

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

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

Kraków, listopad 2022



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA EKONOMICZNA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. METODYKA	8
1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	8
1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej	10
1.2.3. Perspektywa	10
1.2.1. Horyzont czasowy	11
1.2.2. Technika analityczna	11
1.2.3. Dyskontowanie	12
1.2.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	12
1.2.5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex [®]	13
1.2.5.1. Uzasadnienie ceny produktu leczniczego Epidyolex [®]	13
1.3. MODEL EKONOMICZNY – TSC	14
1.3.1. Opis modelu	14
1.3.2. Główne założenia modelu	18
1.3.3. Walidacja modelu	21
1.3.4. PARAMETRY MODELU	23
1.3.4.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	23
1.3.4.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej	23
1.3.4.3. Długoterminowa skuteczność kliniczna kannabidiolu	25
1.3.4.1. Przerwanie leczenia	26
1.3.4.2. Zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC (TAND)	27
1.3.4.3. Śmiertelność	28
1.3.4.4. Dawkowanie CBD	29
1.3.4.1. Koszty i zużycie zasobów	29
1.3.4.1.1. Koszty kannabidiolu	29
1.3.4.1.2. Koszty standardowej terapii (SoC)	30
1.3.4.1.1. Koszt kwalifikacji do programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	32
1.3.4.1.2. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego	32
1.3.4.1.3. Koszty leczenia TAND	33
1.3.4.1.4. Pozostałe koszty w modelu	33
1.3.4.2. Współczynnik <i>compliance</i>	35
1.3.4.3. Użyteczności	36
1.4. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	40
1.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU	41
1.6. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI	43
1.7. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW	43
1.7.1. Analiza podstawowa	43
1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa	44

1.7.2.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	44
1.7.2.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	46
1.8. OGRANICZENIA, DYSKUSJA I WNIOSKI	47
1.8.1. Wnioski	51
2. ZAŁĄCZNIKI	52
2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH	52
2.1.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych	52
2.1.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	53
2.1.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	54
2.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI	54
2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności	54
2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności	55
2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności	56
2.3. PRAWDOPODOBIENSTWA ZGONU W POPULACJI OGÓLNEJ	58
3. PIŚMIENNICTWO	59
4. SPIS TABEL	63
5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	65

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA/ WNIOSKODAWCA	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	listopad 2022	

AUTORZY - Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Adaptacja modelu Walidacja modelu Opracowanie dokumentu Koordynacja prac
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Adaptacja modelu Walidacja modelu Opracowanie dokumentu Koordynacja prac
[REDAKTOWANE]	Adaptacja modelu Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	Przegląd analiz ekonomicznych Wyszukiwanie użyteczności
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

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

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

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [12].

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę GW International BV.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

ADHD	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>attention deficit hyperactivity disorder</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AED	Lek przeciwpadaczkowy (ang. <i>antiepileptic drug</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASD	Zaburzenia ze spektrum autyzmu
CBD	Kannabidiol (ang. <i>cannabidiol</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
DS	Zespół Dravet (ang. <i>Dravet's syndrome</i>)
HRQL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IC	Koszt inkrementalny (ang. <i>incremental cost</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
kg	Kilogram
LGS	Zespół Lennox-Gastaut (ang. <i>Lennox-Gastaut syndrome</i>)
mg	Miligram
m.c.	Masa ciała
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OLE	Otwarta faza dodatkowa będąca przedłużeniem badania (ang. <i>open-label extension</i>)
Op.	Opakowanie
OWSA	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. <i>one-way sensitivity analysis</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
Pkt.	Punkt
PL	Program Lekowy
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SoC	Standardowe postępowanie terapeutyczne (ang. <i>standard of care</i>)
SUDEP	Nagła niespodziewana śmierć w przebiegu padaczki (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>)
TAND	Zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC (ang. <i>TSC-related neuropsychiatric disorders</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (ang. <i>time trade-off</i>)
TSC	Zespół stwardnienia guzowatego (ang. <i>tuberous sclerosis complex</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego.

Obecnie terapia kannabidiolem (CBD) nie jest finansowana ze środków płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy GW International BV.

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [5] oraz analizą efektywności klinicznej [6]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populację docelową stanowią pacjenci w wieku ≥ 2 lat z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC), które jest chorobą rzadką. Epidyolex jest pierwszym i obecnie jedynym lekiem zawierającym CBD, wskazanym w leczeniu wspomagającym pacjentów z omawianej populacji. Leczenie napadów padaczkowych związanych z TSC jest spersonalizowane i nie istnieje jedna zalecana ścieżka terapeutyczna. Komparatorem dla ocenianej interwencji jest standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC) tzn. różne skojarzenia leków przeciwpadaczkowych (AEDs) dobrane indywidualnie dla pacjenta.

Opłacalność stosowania wnioskowanego leku została oceniona w ramach analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi były: kannabidiol (CBD) stosowany jako lek wspomagający (CBD+SoC) oraz standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC, ang. *standard of care*) w leczeniu epilepsji związanej z TSC. W analizie ekonomicznej wykorzystano model regresyjny utworzony w programie *MS Excel*. Model ten uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia rozważanego problemu stany, w jakich może znaleźć się pacjent z populacji docelowej w dożywnym horyzoncie i opiera się na liczbie dni wolnych od ataków padaczki (ang. *seizure-free days*) oraz częstości napadów (ang. *seizure frequency*).

Model jest kompatybilny z zapisami proponowanego programu lekowego. Leczenie w ramach programu trwa do momentu spełnienia kryteriów zakończenia udziału w programie.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leczenia wspomagającego (CBD), koszty terapii standardowej (tj. koszty leków przeciwpadaczkowych), koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego, koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym, koszty leczenia zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych z TSC (TAND) oraz pozostałe koszty związane z występowaniem napadów padaczkowych i TSC.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że zastosowanie kannabidiolu jako leku wspomagającego w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym wynosi [REDACTED]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania CBD+SoC w porównaniu z SoC w napadach padaczkowych u pacjentów z TSC w ramach proponowanego programu lekowego wyniósł [REDACTED].

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie CBD w ramach proponowanego programu lekowego jest strategią [REDACTED].

Wnioski końcowe

Padaczka związana z zespołem stwardnienia guzowatego występuje u większości pacjentów z TSC i 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 złymi rokowaniami. Aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia przeciwpadaczkowego nie są wystarczające w przypadku pacjentów z padaczką lekooporną związaną z TSC. Epidyolex znacznie ogranicza ryzyko napadów padaczkowych i jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną dla tej grupy chorych.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej, a także wcześniejsze rekomendacje Prezesa AOTMiT można wnioskować, że udostępnienie pacjentom leku Epidyolex finansowanego ze środków publicznych jest zasadne. Wprowadzenie refundacji produktu Epidyolex przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności leczenia dla grup pacjentów z najcięższymi, trudnymi do leczenia napadami padaczkowymi związanymi ze stwardnieniem guzowatym i może przynieść istotną poprawę wskaźników zdrowotnych Polaków z omawianą chorobą rzadką.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny; 100 ml) jako leku wspomagającego w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych (ICD- 10: G40)”.

Obecnie terapia kannabidiolem nie jest finansowana ze środków płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 1.2.1).

Efektywność kosztów i efektów kannabidiolu (Epidyolex) oceniono w ramach analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi były kannabidiol (CBD) stosowany jako lek wspomagający (CBD+SoC) oraz standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy GW International BV.

1.2. Metodyka

1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [5] oraz analizą efektywności klinicznej [6]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex [4]:

- Epidyolex jest wskazany do stosowania 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;
- Epidyolex jest wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych (ICD-10: G40)” jest zgodna z drugim wskazaniem do stosowania zawartym w charakterystyce produktu leczniczego Epidyolex.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol), dostępny w postaci roztworu doustnego (100 mg/ml, opakowanie 100 ml). Każdy ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu.

Epidyolex jest pierwszym i obecnie jedynym lekiem CBD zatwierdzonym przez FDA, który zawiera substancję pochodzącą z konopi [21, 27]. Komisja Europejska przyznała dla kannabidiolu (produkt leczniczy Epidyolex) status leku sierociego stosowanego w chorobach rzadkich – DS, LGS i TSC [22, 23, 24].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex [4] zalecana dawka początkowa w pierwszym tygodniu stosowania kannabidiolu dla wszystkich pacjentów wynosi 2,5 mg na kg masy ciała przyjmowana dwa razy na dobę. Po pierwszym tygodniu dawkę należy zwiększyć do dawki wynoszącej 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dodatkowo zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) do maksymalnej zalecanej dawki

- 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę) w przypadku pacjentów z LGS i DS,
- 12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (25 mg/kg mc./dobę) w przypadku pacjentów z TSC.

Każde zwiększanie dawki powyżej 10 mg/kg mc./dobę, aż do maksymalnej zalecanej dawki, należy podejmować z uwzględnieniem indywidualnej korzyści i ryzyka.

Tabela 1. Dawkowanie kannabidiolu

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

Epidyolex podawany jest doustnie, a jego dawka odmierzana jest za pomocą strzykawkę z podziałką. Stosowanie produktu leczniczego Epidyolex powinien wprowadzać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu padaczki. Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [5].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [10] obecnie lek Epidyolex nie jest refundowany.

Lek Epidyolex jest stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (CBD+SoC) w leczeniu napadów padaczkowych, które występują w TSC [4].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego.

Podsumowując informacje dotyczące wyboru technologii opcjonalnej zawarte w analizie problemu decyzyjnego [5] należy stwierdzić, że leczenie napadów padaczkowych związanych z TSC jest spersonalizowane i nie istnieje jedna zalecana ścieżka terapeutyczna w leczeniu wspomagającym. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinno być zatem standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC), czyli różne skojarzenia leków przeciwpadaczkowych (AEDs), dobrane indywidualnie do typu zespołu padaczkowego, towarzyszących objawów i stanu klinicznego pacjenta.

Powyższą alternatywną opcję terapeutyczną dla kannabidiolu przyjęto również w raportach i rekomendacjach opracowanych przez AOTMiT w sprawie oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) w ramach importu. W argumentacji podkreślano, że odpowiedź na leczenie w padaczkę lekoopornej jest kwestią indywidualną [28, 29, 30, 31, 32, 33].

Eksperti kliniczni biorący udział w konsultacjach w trakcie prac nad niniejszą analizą potwierdzili wybór komparatora [12].

Efekty (O)

Głównym celem leczenia padaczki jest osiągnięcie jak najlepszej kontroli napadów przy jak najmniejszych działaniach niepożądanych [34]. W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [6] w niniejszej analizie modelowanie przebiegu rozważanych zespołów uwzględniało liczbę dni bez napadów (ang. *seizure-free days*) oraz częstości napadów (ang. *seizure frequency*).

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year, QALY*), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych.

Podstawowy wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania terapii wspomagającej kannabidiolem (CBD+SoC) zamiast komparatorem (SoC).

1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- dostosowanie istniejącej analizy – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Analiza ekonomiczna dla TSC została opracowana w oparciu o model dostarczony przez Wnioskodawcę. Jego struktura, założenia oraz dane zostały opisane w dokumentach dostarczonych od Zleceniodawcy [1]. Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [5] oraz analizą kliniczną [6].

1.2.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem 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 [13] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (perspektywa płatnika publicznego, Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia) – perspektywa płatnika;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (płatnika publicznego i pacjenta).

Niniejszą analizą ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego) w niniejszym dokumencie skoncentrowano się na wynikach analizy ekonomicznej przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej znajdują się w rozdziale 1.7.2.

Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym. Jedynymi kosztami uwzględnionymi w analizie, które są współdzielone przez płatnika publicznego i pacjentów, są koszty standardowej terapii i koszty leczenia ratunkowego w przypadku ostrego napadu padaczkowego. Ponadto wydatki na SoC są niezależne od zastosowanego leczenia (koszty nieróżniące), gdyż pacjenci zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora stosują leczenie standardowe. W związku z powyższym wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego opracowania.

1.2.1. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Rozważana postać padaczki (padaczka związana z TSC) to schorzenie ciężkie i przewlekłe, w związku z powyższym analizę przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego.

1.2.2. Technika analityczna

Według Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [13] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W randomizowanym badaniu prowadzonym w grupach równoległych, metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (GWPCARE6) oceniano skuteczność kannabidiolu w terapii wspomagającej napadów padaczkowych związanych z TSC. W badaniu odnotowano istotne statystycznie wyniki na korzyść kannabidiolu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w zakresie m.in. pierwszorzędnego punktu końcowego, który stanowiła procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych związanych z TSC występujących w okresie leczenia.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu padaczki związanej z TSC wykorzystując otrzymany od Wnioskodawcy model ekonomiczny, w którym porównano opłacalność stosowania kannabidiolu jako leku wspomagającego (CBD+SoC) z komparatorem (SoC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. W celu uwzględnienia efektów klinicznych oraz wpływu ocenianej opcji terapeutycznej na jakość życia pacjentów z rozważanej populacji (TSC), opłacalność stosowania leku Epidyolex została oceniona w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Wynikiem analizy CUA jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progę opłacalności (patrz rozdział 1.2.4).

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną – OWSA, ang. *one-way sensitivity analysis*, oraz probabilistyczną – PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modeli związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

W niniejszym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji [13], gdyż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie typu *head-to-head* dowodzące wyższości zastosowania kannabidiolu jako leku wspomagającego standardową terapię nad standardowym leczeniem napadów padaczkowych u pacjentów z TSC.

Jest to zgodnie ze stanowiskiem Agencji, gdyż w Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) [33, 30], w podrozdziale *Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)* zamieszczono odpowiedź *Nie dotyczy.*

1.2.3. Dyskontowanie

W analizie podstawowej, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [2, 13]. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytocznymi HTA.

1.2.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm. [14]) wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.).

Mając na uwadze powyższe przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020 opublikowane w dniu 31 października 2022 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2022 r., poz. 1039), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020 w Polsce określona została na kwotę 58 642 PLN [8], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN).

1.2.5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex[®]

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Epidyolex[®].

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex[®] (kannabidiol)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa produktu	Epidyolex [®]
Skład jakościowy i ilościowy	Kannabidiol 100 mg/ml (każdy ml roztworu doustnego zawiera 100 mg kannabidiolu)
Postać farmaceutyczna	Roztwór doustny
Zawartość opakowania jednostkowego	100 ml
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych (ICD-10: G40)”*
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Cena zbytu netto [PLN]	██████████ za opakowanie

*Rozważane w analizie wskazanie dotyczy napadów padaczkowych związanych z TSC. W związku z powyższym zasadne jest utworzenie programu lekowego związanego z leczeniem napadów padaczkowych (ICD-10: G40) zamiast programu dla pacjentów z TSC (Q85.1).

1.2.5.1. Uzasadnienie ceny produktu leczniczego Epidyolex[®]

Zgodnie z wytycznymi HTA opracowanymi przez AOTMiT [2] w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu rzadkim (gdy zachorowalność nie przekracza 5 przypadków na 10 000 tysięcy mieszkańców) do analizy ekonomicznej zaleca się dołączyć uzasadnienie ceny. Łączna populacja kwalifikująca się do ocenianej technologii medycznej, z uwzględnieniem wszystkich zarejestrowanych wskazań spełnia kryterium choroby rzadkiej.

Tabela 3. Uzasadnienie ceny produktu leczniczego Epidyolex[®] (kannabidiol)

Element oceny	Ocena/ uzasadnienie oceny
Niepewność oszacowań skuteczności klinicznej i siły interwencji względem opcjonalnych sposobów postępowania oraz niepewność oszacowań profilu bezpieczeństwa leku	Brak niepewności. Epidyolex był oceniany przez Agencję. Prezes AOTMiT w rekomendacji podkreślał, 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 [26].
Liczebność populacji docelowej	██████████ Szczegóły w analizie wpływu na budżet [7].
Niepewność oszacowań najważniejszych danych wejściowych oraz prezentowanych wyników analizy kosztów i analizy finansowej	Model zweryfikowany przez zagraniczne agencje HTA. Zgodnie z AWMSG [37] model jest dobrze skonstruowany, wykorzystuje najlepsze dostępne dane, a założenia są racjonalnie uzasadnione.
Stopień innowacyjności (terapeutyczna, farmakologiczna i technologiczna)	Oceniany przez AOTMiT. Epidyolex jest pierwszym i obecnie jedynym lekiem CBD zatwierdzonym przez FDA, który zawiera substancję pochodzącą z konopi [21, 27]. W październiku 2021 r. Minister Zdrowia, na podstawie opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta, umieścił Epidyolex na liście technologii o wysokiej wartości klinicznej [25].

