



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 83/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku
w sprawie oceny leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu
lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub
z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol), roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 butelka 100 ml + 2 strzykawki 1 ml + 2 strzykawki 5 ml, GTIN: 05055813900103, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”, w ramach nowej grupy limitowej - pod warunkiem znacznego obniżenia ceny bądź wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka, który znacząco obniży koszty terapii.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zespół padaczkowy jest zespołem kliniczno-elektro-encefalograficznym, charakteryzującym się zbiorem określonych cech. W większości przypadków zespoły te są genetycznie uwarunkowane i mają ścisły związek z aspektami rozwoju mózgu. Wyróżnia się je na podstawie typowego wieku zachorowania, specyficznego wzorca EEG (elektroencefalografii), typu napadu i innych cech, które tworzą zespół padaczkowy.

W wieku dziecięcym i młodzieńczym występują zespoły padaczkowe, które możemy podzielić ze względu na ich ewolucję na dwie grupy:

- 1) zespoły padaczkowe, które rozpoczną się i ulegną remisji w wieku dziecięcym;*
- 2) zespoły padaczkowe, które przetrwają do wieku młodzieńczego i dorosłego.*

Zespół Dravet (DS) – ciężka miokloniczna padaczka niemowląt, zespół ten jest wywoływany mutacją genu SCN1A kodującego kanał sodowy (zaburzenie tego samego genu występuje w uogólnionej padaczce z drgawkami gorączkowymi). Etiologia około 20% pacjentów z DS pozostaje nieznana i prawdopodobnie biorą w tym udział dodatkowe geny. Rzadziej stwierdza się nieprawidłowości w genach: SCN9A, SCN2B, PCDH19, GABRG2, GABRA1 i STXBP1.

Zespół Lennox-Gastauta (LGS) – nie znaleziono pojedynczej przyczyny występowania zespołu. Uważa się, że około 2/3 przypadków jest związanych

z istniejącymi zaburzeniami neurologicznymi, np. nieprawidłowy rozwój kory mózgowej (dysplazja korowa), wrodzone infekcje, udar mózgu, uraz, zmniejszone zaopatrzenie w tlen przed porodem (niedotlenienie okołoporodowe) lub infekcje ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowych. U wielu chorych z zespołem LGS występuje epilepsja rozpoczynająca się w okresie niemowlęcym (skurcze dziecięce) lub choroba pokrewna – zespół Westa, przed pojawieniem się klinicznych cech LGS. Genetycznej predyspozycji LGS dotychczas nie ujawniono.

Zespołowi Dravet i zespołowi Lennox-Gastauta przypisany jest kod G40.4 - Inne postaci uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych według klasyfikacji ICD-10. Rokowanie w DS jest złe. Napady utrzymują się, występują także zmiany w badaniu neurologicznym (uogólniona niezgrabność, drżenie, niekiedy ataksja i objawy piramidowe) oraz ciężkie upośledzenie umysłowe w 50% przypadków. DS ma przebieg progresywny, zarówno co do częstości napadów, jak i objawów neurologicznych, prowadząc do zgonu. Leczenie przeciwdrgawkowe jest mało skuteczne. Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespół LGS należy do zespołów o najcięższym przebiegu. Ze względu na lekooporność, rokowanie, zarówno co do ustąpienia napadów, jak i rozwoju dziecka, jest niepomyślne. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%. Większość pacjentów (90%) ma napady w ciągu całego życia, ponieważ leki nie kontrolują w pełni napadów, a kłopoty intelektualno-behawioralne wymagają stałej opieki nad chorym. Współistniejące choroby neurologiczne, w tym przedłużające się napady padaczkowe i stan padaczkowy, są skorelowane ze śmiertelnością, a zwłaszcza nagłą nieoczekiwaną śmiercią w padaczcze.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Epidyolex (kannabidiol) definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”. Populację spełniającą kryteria włączenia do wnioskowanego programu stanowią pacjenci ≥ 2 r.ż. z rozpoznaniem zespołu Lennox-Gastauta lub zespołu Dravet, w którym napady padaczkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe. Biorąc pod uwagę schemat dawkowania leków w programie, Epidyolex należy stosować w połączeniu z klobazamem jako lek wspomagający w przebiegu DS oraz LGS, co jest zgodne z aktualnymi zapisami ChPL Epidyolex. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Epidyolex, który może być stosowany u chorych na DS, LGS lub TSC (zespół stwardnienia guzowatego, ang. tuberous sclerosis complex).

Dowody naukowe

- W badaniu **GWPCARE2** procentowa redukcja napadów drgawkowych wyniosła 60,9% vs 37,6% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB. Efekt leczenia wyniósł

0,63 na korzyść CBD10 + CLB (różnica istotna statystycznie ($p=0,0042$)). Procentowa redukcja napadów ogółem wyniosła 66% vs 41% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ($p=0,0003$)). Z kolei liczba dni bez napadów drgawkowych na 28 dni wyniosła 5,3 dnia vs 2,6 dnia dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ($p=0,0015$)). Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o $\geq 75\%$ stwierdzono u 36% vs 10% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ($p=0,008$)). Natomiast zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o $\geq 50\%$ stwierdzono u 55,6% vs 36,6% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (brak istotności statystycznej ($p=0,080$)). Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna stwierdzono u 73% vs 42% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ($p=0,003$)).

