

Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol)
jako lek wspomagający
w leczeniu napadów padaczkowych
związanych z zespołem stwardnienia
guzowatego (TSC)
u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych
– analiza wpływu na system ochrony
zdrowia

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, 29 listopada 2022 r.

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WSTĘP	10
1.1. OPIS JEDNOSTKI CHOROBOWEJ	10
1.2. PRODUKT LECZNICZY EPIDYOLEX (KANNABIDIOL)	11
2. CEL ANALIZY	13
3. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET	14
3.1. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO EPIDYOLEX	14
3.2. WNIOSKOWANY POZIOM ODPLATNOŚCI ZA PRODUKT LECZNICZY EPIDYOLEX	14
3.3. GRUPA LIMITOWA DLA PRODUKTU LECZNICZEGO EPIDYOLEX	15
3.4. AKTY PRAWNE ORAZ WYTYCZNE ZGODNIE Z KTÓRYMI PRZEPROWADZONO ANALIZĘ	16
3.5. METODYKA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	16
3.5.1. Populacja	16
3.5.2. Perspektywa	17
3.5.3. Horyzont czasowy	17
3.5.4. Porównywane scenariusze	17
3.5.5. Forma przedstawienia wyników	17
3.5.6. Dyskontowanie	18
3.5.7. Stopień przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania leków (współczynnik <i>compliance</i>)	18
3.5.8. Kalkulator	18
3.5.9. Metoda przeprowadzania obliczeń	18
3.6. OSZACOWANIE POPULACJI	19
3.6.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	19
3.6.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację	21
3.6.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	21
3.6.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie	22
3.7. UDZIAŁY W LICZBIE LECZONYCH PACJENTÓW	23
3.8. KOSZTY I ZUŻYTE ZASOBY	24
3.8.1. Dawkowanie produktu leczniczego Epidyolex	24
3.8.2. Koszty produktu leczniczego Epidyolex	25
3.8.3. Koszty standardowego postępowania terapeutycznego	26
3.8.4. Koszt kwalifikacji do programu lekowego	28
3.8.5. Koszty podania/wydania produktu leczniczego Epidyolex w ramach programu lekowego	28
3.8.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym	29
3.8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	29
3.8.8. Inne koszty związane z przebiegiem terapii i choroby	30
3.9. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI CHORYCH	34
3.10. PRAWDOPODOBIEŃSTWA ZDARZEŃ	34
3.10.1. Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex	34
3.10.2. Prawdopodobieństwo zakończenia terapii kannabidiolem z powodu braku prognozy odpowiedzi na leczenie	35

3.10.3. Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej Polski	36
3.10.4. Prawdopodobieństwo zgonu związane z przebiegiem TSC	39
3.11. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	41
3.11.1. Zestawienie wyników obliczeń dotyczących liczebności populacji docelowej.....	41
3.11.2. Analiza podstawowa.....	42
3.11.3. Analiza wrażliwości.....	43
3.11.4. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego	46
3.12. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	46
4. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	50
5. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	52
6. ZAŁĄCZNIKI	54
6.1. DANE STATYSTYCZNE ORAZ PROGNOZY DOTYCZĄCE LICZBY LUDNOŚCI POLSKI	54
6.2. DANE DOTYCZĄCE ŚMIERTELNOŚCI ZWIĄZANEJ Z TSC	54
6.3. WYNIKI KONSULTACJI EKSPERCKICH	54
7. PIŚMIENNICTWO.....	56
8. SPIS TABEL	60
9. SPIS WYKRESÓW	61

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	29 listopada 2022 r.	

AUTORZY - Instytut Arcana

[REDAKTOR]	Analiza wpływu na budżet Opracowanie dokumentu Opracowanie kalkulatora
[REDAKTOR]	Analiza wpływu na budżet Opracowanie dokumentu Opracowanie kalkulatora
[REDAKTOR]	Analiza wpływu na budżet Opracowanie dokumentu Opracowanie kalkulatora
[REDAKTOR]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Nadzór merytoryczny
[REDAKTOR]	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.

Prof. dr hab. n. med. **Sergiusz Jozwiak**

Prof. dr hab. n. med. **Wojciech J. Kozłowski**

Dr **Marta Zolnowska**

Prof. dr hab. n. med. **Grzegorz Kozłowski**

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [53].

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *GW Pharma*.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AEDs	Leki przeciwpadaczkowe (ang. <i>antiepileptic drugs</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
CBD	Kannabidol
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DS	Zespół Dravet (ang. <i>Dravet Syndrome</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
Exp	Funkcja eksponencjalna
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
kg	Kilogram
LGS	Zespół Lennox-Gastaut (ang. <i>Lennox-Gastaut Syndrome</i>)
LN	Logarytm naturalny
mg	Miligram
ml	mililitr
mln	Milion, miliony
m.c.	Masa ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
msc.	Miesiąc
nd.	Nie dotyczy
Op.	Opakowanie
Pkt.	Punkt
PL	Program Lekowy
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
r.	Rok
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SoC	Standardowe postępowanie terapeutyczne (ang. <i>standard of care</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
Str.	Strona
SUDEP	Nagła niespodziewana śmierć u pacjentów z epilepsją (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>).
THC	Tetrahydrokannabinol
TSC	Stwardnienie Guzowate (ang. <i>tuberous sclerosis complex</i>)
tyg.	Tydzień

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych
zł	Polski nowy złoty (waluta Polski)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex) jako leku wspomagającego w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (ang. *tuberous sclerosis complex*, TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Przeprowadzono również analizę aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych, a także przeanalizowano wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex.

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Epidyolex w ramach programu lekowego. Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c tiret 2 Ustawy o refundacji niniejsza analiza wpływu na budżet wchodzi w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Epidyolex.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowili chorzy w wieku 2 lat lub starsi, u których występują napady padaczkowe związane z przebiegiem TSC. Dokładne kryteria rozpoczęcia, monitorowania oraz zakończenia terapii kannabidiolem określono w zapisach wnioskowanego programu lekowego.

W zakresie kategorii dostępności refundacyjnej, wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Epidyolex w ramach programu lekowego. Według kategorii odpłatności świadczeniobiorcy produkt leczniczy Epidyolex byłby dostępny bezpłatnie.

W analizie rozważono i porównano koszty generowane przez dwa scenariusze. Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Epidyolex we wnioskowanym programie lekowym a chorzy z populacji docelowej leczenia byli w dalszym ciągu aktualnym standardowym postępowaniem terapeutycznym (zdefiniowanym jako kombinacja leków przeciwpadaczkowych). Scenariusz nowy przyjmuje, że od 2023 roku produkt leczniczy Epidyolex uzyska refundację w ramach wnioskowanego programu lekowego obejmującego leczenie napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym u pacjentów w wieku 2 lat i starszych; u pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex kannabidiol będzie stosowany jednocześnie ze standardowym postępowaniem terapeutycznym.

Analizę przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego.

Koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Uwzględniono koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania oraz koszty świadczeń medycznych (hospitalizacji, wizyty ambulatoryjne specjalistyczne, badania obrazowe) związanych z leczeniem.

W analizie wpływu na budżet dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano łączne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (kannabidiol) oraz różnicę kosztów całkowitych dla sytuacji odpowiadających założeniom obu scenariuszy (koszt inkrementalny).

Liczebność chorych na TSC z napadami padaczkowymi oszacowano w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne (dotyczące chorobowości, zapadalności i śmiertelności) oraz konsultacje z polskimi ekspertami klinicznymi w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. Przyszłą liczbę pacjentów leczonych kannabidiolem przyjęto w oparciu o badanie ankietowe.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono zgodnie z Wymaganiami minimalnymi (*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*) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych.

Wyniki analizy

Podsumowanie wyników końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Rok 5.
Populacja [liczba pacjentów]					
Prognozowana liczebność populacji docelowej	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex	■	■	■	■	■
Koszty					
Koszty realizacji scenariusza nowego (refundacja produktu leczniczego Epidyolex)	■	■	■	■	■
Koszty realizacji scenariusza istniejącego	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny	■	■	■	■	■

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w kolejnych 5 latach na poziomie ■ pacjentów. Prognoza liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex wskazuje, że w kolejnych latach leczonych będzie: ■ pacjentów.

W scenariuszu nowym, tj. po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego w ramach wnioskowanego programu lekowego, koszty roczne w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na ■. W scenariuszu istniejącym koszty roczne w kolejnych latach oszacowano na: ■. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex wiązałoby się w kolejnych latach ze wzrostem rocznych wydatków na poziomie ■.

Wzrost wydatków wynikałby ze wzrostu wydatków na refundację leków. W kolejnych latach wzrost wydatków na leki wyniesie: ■. Jednocześnie w kolejnych latach redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej, ulegając zmniejszeniu o: ■ w każdym z ostatnich dwóch lat. Koszty hospitalizacji zmniejszą się o maksymalnie 1,9 mln rocznie.

W ramach analizy wrażliwości nie stwierdzono 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 Epidyolex wiązałoby się w kolejnych latach ze wzrostem rocznych wydatków płatnika na poziomie: ■. W wariantcie maksymalnym wyniki inkrementalne wyniosły: ■.

Analiza aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych nie zidentyfikowała przeciwskażeń do wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex w ramach programu lekowego.

W zakresie wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex, oczekiwana jest redukcja liczby hospitalizacji. Redukcja wynika ze skuteczności kannabidiolu w zakresie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych.

Wnioski końcowe

Zespół stwardnienia guzowatego (TSC) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym, wieloukładowym schorzeniem charakteryzującym się powstawaniem łagodnych guzów, zlokalizowanych głównie w mózgu, skórze, nerkach, płucach i sercu. Padaczka jest najczęstszym objawem TSC, występując nawet u około 85% chorych. Jednocześnie padaczka związana z TSC jest rzadką, negatywnie wpływającą na życie, a nawet zagrażającą życiu postacią padaczki, która najczęściej pojawia się we wczesnym dzieciństwie i wiąże się z opornymi na leczenie napadami i złymi rokowaniami. W przypadku 2 na 3 pacjentów z TSC i napadami padaczkowymi rozwija się oporność na leki. Niekontrolowana padaczka jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w zespole stwardnienia guzowatego. Najskuteczniejszą strategią zapobiegania zgonom związanym z padaczką jest zmniejszenie częstości napadów, co uwidacznia potrzebę leczenia napadów u pacjentów z padaczką związaną z zespołem stwardnienia guzowatego.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności do leczenia dla pacjentów z napadami padaczkowymi w przebiegu stwardnienia guzowatego i będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę dostępu do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych w przypadku lekooporności na wcześniejsze terapie.

1. WSTĘP

W niniejszym dokumencie opisano metody przeprowadzenia obliczeń, założenia, dane wejściowe oraz wyniki analizy wpływu na budżet. Przeprowadzono również analizę aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych, a także przelizowano wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol).

Instytut Arcana dostosował model globalny w celu przeprowadzenia oszacowań wpływu na budżet wprowadzenia w Polsce refundacji produktu leczniczego Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym (ang. *tuberous sclerosis complex*, TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Oryginalnie, model globalny obejmował obliczenia odpowiadające warunkom Wielkiej Brytanii (z perspektywy płatnika *National Health Service*). Jednocześnie model został skonstruowany w celu zapewnienia pełnej funkcjonalności jako narzędzia globalnego, umożliwiając łatwą adaptację modelu do innych rynków lokalnych.

1.1. Opis jednostki chorobowej

Zespół stwardnienia guzowatego (TSC) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym, wieloukładowym schorzeniem charakteryzującym się powstawaniem łagodnych guzów typu hamartomy, zwłaszcza w mózgu, skórze, nerkach, płucach i sercu. [41, 42] W literaturze chorobę można spotkać również pod nazwą choroby Bourneville'a-Pringle'a (łac. *morbus Bourneville-Pringle*).

Padaczka jest najczęstszym objawem, który występuje nawet u około 85% chorych z zespołem stwardnienia guzowatego [41, 42, 43]. Padaczka związana z zespołem stwardnienia guzowatego jest rzadką, negatywnie wpływającą na życie, a nawet zagrażającą życiu postacią padaczki, która pojawia się we wczesnym dzieciństwie i wiąże się z opornymi na leczenie napadami i złym rokowaniem. Pierwsze napady padaczkowe zazwyczaj występują około 3.-5. miesiąca życia. Najczęściej napady padaczki mają początkowo charakter napadów ogniskowych, które mogą być bardzo dyskretne. Jednak z czasem napady mogą zmieniać się, przechodząc do zespołu Westa [43].

Odpowiednio wczesna diagnoza i kontrola napadów skutkują poprawą wyników rozwojowych i neurologicznych [41]. Celem leczenia padaczki w zespole stwardnienia guzowatego jest zapobieganie lub kontrolowanie napadów tak szybko, jak to możliwe po rozpoznaniu, co może poprawić rozwój neurologiczny poznawczy i poprawić jakość życia [42]. Jednocześnie stwierdza się, że zespół stwardnienia guzowatego jest jedną z najczęstszych przyczyn padaczki lekoopornej u dzieci [43]. Szacuje się, że u 2/3 pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego i napadami padaczkowymi rozwija się oporność na leki [44, 45].

Padaczka związana z zespołem stwardnienia guzowatego zagraża życiu. Śmiertelność jest istotnie zwiększona w porównaniu z populacją ogólną [40, 46]. Niekontrolowana padaczka jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w zespole stwardnienia guzowatego, a śmierć występuje przede wszystkim w wyniku stanu padaczkowego lub nagłego niespodziewanego zgonu w padaczce (SUDEP) [40]. Najskuteczniejszą strategią zapobiegania zgonom związanym z padaczką, zwłaszcza SUDEP, jest zmniejszenie częstości napadów [47, 48]. To podkreśla, jak bardzo ważna jest potrzeba leczenia napadów u pacjentów z padaczką związaną z zespołem stwardnienia guzowatego.

W związku z powyższym ważne jest zapewnienie skutecznej i bezpiecznej terapii chorych, u których wcześniejsze terapie lekami przeciwpadaczkowymi nie pozwoliły na osiągnięcie celów terapeutycznych. Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) stanowi odpowiedź dla chorych z padaczką lekooporną.

1.2. Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol)

Podstawowe informacje o produkcie leczniczym Epidyolex

Produkt leczniczy Epidyolex jest wysoce oczyszczonym lekiem farmaceutycznym pochodzenia roślinnego podawanym codziennie w postaci roztworu doustnego. Jest to pierwszy kannabinoid w swojej klasie do stosowania jako lek przeciwpadaczkowy z nowatorskim, wielokierunkowym mechanizmem.

Epidyolex jest wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Epidyolex jest wskazany również do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub zespołem Dravet (DS) 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, LGS i TSC. [49, 50, 51]

Produkt leczniczy Epidyolex jest dostępny w postaci roztworu doustnego. Opakowanie jednostkowe w formie butelki zawiera 100 ml roztworu, przy czym każdy ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu.

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. [5] Możliwy zakres dawkowania został ustalony tak, aby dawka była swobodnie dostosowywana do indywidualnego pacjenta, uwzględniając występowanie działań niepożądanych, interakcje pomiędzy stosowanymi jednocześnie lekami przeciwpadaczkowymi (przede wszystkim w sytuacji, gdy dany lek wpływa na stężenie innych leków) oraz osiągnięcie zakładanej skuteczności mierzonej redukcją częstości napadów padaczkowych. W związku z powyższym dawki maksymalne nie są powszechnie stosowane, a obserwuje się, że mediana dawek oscyluje wokół 12 mg/kg mc./dobę. Szczegółowe informacje o dawkowaniu przedstawiono w rozdziale 3.8.1 (str. 24.)