Element oceny	Ocena/ uzasadnienie oceny
Propozycja ceny leku oraz informacje o cenach i porozumieniach cenowych w innych krajach	Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia cena produktu leczniczego Epidyolex, roztwór doustny 100 mg/ml (import docelowy) wynosi ok. 6 500,00 zł netto/100 ml. Jest to szacunkowa cena sprzedaży leku pacjentowi, zawierająca marżę hurtową w wysokości 10% [33].
Koszt terapii jednostkowej	Z perspektywy płatnika koszt 1 mg CBD wynosi [REDAKTOWANO] Dawka leku uzależniona od masy ciała pacjenta. Przy założeniu, że średnia dawka CBD wynosi 12 mg/kg mc./dobę, a średnia waga pacjenta wynosi 46 kg, dzienny koszt terapii to [REDAKTOWANO]
Aktywność biznesowa i aktywność w zakresie prac badawczo-rozwojowych (R&D) producenta w Polsce, UE i krajach EFTA	brak danych
Koszty R&D oraz koszty produkcji	brak danych
Planowane koszty marketingu w przypadku uzyskania refundacji	brak danych
Propozycje porozumień podziału ryzyka	brak danych

1.3. Model ekonomiczny – TSC

1.3.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności stosowania kannabidiolu (produkt leczniczy Epidyolex) jako leku wspomagającego w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych wykorzystano model otrzymany od Wnioskodawcy. Jego struktura została oparta na zidentyfikowanych analizach ekonomicznych dotyczących omawianego problemu zdrowotnego oraz była konsultowana z ekspertami klinicznymi w tej dziedzinie [1]. Model ten oraz uzyskane w nim wyniki zostały także opisane i zweryfikowane przez Agencję AWMSG [37] i SMC [39].

Wybór typu modelu był uwarunkowany dostępnością danych klinicznych oraz sposobem przedstawienia wyników dotyczących skuteczności uwzględnionych w analizie interwencji. Rozważano przy tym następujące czynniki:

- możliwość przedstawienia natury epilepsji związanej z TSC i uwzględnienia wpływu leczenia,
- fakt, że epilepsja związana z TSC jest chorobą przewlekłą mogącą prowadzić do wysokiego zużycia zasobów opieki zdrowotnej dla pacjentów wymagających hospitalizacji,
- znaczenie redukcji częstości i ciężkości napadów padaczkowych dla jakości życia pacjentów i opiekunów,
- znaczenie dni wolnych od napadów dla poprawy jakości życia pacjentów i opiekunów,
- możliwość przełożenia znaczącego wpływu zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych z TSC na koszty i jakość życia oraz śmiertelność związaną z napadem padaczki,
- przejrzystość i przystępność modelu,
- dopasowanie modelu do natury choroby (choroba rzadka),
- opublikowane modele ekonomiczne oceniające leczenie padaczki związanej z TSC lub stosowanie kannabidiolu lub wskazania o podobnej charakterystyce choroby.

Biorąc pod uwagę powyższe parametry, CUA przyjęła formę modelu kohortowego (ang. *cohort-level model*) wykorzystującego modele regresji do określenia oczekiwanego prawdopodobieństwa wystąpienia dni wolnych od ataków padaczki (ang. *seizure-free days*) oraz częstości napadów (ang. *seizure frequency*).

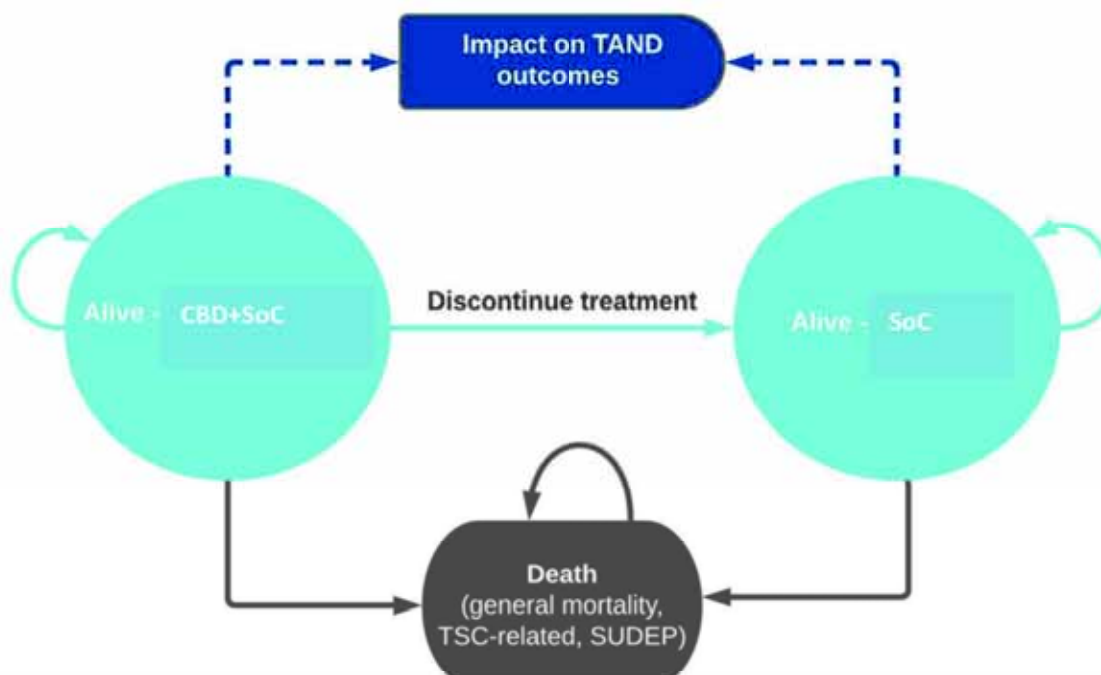
Podejście oparte na regresji zostało uznane za najbardziej odpowiednie do modelowania częstości napadów oraz dni wolnych od napadów w padaczce związanej z TSC, ponieważ:

- usuwa główne ograniczenia obecne w typowym podejściu opartym na macierzy przejścia, ponieważ nie wymaga wcześniejszego podziału populacji pacjentów do stanów zdrowia, a zamiast tego pozwala na oszacowanie liczby dni wolnych od napadów i częstości napadów w sposób ciągły przy użyciu wszystkich dostępnych danych,
- pozwala zaprognozować efekty leczenia względem czasu korzystając z jednego modelu przy użyciu różnych zmiennych,
- umożliwia przybliżone określenie liczby dni wolnych od napadów, a nie tylko redukcji napadów, bez konieczności ponownego podziału na dodatkowe stany zdrowia, aby odpowiednio uchwycić wpływ na jakość życia pacjentów i ich opiekunów.

Model uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia rozważanego problemu zdrowotnego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z populacji docelowej. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia:

- przeżycie ("Alive") i utrzymanie aktywnej terapii (kannabidiol plus standardowe leczenie, CBD+SoC),
- przeżycie ("Alive") i korzystanie ze standardowego leczenia (SoC),
- zgon – stan terminalny (nagła niespodziewana śmierć podczas napadu padaczki, zwiększone ryzyko zgonu związane z TSC, śmierć z przyczyn niezależnych).

Rysunek 1. Diagram modelu



SUDEP – nagła niespodziewana śmierć w przebiegu padaczki (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*); TAND – zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC (ang. *TSC-associated neuropsychiatric disorders*); TSC – stwardnienie guzowate (ang. *tuberous sclerosis complex*).

Model zakłada terapię ciągłą. Wycofanie z terapii CBD możliwe jest w każdym cyklu modelu. Pacjenci wycofani z leczenia CBD przechodzą do stanu leczenia standardowe (SoC). U pacjentów z tej grupy nie uwzględniono możliwości ponownego podjęcia terapii kannabidiolem. W każdym cyklu w modelu możliwy jest zgon pacjenta. Wpływ leczenia we wczesnym dzieciństwie [redacted] na występowanie zaburzeń neuropsychiatrycznych (TAND) oraz wpływ na zużycie zasobów i jakość życia są modelowane w sposób pośredni na podstawie zmian częstości napadów drgawkowych.

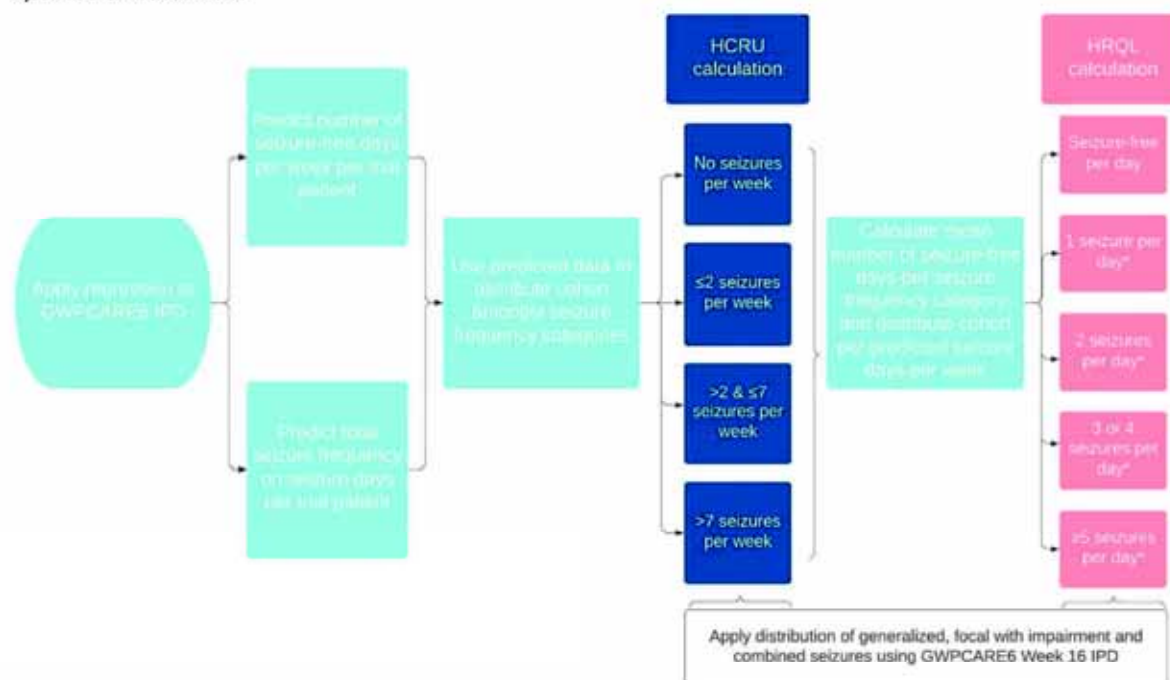
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zostało określone na podstawie danych z 16-tygodniowej i 52-tygodniowej obserwacji (dla ramienia kannabidiolu) w badaniu głównym i było stosowane jednakowo we wszystkich stanach zdrowia, niezależnie od częstości napadów. Długoterminowe wskaźniki przerwania leczenia oparto na wytycznych NICE [36] (leczenie CBD należy przerwać, jeśli częstość napadów nie zmniejszyła się o co najmniej [redacted] w stosunku do wartości wyjściowej lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy), przy czym założono, że odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie [redacted] będzie taki sam jak po 12 miesiącach w oparciu o badanie *extension*.

Dla obu stanów zdrowia "Alive" model regresji dwumianowej przewiduje odsetek dni wolnych od napadów w 7-dniowym cyklu na podstawie danych dotyczących skuteczności w badaniu GWPCARE6 [62]. Dopasowany model przypisuje całkowitą częstość napadów w dniach poza dniami wolnymi od napadów w cyklu, aby umożliwić podział kohorty w zależności od częstości napadów (brak napadów, ≤ 2 napady, 2-7 napadów oraz > 7 napadów w tygodniu). Różnicowanie w zakresie ilości napadów zostało zaimplementowane w celu dokładnego określenia wykorzystanych zasobów, a także, na podstawie skalkulowanej średniej liczby napadów na dobę, jakości życia dla poszczególnych podgrup.

Model wykorzystuje przewidywane rozkłady do obliczenia proporcji kohorty, która jest przypisana do każdego stanu zdrowia związanego z częstością napadów w ramach stanów zdrowia "Alive". Po przypisaniu pacjentów do podstanów zdrowia na podstawie częstości napadów, są oni dzieleni na napady uogólnione i ogniskowe z zaburzeniami świadomości dla każdego stanu na podstawie danych z 16-tygodniowego badania GWPCARE6 [62]. Ponadto populację badaną podzielono na cztery grupy wiekowe (2-6 lat, 7-11 lat, 12-17 lat i 18-65 lat), aby umożliwić bardziej precyzyjne oszacowanie dawek leczniczych kannabidiolu w zależności od masy ciała i uwzględnić różnice w wykorzystaniu zasobów opieki zdrowotnej między pacjentami pediatrycznymi a dorosłymi.

Schemat struktury modelu zamieszczono poniżej.

Rysunek 2. Schemat modelu



HCRU – zużycie zasobów opieki zdrowotnej (ang. *healthcare resource use*); HRQL – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*); IPD – dane z poziomu pacjenta (ang. *individual patient-level data*).

W modelowaniu jakości życia pacjentów zastosowano obniżenie użyteczności dla opiekunów w zależności od częstości i rodzaju napadów. Ponieważ dane dotyczące użyteczności nie zostały zebrane w ramach głównego badania, wartości zostały pozyskane z literatury [50] tj. z badania winietowego z udziałem 200 osób z populacji ogólnej, stosującego metodologię TTO w celu uzyskania wag użyteczności dla pacjentów i opiekunów, które następnie interpolowano dla kombinacji rodzaju i częstości napadów dla stanów zdrowia związanych z padaczką związaną z TSC.

Rodzaj napadów uwzględnionych w analizie

Pierwszorzędnym punktem końcowym uwzględnionym w badaniu klinicznym GWPCARE6 [62] była zmiana częstości napadów w porównaniu z wartością wyjściową w napadach związanych z TSC. Obejmowały one: ogniskowe napady ruchowe bez zaburzeń świadomości lub przytomności; napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości lub przytomności; napady ogniskowe ewoluujące do obustronnych uogólnionych napadów drgawkowych oraz napady uogólnione (toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne lub atoniczne). Pomimo, że u niektórych pacjentów mogą występować ogniskowe napady ruchowe bez zaburzeń świadomości lub przytomności, w badaniu GWPCARE6 stwierdzono niewielką różnicę w zmianie częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowej pomiędzy placebo a kannabidiolem. Ponadto eksperci kliniczni stwierdzili,

Do celów modelu napady toniczno-kloniczne od ogniskowych do obustronnych zakwalifikowano jako "uogólnione", ponieważ, mimo że klinicznie różnią się od napadów toniczno-klonicznych, zużycie zasobów i jakość życia pacjenta i jego opiekuna jest taka sama w przypadku napadów toniczno-klonicznych, niezależnie od tego, czy mają one początek ogniskowy czy uogólniony. Typy napadów włączone do analizy modelu zostały przedstawione brytyjskim ekspertem klinicznym na spotkaniu komitetu doradczego.

Przewidywanie liczby dni bez napadów w cyklu i związanej z tym częstości napadów w dniach z napadami padaczkowymi

Dwa niezależne modele regresji zastosowano kolejno do danych z badania GWPCARE6 [62] na poziomie poszczególnych pacjentów, aby uzyskać współczynniki, które wykorzystano do przewidywania dni wolnych od napadów i częstości napadów w każdym 7-dniowym cyklu modelu. Zastosowano analizy tygodniowe, a nie miesięczne, aby szczegółowo i precyzyjnie uchwycić zmiany częstości napadów w okresie badania wynoszącym 16 tygodni. Do przewidywania odsetka dni wolnych od napadów użyto modelu regresji dwumianowej, a do przewidywania całkowitej częstości napadów w dniach innych niż te wolne od napadów dopasowano model regresji ujemnej dwumianowej. Takie podejście pozwoliło na uchwycenie korelacji między częstością napadów, a dniami wolnymi od napadów, ponieważ częstość napadów jest szacowana tylko dla tych dni w każdym cyklu, w których u pacjentów spodziewane są napady (dni z napadami, ang. *non-seizure-free days*).

Współczynniki regresji zastosowano do wyjściowej częstości napadów u każdego pacjenta w każdym z cykli modelu, aby przewidzieć dni wolne od napadów i rozkłady częstości napadów. Te indywidualne obliczenia wykorzystano do podziału kohorty na podstany reprezentujące różne kategorie częstości napadów.

1.3.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu dla TSC.

