

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

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego Epidyolex[®]
(kannabidiol) w ramach programu
lekowego: „Leczenie pacjentów
z zespołem Lennox-Gastaut lub
z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT
zawarte w piśmie
OT.423.1.19.2023.15.MKS

Kraków, 26 czerwiec 2023

UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.423.1.19.2023.15.MKS I ODPOWIEDZI INSTYTUTU ARCANA (INAR)

UWAGA AOTMiT:

Zasadniczo niezgodności wynikają z modyfikacji wprowadzonych do treści proponowanego programu lekowego, które nie zostały odzwierciedlone w materiale analitycznym. Wniosek został złożony dnia 17 stycznia 2023 r., uzgadnianie programu zakończyło się 12 maja 2023 r.

Mając na uwadze powyższe okoliczności stwierdzono:

- W zakresie całej analizy klinicznej (§ 3 Rozporządzenia) niezgodność w zakresie charakterystyki populacji, związanej z wyszczególnieniem w aktualnej wersji programu lekowego dwóch subpopulacji pacjentów:
 - leczonych z wykorzystaniem klobazamu, którzy w ramach programu otrzymają dodatek do terapii w postaci kannabidiolu,
 - leczonych z wykorzystaniem innych niż klobazam leków z grupy przeciwpadaczkowych, dla których warunkiem wejścia do programu będzie dodatkowe sfinansowanie klobazamu stosowanego w skojarzeniu z finansowanym w programie kannabidiolem.

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników pozwalających na ocenę interwencji zdefiniowanej jak w powyższych punktach. Należy zwrócić uwagę, że w badaniach klinicznych traktowano kannabidiol jako terapia dodana do różnych stosowanych skojarzeń przez pacjentów (średnio około 3 substancji czynnych), które były stosowane przez okres nie krótszy niż 4 tygodnie. Wyniki wtórnie wskazały, że w grupach pacjentów stosujących klobazam osiągnięto najlepsze efekty dodania kannabidiolu. W związku z czym należy uznać, że analiza nie dostarcza informacji o interwencji określonej jako jednoczesne rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem klobazamu i kannabidiolu.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące charakterystyki populacji uwzględnionej w zakresie analizy klinicznej

Badania GWPCARE1, GWPCARE2, GWPCARE3 oraz GWPCARE4 to pierwotne badania kliniczne z randomizacją, które zostały zaprojektowane w celu porównania efektywności klinicznej produktu leczniczego Epidyolex stosowanego w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (CBD+SoC) versus placebo dodane do SoC (PL+SoC). SoC obejmowało różne kombinacje leków przeciwpadaczkowych (ASMs) i/lub interwencje nefarmakologiczne w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem Dravet (DS) oraz z zespołem Lennox-Gastauta (LGS). Klobazam wchodził w skład standardowego postępowania terapeutycznego. Niektórzy pacjenci przystąpili do badań po wypróbowaniu, niepowodzeniu i odstawieniu klobazamu, podczas gdy inni przyjmowali klobazam jednocześnie (w ramach SoC) przez cały czas trwania badań.

Uwzględnione w analizie klinicznej pierwotne badania z randomizacją nie miały na celu oceny subpopulacji pacjentów leczonych lub nieleczonych klobazamem. Jednakże, w ramach oceny leku Epidyolex przez EMA, wskazanie zostało zmienione na: „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”. Należy tutaj podkreślić, że wskazanie nie precyzuje dawki klobazamu, jak również nie precyzuje czasu rozpoczęcia leczenia klobazamem.

Po umieszczeniu we wskazaniu sformułowania „w skojarzeniu z klobazamem”, Gunning i współpracownicy, bazując na podstawie czterech randomizowanych badań klinicznych (dwóch badań dla DS oraz dwóch dla LGS), opublikowali analizę [4] oceniającą skuteczność oraz bezpieczeństwo kannabidiolu stosowanego w skojarzeniu

z klobazamem. Analiza dla subpopulacji pacjentów stosujących kannabidiol w skojarzeniu z klobazamem, jak również przeprowadzone metaanalizy wykazały skuteczność wnioskowanej interwencji w zmniejszeniu liczby napadów u pacjentów z DS oraz LGS, zarówno w ogólnej populacji badania, jak i w skojarzeniu z klobazamem.