Szczegółowe informacje o produkcie leczniczym Epidyolex przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [14].

Polskie rekomendacje dotyczące produktu leczniczego Epidyolex

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 [18, 19, 20, 21, 22, 23].

Produkt leczniczy Epidyolex został również umieszczony na wykazie leków o wysokiej wartości klinicznej we wskazaniach LGS i DS, co argumentowano jakością i dojrzałością wyników badań naukowych oraz poziomem zaspokojenia potrzeb zdrowotnych [63].

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. [64], 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. [65]

2. CEL ANALIZY

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii produktem leczniczym Epidyolex (kannabidiolem, 100g/ml, roztwór doustny), jako leku wspomagającego w leczeniu napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono również ocenę aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych związanych z decyzją o refundacji produktu leczniczego Epidyolex, a także ocenę wpływu na organizację udzielania świadczeń wynikającą z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex.

3. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex

Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Epidyolex
Nazwa międzynarodowa ¹	Kannabidiol
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	roztwór doustny, 100 mg/ml
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	100 ml roztworu doustnego
Wnioskowane wskazanie	Lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie ²
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Cena ¹ [PLN]	Cena zbytu netto: ██████ za opakowanie 100 ml Cena hurtowa: ██████ za opakowanie 100 ml
Instrument dzielenia ryzyka ¹	████████████████████

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex.

² Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [2] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

Aktualna cena produktu leczniczego Epidyolex

Zgodnie z rekomendacjami z dnia 8 października 2021 r. Prezes AOTMiT rekomendował wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [20, 23]. 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%. [19, 20, 22, 23]

3.2. Wnioskowany poziom odpłatności za produkt leczniczy Epidyolex

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono umieszczenie produktu leczniczego Epidyolex w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego oraz wydawanego pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Tabela 2 przedstawia kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności. Produkt leczniczy Epidyolex jako lek dostępny w ramach programu lekowego spełnia kryterium zakwalifikowania do kategorii „bezpłatny” dla świadczeniobiorcy (pacjenta). Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu Art. 14 ust.

1 Ustawy o refundacji leków, zgodnie, z którym minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu

refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego [2].

Tabela 2. Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji

Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy		Zgodność
Bezpłatnie	Lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo lek stosowany w ramach programu lekowego.	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
Ryczałt	Lek wymagający, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni, oraz	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy
	Miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (= 2 800 PLN), albo	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy
	Wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy
50%	Lek, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy
30%	Lek, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności wymienionych w punktach 1-3.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy

3.3. Grupa limitowa dla produktu leczniczego Epidyolex

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności” [2].

Zgodnie z art. 15 ust. 3 Ustawy o refundacji dopuszcza się utworzenie: 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków [2].

Tabela 3 przedstawia kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji. Obecnie w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych, brak jest preparatów zawierających kannabidiol [4]. W wykazie leków refundowanych brak jest również programów lekowych dedykowanych leczeniu napadów padaczkowych, tj. programów obejmujących leki stanowiące technologie alternatywne dla kannabidiolu. Aktualna praktyka kliniczna opiera się na lekach refundowanych, dostępnych w aptece po okazaniu recepty [14]. Zgodnie z dotychczasowym schematem konstrukcji grup limitowych dla leków stosowanych w programach lekowych (zachowanie jednorodności w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych) produkt leczniczy Epidyolex w przypadku refundacji zostanie zakwalifikowany do nowej grupy limitowej.

Tabela 3. Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
Argumenty za kwalifikacją do wspólnej grupy limitowej		
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych [4]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie limitowej	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych [4]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych [4]
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych [4]
Argument za kwalifikacją do oddzielnej grupy limitowej		
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych [4]

3.4. Akty prawne oraz wytyczne zgodnie z którymi przeprowadzono analizę

Analizę przeprowadzono zgodnie z następującym aktem prawnym i wytycznymi:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [3] (zwana dalej *Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych*);
- Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT [1] (zwane dalej *Wytycznymi AOTMiT*).

Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych oraz *Wytyczne AOTMiT* zawierają zalecenia dotyczące metodyki przeprowadzania analiz, zapewniające odpowiednią wysoką jakość analiz.

3.5. Metodyka analizy wpływu na budżet

3.5.1. Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci, u których występują napady padaczkowe związane z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Szczegółowy opis ww. programu lekowego [33] znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [14].

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 TSC oraz LGD i DS [5].

3.5.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego) pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

W zakresie standardowego postępowania terapeutycznego (SoC, ang. *standard of care*) część kosztów pokrywa pacjent lub opiekun chorego. Jednak koszty standardowego postępowania terapeutycznego są kosztami nieróżniącymi, tj. są identyczne przy stosowaniu opcjonalnych terapii [15]. Powyższe wynika bezpośrednio z przeglądu systematycznego dowodów naukowych, w którym nie wskazano jednoznacznie, że kannabidiol wpływa na redukcję innych leków przeciwpadaczkowych wchodzących w skład standardowego postępowania terapeutycznego. W związku z powyższym w niniejszej analizie przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ, zapewniającej przedstawienie potencjalnych wszystkich istotnych różnic w kosztach.

Przyjęta perspektywa jest zgodna z *Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych* [3] i *Wytocznymi AOTMiT* [1].

3.5.3. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 3].

Za prawdopodobny termin wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex w analizowanej populacji przyjęto 2023 rok. Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego, obejmując pierwsze pięć lat refundacji produktu leczniczego Epidyolex.

3.5.4. Porównywane scenariusze

W niniejszej analizie porównano następujące scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji produktu leczniczego Epidyolex we wnioskowanym programie lekowym a chorzy z populacji docelowej leczenia będą w dalszym ciągu aktualnym standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC);
- scenariusz nowy, w którym w 2023 roku produkt leczniczy Epidyolex uzyska refundację w ramach wnioskowanego programu lekowego obejmującego leczenie napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex kannabidiol będzie stosowany jednocześnie ze standardowym postępowaniem terapeutycznym. Pacjenci nie stosujący kannabidiolu leczeni będą standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC).

3.5.5. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono:

- koszty wynikające z realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego;
- różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego, tj. koszt inkrementalny.

W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości, w tym scenariuszy minimalnego i maksymalnego (przyjęte założenia zaprezentowano w rozdziale 3.11.3).

3.5.6. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

3.5.7. Stopień przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania leków (współczynnik *compliance*)

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań dotyczących schematu dawkowania terapii. Biorąc pod uwagę założenie, że produkt leczniczy Epidyolex będzie dostępny dla pacjenta w ramach programu lekowego, który jest odpowiednio monitorowany, a także wskazując na ciężkość i lekooporność zespołów padaczkowych (napady padaczkowe związane z TSC) nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten może być znacząco niższy.

3.5.8. Kalkulator

Dokument elektroniczny umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania w niniejszej analizie, zwany kalkulatorem, został wykonany w arkuszu kalkulacyjnym Excel należącym do pakietu *Microsoft® Office 365*. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

Kalkulator pozwala na weryfikację wszystkich danych wejściowych oraz wszystkich obliczeń.

3.5.9. Metoda przeprowadzania obliczeń

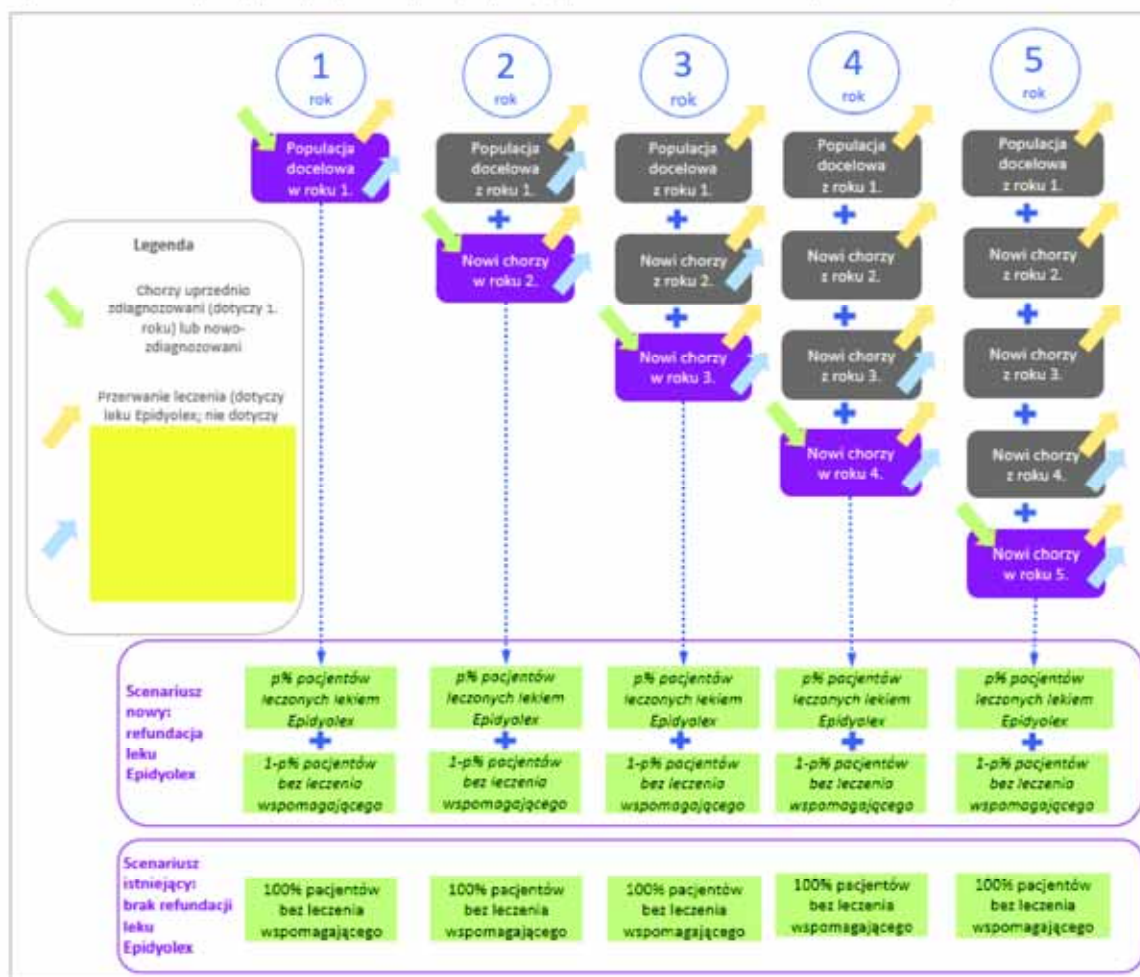
W oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono chorobowość, zapadalność oraz śmiertelność. Odnośnie śmiertelności uwzględniono śmiertelność zarówno odpowiadającą populacji ogólnej, jak i śmiertelność zwiększoną odpowiadającą populacji chorych na TSC.

W pierwszym roku horyzontu czasowego uwzględniono jedynie chorobowość, tj. uwzględniono liczbę chorych obliczoną w oparciu o chorobowość. W każdym kolejnym roku horyzontu czasowego uwzględniono liczbę chorych wynikającą z chorobowości, do której dodano liczbę chorych wynikającą z zapadalności (liczba nowych zdiagnozowanych zachorowań w danym roku) oraz odjęto liczbę chorych wynikającą ze śmiertelności (liczbę zgonów w danym roku wyznaczono jako liczbę chorych z poprzedniego roku pomnożoną przez śmiertelność).

Dane dotyczące zapadalności dotyczą żywych urodzeń. W związku z faktem, że populację docelową stanowią chorzy w 2 roku życia lub starszy, szacując liczbę nowych zachorowań w danym roku horyzontu czasowego uwzględniono liczbę nowych urodzeń z roku o dwa lata wcześniejszego.

Rysunek 1 przedstawia schemat przepływu pacjentów pomiędzy kolejnymi latami 5-letniego horyzontu czasowego.

Rysunek 1. Schemat przepływu pacjentów pomiędzy kolejnymi latami w 5-letnim horyzoncie czasowym



W pierwszym roku horyzontu uwzględniono charakterystykę wyjściową populacji (zobacz Tabela 19, str. 34.) Powyższe oznacza, że obliczenia przeprowadzono na podstawie średnich wartości charakterystyk pacjentów (kohortowo). Aby uwzględnić zmieniający się z czasem odsetek pacjentów w każdej grupie, modelowano wzrost wieku wyjściowego wszystkich pacjentów o 1 rok. Przyjęto, że nowe zachorowania będą miały miejsce w najmłodszej grupie wiekowej (pacjenci w wieku od 2 do 6 lat).

Oдноśnie pacjentów przerywających terapię, przyjęto, że przerwanie terapii z powodu zgonu, zdarzeń niepożądanych albo braku skuteczności po 6 lub 18 miesiącach terapii, ma miejsce średnio w połowie roku.

3.6. Oszacowanie populacji

3.6.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego Epidyolex, kannabidiol jest wskazany:

- 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;
- jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych [5].

Oszacowanie liczebności chorych z napadami padaczkowymi związanymi z TSC

Przeprowadzony został przegląd systematyczny danych epidemiologicznych odnoszący się do TSC [6]. W przeglądzie zidentyfikowano 174 publikacje dotyczące epidemiologii, z czego 27 publikacji dotyczyło chorobowości lub zapadalności. Raport został zaktualizowany w grudniu 2021 roku, wobec czego dane są aktualne.

Opierając się na danych z rzezonego przeglądu, TSC występuje średnio u [redacted]. W przeglądzie nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia TSC w Polsce, wobec czego za punkt wyjścia przyjęto dane (wartości średnie) z przeprowadzonego przeglądu systematycznego [6]. W ramach przeprowadzonych konsultacji, [redacted]

(szczegóły konsultacji przedstawia Tabela 30, str. 55.)

Dane epidemiologiczne wskazują, że napady epilepsji występują średnio u około [redacted]

Według danych z piśmiennictwa padaczka lekooporna dotyczy średnio [redacted]

Przyjmując wyznaczoną z konsultacji eksperckich średnią chorobowość, w Polsce TSC występuje u około [redacted]. Szacuje się, że [redacted] pacjentów z TSC cierpi na epilepsję, czyli około [redacted] osób w Polsce. W ponad połowie [redacted] przypadków stwierdza się padaczkę lekooporną, czyli u około [redacted] chorych.

Odnosnie zapadalności przegląd wskazał, że liczba nowych zachorowań kształtuje się na poziomie [redacted] żywych urodzeń (przy zakresie [redacted] [6]), co oznacza około [redacted] nowych przypadków rocznie w Polsce. [redacted]

Według danych z piśmiennictwa zwiększenie śmiertelności związane z TSC szacuje się na poziomie [redacted] w skali roku [40] (szczegóły podano w załączniku: Tabela 29, str. 54). [redacted]

Bazując na prognozach ludności Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) na lata 2021-2024 [16] oraz powyższych wskaźnikach epidemiologicznych oszacowano liczebność pacjentów TSC powyżej 2 roku życia, u których występuje padaczka lekooporna (Tabela 4).