- Model ekonomiczny to model kohortowy o dożywotnym horyzoncie czasowym (100 lat) opracowany przy użyciu programu MS Excel.
- W ramach modelu wykorzystano analizę regresji w celu określenia prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń: dni wolne od napadów i częstość napadów padaczkowych, przy użyciu danych z badania GWPCARE6 [62].
- Długość cyklu w modelu wynosi 7 dni (tydzień), co jest podyktowane dostępnością danych klinicznych.
- Model uwzględni trzy stany zdrowia: "przeżycie i utrzymanie CBD+SoC", "przeżycie i stosowanie SoC" oraz "zgon". Pierwsze dwa stany zdrowia są podzielone na podkategorie według częstości napadów w skali tygodnia (brak napadów, ≤ 2 na tydzień, >2 i ≤ 7 na tydzień, >7 na tydzień) w celu określenia zużycia zasobów, zasad przerwania i wycofania z leczenia. Stany zdrowia są następnie dalej dzielone na podkategorie według częstości napadów w ciągu dnia (dni bez napadów, 1 dziennie, 2 dziennie, 3-4 dziennie, ≥ 5 dziennie) w celu obliczenia HRQoL w ramach każdej kategorii częstości napadów.
- W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty kannabidiolu (produkt leczniczy Epidyolex) jako leczenia wspomagającego, koszty standardowej terapii (SoC) – koszty stosowanych leków przeciwpadaczkowych, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego, koszty związane z redukcją liczby napadów na TAND oraz pozostałe koszty związane z padaczką i TSC. Biorąc pod uwagę trudności związane z oszacowaniem kosztów bezpośrednich niemedycznych (tj. koszty transportu chorego, utrzymania infrastruktury szpitala) w analizie zdecydowano ograniczyć się do kosztów bezpośrednich medycznych.
- Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu Excel, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.
- Na podstawie wyników zamieszczonych w analizie klinicznej [6] można stwierdzić, że kannabidiol jest generalnie dobrze tolerowany i ma dobry profil bezpieczeństwa. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym nudności, wymioty, zmęczenie, złe samopoczucie, uszkodzenia wątroby, reakcje nadwrażliwości, zaburzenia równowagi elektrolitowej, wysypka rumieniowa) w grupie pacjentów stosujących CBD 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. W analizie podstawowej nie zastosowano również obniżenia użyteczności (*disutility*) związanego z ich wystąpieniem. W praktyce klinicznej miareczkowanie CBD będzie wolniejsze niż w badaniu klinicznym co zapewni lepszą tolerancję leku.
- Kluczowe dane wejściowe dotyczące skuteczności i charakterystyki pacjentów pochodzą z badania klinicznego GWPCARE6 [62]. W modelu uwzględniono dane dla dawki CBD 25 mg/kg mc./dobę.
- W analizie ekonomicznej zastosowano średnie dawkowanie kannabidiolu wynoszące 12 mg/kg mc./dobę (faza podtrzymująca), odzwierciedlając przy tym fakt, że w kohorcie pacjentów w rzeczywistej praktyce

klinicznej będzie istniał szeroki zakres dawek od < 10 mg/kg mc./dobę do maksymalnie 25 mg/kg mc./dobę. Założono, że przyjęta wielkość dawki będzie charakteryzować się taką samą skutecznością leczenia jak dawka CBD 25 mg/kg mc./dobę, analogicznie jak w przypadku zespołów LGS i DS (w badaniach GWPCARE2 [66] i GWPCARE3 [67] oceniających kannabidiol u pacjentów z innymi rzadkimi postaciami padaczki lekoopornej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością dawek 10 mg/kg mc./dobę i 20 mg/kg mc./dobę). Jest to potwierdzone również wynikami wieloośrodkowego badania obserwacyjnego Chemaly 2020 [68]. Uzasadnienie przyjętej wartości przedstawiono w rozdziałach 1.3.4.4, 1.8. Dawkę CBD dla pierwszych dwóch tygodni leczenia (okres miareczkowania) przyjęto zgodnie z ChPL [4], tj. 5 mg/kg mc./dobę w pierwszym i 10 mg/kg mc./dobę w drugim tygodniu terapii.

- Zużycie zasobów związane z częstością napadów (w tym brak napadów w tygodniu, ≤ 2 napady w tygodniu, od 2 do 7 napadów w tygodniu oraz > 7 napadów w tygodniu) określono na podstawie badania panelowego z udziałem ekspertów [1].
- W analizie podstawowej dla stanów zdrowia związanych z częstością napadów wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Lo 2022 [50], w której HRQL określono na podstawie badania w populacji ogólnej (metoda epizodów (ang. *vignettes*)), a pomiaru jakości życia dokonano techniką TTO (ang. *time trade-off*). W modelu uwzględniono wpływ padaczki związanej z TSC zarówno na pacjentów, jak i na ich opiekunów.
- Kategorie HRQoL zdefiniowano tak, aby odpowiednio uchwycić wpływ napadów na jakość życia pacjentów i opiekunów i zostały oparte na liczbie napadów na dobę.
- Model uwzględni wpływ leczenia z udziałem CBD na TAND, związany ze zmniejszeniem częstości napadów.
- W modelu uwzględniono przerwanie/wycofanie z leczenia obliczone na podstawie danych klinicznych.
- Założono, że kolejna linia leczenia przeciwpadaczkowego (ang. *subsequent treatment*) będzie tożsama z SoC.
- Epilepsja związana z TSC charakteryzuje się znaczną śmiertelnością. W analizie ekonomicznej uwzględniono śmiertelność związaną z TSC, SUDEP i śmiertelność w populacji ogólnej. Współczynniki pochodzą z opublikowanej literatury.
- Uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [2, 13].
- Biorąc pod uwagę krótką długość cyklu (7 dni), nie zastosowano korekty połowy cyklu.
- W niniejszej analizie współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100% (szczegóły rozdział 1.3.4.2).
- Model jest kompatybilny z zapisami proponowanego programu lekowego. Leczenie w ramach programu trwa do momentu spełnienia kryteriów zakończenia udziału w programie.

Podsumowanie głównych założeń modelu ekonomicznego wraz z ich uzasadnieniem przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4). Parametry modelu zostały szczegółowo opisane w poniższych rozdziałach (rozdział 1.3.4).

Tabela 4. Podsumowanie głównych założeń modelu

Założenia modelu	Wybrane wartości	Uzasadnienie
Struktura modelu	model kohortowy, regresyjny	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2], które zalecają, aby model był możliwie prosty i przejrzysty, przy zachowaniu szczegółowości koniecznej do prawidłowego określenia opłacalności porównywanych technologii medycznych.
Horyzont czasowy	dożywotni	Horyzont czasowy dożywotni (100 lat), zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] – uzasadnienie w rozdziale 1.2.1.
Długość cyklu	7 dni	Zgodnie z cotygodniowym gromadzeniem danych w badaniu klinicznym GWPCARE6 [62]. Wybrana długość cyklu zwiększa precyzję oszacowań w porównaniu do dłuższych cykli.

Założenia modelu	Wybrane wartości	Uzasadnienie
Dawkowanie CBD	uzależnione od masy ciała, średnia dawka podtrzymująca 12 mg/kg mc./dobę Rozdział 1.3.4.4, Rozdział 1.8	W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [4] i zapisy proponowanego programu lekowego [11]. W analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę CBD wynoszącą 12 mg/kg mc./dobę, 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. Przyjęta wartość jest uzasadniona danymi z praktyki klinicznej.
SoC	Tabela 12	Uzasadnienie wyboru leków znajduje się w rozdziale 1.3.4.1.2.
Charakterystyka pacjentów	Tabela 5	Początkowe charakterystyki pacjentów określono na podstawie danych z badania klinicznego (szczegóły opisano w rozdziale 1.3.4.1).
Dane kliniczne	GWPCARE6 [62] (dane dla CBD 25 mg/kg mc./dobę i placebo)	Modele regresji opracowano na podstawie danych z badania klinicznego GWPCARE6. W analizie ekonomicznej założono, że efekty leczenia CBD (przewidywane rozkłady częstości napadów i rozkłady dni wolnych od napadów w 16 tygodniu) utrzymają się horyzoncie czasowym modelu. Uwzględnienie wyników badania GWPCARE6 OLE w modelu regresji nie było możliwe z uwagi na brak danych o liczbie dni wolnych od napadów.
TAND	Rozdział 1.3.4.2	W przypadku pacjentów ██████████ u których po 6 miesiącach leczenia występuje co najmniej 50% redukcja częstości napadów w porównaniu z wartościami wyjściowymi, uwzględnia się zwiększenie użyteczności i redukcję kosztów leczenia.
Przerwanie terapii	Rozdział 1.3.4.1 na podstawie badań GWPCARE6 [62], GWPCARE6 OLE [42]	Wskaźnik dla cykli 1-16 został oszacowany na podstawie danych z GWPCARE6 i odzwierciedla pacjentów wycofujących się z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Dla cykli 17-88 uwzględniono dane z GWPCARE6 OLE (wycofanie z jakiegokolwiek powodu). Dla kolejnych cykli przyjęto wartości dla CBD stosowanego w LGS. Ponadto, w modelu uwzględniono zasadę zatrzymania odzwierciedlającą konsekwencje braku odpowiedzi na leczenie, stosowaną co 6 miesięcy przez 2 lata. Pacjenci, u których częstość napadów nie zmniejszyła się o 30% w stosunku do wartości wyjściowej zaprzestają leczenia.
Śmiertelność	Rozdział 1.3.4.3	Pacjenci są narażeni na ryzyko zgonu z powodu padaczki związanej z TSC (SUDEP), objawów TSC niezwiązanych z padaczką (głównie objawów sercowych, oddechowych lub nerkowych) oraz z innych przyczyn nie związanych z TSC (śmiertelności w ogólnej populacji).
Źródła kosztów	NFZ, MZ, dane z portalu Medycyna Praktyczna	Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.
Źródła użyteczności	Rozdział 1.3.4.3	W analizie podstawowej zastosowano wartości przedstawione w publikacji Lo 2022 [50]. Jest to jedyna publikacja, w której znaleziono adekwatne wartości użyteczności zarówno dla pacjentów z TSC, jak i ich opiekunów. W modelu uwzględniono również <i>utility increment</i> związane z opóźnieniem progresji TAND.
Miara wyników zdrowotnych	QALYs	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [2]. Każdy modelowany stan określony częstością napadów wiąże się z odrębnymi kosztami związanymi z nabyciem leków, wizytami w placówkach opieki zdrowotnej, opieką specjalistyczną, monitorowaniem oraz postępowaniem w przypadku TAND. Efekty zdrowotne są obliczane jako QALY, naliczane dla opiekunów i pacjentów do horyzontu czasowego modelu.
Dyskontowanie	5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [2].
Korekta połowy cyklu	Nie	Ze względu na długość cyklu przyjętą w modelu (tydzień) w obliczeniach nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [2] korekta ma zastosowanie w przypadku dłuższych cykli.
Perspektywa	Płatnika publicznego, wspólna	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [2].
Wskaźnik compliance	100%	Biorąc pod uwagę specyfikę rozważanego problemu (leczenie w ramach programu lekowego), nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

1.3.3. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 1.7.2. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztów całkowitych;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- wydłużenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zwiększenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w analizowanej populacji. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC. W ramach wyszukiwania dodatkowego zidentyfikowano dwie oceny ekonomiczne zagranicznych agencji (raporty AWMSG [55] i SMC [56]). Ich charakterystykę przedstawiono w rozdziale 2.1.3.

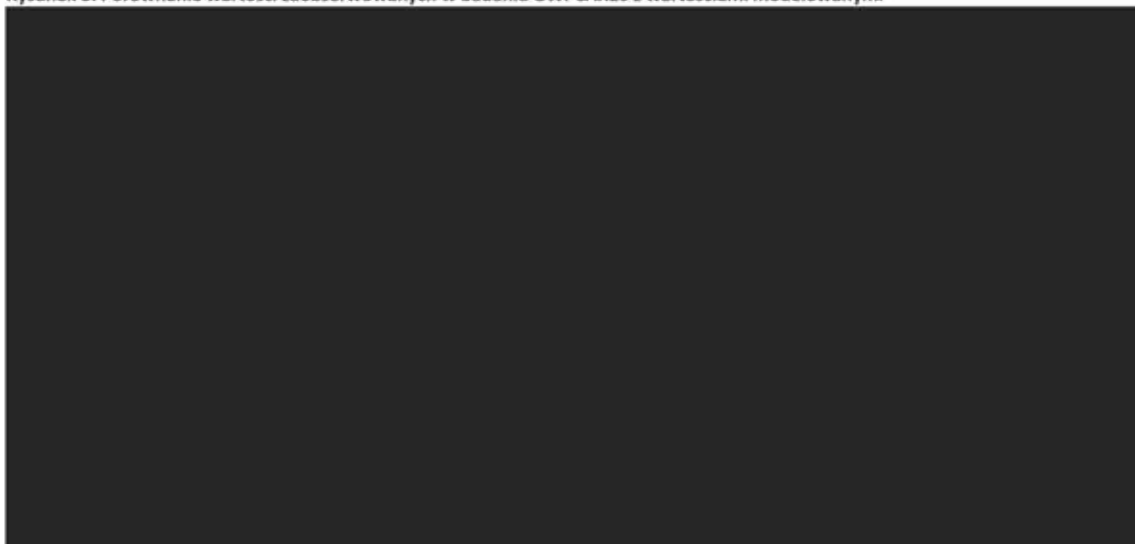
W obu analizach wykorzystano ten sam model Wnioskodawcy, który został zastosowany w niniejszej analizie. Zgodnie z ocenami zagranicznych agencji jest on dobrze skonstruowany, opiera się na najlepszych dostępnych danych, a wszystkie założenia są racjonalnie uzasadnione [55, 56]. Walidację konwergencji opisano również w rozdziale 1.8.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja modelu regresji do 16. tygodnia – obserwacje (badanie GWPCARE6) vs wartości estymowane

Na poniższych wykresach przedstawiono dane z badania GWPCARE6 [62] i wartości otrzymane za pomocą zaimplementowanego modelu regresji (szczegóły w rozdziale 1.3.4.2). Z uwagi na wysoką dokładność dopasowania przeprowadzone modelowanie należy uznać za poprawne.

Rysunek 3. Porównanie wartości zaobserwowanych w badaniu GWPCARE6 z wartościami modelowanymi



Walidacja modelu regresji po 16. tygodniu – obserwacje (badanie GWPCARE6 OLE) vs wartości estymowane dla ramienia CBD

Badanie GWPCARE6 OLE (*open-label extension study*) [42] stanowi kontynuację 16-tygodniowego badania GWPCARE6 (szczegóły znajdują się w analizie klinicznej [6]). Dane z tego badania można wykorzystać do walidacji modelu dla CBD. Poniżej zamieszczono ekstrapolowane dane dotyczące częstości napadów, uzyskane na podstawie dopasowanego modelu częstości napadów oraz wartości zaobserwowane w GWPCARE6 OLE [42]. Walidacja w zakresie dni wolnych od napadów nie była możliwa, ponieważ w GWPCARE6 OLE nie gromadzono takich informacji.

Rysunek 4. Porównanie częstości napadów zaobserwowanych w badaniu GWPCARE6 OLE z wartościami modelowanymi (CBD 25 mg/kg/dzień)



Zarówno dane obserwowane, jak i wartości przewidywane wykazują podobną tendencję w czasie. Po 16. tygodniu występuje większa różnica, jednak w większości cykli rozbieżność mieści się w granicach 2,5 napadów. W związku z tym można uznać, że skonstruowany model regresji dobrze odwzorowuje analizowane zjawisko.

1.3.4. Parametry modelu

1.3.4.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu charakterystykę wyjściową populacji ustalono na podstawie danych z badania klinicznego GWPCARE6 [62]. Średni wiek pacjentów wynosił 13,95 lat. Kobiety stanowiły 41,7% wszystkich pacjentów.

Modelowane grupy wiekowe

Dawka kannabidolu jest zależna od wagi pacjentów. W związku z powyższym w modelu uwzględniono 4 grupy wiekowe: 2-6 lat, 7-11 lat, 12-17 lat oraz 18-65 lat, aby umożliwić dokładniejsze oszacowanie dawek leczniczych. Modelowane grupy wiekowe zostały dopasowane do grup wiekowych w badaniu klinicznym GWPCARE6. Odsetek pacjentów i rozkład masy ciała dla każdej grupy pochodziły z danych z poziomu poszczególnych pacjentów (ang. *patient-level data*).