W związku z powyższym, analiza kliniczna nie dostarcza informacji na temat interwencji zdefiniowanej jako równoczesne rozpoczęcie terapii przy zastosowaniu klobazamu oraz kannabidiolu. Badania RCT nie zostały bowiem zaprojektowane dla takiej interwencji.

Jednakże z uwagi na fakt, iż pacjenci z DS oraz LGS będą leczeni przez specjalistów, którzy na co dzień zajmują się dostosowywaniem kombinacji ASMs do indywidualnych potrzeb pacjentów, można być przekonanym, że lekarze odpowiednio rozpoczną leczenie klobazamem u tych pacjentów, którzy jeszcze go nie stosują, gdy zostaną włączeni do programu lekowego.

UWAGA AOTMiT:

Drugą kwestią wymagającą ustosunkowania się przez wnioskodawcę jest fakt, że w aktualnej propozycji dodano kryterium związane z prowadzeniem dzienniczka napadów padaczkowych z okresu co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego. We włączonych do analizy badaniach klinicznych w dwóch dotyczących pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta wskazano identyczny zapis, jednak w dwóch badaniach dotyczących zespołu Dravet nie wskazywano reżimu czasowego jaki miałby dotyczyć dobrze udokumentowanej historii napadów padaczkowych.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące prowadzenia dzienniczka napadów padaczkowych z okresu co najmniej 6 mies. przed włączeniem do programu lekowego.

W programie lekowym umieszczono zapis wskazujący na obecność dzienniczka napadów padaczkowych z okresu co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego. Konieczność prowadzenia dzienniczka napadów została wprowadzona w celu zapewnienia odpowiedniego – w pełni obiektywnego – sposobu monitorowania częstości napadów padaczkowych. W przypadku pacjentów, którzy nie byłoby w stanie samodzielnie prowadzić dzienniczka – np. z powodu zbyt młodego wieku i nieumiejętności pisania albo z powodu niepełnosprawności lub innych ograniczeń fizycznych – dzienniczek byłby prowadzony przez opiekuna lub opiekunów.

Zapis dotyczący obecności dzienniczka wprowadzono, aby możliwe było monitorowanie skuteczności terapii prowadzonej w ramach wnioskowanego programu lekowego, mianowicie jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest brak adekwatnej odpowiedzi ocenianej co 6 miesięcy leczenia kannabidiolem rozumianej jako nieuzyskanie co najmniej 30% redukcji liczby napadów w okresie ostatnich 6 miesięcy leczenia kannabidiolem w programie lekowym w porównaniu ze średnią miesięczną z 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem w programie lekowym.

Kryterium oceny skuteczności przeprowadzane co 6 miesięcy zostało wprowadzone z następujących bardzo ważnych powodów:

- W celu zapewnienia wiarygodnej i obiektywnej oceny skuteczności. Temat prowadzenia dzienniczka napadów został omówiony w publikacji *Egenasi CK, Moodley AA, Steinberg WJ, Adefuye AO. Current norms and practices in using a seizure diary for managing epilepsy: A scoping review. S Afr Fam Pract (2004). 2022 Sep 22;64(1):e1-e9.* Autorzy publikacji wskazują, że dzienniczek napadów jest istotnym narzędziem stosowanym podczas terapii schorzeń z napami padaczkowymi. W praktyce klinicznej redukcja napadów padaczkowych jest jednym z podstawowych celów terapeutycznych, w związku z czym monitorowanie częstości napadów jest jedną z kluczowych czynności podczas leczenia, dlatego z perspektywy płatnika, pacjenta oraz lekarzy takie dzienniczki nie powinny stanowić problemu w zakresie kryterium włączenia do programu lekowego.

- W celu spełnienia oczekiwań płatnika, aby terapia była kontynuowana u pacjentów osiągających optymalne i odpowiednie efekty terapeutyczne, kluczowe z perspektywy leczenia napadów padaczkowych.