Tabela 4. Prognoza liczby osób u których występuje padaczka lekooporna (TSC)

Populacja	Liczba osób				
	2023 rok	2024 rok	2025 rok	2026 rok	2027 rok
Populacja w Polsce powyżej 2 r. ż. [16, 27]	37 300 042	37 249 671	37 199 368	37 149 133	37 098 965
Liczba urodzeń	Nie dotyczy	318 481	312 029	305 707	299 514
TSC					

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 [5].

Według danych Ministerstwa Zdrowia, w 2020 roku złożono łącznie 7 wniosków (dotyczy 7 unikatowych numerów PESEL) na sprowadzenie produktu leczniczego Epidyolex w ramach procedury importu docelowego we wskazaniu napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta. Wszystkie wnioski zostały rozpatrzone negatywnie, tj. w przypadku każdego wniosku nie wydano zgody na refundację produktu leczniczego Epidyolex w ramach importu docelowego w 2020 roku. [18, 19, 20, 21]

Inne dane przedstawione przez AOTMiT wskazują na liczbę 59 pacjentów, dla których złożono wnioski o refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Epidyolex we wskazaniach „padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta”, przy czym również w każdym przypadku odmówiono refundacji [23]. Jednocześnie inne dane AOTMiT wskazują, że liczba 59 dotyczyła liczby sprowadzonych do Polski opakowań [18, 21]. Nie podano informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić jakiemu okresowi odpowiada przytoczona liczba wniosków [18, 21, 23]. Podano jedynie informacje, że dane liczbowe dotyczą dotychczas sprowadzonych do Polski i zrefundowanych w ramach procedury importu docelowego produktów zawierających substancje czynne pozyskiwane z konopii (tetrahydrocannabinol i kannabidiol) [18, 21, 23], co może oznaczać, że okres ten obejmuje czas maksymalnie do początku września 2021 r., gdyż z opracowanie AOTMiT ukończono 9 września 2021 roku [21].

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 [20, 23]. Powyższe oznacza, że od momentu wydania Rekomendacji Prezesa AOTMiT produkt leczniczy Epidyolex mógł być zrefundowany w ramach importu docelowego.

W ramach przeprowadzonych

Powyżej przedstawione dane wskazują, że liczba pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex może wynosić 59. Jednocześnie warto zaznaczyć, że dostępne dane nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, czy liczba 59 pacjentów obejmuje również chorych na TSC.

3.6.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

Tabela 5 przedstawia podsumowanie oszacowań liczebności populacji:

1. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacji wyznaczonej w oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego Epidyolex [5]);
2. docelowej, wskazanej we wniosku;
3. w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 5. Zestawienie oszacowań liczebności populacji: chorzy na stwardnienie guzowate z napadami padaczkowymi

Wariant	Liczba pacjentów
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	od [] chorych z w 1. roku do [] chorych w 5. roku ¹
Docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	[] w 1. roku [] w 2. roku [] w 3. roku [] w 4. roku [] w 5. roku
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	[] w 1. roku [] w 2. roku [] w 3. roku [] w 4. roku [] w 5. roku
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	59 ³

¹ Zgodnie z własnymi oszacowaniami przeprowadzonymi w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne (zobacz rozdział 3.6.1, str. 19.)

² Zgodnie z własnymi oszacowaniami przeprowadzonymi w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne (zobacz rozdział 3.6.1, str. 19.)

³ Według najaktualniejszych danych znajdujących się w opracowaniach AOTMiT [18, 21, 23]. Nie podano dokładnie okresu, którego dotyczą te dane – możliwe, że jest to okres maksymalnie do początku września 2021 r.

3.7. Udziały w liczbie leczonych pacjentów

W przypadku scenariusza istniejącego wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosować będą standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC).

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex część pacjentów leczonych będzie kannabidiolem w ramach programu lekowego. Uwzględniono stopniowe włączanie do programu lekowego leczenia kannabidiolem, przyjmując udziały prognozowane wyznaczone w ramach konsultacji z polskimi ekspertami klinicznymi [53]. Eksperti wskazali, że przyszłe udziały kannabidiolu refundowanego w ramach programu lekowego []

Ostatecznie w analizie wpływu na budżet przyjętą średnią z prognoz ekspertów. []

[] Tabela 6 przedstawia przyjęte udziały w liczbie leczonych pacjentów w scenariuszu istniejącym oraz scenariusz nowym.

Tabela 6. Udziały w liczbie leczonych pacjentów – stan aktualny, scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy

Parametr	Stan aktualny	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Scenariusz istniejący						
Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC)	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Program lekowy leczenia kannabidiolem	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Parametr	Stan aktualny	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Scenariusz nowy						
Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC)	■	■	■	■	■	■
Program lekowy leczenia kannabidiolem	■	■	■	■	■	■

^a dotyczy udziału w liczbie pacjentów w 1. roku obowiązywania programu lekowego leczenia kannabidiolem.

^b dla danego roku: dotyczy udziału w liczbie pacjentów zdiagnozowanych w latach poprzednich, którzy nie rozpoczęli leczenia kannabidiolem w latach poprzednich oraz w liczbie pacjentów nowozdiagnozowanych w danym roku.

3.8. Koszty i zużyte zasoby

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty refundacji (ceny) produktu leczniczego Epidyolex;
- koszty kwalifikacji do programu lekowego leczenia kannabidiolem;
- koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego leczenia kannabidiolem;
- koszty diagnostyki i monitorowania pacjenta w programie lekowym leczenia kannabidiolem i poza programem lekowym;
- koszty standardowego postępowania terapeutycznego (SoC).

Ponieważ w przypadku programów lekowych należy uwzględnić tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii (tj. rzeczywiste zużycie leków przypadające na pojedynczego pacjenta, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1]) w analizie wykorzystano realne zużycie jednostek analizowanych interwencji.

3.8.1. Dawkowanie produktu leczniczego Epidyolex

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex [5] zalecana dawka początkowa w pierwszym tygodniu stosowania kannabidiolu dla wszystkich pacjentów wynosi 2,5 mg na kg masy ciała dwa razy na dobę. W drugim tygodniu stosowania dawka podtrzymująca wynosi 5 mg/kg m.c., następnie dawkowanie jest zwiększane o 2,5 mg/kg m.c. podawane dwa razy na dobę. W stwardnieniu guzowatym maksymalna zalecana dawka wynosi 12,5 mg/kg m.c. dwa razy na dobę, przy zespole Dravet oraz zespole Lennox-Gastauta maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg/kg m.c. dwa razy na dobę.

Tabela 7. Dawkowanie kannabidiolu u chorych na zespół stwardnienia guzowatego

Parametr	Zespół stwardnienia guzowatego
Dawka początkowa – pierwszy tydzień	2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę)
Drugi tydzień	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	12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (25 mg/kg mc./dobę)

W badaniu GWPCARE6 analizowano dwie dawki kannabidiolu: 25 mg/kg mc./dobę i 50 mg/kg mc./dobę. Ze względu na porównywalną skuteczność między ramionami, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa dawki 25 mg/kg mc./dobę, w charakterystyce produktu leczniczego zaleca się stosowanie maksymalnej dawki 25 mg/kg

mc./dobę. Dawka 50 mg/kg mc./dobę i dane z badania GWPCARE6 dla dawki 50 mg/kg mc./dobę nie są zatem uwzględnione.

Dawkę kannabidiolu dla pierwszych dwóch tygodni leczenia (okres miareczkowania) przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [5], tj. 5 mg/kg mc./dobę w pierwszym i 10 mg/kg mc./dobę w drugim tygodniu terapii.

Pacjenci rozpoczynają leczenie kannabidiolem od małej dawki, a następnie zwiększają ją powoli w celu określenia optymalnej dawki. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, jeśli jest to właściwe, dawkę można dalej zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc., podawanych dwa razy dziennie, aż do maksymalnej zalecanej dawki 12,5 mg/kg mc. dwa razy dziennie (25 mg/kg mc./dobę) [5]. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Epidyolex [5] wyraźnie zaznaczono, że każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, należy podejmować z uwzględnieniem indywidualnej korzyści i ryzyka oraz zgodnie z pełnym harmonogramem monitorowania. W praktyce klinicznej najprawdopodobniej większość pacjentów będzie leczona dawkami niższymi od maksymalnej dawki. Potwierdza to szybkie uzyskanie odpowiedzi na leczenie obserwowane w okresie miareczkowania kannabidiolu w badaniu GWPCARE6 [59] (dzień 6) [REDACTED].

Jest to również zgodne z wynikami badania przeprowadzonego we Francji, w którym badano powolne miareczkowanie kannabidiolu u pacjentów z rzadkimi opornymi na leczenie padaczkami, w tym padaczką związaną z TSC [28]. Na podstawie wielośrodkowego badania obserwacyjnego *Chemaly 2020* [60] średnia dawka CBD wynosiła 12 mg/kg mc./dobę. Ponadto w oparciu o dane z bazy SHARK, Insight Health dotyczące rzeczywistego dawkowania kannabidiolu w Niemczech w 2021 r. (dane otrzymane od Zleceniodawcy) mediana dawki CBD wśród 118 pacjentów z napadami padaczkowymi związanymi z TSC wyniosła 12,21 mg/kg mc./dobę u dzieci i 7,77 mg/kg mc./dobę u dorosłych.

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę CBD wynoszącą 12 mg/kg mc./dobę, [REDACTED] oraz odzwierciedlając fakt, że w kohorcie pacjentów w praktyce klinicznej będzie istniało szerokie spektrum dawek od poniżej 10 mg/kg mc./dobę do maksymalnej dawki 25 mg/kg mc./dobę.

3.8.2. Koszty produktu leczniczego Epidyolex

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex wnioskuje o uzyskanie finansowania kannabidiolu w ramach proponowanego programu lekowego (wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Epidyolex przedstawiono w rozdziale 3.1, str. 14.) W sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Epidyolex w ramach programu lekowego analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie jednostkowe leku.

Koszt leczenia kannabidiolem wyznaczono w oparciu o dane uzyskane od Wnioskodawcy w zakresie wnioskowanej ceny zbytu netto. Kwota refundacji za 1 mg produktu leczniczego Epidyolex wynosi [REDACTED].

Tabela 8. Koszt jednostkowy produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol)

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena hurtowa /opakowanie [PLN]	Wysokość limitu finansowania, kwota refundacji /opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Kwota refundacji za 1 mg [PLN / 1 mg]
Epidyolex 100 ml/mg roztwór doustny; 1 ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu.	[REDACTED]	[REDACTED]	bezpłatny	0 zł	[REDACTED]

¹ Obliczone jako: [REDACTED] / 100 ml / (100 mg/ml).

3.8.3. Koszty standardowego postępowania terapeutycznego

Terapia standardowa stosowana w przebiegu leczenia padaczki związanej z TSC obejmuje kombinację leków przeciwpadaczkowych dobranych indywidualnie dla danego pacjenta. Kannabidiol stanowi terapię wspomagającą, dodaną do standardowego postępowania terapeutycznego (SoC). Koszty standardowego postępowania przeciwdrgawkowego są zatem uwzględnione zarówno po stronie interwencji, jak i komparatora w całym horyzoncie czasowym analizy.

W badaniu klinicznym GWPCARE6 pacjenci korzystali z 29 różnych leków przeciwpadaczkowych (AEDs, ang. *antiepileptic drugs*). Na potrzeby modelowania (dla uproszczenia) uwzględniono tylko reprezentatywną próbę najczęstszych AEDs, czyli takich, które w badaniu GWPCARE6 były stosowane przez co najmniej 10% pacjentów w momencie rozpoczęcia badania (Tabela 9). Powyższe podejście, a także możliwość uogólnienia rzeczywistej praktyki klinicznej zostało skonsultowane z ekspertami klinicznymi [24, 25].

Tabela 9. Leki przeciwpadaczkowe (AEDs) stosowane u pacjentów z TSC, uwzględnione w analizie wpływu na budżet

Nazwa AED	Odsetek pacjentów stosujących dany lek	
	Dzieci	Dorośli
Karbamazepina	■	■
Klobazam	■	■
Lakozamid	■	■
Lamotrygina	■	■
Lewetyracetam	■	■
Okskarbazepina	■	■
Walproinian sodu	■	■
Topiramet	■	■
Wigabatryna	■	■
Zonisamid	■	■

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone.

Dawkowanie i stosowanie AEDs różni się w zależności od wieku, dlatego zużycie i tym samym koszty AEDs oszacowano w podziale na dzieci (modelowane grupy wiekowe: 2-6, 7-11 i 12-17 lat) i pacjentów dorosłych (grupa: ≥18 lat). W poniższej tabeli przedstawiono założenia dotyczące dawkowania poszczególnych AEDs oparte na charakterystykach uwzględnionych produktów leczniczych. Szczegółowe dane dotyczące minimalnych i maksymalnych dawek oraz ograniczenia związane z wiekiem lub wagą pacjentów można odnaleźć w arkuszu *Drug Costs*.

Tabela 10. Dawkowanie AEDs u pacjentów z TSC

Nazwa AED	Średnia dawka uwzględniona w modelu (ograniczenie)	
	Dzieci	Dorośli
Karbamazepina	500 mg (> 6 lat) 800 mg (> 10 lat)	1 000 mg
Klobazam	0,7 mg/kg (>6 lat)	45 mg
Lakozamid	8 mg/kg (>4 lat; <40 kg) 7 mg/kg (> 4 lat; 40-50 kg)	150 mg
Lamotrygina	8 mg/kg (>2 lat)	150 mg
Lewetyracetam	1 000 mg (>6 lat;<50 kg) 1 000 mg (>50 kg)	2 000 mg

Nazwa AED	Średnia dawka uwzględniona w modelu (ograniczenie)	
	Dzieci	Dorośli
Okskarbazepina	38 mg/kg (>6 lat)	1 500 mg
Walproinian sodu	30 mg/kg (<20 kg) 27,5 mg/kg (>20 kg)	1 500 mg
Topiramát	100 mg (> 6 lat)	150 mg
Wigabatryna	1 250 mg (15-30 kg) 2 250 mg (30-50 kg) 2 500 mg (>50 kg)	2 000 mg
Zonisamid	7 mg/kg (>6 lat; 20 kg) 400 mg (> 6 lat; >55 kg)	400 mg

Koszty wymienionych powyżej substancji czynnych ustalono na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia (karbamazepina, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramát, wigabatryna) [4] oraz portalu Medycyna Praktyczna (klobazam, zonisamid) [26]. Szczegóły obliczeń znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 11. Koszty jednostkowe leków przeciwpadaczkowych

Nazwa AED	Średni koszt/mg [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Karbamazepina	0,0008	0,0012
Klobazam	-	0,1173
Lakozamid	0,0135	0,0150
Lamotrygina	0,0055	0,0092
Lewetyracetam	0,0014	0,0018
Okskarbazepina	0,0029	0,0031
Walproinian sodu	0,0003	0,0008
Topiramát	0,0102	0,0136
Wigabatryna	0,0050	0,0051
Zonisamid	-	0,0348

Biorąc pod uwagę ceny jednostkowe oraz dawkowanie skalkulowano średni tygodniowy koszt leczenia przeciwpadaczkowego (SoC).

Tabela 12. Jednostkowe tygodniowe koszty standardowego leczenia przeciwpadaczkowego

Perspektywa	Grupa wiekowa			
	2-6 lat	7-11 lat	12-17 lat	≥18 lat
Średni koszt tygodniowy / pacjent [PLN]				
Perspektywa NFZ	29,54 zł	63,81 zł	70,69 zł	28,18 zł
Perspektywa wspólna	32,18 zł	89,84 zł	112,40 zł	57,05 zł
Średni koszt roczny / pacjent¹ [PLN]				
Perspektywa NFZ	1 541,40 zł	3 329,61 zł	3 688,60 zł	1 470,43 zł

¹ Koszt roczny obliczono jako iloczyn kosztu tygodniowego oraz liczby 52,18 tygodni w skali roku.