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów

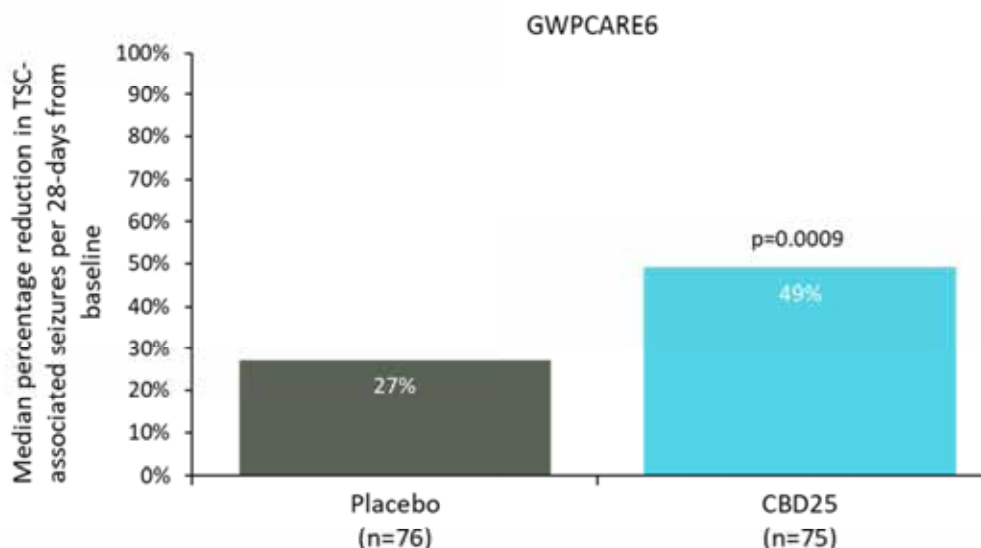
Parametr	2-6 lat	7-11 lat	12-17 lat	≥ 18 lat
Średni wiek [lata] (SD)	██████	██████	██████	██████
Odsetek kobiet [%] (SD)	██████	██████	██████	██████
Średnia masa ciała [kg] (SD)	██████	██████	██████	██████
Średnia powierzchnia ciała [m ²] (SD)	██████	██████	██████	██████
Rozkład populacji wg wieku [%]	██████	██████	██████	██████

Symulacje przeprowadzane są 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, aż do momentu, gdy wszyscy pacjenci będą dorośli (w wieku ≥ 18 lat). Jest to wykorzystane również przy określaniu ryzyka zgonu.

1.3.4.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

W badaniu klinicznym GWPCARE6 [62] wykazano, że stosowanie kannabidolu (CBD 25 mg/kg m.c./dzień) wiąże się ze statystycznie istotną zmianą w liczbie napadów związanych z TSC w porównaniu z wartością wyjściową. Skuteczność leczenia CBD była stała w całej populacji, niezależnie od wieku, w związku z powyższym w modelowaniu wykorzystano wyniki dla ogółu pacjentów.

Rysunek 5. Pierwszorzędowy punkt końcowy GWPCARE6 – procentowe zmniejszenie częstości napadów związanych z TSC (% zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowej)



Wyjściowa częstość napadów

W niniejszym modelu uwzględniono następujące rodzaje napadów: napady uogólnione i napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości (uzasadnienie w rozdziale 1.3.1). Wartość wyjściowa (*baseline*) częstości takich napadów na tydzień pochodzi z badania GWPCARE6 [62] i wynosi średnio 17,86 (SD 21,8). Parametr ten został wykorzystany w dwóch niezależnych modelach regresji.

Modele regresji

Do przewidywania częstości napadów i liczby dni wolnych od napadów na poziomie kohorty wybrano podejście oparte na regresji – zastosowano modele mieszane z efektami losowymi dla obu typów napadów łącznie. Znalazienie dobrze dopasowanych modeli regresji oddzielnie dla każdego typu napadu (uogólnione i ogniskowe z upośledzeniem świadomości) nie było możliwe. W celu oszacowania liczby dni wolnych od napadów (ang. *seizure-free days*) wykorzystano regresję dwumianową (dopasowanie wielomianu drugiego stopnia), ponieważ ten typ modelu można wykorzystać do analizy wyników binarnych (np. dzień bez napadu). Dla częstości napadów użyto ujemną regresję dwumianową, gdyż zmienna przewidywana reprezentuje liczbę wystąpień o wysokiej wariancji (rozproszone dane liczbowe).

Efekty losowe zostały włączone do analiz regresji, ponieważ zbiory danych zawierają powtarzające się pomiary dla każdego pacjenta, dla których istnieje nieodłączna korelacja między obserwacjami tych samych osób. Wykorzystano model efektów losowych dla stałej równania regresji (ang. *random-intercept*) oraz model z efektem losowym dla nachylenia linii regresji (ang. *random slope*).

Zmienne towarzyszące (ang. *covariates*) w model regresji

Do celów modelowania uwzględniono następujące zmienne:

- leczenie (CBD+SoC lub placebo+SoC);
- cykl leczenia (do regresji włączono zmienną dla każdego 7-dniowego cyklu, zastosowano transformację logarytmiczną);
- interakcja pomiędzy leczeniem a cyklem leczenia;
- średnia wyjściowa częstość napadów w tygodniu (zmienna ciągła).

Szczegółowe objaśnienia można odnaleźć w dokumentach otrzymanych od Zleceniodawcy [1].

Współczynniki regresji

Współczynniki modelu dla dni wolnych od napadów i częstości napadów przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 6. Współczynniki modelu regresji dwumianowej dni wolnych od napadów

Zmienna	Wartość	SE (standard error)	p-value
Wyraz wolny (ang. <i>intercept</i>)	████	████	████
Leczenie = placebo (ref =CBD)	████	████	████
Log (cykl)	████	████	████
Wejściowa częstość napadów	████	████	████
Leczenie (placebo) × log (cykl)	████	████	████

Tabela 7. Współczynniki modelu ujemnej regresji dwumianowej częstości napadów

Zmienna	Wartość	SE (standard error)	p-value
Wyraz wolny (ang. <i>intercept</i>)	████	████	████
Leczenie = placebo (ref =CBD)	████	████	████
Log (cykl)	████	████	████
Wejściowa częstość napadów	████	████	████
Leczenie (placebo) × log (cykl)	████	████	████

1.3.4.3. Długoterminowa skuteczność kliniczna kannabidiolu

W analizie ekonomicznej przyjęto, że względny efekt leczenia CBD jest stały. Powyższe założenie poparte jest wynikami badania GWPCARE6 OLE [42] oraz *US Expanded Access Programme* [43] wskazującymi na długoterminową skuteczność CBD.

Dane z 16-tygodniowego badania GWPCARE6 [62] zostały wykorzystywane do przewidywania liczby dni wolnych od napadów i częstości napadów w pierwszych 16 cyklach modelu. W analizie podstawowej założono, że przewidywane rozkłady częstości napadów i związane z nią rozkłady dni wolnych od napadów w 16 tygodniu zostaną utrzymane w całym horyzoncie czasowym modelu dla pacjentów, którzy pozostaną leczeni kannabidiolem.

Na poniższym rysunku porównano przewidywany w modelu rozkład stanów zdrowia związanych z częstością napadów w 16. tygodniu z rozkładem zaobserwowanym w badaniu GWPCARE6 OLE (średnie dla dwutygodniowych okresów). Przedstawione dane pokazują, że z biegiem czasu mniejsza liczba pacjentów pozostaje w stanach zdrowia o wyższej częstości napadów i większa liczba chorych przechodzi do stanu zdrowia *bez napadów padaczkowych*. W związku z powyższym założenie modelu dotyczące utrzymania rozkładu stanów zdrowia po 16. tygodniu można uznać za konserwatywne.

Rysunek 6. Porównanie modelowanego rozkładu częstości napadów z rozkładem zaobserwowanym w badaniu GWPCARE6 OLE (CBD 25 mg/kg/dzień)



1.3.4.1. Przerwanie leczenia

Model uwzględnia odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie CBD podczas 16-tygodniowego badania GWPCARE6 [62] i jego kontynuacji GWPCARE6 OLE [42]. Zastosowano również wskaźnik długoterminowy, aby odzwierciedlić pacjentów przerywających leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie CBD w dłuższym okresie.

Tabela 8. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia CBD w modelu (na cykl)

Częstość napadów	Okres badania GWPCARE6	Okres GWPCARE6 OLE	Wskaźniki długoterminowe
	do 16 tygodnia*	tydzień 17–68**	od 69 tygodnia***
Bez napadów (tygodniowo)	■	■	■
≤ 2 napadów tygodniowo	■	■	■
> 2 i ≤ 7 napadów tygodniowo	■	■	■
≥ 7 napadów tygodniowo	■	■	■

*przyjęto jednakowe prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niezależnie od częstości napadów (dla wszystkich stanów);

**przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny (wartości obliczono dla każdego podstanu zdrowotnego związanego z częstością napadów, aby odzwierciedlić różne poziomy przerwania leczenia);

***ze względu na brak danych dotyczących zaprzestania stosowania leku w dłuższym okresie, przyjęto takie same założenia jak dla kannabidiolu stosowanego w LGS, ponieważ można przypuszczać, że ryzyko zaprzestania stosowania leku będzie podobne w padaczkę związaną z TSC, biorąc pod uwagę, że są to zespoły padaczkowe o podobnej ciężkości i oporności na leczenie (wartości przeliczono na cykl modelu).

W modelu uwzględniono zalecenia ekspertów, aby oceniać częstość napadów co 6 miesięcy (przez 2 lata) podczas leczenia kannabidiolem. W praktyce klinicznej pacjenci z padaczką związaną z TSC przerywają leczenie przeciwpadaczkowe, jeśli nie uzyskują na nie odpowiedzi. W analizie podstawowej założono (zgodnie z zapisami

programu lekowego oraz z rekomendacjami NICE), że leczenie CBD zostaje przerwane, jeśli częstość napadów

Przyjęto, że okres oceny wyjściowej stanowi okres "6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia". Odsetki pacjentów, u których spodziewane jest przerwanie leczenia po 6 miesiącach i po 12 miesiącach oparto na danych z badań GWPCARE6 [62] i GWPCARE6 OLE [42]. Dla 18 i 24 miesiąca przyjęto wartość z 12 miesiąca (brak możliwości kalkulacji na podstawie GWPCARE6 OLE).

Tabela 9. Odsetki pacjentów przerywających leczenie CBD (*stopping rule*)

Częstość napadów	w 6 miesiącu	w 12, 18 i 24 miesiącu
Bez napadów (tygodniowo)		
≤ 2 napadów tygodniowo		
> 2 i ≤ 7 napadów tygodniowo		
≥ 7 napadów tygodniowo		

Dla każdego stanu zdrowia z podkategorią częstotliwości napadów oszacowano oddzielny wskaźnik, ponieważ oczekiwano, że wskaźnik braku odpowiedzi będzie wyższy w wyższych kategoriach częstotliwości napadów. Aby uniknąć błędu podwójnego naliczania, wyłączono pacjentów, którzy przerwali leczenie w okresie badania GWPCARE6 OLE.

1.3.4.2. Zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC (TAND)

Jak szczegółowo opisano w analizie problemu decyzyjnego [5] objawy TAND występują u pacjentów z TSC przez całe życie i są silnie związane z padaczką oporną na leczenie. Stanowią istotne dodatkowe wyzwanie zarówno dla pacjentów, jak i ich opiekunów. Do często zgłaszanych zaburzeń należą problemy poznawcze, behawioralne i psychiatryczne.

W analizie uwzględniono wpływ TAND na jakość życia i koszty (wpływ zmniejszenia progresji TAND poprzez zmniejszenie częstości napadów i zwiększenie liczby dni wolnych od napadów). Wykorzystano w tym celu opinie ekspertów klinicznych (panel Delphi) – szczegóły, w tym metodyka są zawarte w dołączonym raporcie [1]. Eksperti zidentyfikowali 6 kluczowych dla modelu aspektów TAND:

W poniższej tabeli przedstawiono dane zaimplementowane do modelu. Częstość występowania każdego aspektu TAND w modelu pochodzi z retrospektywnego badania TOSCA [44]. Ponieważ zaobserwowano różnice w częstości występowania cech TAND między dziećmi i dorosłymi, model dopuszcza różną częstość występowania TAND w każdej grupie wiekowej. Przedziały wiekowe określone w TOSCA zostały dopasowane do przedziałów w modelu.

Tabela 10. Uwzględnione w modelu aspekty TAND i ich częstość

Rodzaj zaburzenia	2-6 lat	7-11 lat	12-17 lat	≥ 18 lat

Rodzaj zaburzenia	2-6 lat	7-11 lat	12-17 lat	≥ 18 lat
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

Biorąc pod uwagę ujęte grupy wiekowe założono, że ograniczenie rozwoju TAND zostanie zastosowane do populacji █ i wystąpi co najmniej 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, aby odzwierciedlić początkowy punkt czasowy oceny klinicznej dla zmniejszenia częstości napadów. Za bazową wartość redukcji liczby napadów mającą wpływ na rozwój TAND przyjęto 50% (75% w analizie wrażliwości). Odsetki pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 50% po rozpoczęciu leczenia CBD+SoC lub placebo+SoC uzyskano z badania GWPCARE6 [62].

1.3.4.3. Śmiertelność

W modelu przyjęto, że zgon może nastąpić w dowolnym momencie. Pacjenci są narażeni na ryzyko zgonu z powodu padaczki związanej z TSC (SUDEP), objawów TSC niezwiązanych z padaczką (głównie objawów sercowych, oddechowych lub nerkowych) oraz z innych przyczyn nie związanych z TSC (śmiertelności w populacji ogólnej).

Nie zakłada się, aby kannabidiol miał bezpośredni lub pośredni wpływ na ryzyko zgonu niezwiązane z TSC lub z epilepsją w TSC. Oczekuje się, że CBD będzie miał pośredni wpływ na ryzyko śmiertelności związanej z padaczką w TSC, zwłaszcza SUDEP, poprzez zmniejszenie częstości napadów padaczkowych. Jednak z uwagi na krótkoterminowy charakter badania GWPCARE6 [62], taka zależność nie została wykazana. W związku z powyższym konserwatywnie założono, brak wpływu CBD na śmiertelność.

Śmiertelność w populacji ogólnej

Śmiertelność w populacji ogólnej jest uwzględniona w celu odzwierciedlenia ryzyka śmiertelności skorygowanego o wiek dla wszystkich pacjentów w modelu. Przeżywalność populacji ogólnej modelowano przy użyciu rozkładów wieku z badania, które dopasowano do tablic trwania życia dla Polski opracowanych przez GUS [61] (rozdział 2.3). W modelu roczne prawdopodobieństwa zgonu uzależnione od płci zostały uśrednione (średnia ważona odsetkiem osób danej płci w badaniu klinicznym). Rozkłady wieku pacjentów są wykorzystywane do obliczania średniego rocznego prawdopodobieństwa zgonu skorygowanego o wiek, które jest następnie przekształcane na prawdopodobieństwo na cykl (7 dni).

Śmiertelność z powodu TSC

Pacjenci z TSC mają większe ryzyko zgonu w porównaniu z populacją ogólną.

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 TSC, w związku z powyższym zwiększoną śmiertelności z powodu TSC oszacowano łącząc zabrane wyniki (273 zgonów wśród 3 376 pacjentów tj. 8,1% w ciągu 11,08 lat). Wartość omawianego parametru oszacowano na 0,736% rocznie.

Nagła niespodziewana śmierć związana z padaczką

Zgodnie z przytoczonym wcześniej przeglądem Zollner 2020 [40] jedną z najczęstszych przyczyn zgonów u pacjentów z TSC jest padaczka (zwłaszcza stan padaczkowy i SUDEP). Zgony związane z SUDEP odnotowano tylko w jednym z włączonych badań (praca Amin 2016 [41]), gdzie oceniano śmiertelność z powodu TSC w brytyjskiej kohorcie 284 pacjentów. W okresie 8 lat, spośród 16 pacjentów, którzy zmarli z powodu TSC, SUDEP

dotyczyło czterech osób (4 zgony/284 pacjentów=1,4% w ciągu 8 lat), stąd ryzyko zgonu oszacowano na 0,176% rocznie.

Ryzyko śmiertelności związanej z SUDEP zostało uwzględnione w obu ramionach modelu i jest jednakowe we wszystkich stanach zdrowia. Aby uniknąć podwójnego naliczania, ryzyko śmiertelności związane z SUDEP zostało odjęte od ryzyka nadmiernej śmiertelności związanej z TSC na cykl i zaimplementowane osobno w modelu.

1.3.4.4. Dawkowanie CBD

W badaniu GWPCARE6 [62] analizowano dwie dawki kannabidiolu: 25 mg/kg mc./dobę i 50 mg/kg mc./dobę. Zgodnie z ChPL [4] maksymalną zalecaną dawką jest 12,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (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 w modelu.

Dawkę kannabidiolu dla pierwszych dwóch tygodni leczenia przyjęto zgodnie z ChPL [4], 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) [4]. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Epidyolex [4] 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 [62] (dzień 6) oraz [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 [35]. Na podstawie wielośrodkowego badania obserwacyjnego Chemaly 2020 [68] średnia dawka CBD wynosiła 12 mg/kg mc./dobę. [REDACTED]

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę CBD wynoszącą 12 mg/kg mc./dobę, uwzględniając opinię eksperta klinicznego 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.

W ramach analizy wrażliwości rozważono zastosowanie CBD w dawce 10 mg/kg mc./dobę.