Kryterium oceny skuteczności co 6 miesięcy zostało wprowadzone również w ramach wniosku o finansowanie produktu leczniczego Epidyolex w Wielkiej Brytanii w każdym z analizowanych wskazań (zespół Dravet: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/chapter/1-Recommendations> zespół Lennox-Gastauta: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/chapter/1-Recommendations>; napady padaczkowe związane z przebiegiem stwardnienia guzowego: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873/chapter/1-Recommendations>) pomimo tego, że w ramach badań klinicznych niedostępne były dane dotyczące częstości napadów padaczkowych w 6-miesięcznym okresie poprzedzającym rozpoczęcie badania klinicznego. NICE zaakceptował również założenia analizy ekonomicznej w tym zakresie.

A zatem dodany do programu lekowego zapis nie stanowi niezgodności w zakresie charakterystyki docelowego pacjenta, a jedynie doprecyzowuje długość okresu udokumentowanej historii napadów padaczkowych niezbędnego do oceny skuteczności leczenia kannabidiolem.

Biorąc pod uwagę powyższe, kryterium związane z prowadzeniem dzienniczka napadów padaczkowych dodane w toku uzgadniania treści programu lekowego nie wpływa na wnioski płynące z analiz.

UWAGA AOTMI:

- *W szacowaniu wielkości populacji docelowej nie odniesiono się do kryteriów w zakresie adekwatnej wydolności narządowej, obecności schorzeń współistniejących w analizowanej populacji pacjentów oraz innych przeciwwskazań ograniczających rzeczywistą wielkość populacji docelowej. Ponadto stwierdzono, że nie przeprowadzono oszacowania u jakiego odsetka pacjentów klobazam był stosowany przed włączeniem do programu z wykorzystaniem kannabidiolu, a u jakiego klobazam zostanie włączony wraz z kannabidiolem (§ 6 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące sposobu oszacowania populacji docelowej

W analizie wpływu na budżet (BIA) w celu weryfikacji oszacowań liczebności populacji docelowej przeprowadzono konsultacje eksperckie, w których uczestniczyło dwóch ekspertów klinicznych w dziedzinie neurologii [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Eksperti posiadają duże doświadczenie w leczeniu pacjentów z populacji docelowej, a także w stosowaniu produktu leczniczego Epidyolex [REDAKTOWANE]

W ramach omawianych zagadnień pytano m.in. o liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do terapii z udziałem kannabidiolu. Eksperti wskazali wartości, które ich zdaniem są prawdopodobne. Oznacza to, że oszacowana wielkość populacji docelowej jest tożsama z liczbą pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Epidyolex, czyli pacjentów bez chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazania do zastosowania ww. terapii. A zatem można uznać, że wskazane przez Agencję kryteria zostały uwzględnione.

Nie przeprowadzono odrębnego oszacowania u jakiego odsetka pacjentów klobazam byłby stosowany przed włączeniem do programu z wykorzystaniem kannabidiolu, a u jakiego klobazam zostałby włączony wraz z kannabidiolem, gdyż populację docelową zdefiniowano jako chorych z LGS lub z DS wymagających leczenia wspomagającego w skojarzeniu z klobazamem, co jest zgodne z zapisami programu lekowego. Do kalkulacji zastosowano więc wartość odsetka chorych z padaczką lekooporną leczonych/kwalifikujących się do leczenia klobazamem bez rozróżnienia na moment rozpoczęcia terapii klobazamem. W kalkulacjach uwzględniono

zatem obie wymienione przez Agencję subpopulacje względem momentu rozpoczęcia terapii klobazamem.

UWAGA AOTMiT:

- W związku z wprowadzonymi modyfikacjami dotyczącymi definicji adekwatnej odpowiedzi na leczenie modyfikacji wymaga struktura modelu analizy wpływu na budżet. Model załączony w analizie zakłada przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności po 6 lub 12 lub 24 miesiącach. Nowe brzmienie kryterium zakłada cykliczną ocenę skuteczności ocenianej co 6 miesięcy leczenia kannabidiolem. Zważywszy na dłuższy od wymaganego horyzont czasowy analizy (5 lat) struktura modelu wymaga aktualizacji, celem urealnienia możliwości wyłączenia pacjentów z programu (§ 6 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Dokonano stosownych uzupełnień w ramach niniejszego pisma (Załącznik 1.1).