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że stosowanie kannabidiolu nie wpływa na wielkość dawki AEDs. Oznacza to, że wydatki na SoC są niezależne od zastosowanego leczenia (koszty nieróżniące), gdyż pacjenci zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora stosują leczenie standardowe.

Bardzo prawdopodobne jest, że terapia wspomagająca CBD powoduje zmniejszenie zużycia pozostałych, stosowanych w skojarzeniu z CBD, leków przeciwpadaczkowych. Dane z amerykańskiego programu leczenia LGS i DS wykazały, że w przypadku 52% pacjentów przyjmujących walproinian nastąpiła redukcja dawki podczas przyjmowania kannabidiolu [29]. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono symulację scenariusza, w którym założono 10% zmniejszenie kosztów przeciwpadaczkowych w ramieniu CBD+SoC.

3.8.4. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex[®] przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem należy zbadać aktywność aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i AspAT) oraz stężenia bilirubiny całkowitej. Powyższe parametry należy ocenić również po 1 miesiącu, 3 miesiącach i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kannabidiolem, a następnie okresowo lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi [5].

Koszt kwalifikacji do programu lekowego określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (próby wątrobowe: ALT, AST, GGTP) [30, 31].

Tabela 13. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Wycena punktowa [PLN]	Roczny koszt świadczenia [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia	75,00 pkt	1,00 zł/pkt	75 zł

¹ Koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (próby wątrobowe: ALT, AST, GGTP) [30, 31].

Koszt kwalifikacji do programu lekowego określono na poziomie 75 zł.

3.8.5. Koszty podania/wydania produktu leczniczego Epidiolex w ramach programu lekowego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex[®], lek jest roztworem doustnym (płyn do połykania/przyjmowania doustnie). Każde pudełko produktu leczniczego Epidyolex zawiera 2 strzykawki o pojemności 1 ml z podziałką co 0,05 ml i 2 strzykawki o pojemności 5 ml z podziałką co 0,1 ml, co pozwala na odmierzenie odpowiedniej dawki wyznaczonej przez lekarza. Opiekun pacjenta umieszcza końcówkę strzykawki doustnej wewnątrz policzka chorego i poprzez naciśnięcie tłoka podaje lek [5].

W związku z powyższym, w analizie przyjęto, że lek będzie podawany pacjentowi w domu. Pacjent otrzyma opakowania produktu leczniczego Epidyolex średnio 4 razy w roku (na pierwszej wizycie, a następnie co 3 miesiące, zgodnie z zapisami programu lekowego w zakresie częstotliwości monitorowania leczenia) [33].

Założono, że koszty podania i/lub wydania leków w programie zostaną rozliczone w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)” z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [32].

Tabela 14. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa ¹	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem leku ²	Koszt roczny wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem leku
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16 pkt	1,00 zł/pkt	108,16 zł	4 wizyty / rok	432,64 zł

¹ Świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)” z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [32].

² Zgodnie z projektem programu lekowego.

Średni roczny koszt związany z podaniem/wydaniem kannabidiolu wynosi 432,64 zł.

3.8.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex[®] przed rozpoczęciem leczenia kannabidiolem należy zbadać aktywność aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i AspAT) oraz stężenia bilirubiny całkowitej. Powyższe parametry należy ocenić również po 1 miesiącu, 3 miesiącach i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kannabidiolem, a następnie okresowo lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zgodnie z powyższymi zaleceniami, stosowanie kannabidiolu jest związane z koniecznością monitorowania czynności wątroby. Lekarze biorący udział w tworzeniu założeń do modelu podkreślali, że u wszystkich pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe regularnie wykonuje się takie badania. Niemniej jednak, ponieważ koszty rutynowego monitorowania związane z otrzymywaniem leków z grupy leków przeciwpadaczkowych będą takie same w obu ramionach, w analizie zastosowano podejście konserwatywne i przyjęto, że ww. badanie będzie dotyczyć pacjentów w ramieniu z CBD.

Koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (próby wątrobowe: ALT, AST, GGTP) [30, 31]. Założono, że badanie będzie wykonywane raz na 3 miesiące.

Tabela 15. Roczny koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Wycena punktowa [PLN]	Roczny koszt świadczenia [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia	300,00 pkt (= 75,00 pkt ¹ × 4 ²)	1,00 zł/pkt	300,00 zł

¹ Koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (próby wątrobowe: ALT, AST, GGTP) [30, 31].

² Badania związane z diagnostyką będą wykonywane co 3 miesiące.

Roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia kannabidiolem określono na poziomie 300 zł.

3.8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Na podstawie wyników zamieszczonych w analizie klinicznej [13] można stwierdzić, że ogólny profil bezpieczeństwa kannabidiolu jest dobry. Częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym nudności, wymioty, zmęczenie, złe samopoczucie, uszkodzenia wątroby, reakcje nadwrażliwości, zaburzenia równowagi elektrolitowej, wysypka rumieniowa) w grupie pacjentów stosujących kannabidiol była bardzo niska (1 pacjent). Ponadto nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Koszty leczenia wymienionych ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem są ponoszone głównie przez pacjenta (preparaty wspomagające, preparaty ziołowe i suplementy diety są dostępne bez recepty; natomiast

dostępne na receptę leki na wątrobę nie są refundowane). W związku z tym, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem ewentualnych zdarzeń niepożądanych.

3.8.8. Inne koszty związane z przebiegiem terapii i choroby

Leczenie TSC wymaga stałej kontroli objawów chorobowych. Pacjent ze stwardnieniem guzowatym nawet w przypadku niewielkiego nasilenia objawów wymaga stałej obserwacji lekarskiej. Po rozpoznaniu choroby należy regularnie zgłaszać się na badania kontrolne. Dzieci z TSC zwykle doświadczają słabego rozwoju umiejętności językowych i motorycznych i trudności w kontaktach z innymi. Pacjenci wymagają konsultacji wielospecjalistycznych, a w ciężkich atakach padaczki hospitalizacji.

Eksperti kliniczni biorący udział w procesie tworzenia założeń modelu wykorzystanego na potrzeby analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet określili dwa kluczowe etapy rozwoju człowieka, które determinują postępowanie z TSC: przejście z dzieciństwa do dorosłości (dorastanie) i z wczesnej do późnej fazy dorosłości [24, 25]. Mają one wpływ na zużycie zasobów. Populację docelową stanowią osoby powyżej 2 roku życia, a zatem w modelu uwzględniono podział na pacjentów pediatrycznych (będących pod opieką neurologa dziecięcego) i dorosłych (leczonych w placówkach dla osób pełnoletnich). Na podstawie konsultacji z panelem ekspertów przyjęto również, że w przypadku 31% dorosłych chorych opiekunowie nie są w stanie zapewnić im pełnego wsparcia i jedynym rozwiązaniem jest pobyt w domu opieki (np. w zakładzie opiekuńczo-leczniczym). Średni wiek pacjenta z TSC, u którego zachodzi taka konieczność określono na 27 lat.

Odnosnie do nich wejściowych rozważane są koszty związane z hospitalizacją, wizyty w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR), wizyty lekarskiej/specjalistycznej (POZ, neurolog, psycholog, logopeda, fizjoterapeuta), kosztów badania obrazowego głowy (rezonans magnetyczny), oraz postępowania w przypadku ostrych napadów padaczkowych. Wyceny monetarnej wymienionych świadczeń określono na podstawie zarządzeń NFZ. Szczegóły dotyczące kosztów jednostkowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Koszty jednostkowe innych świadczeń związanych z leczeniem pacjentów z TSC

Parametr zużytych zasobów	Koszty jednostkowy [PLN]	Źródło	Opis/komentarz
Wizyta u lekarza rodzinnego	nd*	Zarządzenie NFZ [35]	Należność za świadczeniobiorcę ma miejsce bez względu czy świadczeniobiorca skorzystał z porady w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej czy też świadczenie nie zostało zrealizowane. Wobec powyższego w analizie nie uwzględniono kosztów wizyty u lekarza rodzinnego/pielęgniarki w ramach POZ, jako kosztów nieistotnych.
Wizyta u neurologa/neurologa dziecięcego	44,00 zł	Zarządzenie NFZ [54]	Jako koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) w zakresie neurologii/neurologii dziecięcej.
Wizyta ambulatoryjna u pediatry	44,00 zł	Zarządzenie NFZ [54]	Jako koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) w zakresie pediatrii.
Porada psychiatryczna dla dzieci	68,31 zł	Zarządzenie NFZ [55], obwieszczenie Prezesa AOTMIT [56]	Koszt porady lekarskiej terapeutycznej (świadczenie psychiatryczne ambulatoryjne dla dzieci i młodzieży).
Porada psychiatryczna dla dorosłych	65,21 zł	Zarządzenie NFZ [55], obwieszczenie Prezesa AOTMIT [56]	Koszt porady lekarskiej terapeutycznej (świadczenie psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych).
Wizyta fizjoterapeutyczna	26,35 zł	Zarządzenie NFZ [57]	Koszt wizyty fizjoterapeutycznej (fizjoterapia ambulatoryjna).
Wizyta u logopedy	46,00 zł	Zarządzenie NFZ [54]	W ramach kosztu leczenia zaburzeń mowy u dzieci i u dorosłych przyjęto koszt świadczenia w zakresie logopedii (Z75).

Parametr zużytych zasobów	Koszty jednostkowy [PLN]	Źródło	Opis/komentarz
Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego	605,00 zł	Zarządzenie NFZ [58]	Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym
Hospitalizacja	593,66 zł / dzień	Statystyki NFZ za 2020 r. [36, 37]	Koszt hospitalizacji ustalono na poziomie średniego kosztu hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem padaczki (grupy A66 i A67).
Wizyta na oddziale ratunkowym (SOR)	593,66 zł	Statystyki NFZ za 2020 r. [36, 37]	Finansowanie świadczeń udzielanych w SOR odbywa się w oparciu o stawkę ryczałtu dobowego. Kalkulacji ceny jednostki rozliczeniowej w SOR dokonuje się z uwzględnieniem liczby pacjentów i rodzaju zrealizowanych procedur medycznych oraz potencjału wykonawczego, rozumianego jako: personel medyczny, wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, a także możliwości diagnostyczno-terapeutyczne. Jak wynika z powyższego zapisu nie jest możliwe dokładne oszacowanie kosztu przyjęcia na SOR pacjenta, w związku z czym koszt ten ustalono na poziomie średniej wartości kosztów hospitalizacji związanych z diagnostyką i leczeniem padaczki (grupy A66 i A67) ważonej liczbą hospitalizacji. Przepisy nie określają maksymalnego czasu leczenia, jednak patrząc na cel i istotę działania SOR, czas hospitalizacji nie powinien przekraczać jednej doby, a zatem przyjęto taką samą wartość jak w przypadku średniego dziennego kosztu hospitalizacji.
Oddział intensywnej opieki medycznej	1 788,11 zł	Statystyki NFZ za 2020 r. [36, 37]	Finansowanie świadczeń udzielanych w zakresie anestezjologii i intensywnej terapii odbywa się w oparciu o skalę punktacji stanu pacjenta. Nie jest możliwe dokładne oszacowanie kosztu przyjęcia na OIOM, w związku z czym konserwatywnie, koszt ten ustalono na poziomie kosztu hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem padaczki (grupa A66).

nd – nie dotyczy; *należność z tytułu udzielonych świadczeń finansowanych metodą kapitacyjną stanowi sumę iloczynów liczby świadczeniobiorców albo uczniów objętych opieką w poszczególnych grupach i stawki miesięcznej stanowiącej 1/12 kapitacyjnej stawki rocznej, z uwzględnieniem współczynników korygujących, jeśli zostały określone dla danego zakresu świadczeń

Dane dotyczące wykorzystanych zużytych zasobów (tj. świadczeń, które przedstawia Tabela 16) określono na podstawie opinii 10 ekspertów, przy czym opinie uzyskano w ramach dwuetapowego panelu Delphi [24, 25]. Uzyskano szczegółowe dane dotyczące zużycia zasobów w populacji pediatrycznej i dorosłej z rozróżnieniem względem częstości występowania napadów padaczkowych

Tabela 17. Dane dotyczące zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych

Kategoria kosztów	Świadczenie	Częstotliwość napadów padaczkowych	Odsetek pacjentów z daną częstotliwością napadów padaczkowych		Napad uogólniony (ang. Generalized seizures)		Napad ogniskowy z upośledzeniem (ang. Focal with impairment)			Koszt jednostkowy [PLN]		Redukcja zużycia zasobów w przypadku napadu ogniskowego ²
			CBD + SoC ¹	SoC ¹	% ¹	Dzieci ²	Dorośli ²	% ¹	Dzieci ²	Dorośli ²	Dzieci	
Wizyty w POZ	Wizyta w poradni POZ	Bez napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	0,00 zł	0,00 zł	■
		≤ 2 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	0,00 zł	0,00 zł	■
		> 2 i ≤ 7 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	0,00 zł	0,00 zł	■
		≥ 7 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	0,00 zł	0,00 zł	■
Wizyty w poradniach specjalistycznych	Wizyty u lekarza specjalisty (neurolog/neuroc hirurg lub neurolog dziecięcy)	Bez napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	44,00 zł	44,00 zł	■
		≤ 2 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	44,00 zł	44,00 zł	■
		> 2 i ≤ 7 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	44,00 zł	44,00 zł	■
		≥ 7 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	44,00 zł	44,00 zł	■
Porada psychiatryczna	Porada psychiatryczna	Bez napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	68,31 zł	65,21 zł	■
		≤ 2 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	68,31 zł	65,21 zł	■
		> 2 i ≤ 7 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	68,31 zł	65,21 zł	■
		≥ 7 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	68,31 zł	65,21 zł	■
Wizyta ambulatoryjna u pediatry	Wizyta ambulatoryjna u pediatry	Bez napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	44,00 zł	44,00 zł	■
		≤ 2 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	44,00 zł	44,00 zł	■
		> 2 i ≤ 7 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	44,00 zł	44,00 zł	■
		≥ 7 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	44,00 zł	44,00 zł	■
Wizyta fizjoterapeutyczna	Wizyta fizjoterapeutyczna	Bez napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	26,35 zł	26,35 zł	■
		≤ 2 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	26,35 zł	26,35 zł	■
		> 2 i ≤ 7 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	26,35 zł	26,35 zł	■
		≥ 7 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	26,35 zł	26,35 zł	■
Wizyta u logopedy	Wizyta u logopedy	Bez napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	46,00 zł	46,00 zł	■
		≤ 2 napadów / tydzień	■	■	■	■	■	■	■	46,00 zł	46,00 zł	■

Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)
 – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Kategoria kosztów	Świadczenie	Częstotliwość napadów padaczkowych	Odsetek pacjentów z daną częstotliwością napadów padaczkowych		Napad uogólniony (ang. Generalized seizures)			Napad ogniskowy z upośledzeniem (ang. Focal with impairment)			Koszt jednostkowy [PLN]		Redukcja zużycia zasobów w przypadku napadu ogniskowego ²
			CBD + SoC ¹	SoC ¹	% ¹	Dzieci ²	Dorośli ²	% ¹	Dzieci ²	Dorośli ²	Dzieci	Dorośli	
Hospitalizacja	Wizyta na oddziale ratunkowym (SOR)	> 2 i ≤ 7 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	46,00 zł	46,00 zł	█	
		≥ 7 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	46,00 zł	46,00 zł	█	
		Bez napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	█	593,66 zł	593,66 zł	█
		≤ 2 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	█	593,66 zł	593,66 zł	█
Hospitalizacja	Hospitalizacja	> 2 i ≤ 7 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	593,66 zł	593,66 zł	█	
		≥ 7 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	593,66 zł	593,66 zł	█	
		Bez napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	█	593,66 zł	593,66 zł	█
		≤ 2 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	█	593,66 zł	593,66 zł	█
Badania obrazowe	Oddział intensywnej opieki medycznej	> 2 i ≤ 7 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	593,66 zł	593,66 zł	█	
		≥ 7 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	593,66 zł	593,66 zł	█	
		Bez napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	█	1 788,11 zł	1 788,11 zł	█
		≤ 2 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	█	1 788,11 zł	1 788,11 zł	█
Badania obrazowe	Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego	> 2 i ≤ 7 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	1 788,11 zł	1 788,11 zł	█	
		≥ 7 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	1 788,11 zł	1 788,11 zł	█	
		Bez napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	█	605,00 zł	605,00 zł	█
		≤ 2 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	█	605,00 zł	605,00 zł	█
Badania obrazowe		> 2 i ≤ 7 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	605,00 zł	605,00 zł	█	
		≥ 7 napadów / tydzień	█	█	█	█	█	█	█	605,00 zł	605,00 zł	█	

¹ W oparciu o badanie GWEP1521 [38].