1.3.4.1. Koszty i zużycie zasobów

1.3.4.1.1. Koszty kannabidiolu

W rozdziale 1.2.5 przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Epidyolex.

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Epidyolex (wraz z kwotą refundacji NFZ) została przedstawiona w poniższej tabeli. Ceny zbytu netto przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [14] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [9]. W sytuacji wprowadzenia

refundacji kannabidiolu (Epidyolex) w ramach WLR (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku (zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją lek kwalifikuje się do nowej grupy limitowej).

Tabela 11. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie i za mg produktu leczniczego Epidyolex[®]

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Wysokość limitu finansowania - kwota refundacji/op. [PLN]	Liczba mg/op.	Kwota refundacji/ mg [PLN]
Epidyolex 100 mg/ml roztwór doustny, 100 ml	■	■	■	■	10 000	■

op. - opakowanie

Kwota refundacji za 1 mg kannabidiolu ■ z perspektywy płatnika.

1.3.4.1.2. Koszty standardowej terapii (SoC)

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

W badaniu klinicznym GWPCARE6 [62] 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 pediatrycznych i dorosłych w momencie rozpoczęcia badania (Tabela 12). Powyższe podejście, a także możliwość uogólnienia rzeczywistej praktyki klinicznej zostało skonsultowane z ekspertami klinicznymi [1].

Tabela 12. Leki przeciwpadaczkowe (AEDs) stosowane u pacjentów z TSC

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

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 13. 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
Lewetiracetam	1 000 mg (>6 lat; <50 kg) 1 000 mg (>50 kg)	2 000 mg
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, lewetiracetam, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramát, wigabatryna) [10] oraz portalu Medycyna Praktyczna (klobazam, zonisamid) [3]. Szczegóły obliczeń znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 14. Koszty jednostkowe leków przeciwpadaczkowych

Nazwa AED	Nazwy uwzględnionych leków	Średni koszt/mg [PLN]	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna
Karbamazepina	Amizepin, Finlepsin, Finlepsin 200 retard, Tegretol CR 200, Neurotop retard 300, Finlepsin 400 retard, Tegretol CR 400, Neurotop retard 600	0,0008	0,0012
Klobazam	Frisium 10	-	0,1173
Lakozamid	Lacosamide Accord, Lacosamide Glenmark, Lacosamide Teva, Seizpat, Trelema, Zilibra	0,0135	0,0150
Lamotrygina	Symla, Lamotrix, Lamilept, Epi trigine, Lamitrin	0,0055	0,0092
Lewetiracetam	Vetira, Levetiracetam Accord, Cezarius, Kepra, Levetiracetam Aurovitas, Levetiracetam NeuroPharma, Trund, Normeg, Polkepral, Levebon	0,0014	0,0018
Okskarbazepina	Karbagen, Oxcarbazepin NeuroPharma, Oxepilax, Trileptal	0,0029	0,0031
Walproinian sodu	Convulex, Depakine, Absenor, ValproLEK 300, Convival Chrono, ValproLEK 500	0,0003	0,0008
Topiramát	Epitoram, Etopro, Topamax, Oritop, Toramat	0,0102	0,0136
Wigabatryna	Sabril	0,0050	0,0051
Zonisamid	Zonisamidum Neuraxpharm	-	0,0348

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

Tabela 15. Koszty SoC (persp. NFZ)

Perspektywa	Średni koszt/cykl [PLN]			
	2-6 lat	7-11 lat	12-17 lat	≥18 lat
Perspektywa NFZ	29,54	63,81	70,69	28,18
Perspektywa wspólna	32,18	89,84	112,40	57,07

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 leków przeciwpadaczkowych. Potwierdzają to opinie ekspertów klinicznych [12]. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono symulację scenariusza, w którym założono 10% zmniejszenie kosztów AEDs w ramieniu CBD+SoC.

1.3.4.1.1. Koszt kwalifikacji do programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex [4] 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 AEDs regularnie wykonuje się takie badania. Niemniej jednak, ponieważ koszty rutynowego monitorowania związane z otrzymywaniem leków z grupy AED będą takie same w obu ramionach, w analizie zastosowano podejście konserwatywne i przyjęto, że ww. badanie będzie dotyczyć pacjentów w ramieniu z CBD.

Koszty kwalifikacji oraz diagnostyki i monitorowania programu lekowego określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (próby wątrobowe: ALT, AST, GGTP). Oznacza to, że koszt kwalifikacji będzie wynosił 75 PLN. Założono, że ww. badania będą wykonywane raz na 3 miesiące.

Tabela 16. Diagnostyka w programie lekowym

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Wycena punktowa [PLN]	Roczny koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia	300,00 =4*75,00	1,00	300,00	[17]

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

1.3.4.1.2. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Epidyolex [4], lek jest roztworem doustnym (płyn do połykania/przymywania 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 [4].

W związku z tym, w analizie przyjęto, że lek będzie podawany pacjentowi w domu. Pacjent otrzyma go średnio 4 razy w roku (na pierwszej wizycie, a następnie co 3 miesiące, zgodnie z zapisami programu lekowego w zakresie częstotliwości monitorowania leczenia) [11]. 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 [15].

Tabela 17. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1,00	108,16	[15]

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

1.3.4.1.3. Koszty leczenia TAND

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem TAND. Oszacowano je na podstawie danych dla Polski, przedstawionych w pracy Gustavsson 2011 [57] (ogólnoeuropejskie badanie kosztów zaburzeń mózgu). Uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne, stanowiące 35% kosztu całkowitego. Wykorzystano także podany przez NBP średni kwartalny kurs euro (4,6253 [58]).

Zgodnie z publikacją

Tabela 18. Koszt leczenia poszczególnych aspektów TAND

Rodzaj zaburzenia	Koszt/pacjent/rok [PLN]
	3 737,95
	891,77

Jak omówiono w rozdziale 1.3.4.2 różne aspekty TAND występują z odmienną częstością w zależności od wieku pacjenta. W związku z tym, w modelu zastosowano średni ważony koszt TAND w podziale na odpowiednie grupy wiekowe.

Tabela 19. Średnie koszty leczenia TAND

Parametr	2-6 lat	7-11 lat	12-17 lat	≥ 18 lat
Koszt leczenia TAND/pacjent/cykl [PLN]				

Korzyść z redukcji liczby napadów jest traktowana jako 50% redukcja kosztów leczenia od 6 miesiąca po rozpoczęciu leczenia. Ponieważ zakładamy, że postęp TAND jest tylko ograniczony, a nie całkowicie eliminowany, w modelu zastosowano zredukowaną kompensację kosztów. Zmniejszenie kosztów jest stosowane w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których w ciągu 6 miesięcy nastąpiło zmniejszenie liczby napadów o 50% w porównaniu z wartością wyjściową.

1.3.4.1.4. Pozostałe koszty w modelu

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 [1] określili dwa kluczowe etapy rozwoju człowieka, które determinują postępowanie z TSC: przejście z dzieciństwa do dorosłości (dorastanie) i z wczesnej do późnej fazy dorosłości. Mają one wpływ na zużycie zasobów (HCRU). 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).

W modelu istnieje możliwość wprowadzenia kosztów związanych z hospitalizacją, wizyty w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR), wizyty lekarskiej/specjalistycznej (POZ, neurolog, psycholog, logopeda, fizjoterapeuta), kosztów badania obrazowego głowy (rezonans magnetyczny), czy też postępowania w przypadku ostrych napadów drgawkowych.

Wyceny monetarnej powyższych kosztów określono na podstawie zarządzeń NFZ. Szczegóły dotyczące kosztów jednostkowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Koszty jednostkowe innych świadczeń związanych z leczeniem pacjentów z TSC

Parametr zużytych zasobów	Koszty jednostkowe [PLN]	Źródło	Opis/komentarz
Wizyta u lekarza rodzinnego	nd*	Zarządzenie NFZ [19]	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 nieróżniących.
Wizyta u neurologa/ neurologa dziecięcego	44,00	Zarządzenie NFZ [17]	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	Zarządzenie NFZ [17]	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	Zarządzenie NFZ [63], obwieszczenie Prezesa AOTMiT [64]	Koszt porady lekarskiej terapeutycznej (świadczenie psychiatryczne ambulatoryjne dla dzieci i młodzieży).
Porada psychiatryczna dla dorosłych	65,21	Zarządzenie NFZ [63], obwieszczenie Prezesa AOTMiT [64]	Koszt porady lekarskiej terapeutycznej (świadczenie psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych).
Wizyta fizjoterapeutyczna	26,35	Zarządzenie NFZ [65]	Koszt wizyty fizjoterapeutycznej (fizjoterapia ambulatoryjna).
Wizyta u logopedy	46,00	Zarządzenie NFZ [17]	W ramach kosztu leczenia zaburzeń mowy u dzieci i u dorosłych przyjęto koszt świadczenia w zakresie logopedii (Z75).
Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego	605,00	Zarządzenie NFZ [16]	Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym
Leczenie ostrych napadów drgawkowych u dzieci (1 dawka)	106,94 (persp. NFZ) 107,74 (persp. wspólna)	Obwieszczenie MZ [10]	Uwzględniono terapię ratunkową midazolamem. Koszt za opakowanie produktu leczniczego Buccolam jest niezależny od mocy dawki (2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg).
Hospitalizacja	593,66/ dzień	Statystyki NFZ za 2020 r. [59, 60]	Koszt hospitalizacji ustalono na poziomie średniego kosztu hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem padaczki (grupy A66 i A67).

Parametr zużytych zasobów	Koszty jednostkowe [PLN]	Źródło	Opis/komentarz
Wizyta na oddziale ratunkowym (SOR)	593,66	Statystyki NFZ za 2020 r. [59, 60]	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	Statystyki NFZ za 2020 r. [59, 60]	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 w modelu określono na podstawie opinii 10 ekspertów uzyskanych w ramach dwuetapowego panelu Delphi [1]. Szczegółowe dane znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym. Koszty leczenia pacjentów z TSC naliczono w każdym cyklu przebywania chorych w stanach uzależnionych od rodzaju i częstotliwości napadów.

Tabela 21. Średnie koszty leczenia pacjenta z TSC według częstości i rodzaju napadów (koszty NFZ/cykl modelu)

Stan zdrowia	Napady uogólnione		Napady ogniskowe z upośledzeniem świadomości	
	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
Bez napadów	■	■	■	■
≤ 2 napadów	■	■	■	■
> 2 i ≤ 7 napadów	■	■	■	■
≥ 7 napadów	■	■	■	■

1.3.4.2. Współczynnik *compliance*

W leczeniu padaczki bardzo istotne jest stosowanie leków regularnie i ściśle z zaleceniami lekarza.

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę specyfikę rozważanego problemu (leczenie w ramach programu lekowego), a także ciężkość i lekooporność epilepsji związanej z TSC nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

1.3.4.3. Użyteczności

Padaczka związana z TSC stanowi istotne wyzwanie kliniczne, zwłaszcza u pacjentów opornych na obecnie dostępne leki AEDs. Jakość życia i codzienne funkcjonowanie pacjentów pogarszają się wraz ze wzrostem częstości napadów i/lub ich nasilenia. W wyniku upadków pojawiają się uszkodzenia mózgu oraz urazy. Zmniejszenie częstości napadów i zwiększenie kontroli nad padaczką może prowadzić do poprawy jakości życia.

Padaczka związana z TSC ma istotny wpływ na jakość życia nie tylko chorych, ale także ich rodzin i opiekunów [1]. Ciężar opieki nad chorymi i skutki napadów związanych z TSC są przyczyną zmian praktycznie we wszystkich aspektach życia opiekunów i członków rodzin. Zaburzenia neuropsychiatryczne (TAND) stanowią dodatkowe obciążenie dla opiekunów zmagających się już z napadami padaczkowymi u podopiecznych.

Efekty zdrowotne w niniejszej analizie ekonomicznej są wyrażone w kategoriach QALY pacjenta skorygowanych o użyteczność opiekunów pacjentów z padaczką związaną z TSC. Wycenę efektów zdrowotnych dla każdego leczenia w modelu oparto na częstości napadów na dobę i dniach wolnych od napadów. Założono, że użyteczności odpowiadające odpowiednim stanom są niezależne od zastosowanego leczenia.

W analizie ekonomicznej przyjęto, że na jednego pacjenta z padaczką związaną z TSC przypada dwóch opiekunów (są to np. rodzice). Liczba opiekunów została określona na podstawie publikacji Lagae 2019 [45], w której oceniano wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i społecznej, produktywność i jakość życia opiekunów pacjentów z inną ciężką padaczką (DS) charakteryzującą się podobnymi jak w TSC napadami, problemami rozwojowymi i zaburzeniami poznawczymi/funkcjonalnymi. Pacjenci z DS również wymagają stałej opieki przez całe życie. Uzyskane w badaniu wyniki wskazują, że główny opiekun zapewnia opiekę nad pacjentem przez 84% czasu. Oznacza to, że codzienna opieka jest dzielona między co najmniej dwie osoby.

Zastosowane w analizie podejście, polegające na uwzględnieniu HRQL opiekunów zaakceptowano w ocenie kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC [55, 56], LGS i DS (NICE [53, 54]) oraz w innych zagranicznych wnioskach HTA, w tym dotyczących stwardnienia rozsianego i choroby Alzheimera [1].

W ramach badania GWPCARE6 [62] zbierano dane dotyczące jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQL) mierzone za pomocą kwestionariuszy QOLIE 31-P i QOLCE. To powszechnie używane narzędzia diagnostyczne, opracowane specjalnie do oceny jakości życia u pacjentów chorych na padaczkę. Z powodu m.in. braku opublikowanych algorytmów mapowania do odpowiednich miar opartych na preferencjach dane te nie zostały wykorzystane w modelu.

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność w zależności od ilości napadów u pacjentów z TSC bądź ich opiekunów. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano trzy publikacje zawierające odpowiednie dane do modelu: Lo 2021 [50], Vergeer 2019 [51], Tritton 2019 [52]. Szczegóły przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.2.

W badaniu Tritton 2019 [52] do określenia wartości użyteczności w podziale na kategorie związane z częstością napadów wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L. Dane zbierano za pomocą ankiety internetowej (186 uczestników z Europy i Kanady), wypełnianej w miarę możliwości przez osoby z TSC (n=61) lub przez opiekunów (n=125). Średnie wartości użyteczności stanu zdrowia zgłaszane przez chorych były wyższe niż wartości zgłaszane przez ich opiekunów (0,727 w porównaniu z 0,351). Różnica ta mogła wynikać z tego, że uczestnicy badania, którzy byli w stanie samodzielnie odpowiedzieć rzadziej doświadczali poważnego pogorszenia stanu zdrowia niż ci pacjenci, u których to opiekun wypełniał ankietę.

W badaniu Vergeer 2019 [51] wykorzystano kwestionariusz HUI3 w celu uzyskania informacji o stanach zdrowia podzielonych według odsetka czasu, przez jaki pacjenci byli oporni na leczenie. Dane pozyskano od pacjentów lub opiekunów chorych z TSC (n=363, Holandia).

Oba badania mają pewne ograniczenia. W badaniu Tritton 2019 [52] zgłoszone wartości HSUV są niespójne: średnia wartość użyteczności dla stanu zdrowia *bez napadów* (0,582) jest niższa od wartości dla stanu zdrowia z 1-5 napadami na tydzień (0,666). Podobnie stan zdrowia, w którym występuje >20 napadów na tydzień, ma wyższą wartość (0,290) niż stan, w którym występuje 5-10 napadów na tydzień (0,250). Z kolei w badaniu Vergeer 2019 [51] zastosowano punkty odcięcia, które nie do końca odpowiadają stanom zdrowia w modelu. W związku z powyższym, wymienione prace uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W analizie podstawowej zastosowano wartości przedstawione w publikacji Lo 2022 [50]. Jest to jedyna publikacja, w której znaleziono adekwatne wartości użyteczności zarówno dla pacjentów z TSC, jak i ich opiekunów.

W badaniu Lo 2022 [50] w celu zebrania danych do oceny jakości życia wykorzystano metodę epizodów (ang. vignettes). Epizod (winieta) jest to krótki, starannie przygotowany opis osoby lub sytuacji, który ma na celu symulowanie kluczowych cech prawdziwego, rzeczywistego zdarzenia. Badanemu przedstawia się pewien epizod w formie słownego opisu, ilustracji graficznej lub materiału filmowego, pozbawionego wieloznaczności czy niejednoznaczności. Zadaniem badanego jest odpowiadanie na przygotowane pytania o charakterze otwartym lub zamkniętym. Metodę epizodów wykorzystuje się w celu wywołania reakcji badanego na epizod, co związane jest z kontekstem hipotetycznego scenariusza. Odpowiedzi badanych umożliwiają w pewnym sensie wgląd w wartości, które leżą u podstawy rozumienia przedstawionej sytuacji, mają zatem charakter normatywny. Zaletą winiety jest to, że można je skonstruować w taki sposób, aby odpowiadały modelowym stanom zdrowia i odzwierciedlały stan pacjenta oraz obciążenie opiekunów.

