS i DS, w wieku 2 lat lub starsi.	Pozytywna warunkowa	Wydano rekomendację pozytywną, w przypadku obniżenia ceny o co najmniej 20%. W negocjacjach cenowych należy wziąć pod uwagę, że w najbliższym okresie można spodziewać się rozszerzenia wskazań. Zalecono wprowadzenie obniżek cen w negocjacjach cenowych w przypadku wzrostu wolumenu. Ponadto zalecono stosowanie kryteriów przerywania terapii na warunkach zgodnych z kryteriami przerywania uwzględnionymi w Wielkiej Brytanii.
PBAC, Australia [51]	2022 wrzesień	Epidyolex (kannabidiol)	Leczenie zespołu Lennox-Gastauta (LGS) u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli napadów za pomocą co najmniej dwóch innych leków przeciwpadaczkowych	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna po zaproponowaniu nowych warunków przez wnioskodawcę.
PBAC, Australia [50]	2022 lipiec	Epidyolex (kannabidiol)	Leczenie zespołu Lennox-Gastauta (LGS) u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli napadów za pomocą co najmniej dwóch innych leków przeciwpadaczkowych	Negatywna / pozytywna warunkowa	Rekomendacja wydana w ramach ponownej oceny po zaproponowaniu przez wnioskodawcę redukcji kosztów kannabidiolu. Rekomendacja negatywna w oparciu o zaproponowane warunki cenowe. Argumentacja: Wyniki analizy ekonomicznej były za wysokie (za wysoką wartość współczynnika ICER). Zalecane jest dalsze obniżenie warunków cenowych.

Kraj, nazwa organizacji	Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Komentarz, uzasadnienie rekomendacji
PBAC, Australia [48, 49]	2022 marzec	Epidyolex (kannabidiol)	Leczenie zespołu Lennox-Gastaut (LGS) u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli napadów za pomocą co najmniej dwóch innych leków przeciwpadaczkowych	Negatywna / pozytywna warunkowa	Rekomendacja negatywna w oparciu o zaproponowane warunki cenowe. Argumentacja: wyniki analizy ekonomicznej były za wysokie (za wysoką wartość współczynnika ICER). PBAC uznał, że ICER dla kannabidiolu w preferowanym scenariuszu był niedopuszczalnie wysoki (w zakresie 75 000 USD do < 95 000 USD /QALY) z uwzględnieniem wyjściowej ceny. Na tej podstawie PBAC uznał, że obniżka ceny w celu osiągnięcia akceptowalnego ICER byłaby wymagana w celu uzyskania opłacalności kannabidiolu w LGS. Zalecane jest również wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka.
G-BA, IQWiG Niemcy [35, 57]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	W skojarzeniu z klobazamem u pacjentów od 2. roku życia w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS)	Pozytywna	Istnieją przesłanki o dodatkowych korzyściach. W badaniach klinicznych nie było zgonów. W badaniach stwierdzono korzyści w redukcji napadów i poprawie stanu zdrowia.
G-BA, IQWiG Niemcy [36, 56]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	W skojarzeniu z klobazamem pacjentów w wieku od 2 lat w leczeniu uzupełniającym napadów drgawkowych związanych z zespołem Dravet (DS).	Pozytywna	Wyniki wskazują na niewymierną dodatkową korzyść. W badaniach klinicznych nie było zgonów. W badaniach stwierdzono korzyści w redukcji napadów i poprawie stanu zdrowia.
NCPE, Irlandia [42, 43]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS), jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.	Negatywna / pozytywna warunkowa	NCPE zaleca, aby Epidyolex nie był uwzględniany w refundacji, o ile nie zostanie uzgodniona cena poprawiająca kosztową efektywność leku, tak aby poprawić opłacalność w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Zarząd Służby Zdrowia zatwierdził refundację po poufnych negocjacjach cenowych w grudniu 2021 r.
NCPE, Irlandia [44, 45]	2021	Epidyolex (kannabidiol)	W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.	Negatywna / pozytywna warunkowa	NCPE zaleca, aby Epidyolex nie był uwzględniany w refundacji, o ile nie zostanie uzgodniona cena poprawiająca kosztową efektywność leku, tak aby poprawić opłacalność w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Zarząd Służby Zdrowia zatwierdził refundację po poufnych negocjacjach cenowych w grudniu 2021 r.

Kraj, nazwa organizacji	Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Komentarz, uzasadnienie rekomendacji
HAS, Francja [37]	2020	Epidyolex (kannabidiol)	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.	Pozytywna	<p>Wskazano na znaczne korzyści kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Epidyolex (kannabidiol) zapewnił objawowe leczenie napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut. Wysoki stosunek skuteczności do działań niepożądanych. Ograniczona liczba alternatywnych opcji terapeutycznych. Poważny stan pacjentów wynikający z LGS i DS. Oczekiwany pozytywny wpływ na przebieg choroby i śmiertelność.
SMC, Szkocja [38, 39]	2020	Epidyolex (kannabidiol)	W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.	Pozytywna warunkowa	<p>Wskazano na skuteczność kannabidiolu wykazaną w dwóch badaniach RCT.</p> <p>Komentarz: Decyzja pozytywna dotyczy sytuacji, gdy zastosowane zostanie porozumienie podziału ryzyka (PAS, Ang. <i>Patient Access Scheme</i>) zapewniającego kosztową efektywność lub gdy cena będzie równa lub niższa cenie wynikającej z PAS.</p>
SMC, Szkocja [40, 41]	2020	Epidyolex (kannabidiol)	W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.	Pozytywna warunkowa	<p>Wskazano na skuteczność kannabidiolu wykazaną w dwóch badaniach RCT.</p> <p>Komentarz: Decyzja pozytywna dotyczy sytuacji, gdy zastosowane zostanie porozumienie podziału ryzyka (PAS, Ang. <i>Patient Access Scheme</i>) zapewniającego kosztową efektywność lub gdy cena będzie równa lub niższa cenie wynikającej z PAS.</p>
TLV, Szwecja [55]	2020	Epidyolex (kannabidiol)	Wspomagające leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut i zespołem Dravet w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów od 2 roku życia.	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Długoterminowy efekt leczenia kannabidiolem jest niepewny ze względu na brak informacji na temat leczenia, które trwa dłużej niż trzy lata. Istnieje niepewność, w jaki sposób Epidyolex będzie stosowany w codziennej praktyce klinicznej i czy pacjenci, u których nie uzyska się pożądanego efektu, przerwą leczenie. Wysoka niepewność w analizie ekonomicznej. Efekt długoterminowy jest niepewny i ocenia się, że firma nie doszacowała kosztów leczenia Epidyolex i przeszacowała korzyści zdrowotne w postaci poprawy jakości życia, leczenie nie wpływa na przeżycie.

Kraj, nazwa organizacji	Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Komentarz, uzasadnienie rekomendacji
NICE, Wielka Brytania [46]	2019	Epidyolex (kannabidiol)	Kannabidiol z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u osób w wieku 2 lat i starszych	Pozytywna warunkowa	Kannabidiol z klobazamem jest zalecany, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> • częstotliwość napadów drgawkowych jest sprawdzana co 6 miesięcy, a kannabidiol jest odstawiany, jeśli częstotliwość nie spada o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia; • firma dostarczy kannabidiol zgodnie z ustaleniami handlowymi.
NICE, Wielka Brytania [47]	2019	Epidyolex (kannabidiol)	Kannabidiol z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta u osób w wieku 2 lat i starszych.	Pozytywna warunkowa	Kannabidiol z klobazamem jest zalecany, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> • częstotliwość napadów drgawkowych jest sprawdzana co 6 miesięcy, a kannabidiol jest odstawiany, jeśli częstotliwość nie spada o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia; • firma dostarczy kannabidiol zgodnie z ustaleniami handlowymi.
Organizacje i agencje, dla których nie odnaleziono rekomendacji.					
PTAC, Nowa Zelandia [20]	Stan na 02.11.2022 r.	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji
CADTH, Kanada [29]	Stan na 02.11.2022 r.	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji
AWMSG, Walia [26]	Stan na 02.11.2022 r.	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	2019 rok: lek wyłączony z oceny z powodu oceny przeprowadzonej przez NICE.

10. TECHNOLOGIE ALTERNATYWNE (KOMPARATORY)

Definicja technologii opcjonalnej

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 4] oraz Wytyczne HTA [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy wchodzące w skład raportu oceny technologii medycznej (HTA) opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. [1]

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania technologii medycznej, jej koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (*Wymagania minimalne*) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [2, 4].