W związku z modyfikacjami zapisów programu lekowego w zakresie definicji odpowiedzi na leczenie dokonano aktualizacji modeli CUA i BIA. Na potrzeby aktualizacji przyjęto, że:

- pacjenci przerywają leczenie przeciwpadaczkowe CBD, jeśli nie osiągają adekwatnej odpowiedzi ocenianej cyklicznie co 6 miesięcy,
- wartości wskaźnika *stopping rule* dla 6, 12 i 24 miesiąca oszacowane na podstawie danych z badań klinicznych pozostają bez zmian,
- odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku adekwatnej odpowiedzi w 18 miesiącu zostanie skalkulowany jako średnia wartości z 12 i 24 miesiąca,
- wskaźnik przerwania leczenia w każdym kolejnym punkcie czasowym ≥ 24 miesiąca pozostanie na poziomie oszacowanym dla 24 miesiąca.

W poniższej tabeli przedstawiono zastosowane w analizie ekonomicznej odsetki.

Tabela 1. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu braku adekwatnej odpowiedzi (*stopping rule*)

| Stan modelu/ częstość napadów | Wartość wskaźnika <i>stopping rule</i> | | | |
|-------------------------------|--|---------------|---------------|---|
| | w 6 miesiącu | w 12 miesiącu | w 18 miesiącu | Każde kolejne 6 miesięcy począwszy od 24 miesiąca (24 miesiąc, 30 miesiąc itd.) |
| zespół Lennox-Gaustata | | | | |
| Bez napadów | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ≤ 45 napadów | ■ | ■ | ■ | ■ |
| > 45 i ≤ 110 napadów | ■ | ■ | ■ | ■ |
| > 110 napadów | ■ | ■ | ■ | ■ |
| zespół Dravet | | | | |
| Bez napadów | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ≤ 8 napadów | ■ | ■ | ■ | ■ |
| > 8 i ≤ 25 napadów | ■ | ■ | ■ | ■ |
| > 25 napadów | ■ | ■ | ■ | ■ |

Wyniki analiz przedstawiono w załączniku. Dodatkowo, do niniejszego pisma **załączono zaktualizowane wersje modeli CUA i BIA (arkusze kalkulacyjne)**, w których znajdują się tabele z wynikami analizy wrażliwości.

UWAGA AOTMiT:

Dodatkowo uwagę zwraca fakt, że w analizie podstawowej analizy ekonomicznej i wpływu na budżet przyjęto stałe dawkowanie dla całej populacji pacjentów LGS i DS określone jako 10 mg/kg m.c./dobę. Należy wskazać, że zgodnie z aktualną ChPL produktu pacjenci od drugiego tygodnia stosują dawkę co najmniej taką jak przyjęto z możliwością zwiększenia. Jednocześnie proszę o przedstawienie pakietu danych pozwalających na oszacowanie, że w rzeczywistej praktyce klinicznej dawkowanie będzie zgodne z założeniami w analizach.

W ramach innych źródeł informacji zawartych w analizach wraz z wnioskiem nie przekazano „danych otrzymanych od Zleceniodawcy” dotyczących wyników retrospektywnego badania dotyczącego rzeczywistego dawkowania CBD (§ 8 pkt. 2 Rozporządzenia), na którego wyniki wnioskodawca powoływał się w swoich analizach.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące średniej dawki kannabidiolu w modelu

Szczegółowe uzasadnienie przyjętego dawkowania przedstawiono w analizie ekonomicznej (CUA, rozdz. 1.3.4.4, str. 28; rozdz. 1.8, str. 50), w analizie wpływu na budżet (BIA, rozdz. 3.8.1, str. 27) oraz w analizie klinicznej (AKL, rozdz. 1.2, str.13). Do zbioru referencji dostarczono również dane źródłowe pozwalające na oszacowanie, że w rzeczywistej praktyce klinicznej dawkowanie będzie zgodne z założeniami w analizach