Opisy winiety uwzględniały padaczkę związaną z TSC oraz inne aspekty TSC i zostały zaprojektowane tak, aby dokładnie odzwierciedlały profil HRQoL osób z TSC i ich opiekunów. Winiety rozróżniały częstość napadów, ich nasilenie i rodzaj, i zostały skonstruowane na podstawie dostępnej literatury (przegląd celowany dla opracowania tekstu wprowadzającego i opisów doświadczeń pacjentów z TSC i ich opiekunów). Winiety konsultowano z 4 ekspertami i 3 opiekunami. Opracowane winiety były następnie walidowane przez dwóch lekarzy oraz jednego opiekuna. Ostatecznie włączono osiem końcowych stanów zdrowia (na podstawie częstości napadów i rodzaju: napady uogólnione (G) i napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości (F)). Uczestnicy zostali poproszeni o wyobrażenie sobie siebie w sposób opisany w winietach pacjentów. W przypadku winiety opiekunów, uczestnicy byli proszeni o wyobrażenie sobie, że są jednym z dwóch głównych opiekunów/rodziców 13-letniego dziecka z chorobą.

Pomiaru preferencji różnych stanów zdrowia (generowanie wag użyteczności) dokonano z wykorzystaniem metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO) w populacji ogólnej (powyżej 18 r.ż.) w Wielkiej Brytanii. Zastosowano TTO, ponieważ jest to metoda standaryzowanego wywiadu służąca do wyceny stanów zdrowotnych (jest również zgodna z wytycznymi AOTMIT [2]). Uczestników rekrutowano metodą doboru próby, w tym metodą kuli śnieżnej. Przeprowadzono łącznie 200 wywiadów TTO. Otrzymane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wagi TTO dla winiety stanów zdrowia w padaczkę związanej z TSC (N=200)

Oznaczenie stanu zdrowia	Rodzaj napadu		Średnia wartość (SD)	SE	95% CI
	napady uogólnione (G)	napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości (F)			
<i>Patient health states</i>					
Pacjenci (N=100)					
PHS1	Brak napadów (ang. <i>seizure-free</i>)		0,725 (0,253)	0,025	0,674, 0,775
PHS2	-	1-2/dzień	0,504 (0,371)	0,037	0,431, 0,578
PHS3	-	3-4/dzień	0,282 (0,535)	0,053	0,176, 0,388
PHS4	-	5-14/dzień	0,074 (0,551)	0,055	-0,036, 0,183
PHS5	1/dzień	-	0,183 (0,569)	0,057	0,070, 0,296

Oznaczenie stanu zdrowia	Rodzaj napadu		Średnia wartość (SD)	SE	95% CI
	napady uogólnione (G)	napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości (F)			
PHS6	2/dzień	-	0,089 (0,538)	0,054	-0,018, 0,196
PHS7	3–14/dzień	-	-0,113 (0,592)	0,059	-0,231, 0,004
PHS8	3–14/dzień	5–14/dzień	-0,234 (0,560)	0,056	-0,345, 0,122
<i>Caregiver health states</i>					
Opiekunowie (N=100)					
CHS1	Brak napadów (ang. seizure-free)		0,905 (0,083)	0,008	0,890, 0,921
CHS2	-	1–2/dzień	0,791 (0,171)	0,017	0,757, 0,825
CHS3	-	3–4/dzień	0,638 (0,365)	0,037	0,565, 0,710
CHS4	-	5–14/dzień	0,431 (0,494)	0,049	0,332, 0,529
CHS5	1/dzień	-	0,546 (0,395)	0,039	0,467, 0,624
CHS6	2/dzień	-	0,476 (0,453)	0,045	0,386, 0,566
CHS7	3–14/dzień	-	0,319 (0,481)	0,048	0,223, 0,414
CHS8	3–14/dzień	5–14/dzień	0,221 (0,530)	0,053	0,115, 0,326

Dane szacunkowe uzyskane na podstawie wniety pacjentów i ich opiekunów są zgodne z hipotezą, że wzrost częstości napadów wiąże się z obniżeniem HRQL u pacjentów i ich opiekunów (wyższe wartości występują w stanach zdrowia o mniejszej częstości napadów, a niższe w stanach zdrowia o większej częstości napadów).

W badaniu wnietyowym uwzględniono tylko jeden możliwy stan kombinacji częstości napadów: 3-14 napadów uogólnionych i 5-14 napadów ogniskowych z zaburzeniami świadomości na dobę. Dla napadów łączonych (kombinacji F i G) przyjęto poniższe wartości, oszacowane zgodnie z algorytmem zaproponowanym w publikacji Lo 2022 [50].

Tabela 23. Interpolowane wagi TTO dla napadów łączonych

Rodzaj napadu		Średnia wartość	Sposób kalkulacji (na podstawie Lo 2022 [50])
napady uogólnione (G)	napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości (F)		
Pacjenci			
1/dzień	1–4/dzień	■	■
2/dzień	1–4/dzień	■	■
1/dzień	5–14/dzień	■	■
2/dzień	5–14/dzień	■	■
3–14/dzień	1–2/dzień	■	■
3–14/dzień	3–4/dzień	■	■
Opiekunowie			
1/dzień	1–4/dzień	■	■
2/dzień	1–4/dzień	■	■
1/dzień	5–14/dzień	■	■
2/dzień	5–14/dzień	■	■
3–14/dzień	1–2/dzień	■	■
3–14/dzień	3–4/dzień	■	■

W dalszych kalkulacjach wykorzystano obniżenia użyteczności związane z potrzebą pomocy opiekuna w zależności od częstości i rodzajów napadów. W tym celu za użyteczność bazową przyjęto wartość dla stanu: brak napadów, a różnice pomiędzy tym stanem i każdym kolejnym przekształcone na wartości ujemne potraktowano jako *disutilities*.

Tabela 24. Obniżenia użyteczności związane z opiekunem

Rodzaj napadu		Średnia wartość obniżenia
napady uogólnione (G)	napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości (F)	
Brak napadów (ang. <i>seizure-free</i>)		■
-	1–2/dzień	■
-	3–4/dzień	■
-	5–14/dzień	■
1/dzień	-	■
2/dzień	-	■
3–14/dzień	-	■
1/dzień	1–4/dzień	■
2/dzień	1–4/dzień	■
3–14/dzień	1–2/dzień	■
3–14/dzień	3–4/dzień	■
1/dzień	5–14/dzień	■
2/dzień	5–14/dzień	■
3–14/dzień	5–14/dzień	■

Dla celów modelowania otrzymane wagi zostały skompilowane tak, aby odpowiadały uwzględnionym w analizie stanom zdrowotnym. W poniżej tabeli przedstawiono docelowe użyteczności, będące średnimi poszczególnych wartości z Tabela 22, Tabela 23 i Tabela 24 ważonymi odsetkami wystąpień danego typu napadów (dane z badania klinicznego GWPCARE6 [62], szczegóły w arkuszu kalkulacyjnym).

Tabela 25. Wartości użyteczności zastosowane w analizie podstawowej

Częstość napadów (stan w modelu)	Wartość dla pacjenta	Obniżenie związane z opiekunem
	<i>patient utility</i>	<i>caregiver disutility</i>
Brak napadów/dzień	■	■
1 napad/dzień	■	■
2 napady/dzień	■	■
3-4 napady/dzień	■	■
5 lub więcej napadów/dzień	■	■

Użyteczności związane z ograniczeniem progresji TAND

Zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC (TAND) znacząco wpływają na jakość życia pacjentów z padaczką związaną z TSC. W analizie oceniono korzyści wynikające z wczesnego leczenia związane z jego wpływem na rozwój sześciu kluczowych manifestacji TAND, określonych przez panel Delphi (szczegóły w rozdziale 1.3.4.2). Publikacje zawierające wartości użyteczności dla każdego rozważanego aspektu TAND zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu (rozdział 2.2).

W analizie podstawowej uwzględniono przyrosty użyteczności (ang. *utility increment*) związane z opóźnieniem progresji TAND. Każdy *utility increment* został oszacowany jako różnica między użytecznością dla pacjenta, u którego nie stwierdzono zaburzenia lub u którego zaburzenie jest lepiej kontrolowane, a użytecznością dla pacjenta, u którego stwierdzono dane zaburzenie.

Tabela 26. Zmiany użyteczności związane z opóźnieniem poszczególnych zaburzeń TAND

Rodzaj zaburzenia	Wzrost użyteczności/rok	Źródło	Metoda pomiaru w badaniu	Komentarz
[REDAKTOWANE]	0,159	Kirkham 2020 [46]	EQ-5D-Y EQ-5D-3L	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	0,19	Hooper 2020 [47]	EQ-5D-3L	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	0,09	Van der Kolk 2019 [48]	EQ-5D-3L	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	0,23	Johansson 2013 [49]	EQ-5D-3L	[REDAKTOWANE]

Częstość występowania poszczególnych zaburzeń jest zróżnicowana w zależności od wieku pacjenta. Aby to uwzględnić, uzyskane przyrosty zważono odsetkami przedstawionymi w Tabeli 10. Następnie średni ważony przyrost użyteczności dla poszczególnych grup wiekowych zredukowano o połowę (model konserwatywnie zakłada ograniczenie postępu zaburzeń zamiast ich całkowitego zapobiegnięcia; można przypuszczać, że u części pacjentów wczesne i skuteczne leczenie padaczki może złagodzić objawy związane z TAND).

Tabela 27. Uogólnione zmiany użyteczności związane z opóźnieniem TAND w podziale na grupy wiekowe

Grupa wiekowa	Średni ważony wzrost użyteczności/cykl	
	analiza podstawowa	analiza wrażliwości*
2-6 lat	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
7-11 lat	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
12-17 lat	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
dorośli (powyżej 18 lat)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Powyższe wartości zastosowano w obu ramionach modelu do odsetka pacjentów, u których w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia częstość napadów zmniejszyła się o 50% (uzasadnienie w rozdziale 1.3.4.2).

1.4. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kannabidiolu w rozpatrywanym wskazaniu.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przeszukano również strony internetowe ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*), PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoeconomiczne) oraz SMDM (*Society for Medical Decision Making*). Szczegóły znajdują się w rozdziale 2.1.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla kannabidiolu stosowanego w leczeniu padaczki związanej z TSC. W związku z tym, do analizy włączono raporty zidentyfikowane w ramach przeglądu zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Epidyolex w analizie problemu decyzyjnego [5]. Ostatecznie włączono dwie oceny ekonomiczne (AWMSG [55] i SMC [56]). Ich charakterystykę przedstawiono w rozdziale 2.1.3.

1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie) oraz wartości przyjęte w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA). Wartości testowane w ramach analizy probabilistycznej (PSA) przedstawiono w rozdziale 1.7.2.2.

Tabela 28. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu dla TSC

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Horyzont czasowy	dożywotni (100 lat)	16 tygodni	W modelu istnieje możliwość wyboru długości horyzontu czasowego analizy. Testowano długość horyzontu zgodnie z okresem obserwacji w badaniu klinicznym.
Stopa dyskontowa	koszty 5%, efekty 3,5%	koszty 0%, efekty 0%	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [13] oraz z Wytycznymi AOTMiT [2].
Długość cyklu	7 dni	-	Zgodnie z danymi klinicznymi.
Próg opłacalności	175 926 PLN/QALY	-	Wartość ustalona urzędowo.
Perspektywa	płatnika publicznego (NFZ)	wspólna	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [2].
Dawkowanie CBD	5 mg/kg mc./dobę w pierwszym tygodniu; 10 mg/kg mc./dobę w drugim tygodniu		Zgodnie z ChPL.
	następnie 12 mg/kg mc./dobę	następnie 10 mg/kg mc./dobę	W analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę CBD wynoszącą 12 mg/kg mc./dobę, 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. Przyjęta wartość jest uzasadniona danymi z praktyki klinicznej. Założono, że wielkość dawki nie wpływa na skuteczność leczenia (w badaniach GWPCARE2 [66] i GWPCARE3 [67] nie wykazano istotnych statystycznych różnic pomiędzy skutecznością dawek 10 mg/kg mc./dobę i 20 mg/kg mc./dobę).

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Wpływ leczenia CBD na redukcję zużycia innych leków przeciwpadaczkowych (SoC)	brak wpływu	redukcja o 10%	Bardzo prawdopodobne jest, że terapia wspomagająca CBD spowoduje zmniejszenie zużycia pozostałych AEDs. Jest to poparte opinią ekspertów klinicznych [12].
Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	Tabela 5	-	Opis w rozdziale 1.3.4.1.
Współczynniki modelu regresji	Tabela 6, Tabela 7	-	Z uwagi na wysoką dokładność dopasowania przeprowadzone modelowanie należy uznać za poprawne (1.3.3).
Przerwanie leczenia (ang. <i>stopping rule</i>)			Leczenie CBD zostaje przerwane [redacted]. Analogiczne założenie zostało zaakceptowane przez NICE w modelu CBD dla LGS i DS [53, 54].
Uwzględnienie TAND	tak, wpływ na całe życie	nie tak, wpływ na 5 lat	Model uwzględnia wpływ na TAND związany ze zmniejszeniem częstości napadów dzięki leczeniu z udziałem CBD. Testowano alternatywne założenia (brak kosztów i wpływu na użyteczności/ograniczenie korzyści na 5 lat).
Prawdopodobieństwo zgonu	Rozdział 1.3.4.3	-	Pacjenci są narażeni na ryzyko zgonu z powodu padaczki związanej z TSC (SUDEP), objawów TSC niezwiązanych z padaczką oraz z innych przyczyn nie związanych z TSC. Parametr zmienny (wartość uzależniona od wieku).
Użyteczności dla stanów zdrowia związanych z częstością napadów	Tabela 25 na podstawie pracy Lo 2022 [50]	Tritton 2019 [52] Vergeer 2019 [51]	W analizie podstawowej posłużono się wynikami badania winietowego, w którym wykorzystano metodologię TTO w celu uzyskania wag użyteczności dla pacjentów i ich opiekunów, które następnie interpolowano dla kombinacji rodzaju i częstości napadów dla stanów zdrowotnych związanych z padaczką związaną z TSC. W ramach analizy wrażliwości zastosowano alternatywne wartości.
Użyteczności związane z TAND	Tabela 26; Tabela 27	Tabela 27 brak	Testowano alternatywne wartości bądź brak uwzględnienia użyteczności dla TAND.
Liczba opiekunów	2 opiekunów przypisanych do jednego pacjenta	3 opiekunów brak opiekunów	Uwzględnienie kolejnego opiekuna. Alternatywny wariant, w którym nie uwzględnia się wpływu choroby na jakość życia opiekunów pacjentów z TSC.
Zastosowanie <i>disutilities</i> dla zdarzeń niepożądanych	brak	-0,061	Model może uwzględniać utratę HRQL spowodowaną zdarzeniami niepożądanymi. Domyślnie obniżenie użyteczności z powodu AE nie jest zastosowane, gdyż częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących CBD była bardzo niska (1 pacjent/zdarzenie) i nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy CBD+SoC a placebo+SoC w tym zakresie. W tym przypadku zastosowano <i>disutility</i> oparte na badaniu przeprowadzonym w Holandii [38].
Procentowe zmniejszenie kosztów związanych z TAND w przypadku skutecznego leczenia padaczki	50%	75% 25%	Testowano alternatywne wartości.
Bazowa wartość redukcji liczby napadów wpływająca na TAND	50%	75%	Rozdział 1.3.4.2

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Grupa wieku, do której przypisane są korzyści związane z ograniczeniem rozwoju TAND	█	wszystkie grupy wiekowe	W analizie podstawowej założono, że ograniczenie rozwoju TAND zostanie zastosowane do █. W analizie wrażliwości usunięto to zażewienie.
Koszty CBD	█	-	Rozdział 1.3.4.1.1
Koszty TAND	Tabela 19	-	Rozdział 1.3.4.1.3
Koszty kwalifikacji do PL	75,00 PLN	-	Rozdział 1.3.4.1.1
Koszty podania/wydania leku w ramach PL (koszt roczny)	432,64 PLN	-	Rozdział 1.3.4.1.2
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL (koszt roczny)	300,00 PLN	-	Rozdział 1.3.4.1.1
Koszt terapii standardowej (SoC)	Tabela 15	-	Koszt nieróżniący. Zmiana parametru nie wpłynie na wyniki analizy.
Pozostałe koszty	Tabela 20, Tabela 21	-	Rozdział 1.3.4.1.4

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 29. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla pacjentów z napadami padaczkowymi związanymi z TSC