Wymagania minimalne definiują komparator (czyli technologię alternatywną) jako „*procedurę medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku*”, gdzie wniosek dotyczy m.in. wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej. *Wymagania minimalne* obligują do uwzględnienia refundowanej technologii opcjonalnej, którą definiuje się jako „*technologię opcjonalną finansowaną ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku*”. [4]

Analiza dostępnych technologii alternatywnych – wytyczne leczenia

W rozdziale 5 (*Aktualne postępowanie medyczne*) przedstawiono informacje o zalecanych technologiach medycznych. Ogólny wniosek z przeglądu tych informacji wskazuje, że nie istnieje jedna ani nawet kilka głównych, zalecanych ścieżek terapeutycznych w leczeniu wspomagającym (tj. w jednoczesnym skojarzonym stosowaniu dwóch lub więcej leków). Leczenie jest oparte na całej gamie dostępnych farmakoterapii i jest spersonalizowane zależąc od następujących czynników:

- skuteczności leku lub kombinacji leków (leczenie wspomagające), przy czym skuteczność mierzona jest kontrolą napadów padaczkowych;
- ewentualnego wystąpienia działań niepożądanych niepozwalających na kontynuowanie terapii lekiem lub kombinacją leków.

Analiza dostępnych technologii alternatywnych – konsultacje eksperckie

W celu zidentyfikowania technologii alternatywnych przeprowadzono konsultacje eksperckie z polskimi ekspertami posiadającymi duże doświadczenie w terapii chorych na DS i LGS [155]. Tabela 6 przedstawia stanowiska eksperckie dotyczące analizy czy aktualnie na polskim rynku istnieją terapie wspomagające odpowiadające na potrzeby medyczne pacjentów z przedmiotowej populacji, które mogłyby zostać zastąpione przez kannabidiol.

11. EFEKTY ZDROWOTNE (PUNKTY KOŃCOWE)

W opisie problemu zdrowotnego wskazano, że kluczowe w leczeniu napadów padaczkowych jest osiągnięcie kontroli napadów, tj. odpowiednia redukcja liczby lub częstotliwości napadów padaczkowych. Należy zauważyć, że napady padaczkowe wpływają na jakość życia oraz mogą przyczynić się do przedwczesnej śmierci. Wobec powyższego do istotnych punktów końcowych, których analiza dostarczy niezbędnych danych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, zalicza się:

- Punkty końcowe związane z kontrolą napadów padaczkowych:
 - zmiana liczby napadów względem wartości wyjściowych;
 - zmiana częstotliwości napadów względem wartości wyjściowych;
 - odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja częstości napadów o ustaloną wartość graniczną (np. z redukcją częstości napadów o 50% w stosunku do wartości wyjściowych);
 - liczba dni bez napadu padaczkowego (ang. *seizure-free days*);
 - ocena badacza, opiekuna lub chorego w zakresie wpływu terapii na przebieg choroby;
 - inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z oceną kontroli napadów padaczkowych.
- Ocena jakości życia (zarówno chorego jak i również jego opiekunów).
- Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem:
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia lub działania niepożądane;
 - przerwanie terapii w związku z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa;
 - wystąpienie poważnych/ciężkich/umiarkowanych/łagodnych zdarzeń niepożądanych;
 - zgony
 - inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.

12. ZAKRES ANALIZ WCHODZĄCYCH W SKŁAD RAPORTU OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

11.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej będzie porównanie efektywności klinicznej, tj. skuteczności i bezpieczeństwa, produktu leczniczego Epidyolex (substancja czynna kannabidiol) względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora dla wnioskowanych wskazań.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny źródeł informacji medycznej, obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT [1]. Przegląd systematyczny dostarczy wiarygodnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie.

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto zaplanowano, że do analizy zostaną włączone przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Aby możliwie całościowo i najpełniej ocenić bezpieczeństwo, włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały:

- Dane z charakterystyki produktu leczniczego wnioskowanego produktu leczniczego;
- Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- Inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego;
- Informacje kierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z:

- obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków, tj. zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [4];
- wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1];
- zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [33, 34].

11.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Epidyolex (substancja czynna kannabidiol) względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora dla wnioskowanych wskazań.

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorem analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) bądź dodatkowego zyskanego roku życia (LYG), gdy nie będzie możliwe uwzględnienie jakości życia związanej z przebiegiem choroby. W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie będą istotne klinicznie analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Natomiast w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów zostanie przeprowadzona jedynie analiza konsekwencji kosztów.

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Uwzględniona zostanie kategoria kosztów bezpośrednich powiązanych z problemem zdrowotnym [4]. W przypadku, gdy istotna część wydatków ponoszona będzie przez pacjentów (świadczeniobiorców) zasadne będzie przeprowadzenie analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (NFZ+pacjent). Dodatkowo, wskazane będzie przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej, w sytuacji, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji będzie prowadzić do zwiększenia produktywności [1].

Jeśli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmować będą instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*), analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS.

Analiza ekonomiczna zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana wartości kluczowych parametrów (danych wejściowych do analizy ekonomicznej) zostanie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej. Przeprowadzona zostanie również probabilistyczna analiza wrażliwości, w ramach której oszacowane zostanie prawdopodobieństwo opłacalności produktu leczniczego Epidyolex, tj. prawdopodobieństwo, że koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, nie będzie wyższy od ustawowej wysokości progu opłacalności, aktualnie wynoszącej 166 758 zł [32].

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z:

- obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków, tj. zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [4];

- wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1].

11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) zostanie wykonana w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego produktu leczniczego Epidyolex (substancja czynna kannabidiol) na wnioskowanych warunkach.

Przeprowadzona zostanie również ocena wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz analiza aspektów etycznych i społecznych w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex na wnioskowanych warunkach.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku produktu leczniczego Epidyolex w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” zobrazuje obecną sytuację, tj. brak produktu leczniczego Epidyolex w wykazie leków refundowanych. W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem leczniczym Epidyolex będzie finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej „lek stosowany w ramach programu lekowego”.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w co najmniej 2-letnim horyzoncie czasowym [1, 4]. Wybrany horyzont czasowy pozwoli na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów).

Jeśli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmować będą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS. [1, 4]

11.4. Analiza racjonalizacyjna

Produkt leczniczy Epidyolex stosowany we wskazaniach DS i LGS znajduje się na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej [11].

Zgodnie z art. 25a pkt 14 Ustawy o refundacji analiza racjonalizacyjna nie jest wymagana w przypadku wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej [2].

13. SCHEMAT PICOS - PODSUMOWANIE

Tabela 7 przedstawia podsumowanie kluczowych wniosków z analizy problemu decyzyjnego. Podsumowanie przedstawiono w formie schematu PICOS (ang. *Population, Intervention, Comparators, Outcomes, Studies*), określającego populację docelową, interwencję, komparatory, wyniki oraz rodzaje włączanych badań dla raportu oceny technologii medycznej dla produktu leczniczego Epidyolex.

Tabela 7. Schemat PICOS - podsumowanie

Składowa schematu PICOS	Opis
(P) Populacja	Chorzy wymagający leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS), gdzie Epidyolex może być stosowany jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.
(I) Interwencja	Produkt leczniczy Epidyolex, zawierający substancje czynną kannabidiol.
(C) Technologie alternatywne (komparator)	Dowolne standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC, ang. <i>standard of care</i>).
(O) Punkty końcowe (wyniki)	<p>Punkty końcowe w analizie klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe związane z kontrolą napadów padaczkowych: <ul style="list-style-type: none"> – zmiana liczby napadów względem wartości wyjściowych; – zmiana częstotliwości napadów względem wartości wyjściowych; – odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja częstości napadów o ustaloną wartość graniczną (np. z redukcją częstości napadów o 50% w stosunku do wartości wyjściowych); – liczba dni bez napadu padaczkowego (ang. <i>seizure-free days</i>); – ocena badacza, opiekuna lub chorego w zakresie wpływu terapii na przebieg choroby; – inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z oceną kontroli napadów padaczkowych. • Ocena jakości życia (zarówno chorego jak i również jego opiekunów). • Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem. <ul style="list-style-type: none"> – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia/działania niepożądane; – przerwanie terapii w związku z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa; – wystąpienie poważnych/ciężkich/umiarkowanych/lagodnych zdarzeń niepożądanych; – zgony; – inne wyszczególnione w badaniach klinicznych punkty końcowe związane z bezpieczeństwem. <p>Punkty końcowe w analizie ekonomicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty wynikające ze stosowania interwencji oraz technologii alternatywnej. • Lata życia skorygowane o jakość (QALY) wynikające ze stosowania interwencji oraz technologii alternatywnej. • Inkrementalny współczynnik koszt/użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) przy zastąpieniu technologii alternatywnej przez interwencję. <p>Punkty końcowe w analizie wpływu na budżet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym. • Wynik inkrementalny, będący różnicą pomiędzy całkowitymi wydatkami w scenariuszu przyszłym i istniejącym.