² Dane dotyczące wykorzystanych zużytych zasobów określono na podstawie opinii 10 ekspertów [24, 25].

Ostatecznie, koszty leczenia pacjentów z TSC naliczono w każdym cyklu przebywania chorych w stanach uzależnionych od rodzaju i częstości napadów.

Tabela 18. Koszty roczne leczenia pacjenta z TSC w podziale na populację dzieci i dorosłych oraz w zależności od zastosowanego leczenia, tj. CBD+SoC i SoC

Stan zdrowia	CBD+SoC		SoC	
	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
Wizyty u lekarza rodzinnego	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty hospitalizacji	5 761,63 zł	7 305,18 zł	9 440,75 zł	12 585,18 zł
Koszty wizyt ambulatoryjnych w poradniach specjalistycznych	1 520,74 zł	1 403,24 zł	1 047,57 zł	900,24 zł

3.9. Charakterystyka populacji chorych

Charakterystykę populacji chorych przyjęto zgodnie z badaniem klinicznym GWPCARE6. Odsetek pacjentów i rozkład masy ciała dla każdej grupy pochodziły z danych z poziomu poszczególnych pacjentów (ang. *patient-level data*).

Tabela 19. Charakterystyka wyjściowa populacji chorych

Stan zdrowia	Grupa wiekowa			
	2 - 6 lat	7 - 11 lat	12 - 17 lat	18 - 65 lat
Średni wiek	■	■	■	■
Odsetek kobiet	■	■	■	■
Udział liczby pacjentów z danej grupy wiekowej w skali łącznej liczby pacjentów	■	■	■	■
Średnia masa ciała	■	■	■	■
Średnia powierzchnia ciała	■	■	■	■

3.10. Prawdopodobieństwa zdarzeń

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie prawdopodobieństw:

- Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex (np. z powodu zdarzeń niepożądanych);
- prawdopodobieństwo przerwania terapii CBD z powodu braku odpowiednio wysokiej odpowiedzi na leczenie.

3.10.1. Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex

Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex przyjęto na poziomie ■, co jest wartością pochodzącą z badania klinicznego GWPCARE6 OLE, w którym przerwanie zostało zdefiniowane

jako liczba pacjentów wyłączona z badania (ang. „Number of withdrawn patients”). Szczegóły obliczeń zawiera Tabela 20.

Tabela 20. Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych / komentarz
Liczba pacjentów wycofanych z badania	██████	GWPCARE6 OLE (dane udostępnione przez Wnioskodawcę)
Łączna liczba pacjentów włączonych do badania klinicznego	██████	GWPCARE6 OLE (dane udostępnione przez Wnioskodawcę)
Maksymalny okres obserwacji w badaniu klinicznym	██████	GWPCARE6 OLE (dane udostępnione przez Wnioskodawcę)
Wskaźnik prawdopodobieństwa	████	Obliczone według wzoru: ██████████
Prawdopodobieństwo roczne przerwania terapii	████	Obliczone według wzoru: ██████████

W kalkulacjach przyjęto, że przerwanie terapii ma miejsce średnio w połowie roku.

3.10.2. Prawdopodobieństwo zakończenia terapii kannabidiolem z powodu braku prognozy odpowiedzi na leczenie

We wnioskowanym programie lekowym jednym z kryteriów zakończenia leczenia jest brak osiągnięcia co najmniej 30% poprawy, tj. redukcji częstości napadów o co najmniej 30% w stosunku do częstości notowanej przed rozpoczęciem terapii kannabidiolem. W badaniach klinicznych kryterium osiągnięcia 30% redukcji nie było kryterium wyłączającym z badania klinicznego, wobec czego roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex opisane w poprzednim rozdziale (rozdział 3.10.1) nie obejmuje kryterium osiągnięcia 30% redukcji. W związku z powyższym zakończenie terapii kannabidiolem z powodu braku prognozy odpowiedzi na leczenie zostało modelowane odrębnie.

Prawdopodobieństwo przerwania terapii kannabidiolem z powodu nieosiągnięcia prognozy odpowiedzi na leczenie obliczono w oparciu o dane z badania GWEP1521 [38] (zobacz Tabela 21).

Tabela 21. Prawdopodobieństwa przerwania terapii kannabidiolem z powodu nieosiągnięcia prognozy odpowiedzi na leczenie (co najmniej 30% redukcja częstości napadów padaczkowych)

	Odsetek pacjentów po 6. miesiącu	Odsetek pacjentów w okresie dłuższym niż 6 miesięcy	Odsetek pacjentów według częstości napadów
Odsetek pacjentów z co najmniej 30% redukcją częstości napadów padaczkowych			
Bez napadów / tydzień	████	████	████
≤ 2 napadów / tydzień	████	████	
> 2 i ≤ 7 napadów / tydzień	████	████	████
≥ 7 napadów / tydzień	████	████	
Odsetek pacjentów kończących terapię z powodu braku osiągnięcia co najmniej 30% redukcji częstości napadów padaczkowych			
Bez napadów / tydzień	████	████	████
≤ 2 napadów / tydzień	████	████	
> 2 i ≤ 7 napadów / tydzień	████	████	████
≥ 7 napadów / tydzień	████	████	

	Odsetek pacjentów po 6. miesiącu	Odsetek pacjentów w okresie dłuższym niż 6 miesięcy	Odsetek pacjentów według częstości napadów
Łączna populacja	w 6. miesiącu:		

⁰ Dane z badania GWEP1521 [38].

¹ Dane z badania GWEP1521 [38]. Rozkład dotyczy odsetka pacjentów bez napadów po 16 tygodniach w badaniu GWPCARE6.

² Obliczone jako różnica: 100% minus odsetek pacjentów z co najmniej 30% redukcją częstości napadów padaczkowych.

³ Obliczone jako:

⁴ Obliczone jako:

⁵ Obliczone jako:

⁶ Przyjęto, że respondenci w wieku 2 lat stanowią iloczynny odsetków pacjentów w okresie dłuższym niż 6 miesięcy.

Prawdopodobieństwo przerwania terapii z powodu nieosiągnięcia co najmniej 30% redukcji częstości napadów oszacowano na poziomie:



3.10.3. Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej Polski

Uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej Polski oraz prawdopodobieństwo zgonu związane z przebiegiem stwardnienia guzowatego (TSC). Odnośnie prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej Polski przyjęto dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [39]. Dane GUS przedstawiają prawdopodobieństwo zgonu w zależności od płci, wobec czego w analizie wpływu na budżet uwzględniono proporcje płcie występujące w badaniu GWEP1521 [38]. Szczegółowe dane przedstawia Tabela 22. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia bez uwzględnienia śmiertelności.

Tabela 22. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Wiek	Prawdopodobieństwa dotyczące płci męskiej			Prawdopodobieństwa dotyczące płci żeńskiej			Łącznie
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwa zgonu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwa zgonu	
0	0,0039	0,5828	0,5828	0,0032	0,4172	0,4172	0,0036

Wiek	Prawdopodobieństwa dotyczące płci męskiej			Prawdopodobieństwa dotyczące płci żeńskiej			Łącznie
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odszetek w danym cyklu	Odszetek skorygowany o prawdopodobieństwa zgonu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odszetek w danym cyklu	Odszetek skorygowany o prawdopodobieństwa zgonu	
1	0,0003	0,5805	0,5826	0,0002	0,4159	0,4174	0,0002
2	0,0002	0,5804	0,5826	0,0001	0,4158	0,4174	0,0002
3	0,0002	0,5802	0,5826	0,0001	0,4158	0,4174	0,0001
4	0,0001	0,5802	0,5826	0,0001	0,4157	0,4174	0,0001
5	0,0001	0,5801	0,5825	0,0001	0,4157	0,4175	0,0001
6	0,0001	0,5800	0,5825	0,0001	0,4157	0,4175	0,0001
7	0,0001	0,5800	0,5825	0,0001	0,4156	0,4175	0,0001
8	0,0001	0,5799	0,5825	0,0001	0,4156	0,4175	0,0001
9	0,0001	0,5799	0,5825	0,0001	0,4156	0,4175	0,0001
10	0,0001	0,5798	0,5825	0,0001	0,4155	0,4175	0,0001
11	0,0001	0,5798	0,5825	0,0001	0,4155	0,4175	0,0001
12	0,0001	0,5797	0,5825	0,0001	0,4155	0,4175	0,0001
13	0,0001	0,5796	0,5825	0,0001	0,4154	0,4175	0,0001
14	0,0002	0,5796	0,5825	0,0001	0,4154	0,4175	0,0002
15	0,0002	0,5795	0,5825	0,0002	0,4153	0,4175	0,0002
16	0,0003	0,5793	0,5825	0,0002	0,4153	0,4175	0,0002
17	0,0004	0,5792	0,5825	0,0002	0,4152	0,4175	0,0003
18	0,0005	0,5789	0,5824	0,0002	0,4151	0,4176	0,0004
19	0,0006	0,5786	0,5823	0,0002	0,4150	0,4177	0,0005
20	0,0007	0,5783	0,5822	0,0003	0,4149	0,4178	0,0005
21	0,0008	0,5779	0,5821	0,0003	0,4148	0,4179	0,0006
22	0,0009	0,5774	0,5820	0,0003	0,4147	0,4180	0,0006
23	0,0009	0,5769	0,5818	0,0003	0,4146	0,4182	0,0007
24	0,0010	0,5763	0,5817	0,0003	0,4145	0,4183	0,0007
25	0,0010	0,5758	0,5815	0,0003	0,4144	0,4185	0,0007
26	0,0011	0,5752	0,5813	0,0003	0,4143	0,4187	0,0008
27	0,0011	0,5746	0,5811	0,0003	0,4141	0,4189	0,0008
28	0,0012	0,5739	0,5809	0,0003	0,4140	0,4191	0,0008
29	0,0013	0,5732	0,5807	0,0003	0,4139	0,4193	0,0009
30	0,0014	0,5725	0,5805	0,0004	0,4138	0,4195	0,0009
31	0,0014	0,5717	0,5802	0,0004	0,4136	0,4198	0,0010
32	0,0016	0,5709	0,5800	0,0004	0,4135	0,4200	0,0011
33	0,0017	0,5700	0,5797	0,0005	0,4133	0,4203	0,0012
34	0,0018	0,5691	0,5794	0,0005	0,4131	0,4206	0,0013
35	0,0019	0,5680	0,5791	0,0006	0,4129	0,4209	0,0014
36	0,0021	0,5669	0,5788	0,0006	0,4126	0,4212	0,0015
37	0,0022	0,5658	0,5784	0,0007	0,4124	0,4216	0,0016
38	0,0024	0,5645	0,5780	0,0008	0,4121	0,4220	0,0017
39	0,0026	0,5632	0,5776	0,0008	0,4118	0,4224	0,0018
40	0,0028	0,5617	0,5772	0,0009	0,4115	0,4228	0,0020
41	0,0030	0,5602	0,5768	0,0010	0,4111	0,4232	0,0021
42	0,0033	0,5585	0,5763	0,0011	0,4107	0,4237	0,0023
43	0,0036	0,5567	0,5757	0,0012	0,4102	0,4243	0,0026
44	0,0039	0,5547	0,5752	0,0013	0,4097	0,4248	0,0028
45	0,0043	0,5525	0,5745	0,0015	0,4092	0,4255	0,0031

Wiek	Prawdopodobieństwa dotyczące płci męskiej			Prawdopodobieństwa dotyczące płci żeńskiej			Łącznie
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwa zgonu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwa zgonu	
46	0,0047	0,5502	0,5738	0,0016	0,4086	0,4262	0,0034
47	0,0052	0,5476	0,5731	0,0018	0,4079	0,4269	0,0038
48	0,0058	0,5447	0,5723	0,0021	0,4072	0,4277	0,0042
49	0,0064	0,5416	0,5713	0,0023	0,4063	0,4287	0,0046
50	0,0070	0,5381	0,5703	0,0026	0,4054	0,4297	0,0051
51	0,0077	0,5344	0,5693	0,0029	0,4043	0,4307	0,0056
52	0,0085	0,5303	0,5681	0,0032	0,4032	0,4319	0,0062
53	0,0093	0,5258	0,5668	0,0035	0,4019	0,4332	0,0068
54	0,0102	0,5209	0,5653	0,0039	0,4005	0,4347	0,0074
55	0,0111	0,5156	0,5638	0,0043	0,3989	0,4362	0,0081
56	0,0122	0,5099	0,5621	0,0047	0,3972	0,4379	0,0089
57	0,0134	0,5037	0,5602	0,0052	0,3954	0,4398	0,0098
58	0,0147	0,4969	0,5582	0,0058	0,3933	0,4418	0,0107
59	0,0161	0,4897	0,5560	0,0064	0,3910	0,4440	0,0118
60	0,0177	0,4818	0,5536	0,0071	0,3885	0,4464	0,0129
61	0,0193	0,4733	0,5509	0,0078	0,3858	0,4491	0,0141
62	0,0211	0,4641	0,5480	0,0086	0,3828	0,4520	0,0154
63	0,0230	0,4544	0,5449	0,0095	0,3795	0,4551	0,0168
64	0,0250	0,4439	0,5415	0,0104	0,3759	0,4585	0,0183
65	0,0271	0,4328	0,5378	0,0114	0,3720	0,4622	0,0199
66	0,0294	0,4211	0,5338	0,0125	0,3677	0,4662	0,0215
67	0,0318	0,4087	0,5295	0,0138	0,3631	0,4705	0,0233
68	0,0342	0,3957	0,5249	0,0151	0,3581	0,4751	0,0251
69	0,0367	0,3822	0,5201	0,0166	0,3527	0,4799	0,0270
70	0,0393	0,3682	0,5149	0,0183	0,3468	0,4851	0,0291
71	0,0420	0,3537	0,5095	0,0201	0,3405	0,4905	0,0313
72	0,0450	0,3389	0,5039	0,0222	0,3336	0,4961	0,0337
73	0,0483	0,3236	0,4980	0,0245	0,3262	0,5020	0,0363
74	0,0520	0,3080	0,4918	0,0269	0,3183	0,5082	0,0393
75	0,0561	0,2920	0,4853	0,0297	0,3097	0,5147	0,0425
76	0,0606	0,2756	0,4784	0,0328	0,3005	0,5216	0,0461
77	0,0657	0,2589	0,4711	0,0362	0,2906	0,5289	0,0501
78	0,0714	0,2419	0,4634	0,0401	0,2801	0,5366	0,0546
79	0,0777	0,2246	0,4551	0,0446	0,2689	0,5449	0,0597
80	0,0848	0,2071	0,4464	0,0499	0,2569	0,5536	0,0655
81	0,0927	0,1896	0,4372	0,0560	0,2441	0,5628	0,0720
82	0,1014	0,1720	0,4274	0,0632	0,2304	0,5726	0,0795
83	0,1111	0,1546	0,4173	0,0715	0,2159	0,5827	0,0880
84	0,1215	0,1374	0,4067	0,0809	0,2004	0,5933	0,0974
85	0,1328	0,1207	0,3958	0,0914	0,1842	0,6042	0,1078
86	0,1448	0,1047	0,3848	0,1030	0,1674	0,6152	0,1191
87	0,1573	0,0895	0,3733	0,1154	0,1501	0,6265	0,1311
88	0,1702	0,0754	0,3623	0,1286	0,1328	0,6377	0,1437
89	0,1836	0,0626	0,3510	0,1426	0,1157	0,6490	0,1570
90	0,1972	0,0511	0,3400	0,1573	0,0992	0,6600	0,1709