W powyższych analizach wskazano, że przyjęta dawka CBD jest zgodna z opiniami ekspertów klinicznych doświadczonych w stosowaniu produktu Epidyolex oraz zgromadzonymi danymi dotyczącymi rzeczywistego zużycia leku:

- Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex [2] każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę należy podejmować po indywidualnej ocenie, mając na uwadze tolerancję leku, a według opinii polskiego eksperta w leczeniu padaczki [redacted]
- Dostępne dane kliniczne z pięciu kluczowych badań dla LGS/DS i TSC potwierdzają, że skuteczność kannabidiolu może zostać wykazana przy dawkach znacznie niższych niż maksymalne dozwolone dawki wg ChPL.

- Zgodnie z wynikami retrospektywnego badania dotyczącego rzeczywistego dawkowania CBD [redacted]

ZAŁĄCZNIKI

1.1. Wyniki aktualizacji

Wyniki analizy ekonomicznej

Tabela 2. Wyniki analizy użyteczności kosztów w perspektywie płatnika publicznego

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

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że zastosowanie kannabidiolu jest ██████████ w obu rozważanych populacjach.

Tabela 3. Wyniki analizy progowej wyznaczającej cenę zbytu netto za opakowanie leku Epidyolex, przy której współczynnik ICUR/ łączny ICUR jest równy wysokości progu opłacalności

| Populacja | Cena progowa dla poszczególnych wskazań [PLN] | Cena progowa dla łącznego ICUR [PLN] |
|-----------|---|--------------------------------------|
| LGS | ██████ | ██████ |
| DS | ██████ | |

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym

Tabela 4 oraz Wykres 1 przedstawiają wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem przerywania terapii w programie lekowym w przypadku braku osiągnięcia zakładanego progu skuteczności (ocena skuteczności jest przeprowadzona co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym).

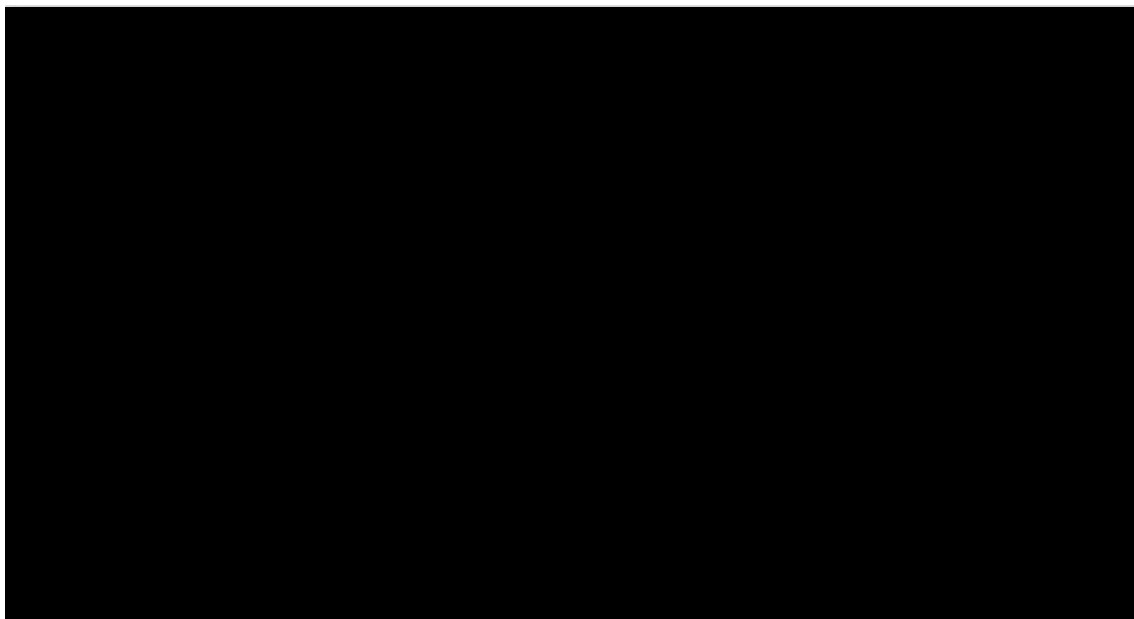
Wyniki uwzględniają jedną dodatkową zmianę. W modelu BIA uwzględniono wyniki modelowania z populacji DS i LGS, mianowicie – uwzględniono wyniki modelowania z analizy ekonomicznej, przedstawiające odsetek pacjentów bez napadów padaczkowych. Odsetek pacjentów bez napadów padaczkowych wykorzystywany jest do obliczenia u jakiego odsetka pacjentów zastosowanie będzie miała reguła „stopping rule”. Poprzednia wersja modelu BIA dla populacji DS/LGS uwzględniała wyniki modelowania z populacji TSC. Zmianę wartości wprowadzono w wierszach 71 i 72 w arkuszu „Discontinuation_BE” w skoroszycie kalkulacyjnym służącym obliczeniom na potrzeby analizy BIA dla wskazań DS i LGS.