Składowa schematu PICOS	Opis
(S) Rodzaje badań	<ul style="list-style-type: none">• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.• W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne.• W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględnione zostaną prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne. <p>Włączone zostaną publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych językach).</p>

14. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Tabela 8. Informacje dotyczące finansowania ze środków publicznych technologii opcjonalnej w Polsce w leczeniu padaczek

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Phenobarbitalum	Luminalum, tabl., 100 mg	10 szt.	05909990260614	2020-01-01	155.2, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego	6,27	6,27	Padaczka		ryczałt
Phenobarbitalum	Luminalum Unia, tabl., 100 mg	10 szt.	05909990812615	2022-01-01	155.2, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego	6,33	6,27	Padaczka		ryczałt
Phenytoinum	Phenytoinum WZF, tabl., 100 mg	60 szt. (4 blist. po 15 szt.)	05909990093519	2022-01-01	156.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenytoina	15,11	15,11	Padaczka		ryczałt
Ethosuximidum	Petinimid, kaps., 250 mg	100 szt.	05909990244911	2022-01-01	157.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - etosuksymid	61,26	61,26	Padaczka		ryczałt
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl., 0.5 mg	30 szt.	05909990135615	2022-01-01	158.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny	8,16	4,46	Padaczka		ryczałt
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990135516	2022-01-01	158.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny	17,83	17,83	Padaczka		ryczałt
Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909990043910	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>-2022-03-01/<2>-2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	14,31	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzieci wydana decyzji	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Carbama zepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909990043910	2022-01-01	159.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	14,31	10,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Przy przypadkach innych niż określone w ChPL bezpłatny do limitu
Carbama zepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909991014117	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	14,31	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniach w ramach nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt
Carbama zepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909991014117	2022-01-01	159.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	14,31	10,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Przy przypadkach innych niż określone w ChPL bezpłatny do limitu
Carbama zepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909991030315	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	14,31	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniach w ramach nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Carbama zepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909991030315	2022-01-01	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	14,31	10,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909991014216	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>-2022-03-01/<2>-2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	17,08	12,41	Padaczka	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt
Carbama zepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909991014216	2022-01-01	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	17,08	12,41	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	05909991014223	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>-2022-03-01/<2>-2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	27,47	20,69	Padaczka	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Carbama zepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym m uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	05909991014223	2022-01-01	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciace farmaceutyczne	27,47	20,69	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym m uwalnianiu, 300 mg	50 szt.	05909990244515	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>-2022-03-01/<2>-2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciace farmaceutyczne	16,39	15,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt
Carbama zepinum	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym m uwalnianiu, 300 mg	50 szt.	05909990244515	2022-01-01	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciace farmaceutyczne	16,39	15,52	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym m uwalnianiu, 600 mg	50 szt.	05909990244614	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>-2022-03-01/<2>-2022-09-01 - dla kolumny N	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciace farmaceutyczne	31,03	31,03	Padaczka	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Carbama zepinum	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt.	05909990244614	2022-01-01	159.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	31,03	31,03	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Carbama zepinum	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909990120215	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	159.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	13,19	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dleń wydana decyzji	ryczałt	
Carbama zepinum	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909990120215	2022-01-01	159.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	13,19	10,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Carbama zepinum	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909990120116	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	159.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	15,80	12,41	Padaczka	ryczałt	

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
										przy przypadkach innych niż określone w ChPL
Carbama zepinum	Tegretol CR 400, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909990120116	2022-01-01	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	15,80	12,41	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Carbama zepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	05909990341917	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	9,21	8,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt
Carbama zepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	05909990341917	2022-01-01	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	9,21	8,22	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Carbama zepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	05909990341924	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	20,56	20,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w	ryczałt

Epidylox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Carbama zepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	05909990341924	2022-01-01	159.2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	20,56	20,56	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powl., 150 mg	50 szt.	05909990048809	2020-09-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	23,95	23,95	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powl., 300 mg	50 szt.	05909990048823	2020-09-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	45,53	45,53	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powl., 600 mg	50 szt.	05909990048854	2020-09-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	86,82	86,82	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxcarbazepin NeuroPharma, tabl. powl., 150 mg	50 tabl.	05909991303518	2020-09-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	23,84	23,84	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxcarbazepin NeuroPharma, tabl. powl., 300 mg	50 tabl.	05909991300661	2020-09-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	45,31	45,31	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxcarbazepin NeuroPharma, tabl. powl., 600 mg	50 tabl.	05909991300739	2020-09-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	86,37	86,37	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxepilax, tabl., 300 mg	50 szt.	05909991057480	2022-11-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	48,67	47,90	Padaczka		ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxepilax, tabl., 600 mg	50 szt.	05909991057497	2022-11-01	160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarmazepina - stałe postacie farmaceutyczne	95,90	95,80	Padaczka		ryczałt

Epidylolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Oxcarbazepinum	Trileptal, tabl. powł., 300 mg	50 szt.	05909990825615	2022-01-01	160.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	48,67	47,90	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Oxcarbazepinum	Trileptal, tabl. powł., 600 mg	50 szt.	05909990825714	2022-01-01	160.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	92,73	92,73	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Oxcarbazepinum	Trileptal, zawiesina doustna, 60 mg/ml	250 ml	05909990747115	2022-01-01	160.2, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - płynne postacie farmaceutyczne	82,81	82,81	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Acidum valproicum	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	100 szt.	05909990023813	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	44,49	44,49	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	100 szt.	05909990023813	2022-01-01	161.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	44,49	44,49	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Acidum valproicum	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 szt.	05909990244317	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	14,64	13,35	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 szt.	05909990244317	2022-01-01	161.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	14,64	13,35	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Acidum valproicum	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 szt.	05909990244416	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	27,78	26,69	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt

Epidylolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Acidum valproicum	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 szt.	05909990244416	2022-01-01	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	27,78	26,69	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Natrii valproas	Convulex, syrop, 50 mg/ml	1 but.po 100 ml	05909990023912	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	10,26	4,45	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Natrii valproas	Depakine, syrop, 288.2 mg/5 ml	150 ml	05909990307418	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	15,87	7,69	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg	30 szt. (blist.)	05909990694327	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - przedłużonym uwalnianiu	16,49	13,60	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg	30 szt. (blist.)	05909990694327	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - przedłużonym uwalnianiu	16,49	13,60	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	30 szt.	05909991210328	2022-05-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,42	21,42	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Diazepamum	Relased, mikrowlewka doobytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 mikrowlewek a 2,5 ml	05909990751518	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-03-01 - dla kolumny N	181.1, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)	26,10	16,40	Padaczka	drgawki inne niż określone w ChiPL	ryczałt

Epidylox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Diazepamum	Relased, mikrowlewk doobytynicza, roztwór, 4 mg/ml	5 mikrowlewk ek a 2,5 ml	05909990751617	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-03-01 - dla kolumny N	181.1. Leki przeciwiękowe do stosowania doustnego - kwas diazepam do podawania doobytynicznego (wlewiki)	32,79	32,79	Padaczka	drgawki inne niż określone w ChiPL	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużony m uwalnianiu, 345+333 mg	30 szt.	05909991210328	2022-05-01	161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,42	21,42	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużony m uwalnianiu, 345+333 mg	30 szt.	05909991229610	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,71	21,71	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużony m uwalnianiu, 345+333 mg	30 szt.	05909991229610	2022-01-01	161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,71	21,71	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużony m uwalnianiu, 345+333 mg	30 szt. (blist.)	05909990694426	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	22,66	22,66	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużony m uwalnianiu, 345+333 mg	30 szt. (blist.)	05909990694426	2022-01-01	161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	22,66	22,66	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 100, granulato	30 sasz. po 303 mg	05909990425693	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole -	6,68	4,53	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt

Epidylolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Natrii valproas	przedłużony m uwalnianiu, 29,03+66,66 mg			01 - dla kolumny N	postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu					
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 100, granulato przedłużony m uwalnianiu, 29,03+66,66 mg	30 sasz.po 303 mg	05909990425693	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	6,68	4,53	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 1000, granulato przedłużony m uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	30 sasz.po 3030 mg	05909990425754	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	52,13	45,32	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 1000, granulato przedłużony m uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	30 sasz.po 3030 mg	05909990425754	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	52,13	45,32	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 250, granulato przedłużony m uwalnianiu, 72,61+166,76 mg	30 sasz.po 758 mg	05909990425709	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	16,33	11,33	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 250,	30 sasz.po 758 mg	05909990425709	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole -	16,33	11,33	Choroby psychiczne lub	bezpłatny do limitu	

Epidylolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Natrii valproas	granulat o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg				postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu			upośledzenia umysłowe		
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 500, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg	30 sasz. po 1515 mg	05909990425730	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	27,20	22,66	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 500, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg	30 sasz. po 1515 mg	05909990425730	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	27,20	22,66	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 750, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg	30 sasz. po 2273 mg	05909990425747	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	39,64	33,99	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronospher e 750, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg	30 sasz. po 2273 mg	05909990425747	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	39,64	33,99	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Natrii valproas	Absenor, tabl. o	100 szt.	05909990042371	2022-01-01 - dla kolumny M	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas	41,81	41,81	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	przedłużony m uwalnianiu, 300 mg Absenor, tabl.			M, 2022-09-01 - dla kolumny N	walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu					
Natrii valproas	przedłużony m uwalnianiu, 300 mg Absenor, tabl.	100 szt.	05909990042371	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	41,81	41,81	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Natrii valproas	przedłużony m uwalnianiu, 500 mg Absenor, tabl.	100 szt.	05909990042364	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	69,35	69,35	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Natrii valproas	przedłużony m uwalnianiu, 500 mg Convival	100 szt.	05909990042364	2022-01-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	69,35	69,35	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Natrii valproas	Chrono, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg Convival	50 szt.	05909990930166	2021-07-01 - dla kolumny M, 2021-07-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	33,67	33,67	Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Natrii valproas	Chrono, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	50 szt.	05909990930166	2021-07-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	33,67	33,67	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	
Natrii valproas	ValproLEK 300, tabl. o przedłużony m uwalnianiu, 300 mg	30 szt.	05909990619658	<1>2022-01-01 / <2>2022-03-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	13,49	13,49	<1>Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Natrii valproas	ValproLEK 300, tabl. o przedłużony	30 szt.	05909990619658	<1>2022-01-01 / <2>2022-03-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole -	13,49	13,49	<2>Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	m uwalnianiu, 300 mg				postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu					
Natrii valproas	ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990619672	<1>2022-01-01/<2>2022-03-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,76	21,76	<1>Padaczka	neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Natrii valproas	ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990619672	<1>2022-01-01/<2>2022-03-01	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,76	21,76	<2>Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	ryczałt
Vigabatrinum	Sabril, granulát do sporządzenia roztworu doustnego, 500 mg	50 sas.	05909990832712	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01 - dla kolumny M, 2021-07-01 - dla kolumny N	162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - phymne postacie farmaceutyczne	140,53	140,53	<1>Padaczka oporna na leczenie	stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia	ryczałt
Vigabatrinum	Sabril, granulát do sporządzenia roztworu doustnego, 500 mg	50 sas.	05909990832712	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01	162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - phymne postacie farmaceutyczne	140,53	140,53	<2>Zespół Westa		ryczałt
Vigabatrinum	Sabril, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	05909990312818	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01 - dla kolumny M, 2021-07-01 - dla kolumny N	162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stale postacie farmaceutyczne	232,85	232,85	<1>Padaczka oporna na leczenie	stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia	ryczałt
Vigabatrinum	Sabril, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	05909990312818	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01	162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stale postacie farmaceutyczne	232,85	232,85	<2>Zespół Westa		ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Tiagabina m	Gabitril, tabl. powł., 10 mg	50 szt.	05909990058839	2022-01-01	162.3. Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	186,85	186,85	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Tiagabina m	Gabitril, tabl. powł., 15 mg	50 szt.	05909990058846	2022-01-01	162.3. Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	277,43	277,43	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Tiagabina m	Gabitril, tabl. powł., 5 mg	50 szt.	05909990058822	2022-01-01	162.3. Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	94,40	93,42	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Lamotryginum	Epirigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990334766	<1>2022-01-01/<2>2022-07-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1. Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	24,81	23,71	<1>Padaczka oporna na leczenie; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotryginum	Epirigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990334759	<1>2022-01-01/<2>2022-07-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1. Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	13,16	11,86	<1>Padaczka oporna na leczenie; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotryginum	Lamilept, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990038480	2020-09-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1. Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	25,74	23,71	Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające;	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lamotryginum	Lamilept, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990038701	2020-09-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	7,07	5,93	Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	<Z>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotryginum	Lamilept, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990038565	2020-09-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	13,62	11,86	Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	<1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotryginum	Lamitrin, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990346318	<1>2022-01-01/<2>2020-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	30,75	23,71	<1>Choroba afektywna dwubiegunowa; <2>Padaczka	<1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotryginum	Lamitrin, tabl., 100 mg	60 szt.	05909990346325	<1>2022-01-01/<2>2020-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	59,00	47,42	<1>Choroba afektywna dwubiegunowa; <2>Padaczka	<1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lamotrygila	Lamotrix, tabl., 100 mg	30 szt.	059099991006617	09-01 - dla kolumny N <1>2022-01-01/<2>2022-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	27,64	23,71	<1>Padaczka oporna na leczenie; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotrygila	Lamotrix, tabl., 100 mg	90 szt.	059099990961092	2022-09-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	71,13	71,13	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	<1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotrygila	Lamotrix, tabl., 25 mg	30 szt.	059099991006419	<1>2022-01-01/<2>2022-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	7,55	5,93	<1>Padaczka oporna na leczenie; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotrygila	Lamotrix, tabl., 50 mg	30 szt.	059099991006518	<1>2022-01-01/<2>2022-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	14,58	11,86	<1>Padaczka oporna na leczenie; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lamotrygina	Symia, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990972616	01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	25,62	23,71	afektywna dwubiegunowa	postępowanie wspomagające; <2>-neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotrygina	Symia, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990972418	2020-11-01 - dla kolumny M, <1>2020-11-01/<2>2022-11-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	7,03	5,93	Choroba afektywna dwubiegunowa; Padaczka	indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>-neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotrygina	Symia, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990972517	2020-11-01 - dla kolumny M, <1>2020-11-01/<2>2022-11-01 - dla kolumny N	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	13,56	11,86	Choroba afektywna dwubiegunowa; Padaczka	indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>-neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Lamotrygina	Lamitrin S, tabl. do sporządzenia zawiesiny/do	30 szt.	05909990787319	2020-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	63,32	63,32	Padaczka	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>-neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt

Epidydolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	rozgrzyzania i żucia, 100 mg			01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N					układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>-neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	
Lamotryginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzenia zawiesiny/do rozgrzyzania i żucia, 25 mg	30 szt.	05909990787210	2020-03-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2>2022-09-01 - dla kolumny N	163.2, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	17,79	15,83	Padaczka	indukowanym przetutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>-neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	ryczałt
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990649594	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	36,15	33,75	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	05909990649617	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	68,93	67,50	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909990649556	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	9,98	8,44	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990649570	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	19,04	16,88	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Etopro, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990061495	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	36,04	33,75	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
				01 - dla kolumny N						
Topiramatum	Etopro, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	05909990061464	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	71,92	67,50	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Etopro, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909990061488	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	10,36	8,44	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Etopro, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990061471	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	19,78	16,88	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Oritop, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990715169	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	69,61	69,61	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Oritop, tabl. powł., 25 mg	60 szt.	05909990715084	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	21,58	18,08	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Oritop, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	05909990715145	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	38,85	36,16	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Topamax, tabl. powł., 100 mg	1 but.po 28 szt.	05909990759019	2022-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	37,19	33,75	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt

Epidylolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 200 mg	1 but.po 28 szt.	05909990759118	2022-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	67,50	67,50	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 25 mg	1 but.po 28 szt.	05909990758814	2022-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	14,40	8,44	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 50 mg	1 but.po 28 szt.	05909990758913	2022-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	19,54	16,88	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Toramet, tabl. powl., 100 mg	30 szt. (blister)	05909990671496	2022-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	37,28	36,16	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Toramet, tabl. powl., 200 mg	30 szt.	05909990671502	2022-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	70,97	70,97	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Toramet, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (blister)	05909990671472	2022-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	10,34	9,04	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Topiramatum	Toramet, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990671489	2022-01-01 - dla kolumny N	164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	19,65	18,08	Padaczka oporna na leczenie	zespół Tourette'a	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909991331108	2022-09-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	16,69	16,47	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w CHPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt

Epidylolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
				01 - dla kolumny N						
Gabapentinum	Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909991331153	2022-09-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	165.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	46,00	46,00	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909991331207	2022-09-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	165.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	59,84	59,84	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909990339495	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	20,66	16,47	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909991425340	2020-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	165.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	45,44	45,44	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909990339709	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	49,40	49,40	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909990339600	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	65,84	65,84	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	100 szt.	05909990338542	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	98,76	98,76	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt

Epidylolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 szt.	05909990338658	2022-01-01 - dla kolumny N M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	131,88	131,73	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909990769216	2022-01-01 - dla kolumny N M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	22,08	16,47	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909990769315	2022-01-01 - dla kolumny N M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	61,76	49,40	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909990769414	2022-01-01 - dla kolumny N M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	80,02	65,87	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 szt.	05909991017422	2022-01-01 - dla kolumny N M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	115,44	98,80	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	100 szt.	05909991017521	2022-01-01 - dla kolumny N M, 2022-03-01 - dla kolumny N	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	133,34	131,73	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990928248	2020-03-01	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	72,16	50,23	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909990928200	2020-03-01	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	19,46	12,56	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt

Epidylolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990928224	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	37,37	25,12	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909990928231	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	54,81	37,67	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levebon, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990989805	2020-11-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	57,34	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levebon, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990989379	2020-11-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	29,96	25,12	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiraceta m Accord, tabl. powł., 1000 mg	100 szt.	05909990921751	2020-09-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	95,81	95,81	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiraceta m Accord, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990921737	2020-09-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	50,23	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiraceta m Accord, tabletki powlekane, 250 mg	100 szt.	05909990921522	2021-09-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	26,38	25,12	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiraceta m Accord, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909990921492	2020-09-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	13,96	12,56	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiraceta m Accord, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	05909990921591	2020-09-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	50,23	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiraceta m Accord,	50 szt.	05909990921577	2020-09-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	26,41	25,12	Padaczka	Padaczka	ryczałt

Epidylolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne									
Levetiracetam	Levetiracetam Accord, tabletki powlekane, 750 mg	100 szt.	05909990921676	2021-09-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	73,06	73,06	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Accord, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	05909990921652	2020-09-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	38,34	37,67	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Aurovitas, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	05909990971305	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	49,87	49,87	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Aurovitas, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	05909990970957	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	13,88	12,56	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Aurovitas, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990971060	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	26,22	25,12	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Aurovitas, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	05909990971183	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	38,08	37,67	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 1000 mg	100 szt.	05909990959167	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	114,72	100,46	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	05909990959129	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	59,69	50,23	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam m	100 szt.	05909990959037	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	59,69	50,23	Padaczka		ryczałt

Epidylolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	NeuroPharma, tabl. powł., 500 mg				lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne					
	Levetiracetam									
Levetiracetam	NeuroPharma, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990958986	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	31,14	25,12	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam									
Levetiracetam	NeuroPharma, tabl. powł., 750 mg	100 szt.	05909990958894	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	87,28	75,35	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam									
Levetiracetam	NeuroPharma, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909990958856	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	45,46	37,67	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Normeg, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990998302	2022-07-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	56,06	50,23	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Normeg, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909990998135	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	15,43	12,56	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Normeg, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990998180	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	29,32	25,12	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Normeg, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909990998258	2022-05-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	42,73	37,67	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Poikepral, tabl. powł., 1000 mg	100 szt.	05909991032043	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	134,95	100,46	Padaczka		ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Levetiracetam	Poikepral, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909991031992	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	69,80	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Poikepral, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909991031497	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	18,87	12,56	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Poikepral, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	05909991031640	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	69,80	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Poikepral, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909991031602	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	36,19	25,12	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Poikepral, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909991031886	2020-01-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	52,48	37,67	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Trund, tabl. powł., 1000 mg	100 szt.	05909990925957	2020-03-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	126,06	100,46	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Trund, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990925940	2020-03-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	65,36	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Trund, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909990925858	2020-03-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	17,76	12,56	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Trund, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	05909990925889	2020-03-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	65,36	50,23	Padaczka	Padaczka	ryczałt
Levetiracetam	Trund, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990925872	2020-03-01	166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	33,97	25,12	Padaczka	Padaczka	ryczałt

Epidylox (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
					lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne					
Levetiracetam	Trund, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909990925926	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	49,71	37,67	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Vetira, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990936250	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	72,16	50,23	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Vetira, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909990935956	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	19,46	12,56	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Vetira, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990936052	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	37,37	25,12	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Vetira, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909990936151	2020-03-01	166.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	54,81	37,67	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Cezarius, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml	05909990928149	2021-01-01	166.2, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	73,03	72,23	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Kepra, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 butelka 300 ml + 1 strzykawka 10 ml	05909990006755	2022-01-01	166.2, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	107,01	72,23	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Accord, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but-po 150 ml + strz.po 1 ml	05909991374518	2020-09-01	166.2, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	37,74	36,12	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam Accord, roztwór	1 but-po 300 ml + strz.po 10 ml	05909991374501	2020-09-01	166.2, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	71,90	71,90	Padaczka		ryczałt

Epidylolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	doustny, 100 mg/ml									
Levetiracetam	Levetiracetam Aurovitas, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but.-po 300 ml + strz.po 10 ml	05909991361372	2020-09-01	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	71,73	71,73	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Levetiracetam NeuroPharma, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml (but.)	05909990958672	2021-05-01	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	69,63	69,63	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Trund, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but.-po 300 ml ze strz.po 10 ml i łącznikiem	05909990925841	2021-01-01	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	72,23	72,23	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but.-po 300 ml + strz.po 10 ml	05909990935901	2020-11-01	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	73,03	72,23	Padaczka		ryczałt
Levetiracetam	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	150 ml	05909990935895	2021-03-01	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	38,42	36,12	Padaczka		ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 100 mg	56 tabl. w blistrze	05055565743331	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	85,30	85,30	Padaczka	terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
								dwóch prób terapii dodanej		
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej		
Lacosamidum	Lacosamide Accord, tabletki powlekana, 150 mg	56 tabl. w blisterze	05055565743348	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	124,34	124,34	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt	
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej		
Lacosamidum	Lacosamide Accord, tabletki powlekana, 200 mg	56 tabl. w blisterze	05055565743355	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	162,95	162,95	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt	
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej		
Lacosamidum	Lacosamide Accord, tabletki powlekana, 50 mg	14 tabl. w blisterze	05055565743324	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	12,38	12,08	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt	

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Lacosamide Glenmark, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05902020241591	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	83,61	83,61	kontrola napadów lub nietolerancji leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Glenmark, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05902020241607	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	121,81	121,81	kontrola napadów lub nietolerancji leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Lacosamide Glenmark, tabl., powł., 200 mg	56 szt.	05902020241614	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	159,56	159,56	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Glenmark, tabl., powł., 50 mg	14 szt.	05902020241584	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	12,16	12,08	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Teva, tabl., powł., 100 mg	56 szt.	05909991358358	2021-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	82,94	82,94	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
								nie tolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej		
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nie tolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej		ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Teva, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05909991358365	2021-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	120,81	120,81		terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nie tolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nie tolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej		
Lacosamidum	Lacosamide Teva, tabl. powł., 200 mg	56 szt.	05909991358372	2021-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	158,24	158,24		terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nie tolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nie tolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej		
Lacosamidum	Lacosamide Teva, tabl. powł., 50 mg	14 szt.	05909991358341	2021-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	12,08	12,08		terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Seizpat, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05909991376017	2020-01-01 - dla kolumny M, 2020-01-01 - dla kolumny N	lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	79,67	79,67	roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	
Lacosamidum	Seizpat, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05909991376055	2020-01-01 - dla kolumny M, 2020-01-01 - dla kolumny N	244.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	115,91	115,91	roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Seizpat, tabl. powł., 200 mg	56 szt.	05909991376093	2020-01-01 - dla kolumny M, 2020-01-01 - dla kolumny N	244.0, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	151,71	151,71	co najmniej dwóch prób terapii dodanej	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	ryczałt
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	
Lacosamidum	Seizpat, tabl. powł., 50 mg	14 szt.	05909991375966	2020-01-01 - dla kolumny M, 2020-01-01 - dla kolumny N	244.0, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	11,68	11,68	co najmniej dwóch prób terapii dodanej	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	ryczałt
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	
Lacosamidum	Trelema, tabl. powł., 100 mg	56 tabl.	05909991384234	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	244.0, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	79,22	79,22	co najmniej dwóch prób terapii dodanej	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	ryczałt
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Trelema, tabl. powł., 150 mg	56 tabl.	05909991384241	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	244.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	115,23	115,23	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	ryczałt
Lacosamidum	Trelema, tabl. powł., 200 mg	56 tabl.	05909991384258	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	244.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	150,81	150,81	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Trelima, tabl. powł., 50 mg	14 tabl.	05909991384197	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	11,62	11,62	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	ryczałt	
Lacosamidum	Zilibra, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05909991368371	2020-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	82,91	82,91	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	ryczałt	
Lacosamidum	Zilibra, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05909991368401	2020-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	120,78	120,78	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	ryczałt	