Parametr	Perspektywa NFZ	
	CBD+SoC	SoC
Kategoria koszty (perspektywa NFZ)		
Koszty całkowite [PLN]	█	█
Koszty interwencji [PLN]	█	0
Koszty SoC [PLN]	33 711	33 711
Koszty diagnostyki i monitorowania oraz podania/wydania leku [PLN]	12 425	0
Koszty związane z TAND [PLN]	█	█
Koszty związane z leczeniem napadów i TSC	█	█
Kategoria wyniku zdrowotnego		
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	█	█
Liczba lat życia skorygowana o jakość (pacjent) [QALY]	█	█
Liczba lat życia [LY]	█	█

1.7. Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla uwzględnionego w analizie horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 30. Wyniki analizy użyteczności kosztów

CBD+SoC		SoC		Inkrementalny koszt [PLN]	Inkrementalny efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]			
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że w rozważanym horyzoncie czasowym terapia z udziałem CBD wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z komparatorem wynosi ████████). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł ████████

1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

1.7.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów (szczegóły przedstawiono w Tabeli 28). Oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant 0 to wyniki analizy podstawowej):

0. Analiza podstawowa,

1. Brak dyskontowania (0% koszty oraz 0% efekty) zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2],
2. Brak uwzględnienia wartości użyteczności dla opiekunów pacjentów z TSC,
3. Horyzont czasowy: 16 tygodni (czas trwania badania klinicznego),
4. Redukcja zużycia AEDs o 10%,
5. Scenariusz bez uwzględniania TAND,
6. Brak ograniczeń do konkretnej grupy wiekowej, do której przypisane są korzyści związane z ograniczeniem rozwoju TAND
7. Ograniczony czas korzyści z redukcji TAND (5 lat)
8. Alternatywne użyteczności związane z TAND

9. Analiza z perspektywy wspólnej,

10. Alternatywne wartości użyteczności dla stanów zdrowia (na podstawie Tritton 2019 [52])
11. Alternatywne wartości użyteczności dla stanów zdrowia (na podstawie Vergeer 2019 [51])
12. Liczba opiekunów pacjenta z TSC: 3
13. Brak uwzględnienia użyteczności związanych z TAND,
14. Dawkowanie kannabidiolu: 10 mg/kg m.c./dobę,
15. Uwzględnienie zmian użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi,
16. 75% redukcja kosztów leczenia TAND w przypadku redukcji napadów,
17. 25% redukcja kosztów leczenia TAND w przypadku redukcji napadów,
18. *Stopping rule* – jednorazowa ocena (6 miesięcy)
19. Kryterium redukcji napadów wpływające na TAND – 75%.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto za opakowanie leku Epidyolex, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy płatnika (zmiana ICUR o 0,002%). Największe zmiany w wysokości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR) obserwujemy w przypadku braku uwzględnienia wartości użyteczności dla opiekunów pacjentów z TSC oraz w wariancie z horyzontem czasowym równym 16 tygodni.

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Wariant	CBD+SoC			SoC			Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa (cena zbytu netto) [PLN]	Wzrost (+)/spadek (-) ICUR
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Różnica kosztów [PLN]						
0 Analiza podstawowa											-
1 Brak dyskontowania											10,58%
2 Brak opiekunów											121,98%
3 Horyzont czasowy: 16 tyg.											122,34%
4 AEDs redukcja o 10%											-0,16%
5 Brak TAND											4,29%
6 Brak grupy wieku (TAND)											-22,22%
7 Wpływ na TAND – do 5 lat											3,24%
8 Zmiana użyteczności TAND											1,68%
9 Analiza z pers. wspólnej											0,00%
10 Użyteczność – Tritton 2019											-2,81%
11 Użyteczność – Vergeer 2019											3,63%
12 Liczba opiekunów: 3											-21,55%
13 Brak użyteczności dla TAND											4,06%
14 Kannabidiol 10 mg/kg/dobę											-17,06%
15 Użyteczności AE											1,07%
16 Redukcja kosztów TAND o 75%											-0,11%
17 Redukcja kosztów TAND o 25%											0,11%
18 Stopping rule (6 miesięcy)											3,31%
19 Kryterium TAND – 75%											-1,87%

1.7.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy opierają się na stałych, deterministycznych oszacowaniach dla każdego niepewnego parametru wejściowego. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. W związku z tym, za każdym razem, gdy model jest uruchamiany, wybierane są losowe wartości z danego rozkładu, obliczany jest nowy ICUR. Rozkład wartości współczynnika ICUR z wielu powtórzeń pozwala na oszacowanie niepewności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości rozrzut parametrów wejściowych opisywany jest następującymi rozkładami:

- Normalny – charakterystyka wyjściowa pacjentów (wiek, waga, powierzchnia ciała), wycofanie z leczenia, zużycie zasobów opieki medycznej,
- Wielowymiarowy normalny – parametry regresji związane ze skutecznością leczenia,
- Beta – *stopping rule*, *TAND response rate*, zmiany użyteczności,
- Gamma – koszty związane z leczeniem TSC, koszty TAND, śmiertelność związana z TSC i SUDEP.

Z uwagi na ilość zmiennych testowanych w ramach analizy PSA (około 200 parametrów) tabelę z przypisanymi rozkładami przedstawiono jedynie w arkuszu kalkulacyjnym. Model umożliwia włączenie i wyłączenie z PSA poszczególnych zmiennych.

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji w formie:

- tabeli zbiorczej zawierającej średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora,
- wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji,
- wykresu krzywej akceptowalności, która dostarcza informacji dotyczących opłacalności omawianej strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (QALY).

Tabela 32. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Wyniki na pacjenta (średnia)	Wynik inkrementalny	Mediana (SD)	25% percentyl -75% percentyl
Koszty [PLN]	■	■	■
Efekty [QALY]	■	■	■
ICUR (stosunek średniego kosztu i średniego QALY) [PLN/QALY]	■		
Prawdopodobieństwo, że CBD jest opłacalny przy aktualnym progu opłacalności	■		

Wykres 1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych



Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, krzywa akceptowalności



1.8. Ograniczenia, dyskusja i wnioski

Zespół stwardnienia guzowatego (TSC) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym, wieloukładowym schorzeniem charakteryzującym się powstawaniem łagodnych guzów typu hamartoma, zwłaszcza w mózgu, skórze, nerkach, płucach i sercu. TSC jest chorobą przewlekłą, trwająca całe życie. Padaczka związana z zespołem stwardnienia guzowatego występuje u większości pacjentów i 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 złymi rokowaniami. Pacjenci są narażeni na ryzyko uszkodzenia mózgu i śmierci spowodowanej stanem padaczkowym [5].

Epidyolex to pierwszy lek na bazie CBD, który ogranicza ryzyko napadów padaczkowych (zarówno ich liczbę, jak i częstotliwość). Dodatkowo nie posiada psychoaktywnego THC [20]. Prezes AOTMiT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [26]. Prezes Agencji podkreślił, że dane pochodzące z badań wysokiej jakości potwierdzają użyteczność kliniczną kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu stwardnienia guzowatego, a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny w ww. wskazaniu.

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex[®]) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC).

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu na poziomie kohorty, w którym zastosowano modele regresji zwalidowane pod kątem dopasowania do danych (szczegóły w rozdziale 1.3.3), utworzonego w programie *MS Excel*. Podejście oparte na modelowaniu regresji w celu przewidywania dni wolnych od napadów i częstości napadów dla kohorty jest kluczowym atutem analizy. Zaletą tej metody jest możliwość wykorzystania całego zbioru danych do przewidywania wyników, a nie predefiniowanie określonego fragmentu danych, jak to ma miejsce w przypadku alternatywnych podejść, takich jak macierze przejścia. Zapewnia ono również elastyczność umożliwiającą oddzielne modelowanie wyników dotyczących dni wolnych od napadów i częstości napadów, co pozwala na zastosowanie oddzielnych wartości użyteczności do każdego z wyników, uwzględniając istotne korzyści związane z dniami wolnymi od napadów. Ponadto w modelu uwzględniono wpływ na jakość życia nie tylko pacjentów, ale również ich opiekunów, co ma istotne znaczenie w kontekście rozważanej choroby.

Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje schemat terapii w ramach programu lekowego (bazując na wytycznych AOTMiT [2] zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty). Wiąże się to z różnymi założeniami, które mogą stanowić ograniczenia analizy:

- Kluczowe dane do modelu opierały się na wynikach 16-tygodniowego badania klinicznego GWPCARE6 [62]. Niemniej jednak niepewność co do długoterminowego efektu leczenia CBD wynikająca z krótkoterminowego charakteru badania nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy, z uwagi na dostępność badania dodatkowego (GWPCARE6 OLE [42]) potwierdzającego utrzymywanie się skuteczności CBD w czasie.
- Modelowana w analizie populacja jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem CBD (pacjenci w wieku ≥ 2 lat). Należy jednak pamiętać, że kluczowe dane do modelu pochodziły z badania klinicznego GWPCARE6, a populacja włączona do GWPCARE6 obejmowała również 9 rocznych dzieci. Trudno ocenić wpływ tej nielicznej podgrupy pacjentów na wyniki kliniczne/ekonomiczne.
- W ramach badania GWPCARE6 [62] zbierano dane dotyczące jakości życia mierzone za pomocą kwestionariuszy QOLIE 31-P i QOLCE. Z powodu m.in. braku opublikowanych algorytmów mapowania do odpowiednich miar opartych na preferencjach dane te nie zostały wykorzystane w modelu.
- W analizie podstawowej dla stanów zdrowia związanych z częstością napadów wykorzystano wartości użyteczności, w którym HRQL określono na podstawie badania winietowego w populacji ogólnej (metoda epizodów (ang. *vignettes*)), a pomiaru jakości życia dokonano techniką TTO (ang. *time trade-off*). Zgodnie z Wytycznymi [2] preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D, a zmiana jakości życia powinna być raportowana bezpośrednio przez pacjentów. W tym przypadku, z uwagi na małą liczebność pacjentów z rozważanym zespołem, rekrutacja odpowiednio dużych prób pacjentów lub opiekunów jest utrudniona bądź praktycznie niewykonalna. Ponadto w kontekście rzadkich zespołów padaczkowych stosowanie standaryzowanych miar jest problematyczne [50]. Klasyfikacja stanów zdrowia w TSC do oceny leków przeciwpadaczkowych wymaga danych od pacjentów doświadczających różnych typów napadów z różną częstością. Ponadto EQ-5D jest

krytykowany w literaturze za to, że nie uwzględnia wyników specyficznych dla padaczki i może mieć słabą trafność i czułość na zmiany w schorzeniach padaczkowych [50].

- W badaniu klinicznym nie oceniano wpływu kannabidiolu na TAND. Biorąc pod uwagę długość horyzontu czasowego analizy, zasadne jest, aby model uwzględniał skutki TAND. Dane na temat potencjalnych pozytywnych skutków związanych ze skutecznym leczeniem napadów, zwłaszcza w populacji padaczki dziecięcej związanej z TSC pozyskano w ramach dwuetapowego badania panelowego Delphi oraz w wyniku przeglądu literatury.
- Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących kolejnych linii leczenia w modelu założono, że pacjenci, którzy zaprzestają leczenia CBD, otrzymują leczenie standardowe. Określenie skuteczności terapii sekwencyjnej wiązałoby się z przyjęciem wielu założeń, które aktualnie nie znajdują potwierdzenia w dowodach klinicznych, co stanowiłoby znaczne ograniczenie analizy.

Zgodnie z ocenami zagranicznych agencji (Walia, Szkocja) zastosowany model CUA jest poprawnie skonstruowany, opiera się na najlepszych dostępnych danych, a wszystkie założenia są dobrze uzasadnione [55, 56].

Główne parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki w większości testowanych parametrów nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

Średnia dawka CBD w modelu

Charakterystyka produktu leczniczego Epidyolex [4] dopuszcza szeroki zakres dawek CBD u pacjentów z TSC: od ≤ 10 mg/kg mc./dobę do maksymalnej dawki 25 mg/kg mc./dobę. Koszty CBD dla „uśrednionego” pacjenta modelowano w oparciu o średnią dawkę CBD, wynoszącą 12 mg/kg mc./dobę. Przyjęta dawka CBD jest zgodna z opiniami ekspertów klinicznych doświadczonych w stosowaniu produktu Epidyolex oraz zgromadzonymi danymi dotyczącymi rzeczywistego zużycia leku.

- Dostępne badania dowodzą skuteczności klinicznej CBD dla dawek znacznie niższych niż maksymalna dawka [6]. Ponadto nie wykazano, aby zastosowanie większych dawek wiązało się ze zwiększeniem korzyści z leczenia [42], a według opinii polskiego eksperta w leczeniu padaczki [REDACTED]
- Na bezpośrednią ocenę korelacji między skutecznością CBD a jego dawką pozwalają wyniki badania GWPCARE6 OLE [42]. We wszystkich punktach czasowych tego badania redukcja liczby napadów w stosunku do wartości wyjściowej była podobna u pacjentów otrzymujących CBD ≤ 15 mg/kg mc./dobę i u pacjentów otrzymujących większe dawki (brak istotnych statystycznie różnic). Na tej podstawie można przyjąć, że leczenie CBD u pacjentów otrzymujących średnią dawkę leku (w praktyce klinicznej) będzie charakteryzować się taką samą skutecznością jak dla CBD 25 mg/kg mc./dobę [6].

Rysunek 7. Zmniejszenie liczby napadów w stosunku do wartości wyjściowej w zależności od dawki – badanie GWPCARE6 OLE



- Zgodnie z wynikami retrospektywnego badania dotyczącego rzeczywistego dawkowania CBD



Rysunek 8. Średnie dawki CBD – dane z praktyki klinicznej w Niemczech



Maksymalna dawka 25 mg/kg mc./dobę może być stosowana przez niewielką liczbę pacjentów, lecz zastosowanie jej w ramach analizy podstawowej nie będzie odzwierciedlać praktyki klinicznej, a jedynie spowoduje przeszacowanie kosztów (mało prawdopodobny scenariusz maksymalny).

1.8.1. Wnioski

Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania CBD+SoC vs SoC wskazują, że zastosowanie kannabidiolu jako terapii wspomagającej pozwala na uzyskanie [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast standardowe postępowanie terapeutyczne wiąże się z uzyskaniem [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W rozważanym horyzoncie czasowym terapia z udziałem CBD wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z komparatorem wynosi [REDACTED]). Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania terapii wspomagającej z CBD w porównaniu z SoC wyniósł [REDACTED]. Współczynnik ICUR jest wyższy od aktualnego progu użyteczności kosztowej (175 926 PLN/QALY).

W zidentyfikowanych raportach zagranicznych agencji AWMSG [55] i SMC [56] analogicznie jak w przypadku niniejszej analizy wykorzystano model korporacyjny. Wyniki wszystkich analiz są zbieżne. Zgodnie z oczekiwaniami, leczenie wspomagające z CBD jest strategią droższą w porównaniu z SoC, ale pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej, a także rekomendację Prezesa AOTMiT można wnioskować, że udostępnienie pacjentom leku Epidyolex finansowanego ze środków publicznych jest zasadne. Wprowadzenie refundacji produktu Epidyolex przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności leczenia dla grup pacjentów z najcięższymi, trudnymi do leczenia napadami padaczkowymi związanymi ze stwardnieniem guzowatym. Będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę i może przynieść istotną poprawę wskaźników zdrowotnych Polaków z omawianą chorobą rzadką.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kannabidiolu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z TSC.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Pubmed (Medline)
#1	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR microsimulation OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	1 148 991
#2	Epidyolex OR kannabidiol OR epidiolex	4 634
#3	#1 AND #2	97

wyszukiwanie zakończone 08.03.2022 r.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	The Cochrane Library
#1	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR microsimulation OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	52 714
#2	(Epidyolex) OR (kannabidiol) OR (epidiolex)	887
#3	#1 AND #2	30

wyszukiwanie zakończone 08.03.2022 r.

Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej ISPOR

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	kannabidiol	15
#2	Epidyolex	0

wyszukiwanie zakończone 10.06.2022 r.

Tabela 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej PTFE

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	kannabidiol	0

wyszukiwanie zakończone 10.06.2022 r.

Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej SMDM

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	kannabidiol	0

wyszukiwanie zakończone 10.06.2022 r.