Wiek	Prawdopodobieństwa dotyczące płci męskiej			Prawdopodobieństwa dotyczące płci żeńskiej			Łącznie
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwa zgonu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Odsetek w danym cyklu	Odsetek skorygowany o prawdopodobieństwa zgonu	
91	0,2112	0,0410	0,3292	0,1727	0,0836	0,6708	0,1854
92	0,2256	0,0324	0,3187	0,1889	0,0692	0,6813	0,2006
93	0,2403	0,0251	0,3088	0,2058	0,0561	0,6912	0,2164
94	0,2552	0,0190	0,2994	0,2233	0,0446	0,7006	0,2329
95	0,2705	0,0142	0,2906	0,2413	0,0346	0,7094	0,2498
96	0,2858	0,0103	0,2826	0,2597	0,0263	0,7174	0,2671
97	0,3012	0,0074	0,2754	0,2783	0,0194	0,7246	0,2846
98	0,3166	0,0052	0,2690	0,2970	0,0140	0,7310	0,3022
99	0,3319	0,0035	0,2635	0,3155	0,0099	0,7365	0,3199
100	0,3470	0,0024	0,2588	0,3339	0,0068	0,7412	0,3373

3.10.4. Prawdopodobieństwo zgonu związane z przebiegiem TSC

Pacjenci z TSC mają większe ryzyko zgonu w porównaniu z populacją ogólną [6], wobec czego w analizie wpływu na budżet uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej Polski oraz prawdopodobieństwo zgonu związane z TSC. Szczegółowych danych na temat śmiertelności wśród pacjentów z TSC dostarczył przegląd systematyczny *Zollner 2020* [40], w ramach którego zidentyfikowano 7 prac bazujących na rejestrach krajowych lub klinicznych. Każde z tych badań dostarczało wiarygodnych danych na temat śmiertelności związanej z TSC (Tabela 23).

Tabela 23. Zestawienie danych z badań włączonych do przeglądu *Zollner 2020*

Publikacja (autor i rok)	Liczba zgonów (n)	Liczba chorych na TSC (N)	Śmiertelność (%)	Okres obserwacji	Źródło danych
Welin et al. (2017)	30	386	7,8	8,8	Narodowa baza danych w Szwecji
Amin et al. (2017)	16	284	5,6	8,0	Klinika Bath
Eijkemans et al. (2015)	29	351	8,3	15,8	Baza danych w Danii
Kingswood et al. (2016)	16	334	4,8	17,4	Dane brytyjskie (w oparciu o praktykę kliniczną w ośrodkach szpitalnych; <i>Clinical Practice Research Datalink</i>)
Kristof et al. (2015)	131	1 004	13,0	14,99 ¹	Baza danych w prowincji Quebec
Zak et al. (2019)	23	662	3,5	2,1 ¹	Centrum medyczne Cincinnati Children's Hospital Medical Centre
Shepherd et al. (1991)	49	355	13,8	11,08 ¹	Klinika US Mayo
Dane łączne					
Dane łączne	294	3 376	-	11,08	Obliczenia własne

Tabela przedstawia dane przedstawione w przeglądzie *Zollner 2020* [40] oraz wartości wyznaczone przez autorów modelu.

¹ W publikacji nie podano informacji o okresie obserwacji, więc czas obserwacji został oszacowany przez autorów modelu na podstawie liczby zgonów i zgonów na osobo-lata obserwacji.

Autorzy modelu wykorzystali średni wiek i łączny oceniany okres do oszacowania skumulowanego ryzyka zgonu w próbie populacji w każdym badaniu w ciągu odpowiednich lat w oparciu o tablice trwania życia (wykorzystano dane angielskie). Zastosowanie tego podstawowego wskaźnika śmiertelności do populacji próby w każdym badaniu dało szacunkową śmiertelność 21 zgonów, które można przypisać śmiertelności na poziomie populacji ogólnej. Pacjenci ci zostali odjęci od całkowitej liczby zgonów związanych z TSC (n = 294 – 21 = 273). Śmiertelność

z powodu TSC oszacowano łącząc zabrane wyniki oraz uwzględniając śmiertelność na poziomie populacji ogólnej (273 zgonów wśród 3 376 pacjentów tj. 8,1% w ciągu 11,08 lat). Roczne prawdopodobieństwo zgonu związanego z przebiegiem TSC oszacowano na 0,758%.

Wartość 0,758% została obliczona według wzoru $= 1 - \text{EXP}(-\text{współczynnik} * 1)$, gdzie współczynnik $= -\text{LN}(1 - (273 \text{ chorych} / 3\,376 \text{ chorych})) / 11,08 \text{ lat}$.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia bez uwzględnienia śmiertelności.

3.11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

3.11.1. Zestawienie wyników obliczeń dotyczących liczebności populacji docelowej

Tabela 24 przedstawia wynikowe oszacowania dotyczące liczebności docelowej populacji leczonej produktem leczniczym Epidyolex.

Tabela 24. Wyniki dotyczące oszacowania liczebności populacji leczonej produktem leczniczym Epidyolex

	Liczba pacjentów w kolejnych latach horyzontu czasowego				
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba ludności Polski w wieku 2+	37 307 036	37 260 148	37 213 318	37 166 548	37 119 836
Chorobowość na TSC: █████	███	███	███	███	███
Odsetek chorych z zdiagnozowanych: █████	███	███	███	███	███
Odsetek chorych na TSC, u których występują napady padaczkowe: █████	███	███	███	███	███
Odsetek chorych z padaczką lekooporną: █████	███	███	███	███	███
Populacja docelowa wynikająca z chorobowości ^a	███	███	███	███	███
Liczba urodzeń w Polsce		█████	█████	█████	█████
Zapadalność na TSC: █████		█	█	█	█
Odsetek chorych z zdiagnozowanych: █████		█	█	█	█
Odsetek chorych na TSC, u których występują napady padaczkowe: █████		█	█	█	█
Odsetek chorych z padaczką lekooporną: █████		█	█	█	█
Liczba nowych przypadków w populacji docelowej ^b		█	█	█	█
Liczba pacjentów, którzy zmarli (w danym roku) ^c	█	█	█	█	█
Łączna liczebność populacji docelowej (z uwzględnieniem chorobowości, zapadalności i śmiertelności) ^d	███	███	███	███	███
Liczba pacjentów przerywających terapię (w danym roku; z wyłączeniem pacjentów kończących terapię z powodu braku skuteczności)	█	█	█	█	█
Liczba pacjentów kończących terapię z powodu braku skuteczności (w danym roku)	█	█	█	█	█
Łączna skumulowana (z danego roku i lat poprzedzających) liczba pacjentów przerywających albo kończących terapię	███	███	███	███	███
Liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii produktem leczniczym Epidyolex ^{e,f}	███	███	███	███	███
Udział produktu leczniczego Epidyolex w liczbie pacjentów kwalifikujących się do terapii kannabidiolem	███	███	███	███	███
Liczba pacjentów leczonych kannabidiolem	███	███	███	███	███

^a Populacja docelowa obliczona została w oparciu o chorobowość, tj. bez uwzględnienia zapadalności i śmiertelności.

^b Liczba nowych przypadków została obliczona w oparciu o liczbę urodzeń z roku o dwa lata wcześniejszego.

^c Liczba pacjentów, którzy zmarli została obliczona dla danego roku; w kalkulacjach liczebności populacji docelowej liczbę pacjentów, którzy zmarli uwzględnia się w obliczeniach liczebności populacji docelowej dla następnego roku.

^d Populacja docelowa obliczona została w oparciu o chorobowość i zapadalność dla danego roku oraz śmiertelność z poprzedniego roku.

^e Łączna liczebność populacji docelowej pomniejszona o łączną liczbę pacjentów przerywających albo kończących terapię w poprzednim roku.

[†] Przyjęto, że w pierwszym roku wszyscy pacjenci potencjalnie mogą kwalifikować się do leczenia terapii produktem leczniczym Epidyolex.

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w kolejnych latach na poziomie [redacted] pacjentów.

Prognoza liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex wskazuje, że w kolejnych latach leczonych będzie [redacted] pacjentów.

3.11.2. Analiza podstawowa

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniach scenariusza istniejącego i nowego oraz przedstawienie wyników inkrementalnych, tj. różnicy pomiędzy kosztami scenariusza nowego oraz istniejącego.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiają Tabela 25 oraz Wykres 1.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet

Kategoria wyniku		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Wyniki ogólne analizy wpływu na budżet						
Scenariusz nowy		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz istniejący		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wynik inkrementalny		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie koszty leków						
Scenariusz nowy	Kannabidiol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Epidyolex	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz istniejący	Standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wynik inkrementalny		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające jedynie świadczenia opieki medycznej						
Scenariusz nowy	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Hospitalizacje	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wizyty ambulatoryjne i monitorowanie w ramach programu lekowego	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz istniejący	Hospitalizacje	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wizyty ambulatoryjne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kwalifikacji do programu lekowego		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 26. Założenia wariantów analizy wrażliwości

Parametr, którego dotyczy wariant analizy wrażliwości	Wartość/założenie		Źródło/ uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Wpływ stosowania CBD na zużycie innych leków przeciwpadaczkowych (wariant 1.)	Brak wpływu	Zużycie innych leków przeciwpadaczkowych: -10% w stosunku do wartości wyjściowej	Uwzględnienie potencjalnego wpływu CBD na zużycie innych leków przeciwpadaczkowych.
Chorobowość (wariant 2. i 3.)	█████ ludności	-10% wartości wyjściowej +10% wartości wyjściowej	Oszacowanie wpływu na budżet przy ewentualnej zmianie wartości parametru (założenia własne).
Zapadalność (wariant 4. i 5.)	█████ wśród urodzeń	-10% wartości wyjściowej +10% wartości wyjściowej	Oszacowanie wpływu na budżet przy ewentualnej zmianie wartości parametru (założenia własne).
Udziały CBD w liczbie pacjentów z TSC (wariant 6. i 7.)	W oparciu o konsultacje eksperckie	-10% wartości wyjściowej +10% wartości wyjściowej	Oszacowanie wpływu na budżet przy ewentualnej zmianie wartości parametru (założenia własne).
Śmiertelność (wariant 8.)	W oparciu o śmiertelność z populacji ogólnej oraz śmiertelność związaną z TSC	Brak uwzględnienia śmiertelności.	Oszacowanie wpływu na budżet przy ewentualnej zmianie wartości parametru (założenia własne).
Obliczenia oparte jedynie na chorobowości, tj. zapadalność i śmiertelność nie uwzględnione (wariant 9.)	Zgodnie z analizą podstawową	Brak uwzględnienia zapadalności i śmiertelności.	Oszacowanie wpływu na budżet przy uwzględnieniu jedynie chorobowości.
Koszt jednostkowy produktu leczniczego Epidyolex (warianty dodatkowe: 10. i 11.)	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji	-10% wartości wyjściowej +10% wartości wyjściowej	Oszacowanie wpływu na budżet przy ewentualnej zmianie wartości parametru (założenia własne).

Tabela 27 przedstawia wyniki analizy wrażliwości, w tym – wariantów skrajnych.

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych

Kategoria wyniku		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Analiza podstawowa	Scenariusz nowy	█████	█████	█████	█████	█████
	W tym koszt CBD	█████	█████	█████	█████	█████
	Scenariusz istniejący	█████	█████	█████	█████	█████
	Wynik inkrementalny	█████	█████	█████	█████	█████
Analiza wrażliwości						
Wariant 1. Zużycie innych leków przeciwpadaczkowych : -10%	Scenariusz nowy	█████	█████	█████	█████	█████
	W tym koszt CBD	█████	█████	█████	█████	█████
	Scenariusz istniejący	█████	█████	█████	█████	█████
	Wynik inkrementalny	█████	█████	█████	█████	█████
Wariant 2. Chorobowość -10% (wariant minimalny analizy wrażliwości)	Scenariusz nowy	█████	█████	█████	█████	█████
	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	█████	█████	█████	█████	█████

Kategoria wyniku		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
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 z TSC: -10%	Scenariusz nowy					
	W tym koszt CBD					
	Scenariusz istniejący					
	Wynik inkrementalny					
Wariant 7. Udziały CBD w liczbie pacjentów z TSC: +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 cenowe 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 Epidyolex wiązałoby się w kolejnych latach horyzontu ze wzrostem rocznych wydatków na poziomie: [REDACTED]

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

3.11.4. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego

Nie odnaleziono analiz przedstawiających aktualne roczne wydatki płatnika publicznego na leczenia chorych na TSC, u których występują napady padaczkowe. Wydatki takie można oszacować uwzględniając oszacowania przedstawione w niniejszej analizie. Koszt związany ze scenariuszem istniejącym w 1. roku oszacowano na poziomie 17 mln zł, co można przyjąć jako kwotę odpowiadającą aktualnym rocznym wydatkom płatnika.

3.12. Ograniczenia i dyskusja

Wyniki

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w kolejnych latach na poziomie [REDACTED] pacjentów.

Prognoza liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex wskazuje, że w kolejnych latach leczonych będzie: [REDACTED] pacjentów. Spośród leczonych kannabidiolem terapię przerwie rocznie (np. z powodu zdarzeń niepożądanych), odpowiednio: [REDACTED] pacjentów. Natomiast terapię zakończy z powodu braku osiągnięcia zakładanego progu skuteczności, odpowiednio: [REDACTED] pacjentów.

Koszty inkrementalne wzrosną z poziomu [REDACTED]. Wzrost wydatków wyniknie ze wzrostu wydatków na refundację leków, odpowiednio z [REDACTED].

Jednocześnie należy zauważyć, że w kolejnych latach redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej, ulegając zmniejszeniu o: [REDACTED] w każdym z ostatnich dwóch lat. Koszty hospitalizacji zmniejszą się maksymalnie o 1,9 mln rocznie.