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Zilibra, tabl. powł., 200 mg	56 szt.	05909991368432	2020-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	158,21	158,21	nieterolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nieterolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
Lacosamidum	Zilibra, tabl. powł., 50 mg	14 szt.	05909991368333	2020-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	12,07	12,07	nieterolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nieterolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt
Stiripentolium	Diacomit, proszek do sporządzenia	60 sasz.	05909990017294	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-05-	244.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - starypentol	738,97	731,86	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z	złożliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	zawiesiny doustnej, 250 mg			01 - dla kolumny N				klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespoł Dravet) z uogólnionymi napadami tonicznoklonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem		
Stiripentololum	Diacomit, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	05909990017232	2021-01-01	244.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrypentol	738,97	731,86	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespoł Dravet) z uogólnionymi napadami tonicznoklonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	ryczałt	

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania ^a	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Stiripentolium	Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg	60 sasz.	05909990017331	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-05-01 - dla kolumny N	244.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrpentol	1463,72	1463,72	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	złosiwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt	ryczałt
								Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem		ryczałt
Stiripentolium	Diacomit, kaps. twarde, 500 mg	60 szt.	05909990017263	2021-01-01	244.1, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrpentol	1463,72	1463,72	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie		ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Vimpat, syrop, 10 mg/ml	200 ml (but.)	05909990935505	2021-09-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	244.2, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - płynne postaci farmaceutyczne	127,57	127,57	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakami kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób dwóch prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakami kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych	ryczałt
Brivaracetamum	Briviact, roztwór doustny, 10 mg/ml	300 ml	05909991272234	2021-09-01 - dla kolumny M, 2022-01-01 - dla kolumny N	249.0, leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - brivaracetam	381,65	381,65	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakami kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu	terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastaut, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie	ryczałt

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS)
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Brivaracetam	Briviact, tabl. powł., 50 mg	56 szt.	05909991272333	2021-09-01 - dla kolumny M, 2022-01-01 - dla kolumny N	249.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - biniwaracetam	357,04	357,04	co najmniej dwóch prób terapii dodanej	uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych	
								Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z trakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych	ryczałt

Tabela zawiera informacje z Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [7].

15. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, sierpień 2016. https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf, data dostępu 31.10.2022 r.
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. Ministerstwo Zdrowia. Lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. <https://www.gov.pl/attachment/9e35a345-4c02-4728-8746-fa477d3e4fff>, data dostępu 31.10.2022 r.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2021 poz. 74.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Epidyolex. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu 31.10.2022 r.
6. EPAR. Epidyolex, All authorised presentations. https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/epidyolex-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf, data dostępu 31.10.2022 r.
7. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r>, data dostępu 31.10.2022 r.
8. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego. Data ukończenia: 26.08.2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0410.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
9. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: W leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego. Data ukończenia: 26.08.2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0411.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
10. Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
11. Minister Zdrowia. Lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-lekowych-o-wysokiej-wartosci-klinicznej>, data dostępu 31.10.2022 r.
12. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.25.2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/RPT/103_OT.4211.25.2021%20Epidyolex%20LGS%20BIP.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
13. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/SRP/U_43_251_13092021_s_111_Epidyolex_cannabidiolum_import_doc_zacz_REOPTR.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
14. AOTMiT. Rekomendacja nr 111/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/REK/2021_10_08_BP_Rekomendacja_111-2021_Epidyolex_LGS_import_BIP.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.

15. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.27.2021.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/RPT/111_OT.4211.27.2021%20Epidyolex%20padaczka%20BIP.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
16. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (cannabidiolum) we wskazaniu: padaczka lekooporna.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/SRP/U_43_252_13092021_s_112_Epidyolex_cannabidolum_import_doc_zacz_REOPTR.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
17. AOTMiT. Rekomendacja nr 112/2021 z dnia 8 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: padaczka lekooporna.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/111/REK/2021_10_08_BP_Rekomendacja_112-2021_Epidyolex_padaczka_lekooporna_import_BIP.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
18. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>, data dostępu 19.09.2022 r.
19. Zorginstituut Nederland. <http://www.zorginstituutnederland.nl/>, data dostępu 02.11.2022 r.
20. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.health.nz>, data dostępu 02.11.2022 r.
21. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>, data dostępu 02.11.2022 r.
22. TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket): <https://www.tlv.se/>, data dostępu 02.11.2022 r.
23. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>, data dostępu 02.11.2022 r.
24. G-BA (Der Gemeinsame Bundesausschuss): <https://www.g-ba.de/>, data dostępu 02.11.2022 r.
25. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr>, data dostępu 02.11.2022 r.
26. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/>, data dostępu 02.11.2022 r.
27. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>, data dostępu 02.11.2022 r.
28. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>, data dostępu 02.11.2022 r.
29. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>, data dostępu 02.11.2022 r.
30. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>, data dostępu 02.11.2022 r.
31. NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics): <http://www.ncpe.ie/>, data dostępu 02.11.2022 r.
32. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.
<https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/>, data dostępu 19.09.2022 r.
33. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
34. 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).
35. Des Gemeinsamen Bundesausschusses: Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). Beschluss. Effective Date: 04/15/2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4790/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol-LGS_D-596_BAnz.pdf, data dostępu 02.11.2022 r.
36. Des Gemeinsamen Bundesausschusses: Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). Effective Date: 04/15/2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4789/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-595_BAnz.pdf, data dostępu 02.11.2022 r.
37. HAS. TRANSPARENCY COMMITTEE. SUMMARY. The legally binding text is the original French opinion version cannabidiol EPIDYOLEX 100 mg/ml oral solution. First assessment. 13 MAY 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/epidyolex_13052020_summary_ct18189.pdf, data dostępu 02.11.2022 r.

38. SMC. SMC2263. cannabidiol 100mg/ml oral solution (Epidyolex®). Lennox-Gastaut syndrome. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5366/cannabidiol-epidyolex-lgs-final-august-2020docx-for-website.pdf>, data dostępu 02.11.2022 r.
39. SMC. Decision Explained. Medicine: cannabidiol (brand name: Epidyolex®). Lennox-Gastaut syndrome. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5385/cannabidiol-epidyolex-lgs.pdf>, data dostępu 02.11.2022 r.
40. SMC. SMC2262. cannabidiol 100mg/ml oral solution (Epidyolex®). Dravet syndrome. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5365/cannabidiol-epidyolex-ds-final-august-2020docx-for-website.pdf>, data dostępu 02.11.2022 r.
41. SMC. Decision Explained. Medicine: cannabidiol (brand name: Epidyolex®). Dravet syndrome. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5386/cannabidiol-epidyolex.pdf>, data dostępu 02.11.2022 r.
42. NCPE. Cannabidiol (Epidyolex®) for the treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. HTA ID: 20005. <https://www.ncpe.ie/drugs/cannabidiol-epidyolex-for-the-treatment-of-lennox-gastaut-syndrome-hta-id-20005/>, data dostępu 02.11.2022 r.
43. NCPE. Cannabidiol (Epidyolex®) for the treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. Technical Summary. https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/03/Technical-Summary_Cannabidiol-for-LGS-HTA-ID-20005-Final-Report.pdf, data dostępu 02.11.2022 r.
44. NCPE. Cannabidiol (Epidyolex®) for the treatment of Dravet Syndrome. HTA ID: 20004. <https://www.ncpe.ie/drugs/cannabidiol-epidyolex-for-the-treatment-of-dravet-syndrome-hta-id-20004/>, data dostępu 02.11.2022 r.
45. NCPE. Cannabidiol (Epidyolex®) for the treatment of Dravet Syndrome. Technical Summary. https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/03/Technical-Summary_Cannabidiol-for-DS-HTA-ID-20004-Final-Report.pdf, data dostępu 02.11.2022 r.
46. NICE. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance [TA614]. Published: 18 December 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/chapter/1-Recommendations>, data dostępu 02.11.2022 r.
47. NICE. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Technology appraisal guidance [TA615]. Published: 18 December 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/chapter/1-Recommendations>, data dostępu 02.11.2022 r.
48. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES. MARCH 2022 PBAC MEETING. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-made-by-the-pbac-march-2022>, data dostępu 12.05.22 r.
49. Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting. CANNABIDIOL, Oral liquid 100 mg per mL, 100 mL, Epidyolex. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/cannabidiol-psd-march-2022.pdf>, data dostępu 12.05.22 r.
50. Public Summary Document – July 2022 PBAC Meeting. CANNABIDIOL, Oral liquid 100 mg per mL, 100 mL, Epidyolex. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/cannabidiol-psd-july-2022.pdf>, data dostępu 12.05.22 r.
51. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES. SEPTEMBER 2022 PBAC INTRACYCLE MEETING. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2022-09/September-2022-PBAC-Web-Outcomes.pdf>, data dostępu 12.05.22 r.
52. Zorginstituut Nederland. ACP-advies over cannabidiol (Epidyolex®) bij therapieresistent syndroom van Lennox-Gastaut (LGS) of therapieresistent syndroom van Dravet (DS). 04.07.2022 <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/10/acp-advies-cannabidiol-epidyolex-bij-lgs-en-ds>, data dostępu 02.11.2022 r.
53. Zorginstituut Nederland. GVS-advies cannabidiol (Epidyolex®) als aanvullende behandeling bij 2 ernstige epileptische aandoeningen. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/07/04/gvs-advies-cannabidiol-epidyolex>, data dostępu 02.11.2022 r.
54. Zorginstituut Nederland. Zorginstituut adviseert om medicijn cannabidiol te vergoeden voor behandeling ernstige epilepsie. <https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2022/07/07/zorginstituut-adviseert-om-medicijn-cannabidiol-te-vergoeden-voor-kinderen-met-ernstige-epilepsie>, data dostępu 28.11.2022 r.
55. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Underlag för beslut om subvention - Nyansökan. Nämnden för läkemedelsförmåner. Epidyolex (cannabidiol).