Tabela 4. DS i LGS - wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym

| Kategoria wyniku | 1. rok | 2. rok | 3. rok | 4. rok | 5. rok |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|
| Wyniki ogólne analizy wpływu na budżet | | | | | |
| Scenariusz nowy | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Scenariusz istniejący | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Wynik inkrementalny | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

| Kategoria wyniku | | 1. rok | 2. rok | 3. rok | 4. rok | 5. rok |
|---|---|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie koszty leków | | | | | | |
| Scenariusz nowy | Kannabidiol | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| | Liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Epidyolex | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| | Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| | Łącznie | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Scenariusz istniejący | Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Wynik inkrementalny | | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie świadczenia opieki medycznej | | | | | | |
| Scenariusz nowy | Koszt kwalifikacji do programu lekowego | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| | Hospitalizacje | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| | Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach programu lekowego | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| | Łącznie | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Scenariusz istniejący | Hospitalizacje | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| | Wizyty ambulatoryjne | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| | Łącznie | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Wynik inkrementalny | Koszt kwalifikacji do programu lekowego | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| | Hospitalizacje | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| | Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach programu lekowego | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| | Łącznie | -1 057 024 zł | -818 499 zł | -724 515 zł | -552 282 zł | -350 931 zł |

Wykres 1. DS i LGS - wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym



W scenariuszu nowym koszty roczne w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na [redacted]. W scenariuszu istniejącym koszty roczne w kolejnych latach oszacowano na: [redacted]. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex wiązałoby się w kolejnych latach ze wzrostem rocznych wydatków na poziomie: [redacted].

Wzrost wydatków wyniknie ze wzrostu wydatków na refundację leków. W kolejnych latach wzrost wydatków na leki wyniesie: [redacted].

Jednocześnie należy zauważyć, że w kolejnych latach redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej, ulegając zmniejszeniu o: 1,1 mln zł; 0,8 mln zł; 0,7 mln zł; 0,6 mln zł oraz 0,4 mln zł.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej (szczegóły dotyczące wartości przyjętych w analizie wrażliwości przedstawiono w analizie wpływu na budżet). Tabela 5 przedstawia wyniki analizy wrażliwości, w tym – wariantów skrajnych.

Tabela 5. DS i LGS - analiza wpływu na budżet: wyniki analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym

| Kategoria wyniku | | 1. rok | 2. rok | 3. rok | 4. rok | 5. rok |
|---|----------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Analiza podstawowa | Scenariusz nowy | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | W tym koszt CBD | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | Scenariusz istniejący | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | Wynik inkrementalny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Analiza wrażliwości | | | | | | |
| Wariant 1. Zużycie innych leków przeciwpadaczkowych : -10% | Scenariusz nowy | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | W tym koszt CBD | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | Scenariusz istniejący | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | Wynik inkrementalny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | Scenariusz nowy | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| Kategoria wyniku | | 1. rok | 2. rok | 3. rok | 4. rok | 5. rok |
|---|----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Wariant 2. Chorobowość -10% (wariant minimalny analizy wrażliwości) | W tym koszt CBD | | | | | |
| | Scenariusz istniejący | | | | | |
| | Wynik inkrementalny | | | | | |
| Wariant 3. Chorobowość +10% (wariant maksymalny analizy wrażliwości) | Scenariusz nowy | | | | | |
| | W tym koszt CBD | | | | | |
| | Scenariusz istniejący | | | | | |
| | Wynik inkrementalny | | | | | |
| Wariant 4. Zapadalność -10% | Scenariusz nowy | | | | | |
| | W tym koszt CBD | | | | | |
| | Scenariusz istniejący | | | | | |
| | Wynik inkrementalny | | | | | |
| Wariant 5. Zapadalność +10% | Scenariusz nowy | | | | | |
| | W tym koszt CBD | | | | | |
| | Scenariusz istniejący | | | | | |
| | Wynik inkrementalny | | | | | |
| Wariant 6. Udziały CBD w liczbie pacjentów: -10% | Scenariusz nowy | | | | | |
| | W tym koszt CBD | | | | | |
| | Scenariusz istniejący | | | | | |
| | Wynik inkrementalny | | | | | |
| Wariant 7. Udziały CBD w liczbie pacjentów: +10% | Scenariusz nowy | | | | | |
| | W tym koszt CBD | | | | | |
| | Scenariusz istniejący | | | | | |
| | Wynik inkrementalny | | | | | |
| Wariant 8. Śmiertelność nie uwzględniona | Scenariusz nowy | | | | | |
| | W tym koszt CBD | | | | | |
| | Scenariusz istniejący | | | | | |
| | Wynik inkrementalny | | | | | |
| Wariant 9. Zapadalność oraz śmiertelność nie uwzględnione | Scenariusz nowy | | | | | |
| | W tym koszt CBD | | | | | |
| | Scenariusz istniejący | | | | | |
| | Wynik inkrementalny | | | | | |
| Wariant cenowy kannabidiolu | | | | | | |
| Wariant dodatkowy 1. Koszt CBD: -10% | Scenariusz nowy | | | | | |
| | W tym koszt CBD | | | | | |
| | Scenariusz istniejący | | | | | |
| | Wynik inkrementalny | | | | | |
| Wariant dodatkowy 2. Koszt CBD: +10% | Scenariusz nowy | | | | | |
| | W tym koszt CBD | | | | | |
| | Scenariusz istniejący | | | | | |
| | Wynik inkrementalny | | | | | |

Realizacja każdego wariantu dodatkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

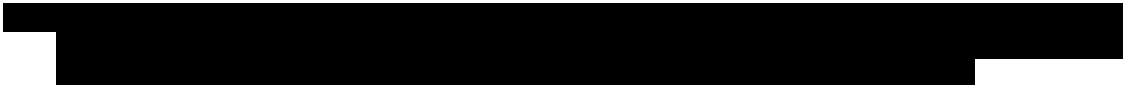
W wariantcie minimalnym wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolox wiązałoby się w kolejnych latach horyzontu ze wzrostem rocznych wydatków na poziomie: [REDACTED]

W wariantcie maksymalnym wyniki inkrementalne w kolejnych latach horyzontu wyniosły: [REDACTED]

SPIS TABEL I WYKRESÓW

| | |
|--|---|
| Tabela 1. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu braku adekwatnej odpowiedzi (<i>stopping rule</i>) | 5 |
| Tabela 2. Wyniki analizy użyteczności kosztów w perspektywie płatnika publicznego | 7 |
| Tabela 3. Wyniki analizy progowej wyznaczającej cenę zbytu netto za opakowanie leku Epidyolex, przy której współczynnik ICUR/ łączny ICUR jest równy wysokości progu opłacalności | 7 |
| Tabela 4. DS i LGS - wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym | 7 |
| Tabela 5. DS i LGS - analiza wpływu na budżet: wyniki analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym | 9 |
| | |
| Wykres 1. DS i LGS - wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem oceny skuteczności co 6 miesięcy przez cały okres leczenia w programie lekowym | 9 |

REFERENCJE

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Epidyolex, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pl.pdf

4. Gunning, B., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Chin, R. F. M., Bhathal, H., Nortvedt, C., Dunayevich, E. and Checketts, D. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta neurologica Scandinavica*. 2021. 143(2):154-163.