- **Badanie GWPCARE3** (zespół Lennox-Gastauta) Procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem wyniosła 45,6% vs 22,7% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB. Efekt leczenia wyniósł 0,70 na korzyść CBD10 + CLB (różnica istotna statystycznie ($p=0,0355$)). Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem wyniosła 53% vs 25% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ($p=0,0025$)). Z kolei liczba dni bez napadów padaczkowych z upadkiem na 28 dni wyniosła 6,7 dnia vs 3,4 dnia dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ($p=0,0259$)). Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 75\%$ stwierdzono u 11% vs 3% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (brak istotności statystycznej ($p=0,198$)). W przypadku zmniejszenia częstości napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 50\%$ stwierdzono je u 40,5% vs 21,6% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (brak istotności statystycznej ($p=0,083$)). Z kolei zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o $\geq 25\%$ stwierdzono u 65% vs 51% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (brak istotności statystycznej ($p=0,240$)). Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna stwierdzono u 76% vs 46% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ($p=0,010$)).
- **Badanie GWPCARE2 i GWPCARE1B** (zespół Dravet) – łączne dane z publikacji Gunning 2021. Oba badania dotyczyły populacji pacjentów z DS, gdzie CBD stosowano jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC). Do badań GWPCARE1B oraz GWPCARE2 włączono pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z DS, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszego leczenia AEDs, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 4 napadów drgawkowych podczas okresu początkowego. Badania obejmowały 14 tygodniowy okres leczenia, w tym 2 tygodnie zwiększania dawki,

- a następnie 12 tygodni leczenia podtrzymującego. W ramach SoC w badaniach GWPCARE1B oraz GWPCARE2 CLB stosowało ogółem u około 65% pacjentów. W kwestii procentowej redukcji napadów drgawkowych zastosowanie CBD20 + CLB wiązało się z większą redukcją liczby napadów drgawkowych w porównaniu z PLC + CLB. Obliczony przez autorów publikacji wynik metaanalizy dla efektu leczenia wyniósł 0,64 (95% CI: 0,50; 0,81) i jest istotny statystycznie na korzyść CBD20 + CLB ($p=0,0003$).*
- **Badanie GWPCARE3 i GWPCARE4 (zespół Lennox-Gastauta)** – łączne dane z publikacji Gunning 2021 Oba badania dotyczyły populacji pacjentów z LGS, gdzie CBD stosowano jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC). Do badań GWPCARE3 oraz GWPCARE4 włączano pacjentów w wieku od 2 do 55 lat z LGS, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszego leczenia AEDs oraz pacjentów, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 2 napadów padaczkowych z upadkiem na tydzień w analizowanym okresie początkowym. Badania obejmowały 14 tygodniowy okres leczenia, w tym 2 tygodnie zwiększania dawki, a następnie 12 tygodni leczenia podtrzymującego. W ramach SoC w badaniach GWPCARE3 oraz GWPCARE4 CLB stosowało ogółem około 50% pacjentów. W kwestii procentowej redukcji napadów padaczkowych z upadkiem zastosowanie CBD20 + CLB wiązało się z większą redukcją liczby napadów drgawkowych w porównaniu z PLC + CLB. Obliczony przez autorów publikacji wynik metaanalizy dla efektu leczenia wyniósł 0,51 (95% CI: 0,41; 0,63) i jest istotny statystycznie na korzyść CBD20 + CLB ($p<0,0001$).
 - **Bezpieczeństwo** – większość raportowanych, w powyższych badaniach, zdarzeń niepożądanych miała łagodny i umiarkowany stopień nasilenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania CBD + CLB należały: senność, gorączka, zmniejszenie apetytu, biegunka oraz zapalenie płuc.
 - **Kannabidiol (CBD)** rekomendowany jest przez wytyczne polskie PTE 2019 (wytyczne dot. leczenia dorosłych pacjentów), jako terapia dodana w III linii leczenia zespołu Lennox-Gastauta oraz zespołu Dravet. Autorzy szkockiej rekomendacji SIGN 2021 wskazują, że kannabidiol można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem dla dzieci powyżej 2 r.ż. w obu zespołach padaczkowych będących przedmiotem niniejszej oceny. W przypadku wytycznych NICE 2022 połączenie kannabidiolu z klobazamem należy rozważyć u dzieci powyżej 2 r.ż. jako opcję leczenia uzupełniającego drugiego rzutu w przypadku DS lub jako leczenie trzeciego rzutu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS.

Problem ekonomiczny

DS: Częstość występowania około 1/20 000 urodzeń. Częstość występowania szacuje się na niepewną, prawdopodobnie około 3/100 000. Uważa się, że DS odpowiada za około 7% wszystkich ciężkich padaczek rozpoczynających się przed ukończeniem 3 roku życia.

LGS: Częstość występowania około 1/4000 urodzeń. Szacunki rozpowszechnienia są niepewne, prawdopodobnie około 15/100 000. Uważa się, że LGS odpowiada za 1-4% wszystkich padaczek dziecięcych. U blisko połowy chorych jest on konsekwencją ewoluowania zespołu Westa.

Ostatecznie maksymalną liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia produktem leczniczym Epidyolex w ramach programu lekowego (populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym) oszacowano na:

[Redacted]

Objęcie refundacją produktu Epidyolex w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego:

- *zwiększą się o [Redacted] w kolejnych pięciu latach horyzontu analizy po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji.*

Główne argumenty decyzji

- *Terapia skuteczniejsza i droższa od dostępnej standardowej opieki medycznej/komparatorów.*
- *Badania kliniczne potwierdzające skuteczność.*
- *Liczne rekomendacje kliniczne i refundacyjne.*
- *Produkt refundowany w większości krajów Wspólnoty także tych o podobnym do polskiego PKB.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.19.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego »Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)«”; data ukończenia: 20.07.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GW Pharma (International) B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GW Pharma (International) B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GW Pharma (International) B.V.