- https://www.tlv.se/download/18.318d35b81750757eb3b110c6/1602665995889/Bes200928_underlag_epidyolex.pdf, data dostępu 02.11.2022 r.
56. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Cannabidiol zur Behandlung des Dravet-Syndroms bei Patienten ab 2 Jahren. 15.01.2021. <https://www.iqwig.de/projekte/g20-24.html>, data dostępu 02.11.2022 r.
57. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Cannabidiol zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms bei Patienten ab 2 Jahren. 15.01.2021. <https://www.iqwig.de/projekte/g20-25.html>, data dostępu 02.11.2022 r.
58. ICD-10 Version:2019. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/G40.4>, data dostępu 19.09.2022 r.
59. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022). <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/651135242>, data dostępu 19.09.2022 r.
60. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24730690.
61. WHO. Epilepsy. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>, data dostępu 19.09.2022 r.
62. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137]. Published: 11 January 2012 Last updated: 12 May 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>, data dostępu 19.09.2022 r.
63. WHO. ICD-10. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/G40>, data dostępu 19.09.2022 r.
64. Orpha.net. Dravet syndrome. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10307&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Dravet-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Dravet-syndrome&title=Dravet%20syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10307&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Dravet-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Dravet-syndrome&title=Dravet%20syndrome&search=Disease_Search_Simple), data dostępu 19.09.2022 r.
65. WHO. ICD-11. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1255654700>, data dostępu 19.09.2022 r.
66. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, Miller I, Sullivan J, Welborn M, Berg AT. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol*. 2017 Mar;68:18-34.e3.
67. Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome—from epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):979-84.
68. Akiyama M, Kobayashi K, Ohtsuka Y. Dravet syndrome: a genetic epileptic disorder. *Acta Med Okayama*. 2012;66(5):369-76.
69. Van Dam VS, Korff CM. Dravet syndrome: an update. *Swiss Archives Of Neurology And Psychiatry*. 2013;164(5):153-7.
70. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Jan;60(1):63-72.
71. Dalla Bernardina B, Brambilla I, Nabbout R, Isla J, Gobbi G, Santoro K. SURVEY FALLS – Falls of epileptic patients. International Symposium “Dravet Syndrome and other sodium channel related encephalopathies”, Verona, Italy 2018. https://b8d69664-41ad-41e7-b43c-902bbcd914d2.filesusr.com/ugd/9b96b2_faaf6631dbd04d4a9e4cefd928024e3b.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
72. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci*. 2016 Jun;43 Suppl 3:S13-8.
73. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 2:3-9.
74. Guzzetta F. Cognitive and behavioral characteristics of children with Dravet syndrome: an overview. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 2:35-8.
75. Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, et al. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:95-101.
76. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, et al. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav*. 2016 Nov;64(Pt A):69-74.
77. Novy J, Belluzzo M, Caboclo LO, et al. The lifelong course of chronic epilepsy: the Chalfont experience. *Brain*. 2013 Oct;136(Pt 10):3187-99.

78. Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2016 Dec;128:43-47.
79. Ruthirago D, Julayanont P, Karukote A, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: ongoing challenges in finding mechanisms and prevention. *Int J Neurosci.* 2018 Nov;128(11):1052-1060.
80. Nabbout R, Auvin S, Chiron C, et al. Development and content validation of a preliminary core set of patient- and caregiver-relevant outcomes for inclusion in a potential composite endpoint for Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018 Jan;78:232-242.
81. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. DISCUSS Dravet - Key socioeconomic findings from a large multinational survey of Dravet syndrome caregivers. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2017;21:e187.
82. Lagae L, Irwin J, Gibson E, Battersby A. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure.* 2019 Feb;65:72-79.
83. Nabbout R, Auvin S, Chiron C, et al; Zogenix and Adelphi Values study group. Perception of impact of Dravet syndrome on children and caregivers in multiple countries: looking beyond seizures. *Dev Med Child Neurol.* 2019.
84. Whittington MD, Knupp KG, Vanderveen G, Kim C, Gammaitoni A, Campbell JD. The direct and indirect costs of Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018 Mar;80:109-113.
85. Strzelczyk A, Kalski M, Bast T, et al. Burden-of-illness and cost-driving factors in Dravet syndrome patients and carers: A prospective, multicenter study from Germany. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 May;23(3):392-403.
86. Irwin J, Lagae L, Gibson E, Battersby A. Social and financial impact of dravet syndrome. *Value in Health.* 2017;20(9):A512.
87. Hames A, Appleton R. Living with a brother or sister with epilepsy: siblings' experiences. *Seizure.* 2009 Dec;18(10):699-701.
88. Steel D, Dorris L, Zuberi S, Brunklaus A. Caregiver burden in a large cohort of Dravet syndrome patients: impact on quality of life and association with disease severity. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dmnc.13347>, data dostępu 19.09.2022 r.
89. Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Bast T, et al. A multicenter, matched case-control analysis comparing burden-of-illness in Dravet syndrome to refractory epilepsy and seizure remission in patients and caregivers in Germany. *Epilepsia.* 2019 Aug;60(8):1697-1710.
90. Bourgeois BF, Douglass LM, Sankar R. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia.* 2014 Sep;55 Suppl 4:4-9. doi: 10.1111/epi.12567. PMID: 25284032.
91. Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome . . . but many do. *Epileptic Disord* 2011, 13(Suppl. 1), S3-S13.
92. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4: 1001- 1019.
93. Gallop K, Wild D, Nixon A, Verdian L, Cramer JA. Impact of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) on health-related quality of life (HRQL) of patients and caregivers: literature review. *Seizure.* 2009 Oct;18(8):554-8.
94. Gallop K, Wild D, Verdian L, Kerr M, Jacoby A, Baker G, Nixon A, Cramer JA. Lennox-Gastaut syndrome (LGS): development of conceptual models of health-related quality of life (HRQL) for caregivers and children. *Seizure.* 2010 Jan;19(1):23-30.
95. Lo SH, Lloyd A, Marshall J, Vyas K. Patient and Caregiver Health State Utilities in Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome. *Clin Ther.* 2021 Nov;43(11):1861-1876.e16.
96. Auvin S, Damera V, Martin M, Holland R, Simontacchi K, Saich A. The impact of seizure frequency on quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2021 Oct;123:108239.
97. Gibson PA. Lennox-Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. *J Multidiscip Healthc.* 2014 Oct 4;7:441-8.
98. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 5:3-9.
99. Marchese, F., Cappelletti, S., Filippini, M. et al. Comorbidities in Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *SN Compr. Clin. Med.* 3, 2167-2179 (2021).
100. EPAR. Assessment report Epidyolex International non-proprietary name: cannabidiol Procedure No. EMEA/H/C/004675/0000. 2019. (LGS, DS) Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.