Zestawienie wyników końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Rok 5.
Populacja [liczba pacjentów]					
Prognozowana liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty					
Koszty realizacji scenariusza nowego (refundacja produktu leczniczego Epidyolex)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty realizacji scenariusza istniejącego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ograniczenia

W analizie uwzględniono zużycie zasobów dotyczących wizyt w poradniach specjalistycznych oraz hospitalizacji. Koszty te opisano jako koszty podania leków i koszty monitorowania przebiegu leczenia, czyli były to koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty hospitalizacji oraz koszty badań obrazowych związane z przebiegiem choroby (w tym

m.in. leczeniem napadów padaczkowych). Koszty jednostkowe dla uwzględnionych zasobów wyznaczono w oparciu o polskie dane kosztowe, natomiast zużycie zasobów przyjęto na poziomie zużycia wyznaczonego dla warunków angielskich (dwuetapowe badanie panelowe Delphi z udziałem 10 ekspertów klinicznych). Dane brytyjskie mogą nie odpowiadać do końca warunkom polskim. Przeprowadzone obliczenia wskazały, że redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej (redukcja maksymalnie o 1,6 mln zł rocznie), w czym oszczędności przypadną na koszty hospitalizacji (redukcja maksymalnie o 1,9 mln rocznie).

Oprócz opisanych powyżej danych dotyczących zużycia zasobów związanych z przebiegiem DS i LGS w analizie uwzględniono również świadczenia związane z leczeniem w ramach wnioskowanego programu lekowego. Powyższe skutkuje potencjalnym nieznacznym zawyżeniem kosztów świadczeń w przypadku leczenia kannabidiolem, gdyż mogą być podwójnie naliczone świadczenia związane z monitorowaniem przebiegu terapii.

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 [18, 19, 20, 21, 22, 23]. Wobec powyższego możliwe jest, że część populacji docelowej aktualnie stosuje już produkt leczniczy Epidyolex. W niniejszej analizie wpływu na budżet nie ujęto możliwości stosowania produktu leczniczego Epidyolex w ramach aktualnej praktyki klinicznej, co wynikało z braku danych. W analizie przyjęto zatem, że aktualnie w populacji docelowej stosowane jest standardowe postępowanie terapeutyczne bez uwzględnienia kannabidiolu. Jest to założenie konserwatywne, tj. zawyżające koszty inkrementalne.

Mocne strony

Model służący obliczeniom na potrzeby analizy wpływu na budżet został zaprojektowany tak, aby zapewnić łatwość adaptacji do różnych krajów i różnych płatników za świadczenia zdrowotne. Interfejs dostosowano tak aby był intuicyjny i zapewniał użytkownikowi szereg opcji wprowadzania danych wejściowych modelu w celu dostosowania do lokalnych warunków rynkowych, w tym liczebności populacji ogólnej, opcji walutowych, prostego instrumentu podziału ryzyka (obniżka ceny), alternatywnych wartości chorobowości, zapadalności i śmiertelności oraz wprowadzenia kosztów jednostkowych. Model oryginalnie posłużył obliczeniom na potrzeby submisji w Wielkiej Brytanii.

Dostępne są nieliczne opublikowane i aktualne dane dotyczące chorobowości, zapadalności oraz śmiertelności. Jako punkt wyjścia do oszacowań epidemiologicznych wykorzystano dane pochodzące z przeglądu literatury. W związku z wykorzystaniem danych zagranicznych, zdecydowano, że oszacowania oparte na zagranicznych danych epidemiologicznych wymagają skonsultowania z polskimi ekspertami klinicznymi. Przeprowadzone zostało zatem badanie ankietowe zapewniające walidację wykorzystanych danych epidemiologicznych oraz oszacowań liczebności populacji docelowej. Badanie ankietowe zostało przeprowadzone z dwójgim polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na TSC, u których występują napady padaczkowe. W świetle dostępnych danych podejście bazujące na badaniu ankietowym stanowi optymalne rozwiązanie i prowadzi do uwzględnienia najwiarygodniejszych danych wejściowych.

W modelu uwzględniono przerwanie terapii z powodu nieosiągnięcia zakładanej skuteczności (na poziomie redukcji częstości napadów o 30%). Powyższe pozwala na przeprowadzenie obliczeń z uwzględnieniem potencjalnie oczekiwanych przez płatnika publicznego warunków, w których terapia kannabidiolem mogłaby być kontynuowana jedynie u pacjentów, u których skuteczność osiągnięto na zakładanym progu 30%.

Kluczowe niepewności

W ramach badania ankietowego poproszono również ekspertów o przeprowadzenie prognozy przyszłych udziałów produktu leczniczego Epidyolex, po wprowadzeniu refundacji kannabidiolu w ramach programu lekowego. Udziały wyznaczono jako odsetek pacjentów stosujących terapię kannabidiolem spośród całej populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Eksperti biorący udział w badaniu ankietowym aktywnie zajmują się terapią chorych na zespół stwardnienia guzowatego, u których

występują napady padaczkowe [REDACTED]. Wobec powyższego udziały zostały wyznaczone w oparciu o doświadczenie i wiedzę w zakresie [REDACTED] oraz środowiska lekarskiego i środowiska pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED] Ostatecznie w analizie przyjęto przyszłe udziały kannabidiolu na poziomie średniej z opinii eksperckich.

Dyskusja

Polscy eksperci kliniczni wskazali, że środowisko pacjentów oczekuje na dostęp do terapii kannabidiolem. Terapia kannabidiolem jest postrzegana przez pacjentów i ich rodziny nie tylko jako skuteczna i bezpieczna w leczeniu napadów padaczkowych, lecz również jako terapia pozwalająca pozytywnie wpłynąć na inne aspekty funkcjonowania chorego. [REDACTED]

[REDACTED] [53].

W świetle powyższych aspektów wprowadzenie programu lekowego leczenia kannabidiolem powinno spełnić niezaspokojone potrzeby chorych na zespół stwardnienia guzowatego, u których występują napady padaczkowe.

Produkt leczniczy Epidyolex zawiera oczyszczony kannabidiol, który jest substancją pochodzącą z konopii indyjskich. Jednak należy wyraźnie podkreślić, że produkt leczniczy Epidyolex nie powinien być porównywany z innymi produktami opracowanymi na bazie konopii indyjskich. Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *U.S. Food and Drug Administration*) wskazał, 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®). Agencja FDA zaznaczyła, że osoby z padaczką muszą zachować ostrożność, ponieważ istnieje wiele innych produktów z konopi indyjskich, jednak 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 psychoaktywnym), pestycydy i inne niebezpieczne zanieczyszczenia, których stężenia są nieznanne [61]. Natomiast stanowisko wydane przez *British Paediatric Neurology Association* (Brytyjskie Towarzystwo Pediatrów – Neurologów) wskazało, że oczyszczony produkt na bazie konopi (produkt leczniczy Epidiolex®) powinien być domyślnym wyborem przy rozważaniu stosowania produktów na bazie konopi do użytku medycznego w padaczce odpornej na leczenie u dzieci [62].

Stosowanie leków oraz wyrobów medycznych wytwarzanych z roślin, z których wytwarzane są również narkotyki może powodować społeczny niepokój, gdyż leki mogą być postrzegane jako bezpośrednio związane z narkotykami. Produkt leczniczy Epidyolex zawiera oczyszczony kannabidiol i jest wolny od tetrahydrokannabinolu (THC), będącego środkiem psychoaktywnym. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego zarejestrowanego w procedurze centralnej (Europejska Agencja Leków) powinno zapewnić społeczeństwo, że produkt leczniczy Epidyolex nie może być postrzegany jako związany z narkotykiem (konopie). Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex powinno tym samym unormować możliwości stosowania pochodnych konopii, do możliwości stosowania produktu leczniczego Epidyolex.

Aktualnie w Polsce, jak również i w skali świata, nie istnieje jeden ani nawet kilka ściśle wyodrębnionych schematów terapeutycznych. W leczeniu padaczki związanej z przebiegiem TSC można stosować wiele leków przeciwpadaczkowych i wybór danego leku lub danego skojarzenia leków zależy od wielu czynników, obejmując profil bezpieczeństwa, skuteczność oraz drogę podania, gdyż część pacjentów nie akceptuje przyjmowania tabletek. W związku z powyższym jako technologię alternatywną wobec kannabidiolu przyjęto standardowe postępowanie terapeutyczne, na które składa się wiele leków. Należy zauważyć, że produkt leczniczy Epidyolex jest dostępny w postaci roztworu doustnego co może ułatwiać podawanie pacjentowi, w sytuacji, gdy nie jest możliwe przyjmowanie tabletek.

Istotną kwestią wartą przedyskutowania jest zagadnienie leczenia wspomagającego w terapii napadów padaczkowych. Ogólnie, leczenie wspomagające polega na jednoczesnym stosowaniu co najmniej dwóch leków. Dołączenie kannabidiolu do stosowanych innych leków, skutkować będzie redukcją dawki innych leków lub nawet zakończeniem stosowania niektórych z tych leków [53]. Wynika to z faktu, że leki stosowane jednocześnie wpływają nawzajem na stężenia, co może prowadzić do pogorszenia profilu bezpieczeństwa. Jest bardzo prawdopodobne, że terapia wspomagająca kannabidiolem spowoduje zmniejszenie zużycia pozostałych leków, stosowanych w skojarzeniu z kannabidiolem. Dane z amerykańskiego programu leczenia LGS i DS wykazały, że w przypadku 52% pacjentów przyjmujących walproinian nastąpiła redukcja dawki podczas przyjmowania kannabidiolu [29]. W niniejszej analizie wpływu na budżet przyjęto wyjściowo brak redukcji dawek leków, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia w wariancie, w którym założono 10% zmniejszenie kosztów innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu z kannabidiolem.

Wnioskowany program leczenia kannabidiolem byłby pierwszym w Polsce programem lekowym dedykowanym pacjentom z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego. Refundacja kannabidiolu w ramach programu lekowego pozwoliłaby ściśle monitorować liczbę włączonych pacjentów a także monitorować skuteczność i bezpieczeństwo. Wprowadzenie zasady, według której brak osiągnięcia co najmniej 30% redukcji częstości napadów padaczkowych skutkować będzie wyłączeniem z programu lekowego, zapewni finansowanie ze środków publicznych terapii u pacjentów, u których osiągnięto odpowiedni próg skuteczności. Zasada wykluczenia z powodu braku osiągnięcia progu skuteczności stanowi zatem kompromis pomiędzy zapotrzebowaniem (z perspektywy lekarzy oraz środowiska pacjentów) na rozpoczęcie terapii u jak największej liczby pacjentów, a zapewnieniem przez płatnika publicznego ograniczenia wydatków poprzez ograniczenia finansowania do terapii pacjentów osiągających największą korzyść terapeutyczną.

4. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

W wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej w analizowanej populacji nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia zdefiniowane w projekcie opisu programu lekowego.

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej (wymień które)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
Czy niekwestionowany jest równy dostęp technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologia lekowa będzie dostępna w ramach programu lekowego, co spowoduje, że będzie skierowana do zawężonej populacji chorych, u których stosowanie kannabidiolu przyniesie największe korzyści.
Czy spodziewana jest korzyść mała, ale powszechna?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Odpowiedź jak do punktu powyżej.
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Aktualnie nie ma skutecznego leczenia w wymienionych wskazaniach, będzie to jedyne możliwe leczenie tego typu.
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:			
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Kannabidiol jest organicznym związkiem chemicznym z grupy kannabinoidów, występującym w konopiach. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego zarejestrowanego w procedurze centralnej (Europejska Agencja Leków) powinno zapewnić społeczeństwo, że produkt leczniczy Epidyolex nie może być postrzegany jako związany z narkotykiem (konopie). Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Epidyolex powinno tym samym unormować możliwości stosowania pochodnych konopii, do możliwości stosowania jedynie produktu leczniczego Epidyolex.
grozić niezakaceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować lub zmieniać stygmatyzację	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
wywoływać lęk	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować dylematy moralne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	W przyszłości wymagane jest wprowadzenie zmian w wykazie leków refundowanych, wykazie programów lekowych oraz wykazie świadczeń towarzyszących programom lekowym.
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Finansowanie kannabidiolu jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w wykazie leków refundowanych (wykaz leków refundowanych, wykaz programów lekowych oraz wykaz świadczeń towarzyszących programom lekowym).
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-

5. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji terapii kannabidiolem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla 5-letniego horyzontu czasowego.

Zestawienie wyników końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Rok 5.
Populacja [liczba pacjentów]					
Prognozowana liczebność populacji docelowej	1 238	1 244	1 249	1 254	1 258
Liczba pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex	■	■	■	■	■
Koszty					
Koszty realizacji scenariusza nowego (refundacja produktu leczniczego Epidyolex)	■	■	■	■	■
Koszty realizacji scenariusza istniejącego	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny	■	■	■	■	■

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w kolejnych 5 latach na poziomie 1 238, 1 244, 1 249, 1 254 oraz 1 258 pacjentów.

Prognoza liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Epidyolex wskazuje, że w kolejnych latach leczonych będzie: ■ pacjentów. Spośród leczonych kannabidiolem terapię przerwie rocznie (np. z powodu zdarzeń niepożądanych), odpowiednio: ■ pacjentów. Natomiast terapię zakończy z powodu braku osiągnięcia zakładanego progu skuteczności, odpowiednio: ■ pacjentów.

Koszty inkrementalne wzrosną z poziomu ■ w 1. roku do ■ w 5. roku. Wzrost wydatków wynika ze wzrostu wydatków na refundację leków, odpowiednio z poziomu ■ w 1. roku do poziomu ■ w 5. roku.

Jednocześnie należy zauważyć, że w kolejnych latach redukcji ulegną koszty świadczeń opieki medycznej, ulegając zmniejszeniu o: ■ w każdym z ostatnich dwóch lat. Koszty hospitalizacji zmniejszą się maksymalnie o 1,9 mln rocznie.

Wnioski końcowe

Zespół stwardnienia guzowatego jest chorobą rzadką, charakteryzującą się między innymi napadami padaczki przy których stosowanie leczenia nie przynosi efektów (padaczka lekooporna). [9]

We wrześniu 2019 Epidyolex jako pierwszy lek zawierający kannabidiol został dopuszczony przez EMA do obrotu na terenie Unii Europejskiej. W październiku 2021 r. [11] Minister Zdrowia, na podstawie opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta, umieścił go na liście technologii o wysokiej wartości klinicznej w następujących wskazaniach:

- napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta u osób w wieku 2 lat lub starszych w skojarzeniu z klobazamem;
- napady padaczkowe związane z zespołem Dravet u osób w wieku 2 lat lub starszych w skojarzeniu z klobazamem. [7]

Epidyolex został wyróżniony z 374 niefinansowanych technologii lekowych włączonych do oceny. W procesie włączenia na listę technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej przeprowadzona została dokładna analiza skuteczności i bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem tej substancji leczniczej. Oprócz oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii, dokonano również oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej i wielkości populacji docelowej, a dopełnieniem procesu oceny technologii lekowych była weryfikacja rekomendacji wydanych przez inne Agencji HTA w Europie i na świecie. Omawiana technologia lekowa po opracowaniu materiałów analitycznych została wyłoniona przez ekspertów Rady Przejrzystości. [10]

Biorąc pod uwagę elementy oceny technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej określone w ustawie i złożoność całego procesu można wnioskować, że udostępnienie pacjentom leku Epidyolex finansowanego ze środków publicznych jest zasadne.