101. Austry AR, Trevathan E, Van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. *J Child Neurol.* 2010;25(4):441-7.
102. Trinkka E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba JP, Seppi K, Granbichler CA. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study. *Epilepsia.* 2013;54(3):495-501.
103. Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Loddenkemper T, et al. Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatric Neurology.* 2017;70:7-15.
104. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, Scorza FA, Sander JW, Tomson T; Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2017 Jan;58(1):17-26.
105. Novy J, Belluzzo M, Caboclo LO, Catarino CB, Yogarajah M, Martinian L, Peacock JL, Bell GS, Koepp MJ, Thom M, Sander JW, Sisodiya SM. The lifelong course of chronic epilepsy: the Chalfont experience. *Brain.* 2013 Oct;136(Pt 10):3187-99.
106. Szczurkowska PJ, Polonis K, Becari C, Hoffmann M, Narkiewicz K, Chrostowska M. Epilepsy and hypertension: The possible link for sudden unexpected death in epilepsy? *Cardiol J.* 2021;28(2):330-335.
107. Berg AT, Levy SR, Testa FM. Evolution and course of early life developmental encephalopathic epilepsies: Focus on Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 2018 Nov;59(11):2096-2105.
108. Gibson PA. Lennox-Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. *J Multidiscip Healthc.* 2014 Oct 4;7:441-8.
109. Bailey, L., Gammaitoni, Arnold R, et al. (2018) 'Siblings of Epileptic Encephalopathy Patients Are at Risk for Depression and Anxiety: Results From the Sibling Voices Survey', in European Congress on Epileptology. 29 August 2018. https://zogenix.com/wp-content/uploads/2018/11/52070-ECE-Sibling-Depression-Presentation-2018-08-15v2_FINAL.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
110. Bailey, L., Gammaitoni, Arnold R, et al. (2018) 'Impact of Severe Rare Childhood Epilepsy on Siblings Under 18 Years of Age', in 13th European Congress on Epileptology (ECE), August 26-30, 2018, Vienna, Austria. <https://www.zogenix.com/wp-content/uploads/2018/11/52071-ECE-Sibling-Under-18-Poster-2018-08-02v1-PRINT.pdf>, data dostępu 19.09.2022 r.
111. Reaven NL, Funk SE, Montouris GD, Saurer TB, Story TJ. Burden of illness in patients with possible Lennox-Gastaut syndrome: A retrospective claims-based study. *Epilepsy Behav.* 2018 Nov;88:66-73.
112. Swindle JP, Song R, Liu F, Adams S. (2012). Economic burden of Lennox-Gastaut syndrome. *Value in Health* 15(4): A143. <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showPdf?pii=S1098-3015%2812%2900837-6>, data dostępu 19.09.2022 r.
113. Rejda K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczak B, Rysz A, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. Diagnostyka i leczenie padaczki — wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol. Przegl. Neurol* 2020;16(3):129-144.
114. Jędrzejczak J, Majkowska-Zwołńska B, Ryglewicz D, Nagańska E, Mazurkiewicz-Beldzińska M. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. *Journal of Epileptology*, 2019, 27, Supplement 1, 5–12. <http://epilepsy.org.pl/wp-content/uploads/2019/06/zalecenia-PTE-2019.pdf>, data dostępu 19.09.2022 r.
115. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. cg137 Published: 11 January 2012. Last updated 12 May 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813>, data dostępu 19.09.2022 r.
116. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Epilepsies in children and young people: Investigative procedures and management. 2021. <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>, data dostępu 19.09.2022 r.
117. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. 2015, revised 2018. https://www.sign.ac.uk/media/1079/sign143_2018.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
118. Boon P, Ferrao Santos S, Jansen AC, et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurol Belg.* 2021 Feb;121(1):241-257.

119. American Epilepsy Society Position on Cannabis as a Treatment for Epileptic Seizures. February 19, 2019. <https://www.aesnet.org/about/position-statements/american-epilepsy-society-position-on-cannabis-as-a-treatment-for-epileptic-seizures>, data dostępu 19.09.2022 r.
120. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018 Jul 10;91(2):82-90.
121. Snead C, Burneo J, Ribaupierre SD et al. Clinical Guidelines for the Management of Epilepsy in Adults and Children. (2020). Available online at: https://clinetcommunity.ca/wpcontent/uploads/2021/01/ManagementGuidelines_Nov2020.pdf, data dostępu 12.05.2022 r.
122. British Paediatric Neurology Association. Guidance on the use of cannabis-based products for medicinal use for children and young people with epilepsy. https://bpna.org.uk/userfiles/BPNA_CBPM_Guidance_Oct2018.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
123. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:50-66.
124. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Sep;22(5):738-748.
125. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox-gastaut syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(20):1888-97.
126. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Lyons PD, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-96.
127. Devinsky O, Cross J, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(21):2011-20.
128. Miller I, Scheffer I, Gunning B et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet Syndrome. A randomized clinical. *JAMA Neurology*. Published online March 2nd 2020.
129. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, O'Callaghan FJ, Wong M, Sahebkar F, Checketts D, Knappertz V; GWPCARE6 Study Group. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021 Mar 1;78(3):285-292.
130. Medycyna Praktyczna. Baza leków: Frisium 10, klobazam. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/32277,Frisium-10-tabletki>, data dostępu 19.09.2022 r.
131. EMA. Epidyolex. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/epidyolex-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
132. EMA. Epidyolex. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex#product-information-section>, data dostępu 19.09.2022 r.
133. EMA. EU/3/17/1855: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171855>, data dostępu 19.09.2022 r.
134. EMA. EU/3/14/1339: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1339-public-summary-opinion-orphan-designation-cannabidiol-treatment-dravet-syndrome_en.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.
135. EMA. EU/3/17/1959: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171959>, data dostępu 19.09.2022 r.
136. EUROPEAN COMMISSION. USEFUL INFORMATION ON RARE DISEASES FROM AN EU PERSPECTIVE. Retrieved 19 May 2009. https://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ev20040705_rd05_en.pdf, data dostępu 19.09.2022 r.

137. Orphanet. Lennox Gastaut syndrome. https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=2382, data dostępu 19.09.2022 r.
138. Orphanet. Dravet syndrome. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=33069&lng=EN, data dostępu 19.09.2022 r.
139. [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 wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana, Kraków, listopad 2022 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Epidyolex.
140. Chin RFM, Pickrell WO, Guelfucci F, Martin M, Holland R. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. *Seizure*. 2021 Oct;91:159-166. doi: 10.1016/j.seizure.2021.05.025. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34161904.
141. Dravet C., Bureau M., Oguni H., Fukuyama Y., Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv. Neurol.* 2005; 95: 71–102.
142. Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1997 May;38(5):526-31.
143. Amrutkar C, Riel-Romero RM. Lennox Gastaut Syndrome. [Updated 2021 Aug 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532965/#_NBK532965_pubdet, data dostępu 19.09.2022 r.
144. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia*. 1997 Dec;38(12):1283-8.
145. Paprocka J, Lewandowska A, Zieliński P, Kurczab B, Emich-Widera E, Mazurczak T. Dravet Syndrome-The Polish Family's Perspective Study. *J Clin Med*. 2021 Apr 28;10(9):1903.
146. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Diacomit (strypyntol) we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.11.2016. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/142/AWA/142_AWA_Diacomit_\(strypyntol\)_AWA_28.07.2016.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/142/AWA/142_AWA_Diacomit_(strypyntol)_AWA_28.07.2016.pdf), data dostępu 19.09.2022 r.
147. EMA EU/3/17/1855: Orphan designation for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171855>, data dostępu 19.09.2022 r.
- [REDACTED]
149. Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym. Dz.U. 2020 poz. 1875.
- [REDACTED]
151. Purcarin G, Ng YT. Experience in the use of clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014 May;7(3):169-76. doi: 10.1177/1756285614521314. PMID: 24790647; PMCID: PMC3994921.
152. Miller, Ian, et al. "Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: a randomized clinical trial." *JAMA neurology* 77.5 (2020): 613-621.
153. EMA. Epidyolex. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/epidyolex-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf, data dostępu 25.10.2022 r.
154. AOTMiT. Zasady tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. Wersja 1.0. Warszawa, 26 sierpnia 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Zasady_TLK.pdf, data dostępu 25.10.2022 r.
155. Instytut Arcana. Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Epidyolex®, październik 2022 (praca niepublikowana).

16. SPIS TABEL

Tabela 1. Wytyczne kliniczne i rekomendacje polskie oraz zagraniczne	26
Tabela 2. Polska praktyka kliniczna według konsultacji eksperckich	33
Tabela 3. Podstawowe informacje rejestracyjne o produkcie leczniczym Epidyolex w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego	39
Tabela 4. Rekomendacje Polskie dotyczące refundacji produktu leczniczego Epidyolex	48
Tabela 5. Rekomendacje zagraniczne dotyczące refundacji produktu leczniczego Epidyolex	52
Tabela 6. Technologie alternatywne dla kannabidiolu według konsultacji eksperckich, w leczeniu chorych na DS i LGS	57
Tabela 7. Schemat PICOS - podsumowanie	62
Tabela 8. Informacje dotyczące finansowania ze środków publicznych technologii opcjonalnej w Polsce w leczeniu padaczek	65