Ponadto, Prezes AOTMiT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [8]. Prezes Agencji podkreślił, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają użyteczność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut, zespołu Dravet oraz w przebiegu stwardnienia guzowatego, a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny w ww. wskazaniach.

Wprowadzenie refundacji produktu Epidyolex przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności leczenia dla pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego. Będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę i może przynieść istotną poprawę wskaźników zdrowotnych Polaków z omawianej choroby rzadkiej.

6. ZAŁĄCZNIKI

6.1. Dane statystyczne oraz prognozy dotyczące liczby ludności Polski

Tabela 28. Dane statystyczne oraz prognozy dotyczące liczby ludności Polski w latach 2021-2027

Rok	2021 r.	2022 r.	2023 r.	2024 r.	2025 r.	2026 r.	2027 r.	Średnia zmiana względna 2021-2027
Liczba osób w wieku 2 lat lub starszych (grupa wiekowa „2+”)								
Liczba osób; dane historyczne GUS [27]	37 400 989	-	-	-	-	-	-	-
Liczba osób; prognoza GUS [16]	37 170 354	37 141 036	37 105 351	37 062 800	37 013 025	36 955 778	36 890 923	-
Zmiana liczby osób względem roku poprzedniego wg prognozy GUS ¹	Nie dotyczy	-0,08%	-0,10%	-0,11%	-0,13%	-0,15%	-0,18%	-0,126%
Prognoza ujęta w analizie wpływu na budżet ²	Nie dotyczy	Nie dotyczy	37 307 036	37 260 148	37 213 318	37 166 548	37 119 836	-
Liczba urodzeń (grupa wiekowa „0”)								
Liczba urodzeń; dane historyczne GUS [27]	325 067	-	-	-	-	-	-	-
Liczba urodzeń; prognoza GUS [16]	354 709	347 964	340 930	333 842	326 916	320 300	314 115	-
Zmiana liczby osób względem roku poprzedniego wg prognozy GUS ¹	Nie dotyczy	-1,90%	-2,02%	-2,08%	-2,07%	-2,02%	-1,93%	-2,01%
Prognoza ujęta w analizie wpływu na budżet ²	325 067	318 549	312 161	305 901	299 767	Nie dotyczy	Nie dotyczy	-

¹ Obliczone jako: wartość liczba z danego roku podzielona przez liczbę z poprzedniego roku minus wartość 100%.

² Dla 2023 r.: wartość z 2021 roku ze statystyk GUS [27] przemnożona przez wartość równą (1 + średnia zmiana)¹*2. Dla 2024 roku i lat następnich: wartość z roku poprzedniego przemnożona przez wartość równą (1+ średnia zmiana).

³ Dla 2021 r. uwzględniono dane ze statystyk GUS [27]. Dla lat następnich prognozowaną liczbę urodzeń obliczono jako: wartość z roku poprzedniego przemnożona przez wartość równą (1 + średnia zmiana).

6.2. Dane dotyczące śmiertelności związanej z TSC

Tabela 29. Dane dotyczące śmiertelności związanej z TSC

Łączna liczba obserwowanych chorych	Liczba zgonów związanych z TSC (w tym również związanych z napadami padaczkowymi)	Średni okres obserwacji	Współczynnik śmiertelności	Roczne prawdopodobieństwo śmiertelności
3 376 pacjentów ¹	273 zgonów ¹	11,08 lat ¹	0,007610306	0,758%

¹ Na podstawie publikacji Zöllner 2020 [40].

² Obliczone według wzoru = - LN(1 - (liczba zgonów / łączna liczba chorych)) / (średni okres obserwacji).

³ Obliczone według wzoru = 1- EXP(- (współczynnik śmiertelności) * (1 rok)).

6.3. Wyniki konsultacji eksperckich

Tabela 30 przedstawia wyniki konsultacji eksperckich w zakresie danych epidemiologicznych dotyczących stwardnienia guzowatego (TSC). W ramach konsultacji eksperci zapoznali się z oszacowaniami przeprowadzonymi przez autorów niniejszej analizy wpływu na budżet, a następnie w trakcie rozmowy (w formie telekonferencji) skomentowali te oszacowania, zgłaszając ewentualne poprawki do wartości wyjściowych.

W niniejszej analizie wpływu na budżet do oszacowań przyjęto wartości będące średnią arytmetyczną z odpowiedzi ekspertów.

Tabela 30. Dane epidemiologiczne dotyczące TSC: wyniki konsultacji eksperckich

Populacja	Wyjściowe wartości epidemiologiczne			Wartość przyjęta w analizie ¹
Rzeczonyżenie TSC w populacji ogólnej				
Odsetek chorych z TSC, u których występują napady padaczkowe				
Odsetek chorych, u których stwierdza się padaczkę lekooporną				
Zapadalność na TSC (ang. <i>incidence</i>)				
Zwiększenie śmiertelności związane z TSC (roczne prawdopodobieństwo zgonu)				

¹ Średnia arytmetyczna z konsultacji eksperckich.

Tabela 31 przedstawia wyniki konsultacji eksperckich w zakresie prognozowanych udziałów leku Epidyolex w liczbie leczonych pacjentów po wprowadzeniu refundacji kannabidiolu w ramach wnioskowanego programu lekowego. W niniejszej analizie wpływu na budżet do oszacowań przyjęto wartości będące średnią arytmetyczną z odpowiedzi eksperckich.

Tabela 31. Prognoza udziałów kannabidiolu w liczbie leczonych osób, u których występuje padaczka lekooporna (TSC): wyniki konsultacji eksperckich

Rok horyzontu czasowego	[udział kannabidiolu]	[udział kannabidiolu]	Wartość przyjęta w analizie ¹ [udział kannabidiolu]
1. rok			
2. rok			
3. rok			
4. rok			
5. rok			
Komentarz			

¹ Średnia arytmetyczna z konsultacji eksperckich.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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.
4. 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>, dostęp dnia 07.11.2022 r.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Epidyolex (kannabidiol). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pl.pdf, dostęp dnia 17.10.2022 r.
6. A systematic review of treatment efficacy, safety, quality of life, cost and resource use and economic models of seizures associated with Tuberos Sclerosis Complex (TSC).; Updated December 2021; Crystallise; Unpublished
7. Lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-lekowych-o-wysokiej-wartosci-klinicznej>, dostęp dnia 17.10.2022 r.
8. 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, dostęp dnia 17.10.2022 r.
9. Orpha.net choroby rzadkie <http://www.orpha.net/national/PL-PL/index/co-to-jest-choroba-rzadka/>, dostęp dnia 17.10.2022 r.
10. AOTMiT Wykaz technologii o wysokiej wartości klinicznej <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/wykaz-technologii-lekowych-o-wysokiej-wartosci-klinicznej/>, dostęp dnia 17.10.2022 r.
11. EMA, Epidyolex, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>, dostęp dnia 17.10.2022 r.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Frisum (klobazam) <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2528/characteristic>, dostęp dnia 17.10.2022 r.
13. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza kliniczna. Instytut Arcana a Certara Company, listopad 2022 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex.
14. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana a Certara Company, listopad 2022 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex.
15. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana a Certara Company, listopad 2022 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex.
16. GUS: Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015-2050; <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2015-2050,8,1.html>, dostęp dnia 17.10.2022 r.

17. INAR a Certara Company. PREDICIZER™ Analiza Praktyki Decyzyjnej: <https://inar.pl/wp-content/uploads/2022/02/Predecizer-styczen-2022.pdf>, dostęp dnia 23.03.2022 r.
18. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta – pacjent pediatryczny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.25.2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/RPT/103_OT.4211.25.2021%20Epidyolex%20LGS%20BIP.pdf, data dostępu 16.03.2022 r.
19. 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 16.03.2022 r.
20. 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 16.03.2022 r.
21. 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 12.05.22 r.
22. 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_cannabidiolum_import_doc_zacz_REOPTR.pdf, data dostępu 12.05.22 r.
23. 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 12.05.22 r.
24. Siddiqui J. Technical Report of the Cost-Effectiveness Model of Epidyolex® in rare childhood forms of epilepsy (Dravet and Lennox-Gastaut syndromes) 2022. Dokument nie publikowany. Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex. 2022. Dokument nie publikowany. Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
26. Medycyna Praktyczna. Produkt leczniczy Frisium 10. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/32277,Frisium-10-tabletk>, dostęp dnia 17.10.2022 r.
27. GUS. Stan i struktura ludności. Stan w dniu 31 XII. https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_05.zip&sys=lud, dostęp dnia 17.10.2022 r.
28. D'Onofrio G, Kuchenbuch M, Camus H-L, et al. Slow Titration of Cannabidiol Add-On in Drug-Resistant Epilepsies Can Improve Safety With Maintained Efficacy in an Open-Label Study. *Front Neurol.* 2020; 11:829.
29. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res.* 2019; 154:13-20.
30. Zarządzenie Prezesa NFZ. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292021dsoz_7390.html, dostęp dnia 17.10.2022 r.
31. Zarządzenie Prezesa NFZ. Załącznik nr 3 do Zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292021dsoz_7390.html, dostęp dnia 17.10.2022 r.
32. Zarządzenie Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 43/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z załącznikami. *Zarządzenia Prezesa NFZ / Zarządzenia Prezesa / Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) – finansujemy zdrowie Polaków*, dostęp dnia 17.10.2022 r.

33. Projekt programu lekowego „LECZENIE KANNABIDIOLEM NAPADÓW PADACZKOWYCH ZWIĄZANYCH Z ZESPOŁEM STWARDNIENIA GUZOWATEGO U PACJENTÓW W WIEKU OD 2 LAT (ICD-10: G40.4)”.
34. Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open*. 2018 Dec 21;4(1):73-84.
35. Zarządzenie Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 5/2022/DSOZ z dnia 5 stycznia 2022 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-52022dsoz,7478.html>, dostęp dnia 17.10.2022 r.
36. Statystyka NFZ. Dane za 2020 rok. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=A+-+Choroby+uk%C5%82adu+nerwowego&S.Name=A66+PADACZKA+-+DIAGNOSTYKA+I+LECZENIE&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=CrossSectionalAnalysis&search=true>, dostęp dnia 17.10.2022 r.
37. Statystyka NFZ. Dane za 2020 rok. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=A+-+Choroby+uk%C5%82adu+nerwowego&S.Name=A67+PADACZKA+-+DIAGNOSTYKA+I+LECZENIE+%3E+3+DNI&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=CrossSectionalAnalysis&search=true#>, dostęp dnia 17.10.2022 r.
38. GW Research Ltd. Protocol GWEP1521 Clinical study report: A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. 23 December 2019 2019. Clinical study report: GWEP1521: Blinded Phase.
39. GUS. Tablice trwania życia 2020 (Office for National Statistics. National life tables 2020). Available at: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, dostęp dnia 17.10.2022 r.
40. Zöllner JP, Franz DN, Hertzberg C, et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15(1):23.
41. 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.
42. 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.
43. Józwiak S, Kotulska-Józwiak K, Mandera M, Młynarski W. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w stwardnieniu guzowatym. *PRZEGLĄD PEDIATRYCZNY*, 1/2020. Vol 49, No 1, 16-25.
44. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1236-41.
45. Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol*. 2017 Dec;32(14):1092-1098.
46. Amin S, Lux A, Calder N, et al. 2017. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 59, 612-617.
47. 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.
48. Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Lodenkemper T, et al. Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatric Neurology*. 2017;70:7-15.
49. 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>, dostęp dnia 17.10.2022 r.
50. 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, dostęp dnia 17.10.2022 r.
51. 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>, dostęp dnia 17.10.2022 r.

52. [REDACTED] Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu 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 – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana a Certara Company, listopad 2022 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epidyolex.
53. Instytut Arcana. Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Epidyolex®, październik 2022 (praca niepublikowana).
54. Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
55. Zarządzenie Nr 83/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 7 lipca 2022 r zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień.
56. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii medycznych i Taryfikacji z dnia 21 stycznia 2022 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień dla dzieci i młodzieży. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/taryfy/obwieszczenia/2022/Obwieszczenie_Prezesa_taryfa_psykiatria_i_leczenie_uzaleznienn.pdf?fbclid=IwAR0ngnJMQQAP2Zm9FUcCeBFX71fw9wstU9Rf-IwDC0-wNrwH64RbCT-nTHXo
57. Zarządzenie Nr 7/2022/DSOZ Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką.
58. Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne wraz z załącznikami.
59. Thiele E, Bebin M, Bhathal H. et al. 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.
60. Chemaly N. et al. Tolérance et efficacité du cannabidiol en ouvert (atu) dans une cohorte de patients suivis au centre de référence des épilepsies rares. 2020.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol)	14
Tabela 2. Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.....	15
Tabela 3. Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji	16
Tabela 4. Prognoza liczby osób u których występuje padaczka lekooporna (TSC)	20
Tabela 5. Zestawienie oszacowań liczebności populacji: chorzy na stwardnienie guzowate z napadami padaczkowymi	23
Tabela 6. Udziały w liczbie leczonych pacjentów – stan aktualny, scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy	23
Tabela 7. Dawkowanie kannabidiolu u chorych na zespół stwardnienia guzowatego	24
Tabela 8. Koszt jednostkowy produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol)	25
Tabela 9. Leki przeciwpadaczkowe (AEDs) stosowane u pacjentów z TSC, uwzględnione w analizie wpływu na budżet	26
Tabela 10. Dawkowanie AEDs u pacjentów z TSC	26
Tabela 11. Koszty jednostkowe leków przeciwpadaczkowych	27
Tabela 12. Jednostkowe tygodniowe koszty standardowego leczenia przeciwpadaczkowego	27
Tabela 13. Koszt kwalifikacji do programu lekowego	28
Tabela 14. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego	29
Tabela 15. Roczny koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym	29
Tabela 16. Koszty jednostkowe innych świadczeń związanych z leczeniem pacjentów z TSC.....	30
Tabela 17. Dane dotyczące zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych	32
Tabela 18. Koszty roczne leczenia pacjenta z TSC w podziale na populację dzieci i dorosłych oraz w zależności od zastosowanego leczenia, tj. CBD+SoC i SoC.....	34
Tabela 19. Charakterystyka wyjściowa populacji chorych.....	34
Tabela 20. Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii produktem leczniczym Epidyolex.....	35
Tabela 21. Prawdopodobieństwa przerwania terapii kannabidiolem z powodu nieosiągnięcia progu odpowiedzi na leczenie (co najmniej 30% redukcja częstości napadów padaczkowych)	35
Tabela 22. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.....	36
Tabela 23. Zestawienie danych z badań włączonych do przeglądu <i>Zollner 2020</i>	39
Tabela 24. Wyniki dotyczące oszacowania liczebności populacji leczonej produktem leczniczym Epidyolex	41
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet	42
Tabela 26. Założenia wariantów analizy wrażliwości	44
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych	44
Tabela 28. Dane statystyczne oraz prognozy dotyczące liczby ludności Polski w latach 2021-2027	54
Tabela 29. Dane dotyczące śmiertelności związanej z TSC.....	54
Tabela 30. Dane epidemiologiczne dotyczące TSC: wyniki konsultacji eksperckich	55
Tabela 31. Prognoza udziałów kannabidiolu w liczbie leczonych osób, u których występuje padaczka lekooporna (TSC): wyniki konsultacji eksperckich	55

9. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	43
Rysunek 1. Schemat przepływu pacjentów pomiędzy kolejnymi latami w 5-letnim horyzoncie czasowym	19