2.1.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniających kannabidiol (Epidyolex) w leczeniu napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym u osób od 2 roku życia, włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: pacjenci z zespołem stwardnienia guzowatego w wieku od 2 lat;

- interwencja: kannabidiol;
- metodyka: analiza ekonomiczna, w ramach której przeprowadzono modelowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania kannabidiolu;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

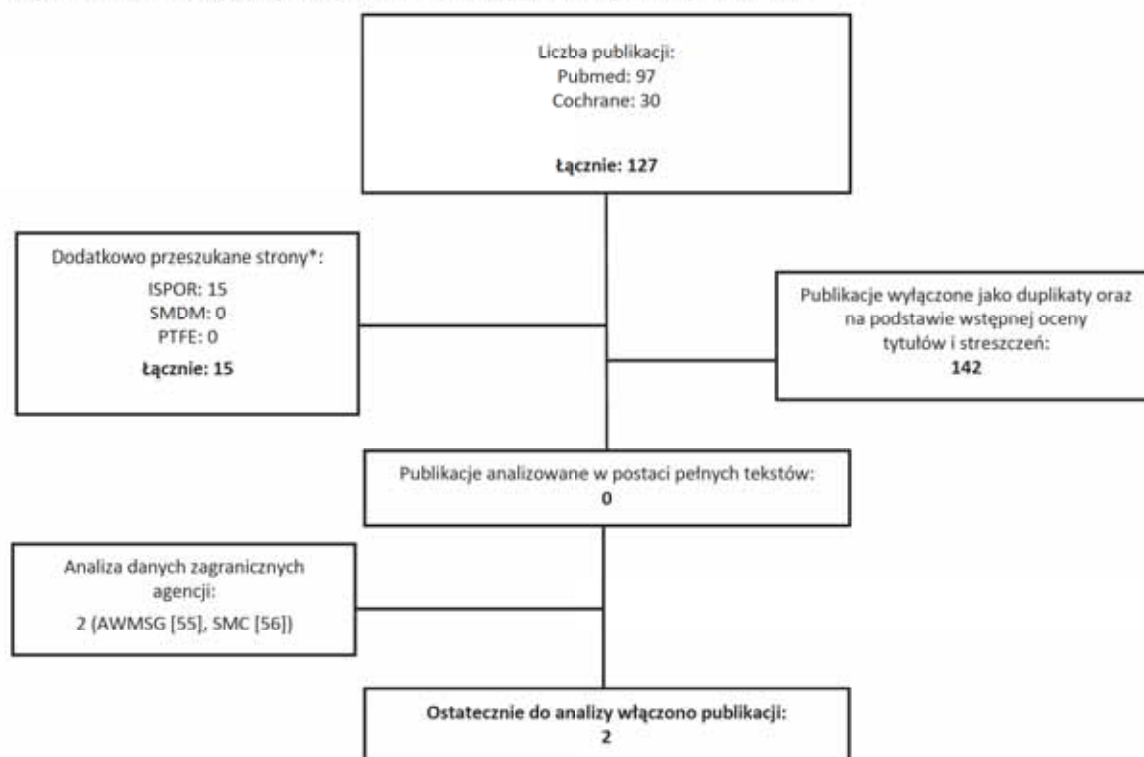
Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia.

2.1.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



*ze względu na brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kannabidiolu w analizowanej populacji docelowej, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT przeszukano również strony ISPOR, SMDM i PTFE.

2.1.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 38. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
<i>Publikacja</i>	AWMSG [55]
Interwencje	Epidyolex (kannabidiol) wraz z leczeniem standardowym (SoC) i SoC (dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe)
Populacja	Pacjenci w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)
Technika analityczna	Analiza efektywności (użyteczności) kosztów
Sposób modelowania	Model regresyjny
Horyzont / długość cyklu	Dożywni / 1 tydzień
Dyskontowanie	3,5% dla kosztów i efektów
Kraj / Perspektywa	Walia / płatnika
Wyniki i wnioski	W porównaniu ze standardową opieką, stosowanie kannabidiolu jako leczenia wspomagającego jest strategią droższą, ale pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) [dokładne wartości nieopublikowane].
<i>Publikacja</i>	SMC [56]
Interwencje	Epidyolex (kannabidiol) wraz z leczeniem standardowym (SoC) i SoC (dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe)
Populacja	Pacjenci w wieku 2 lat lub starsi z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC)
Technika analityczna	Analiza efektywności (użyteczności) kosztów
Sposób modelowania	Model regresyjny
Horyzont / długość cyklu	Dożywni / 1 tydzień
Dyskontowanie	Brak danych
Kraj / Perspektywa	Szkocja / płatnika
Wyniki i wnioski	Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem wyniósł 10 074 £/QALY w wariancie złożonym (22 930 £/QALY w wariancie opracowanym przez agencję).

2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [2] oraz *Wymaganiami minimalnymi* [13] przeprowadzony został przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej *Medline* (przez *PubMed*).

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja:
 - chorzy z TSC; opiekunowie pacjentów z TSC dla przeglądu użyteczności stanów zdrowia związanych z częstością napadów;

- pacjenci z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi [REDACTED] dla przeglądu użyteczności związanych z TAND;
- metodyka badań: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności;
- wyniki badań: jakość życia wyrażona w użytecznościach,
 - wyszukiwanie dla przeglądu użyteczności stanów zdrowia związanych z częstością napadów przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
 - dla przeglądu użyteczności związanych z TAND zawężono się do użyteczności uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.
- język publikacji: angielski, polski;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace pogładowe;
- wyniki badań: ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom.

2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 39. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	quality adjusted OR "quality adjusted" OR "cost utility" OR "cost benefit" OR "cost utilities" OR CUA OR "health utilities" OR "36-item short-form" OR "12-item short-form" OR "standard gamble" OR "time tradeoff" OR "time trade-off" OR QALY OR QALYs OR QOL OR QWB OR EQ 5D OR EUROQOL OR EURO QOL OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR SF-36 OR SF-12 OR TTO OR VAS OR ICER OR ICERs OR ICUR OR ICURs OR CDLQI	344 926
#2	((TSC) OR (tuberous sclerosis complex)) OR (tuberous sclerosis)	13 449
#3	#1 AND #2	74

wyszukiwanie zakończone 22.04.2022 r.

Tabela 40. Strategia wyszukiwania użyteczności dla TAND w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	quality adjusted OR "quality adjusted" OR "cost utility" OR "cost benefit" OR "cost utilities" OR CUA OR "health utilities" OR "36-item short-form" OR "12-item short-form" OR "standard gamble" OR "time tradeoff" OR "time trade-off" OR QALY OR QALYs OR QOL OR QWB OR EQ 5D OR EUROQOL OR EURO QOL OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR SF-36 OR SF-12 OR TTO OR VAS OR ICER OR ICERs OR ICUR OR ICURs OR CDLQI	348 306
#2	[REDACTED]	168 734
#3	#1 AND #2	1 775
#4	[REDACTED]	157 961
#5	#1 AND #4	4 106
#6	[REDACTED]	112 553
#7	#1 AND #6	1 053
■	■	32 317
■	[REDACTED]	48 948

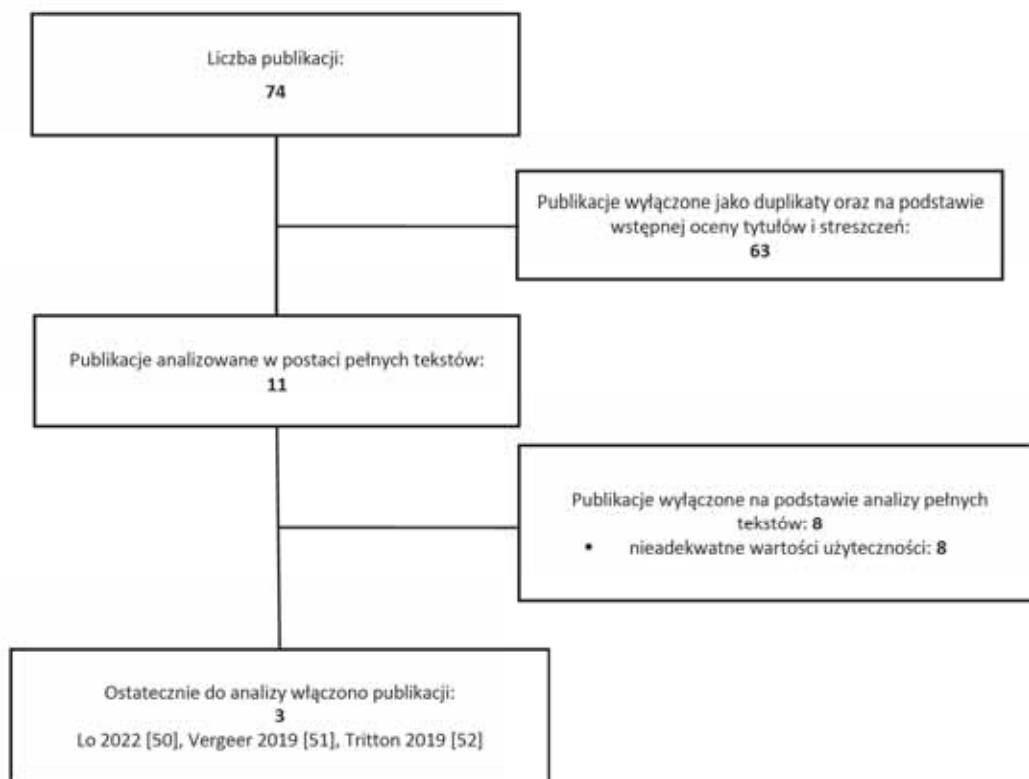
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#10	#8 OR #9	60 754
#11	#1 AND #10	1 003
#12	ADHD	45 160
#13	[REDACTED]	42 369
#14	#12 OR #13	45 160
#15	#1 AND #14	576
#16	[REDACTED]	161 011
#17	#1 AND #16	5 303

wyszukiwanie zakończone 10.06.2022 r.

2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności

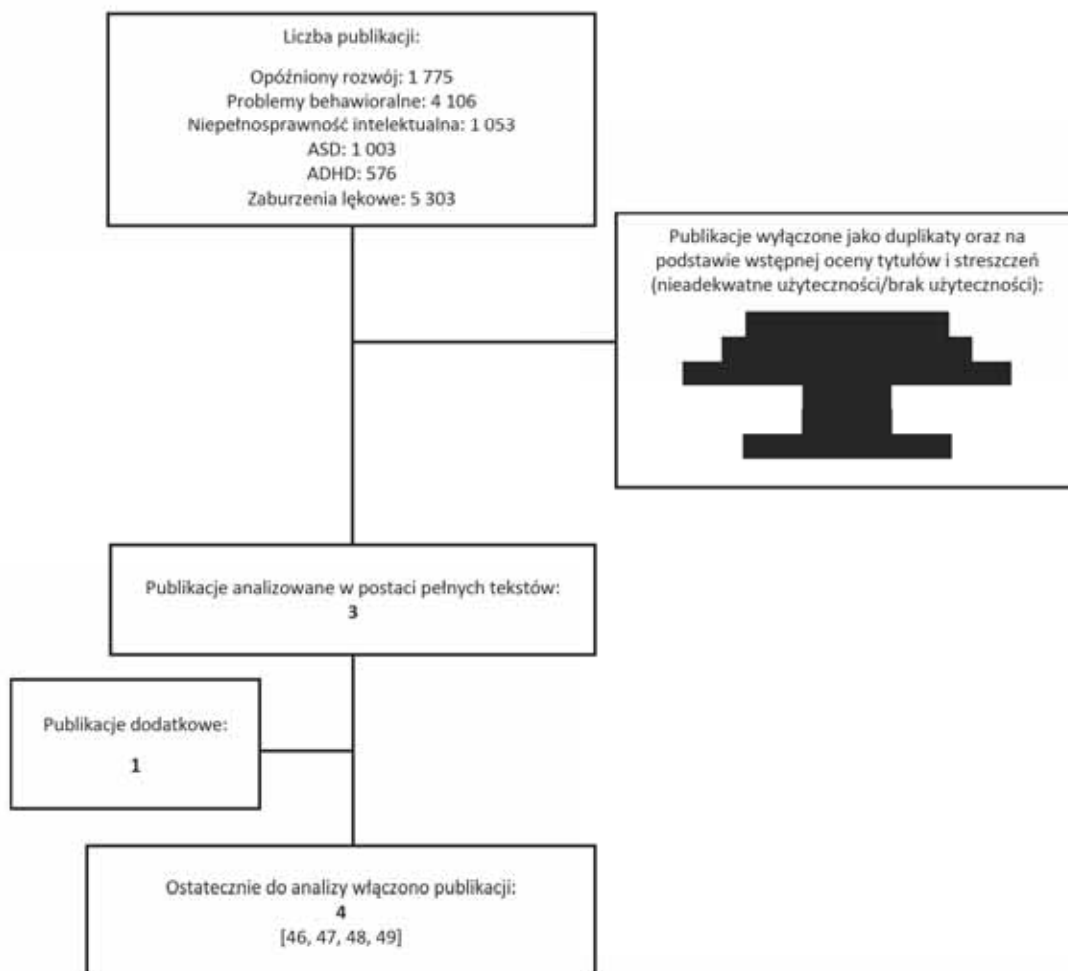
Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla stanów zdrowia



Łącznie w wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 74 abstrakty. Na etapie przeglądu abstraktów wykluczono 63 prace. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Ostatecznie, do przeglądu włączono 3 publikacje (Lo 2022 [50], Vergeer 2019 [51], Tritton 2019 [52]). Tylko w jednej z nich (Lo 2022 [50]) znaleziono adekwatne wartości użyteczności dla opiekunów pacjentów z TSC. Charakterystykę odnalezionych prac opisano w rozdziale 1.3.4.3.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla TAND



W trakcie przeglądu nie zidentyfikowano żadnej publikacji z adekwatnymi wartościami użyteczności dla następujących manifestacji TAND: opóźniony rozwój, problemy behawioralne, niepełnosprawność intelektualna. W związku z tym, przeprowadzono wyszukiwanie celowane (za pomocą przeglądarki *Google*; słowa kluczowe: *utility, epilepsy, disability, children*), dzięki któremu odnaleziono pracę Kirkham 2020 [46], w której oceniano jakość życia dzieci z padaczką. Ostatecznie, do analizy włączono 4 publikacje [46, 47, 48, 49], które opisano w rozdziale 1.3.4.3.

2.3. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej

W poniższych tabelach przedstawiono prawdopodobieństwa zgonu w polskiej populacji na podstawie Tablic trwania życia z 2020 roku [61].

Tabela 41. Ryzyka zgonu (populacja ogólna) – dzieci

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,003890	0,003150	6	0,000090	0,000070	12	0,000110	0,000100
1	0,000280	0,000190	7	0,000090	0,000070	13	0,000140	0,000120
2	0,000190	0,000140	8	0,000090	0,000070	14	0,000170	0,000130
3	0,000150	0,000110	9	0,000090	0,000070	15	0,000230	0,000150
4	0,000120	0,000090	10	0,000090	0,000080	16	0,000300	0,000170
5	0,000100	0,000080	11	0,000100	0,000090	17	0,000400	0,000190

Tabela 42. Ryzyka zgonu (populacja ogólna) – dorośli

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,000500	0,000210	46	0,004720	0,001640	74	0,052000	0,026940
19	0,000610	0,000230	47	0,005210	0,001840	75	0,056090	0,029700
20	0,000720	0,000250	48	0,005750	0,002060	76	0,060640	0,032770
21	0,000810	0,000260	49	0,006350	0,002300	77	0,065710	0,036210
22	0,000880	0,000270	50	0,007000	0,002580	78	0,071370	0,040110
23	0,000940	0,000270	51	0,007710	0,002880	79	0,077720	0,044610
24	0,000990	0,000270	52	0,008470	0,003190	80	0,084800	0,049870
25	0,001040	0,000280	53	0,009280	0,003520	81	0,092690	0,056000
26	0,001090	0,000280	54	0,010150	0,003880	82	0,101440	0,063160
27	0,001140	0,000290	55	0,011110	0,004270	83	0,111070	0,071480
28	0,001190	0,000310	56	0,012170	0,004710	84	0,121540	0,080920
29	0,001260	0,000330	57	0,013350	0,005200	85	0,132800	0,091440
30	0,001350	0,000350	58	0,014660	0,005760	86	0,144770	0,102990
31	0,001440	0,000380	59	0,016100	0,006380	87	0,157300	0,115440
32	0,001550	0,000420	60	0,017650	0,007070	88	0,170240	0,128630
33	0,001670	0,000460	61	0,019300	0,007830	89	0,183560	0,142580
34	0,001790	0,000510	62	0,021070	0,008630	90	0,197220	0,157280
35	0,001930	0,000570	63	0,022970	0,009490	91	0,211220	0,172710
36	0,002070	0,000630	64	0,025000	0,010420	92	0,225550	0,188880
37	0,002220	0,000690	65	0,027140	0,011420	93	0,240250	0,205770
38	0,002380	0,000750	66	0,029410	0,012520	94	0,255240	0,223290
39	0,002560	0,000820	67	0,031770	0,013750	95	0,270450	0,241300
40	0,002760	0,000900	68	0,034170	0,015100	96	0,285810	0,259690
41	0,002990	0,000990	69	0,036650	0,016620	97	0,301220	0,278290
42	0,003260	0,001090	70	0,039250	0,018290	98	0,316620	0,296960
43	0,003560	0,001200	71	0,042010	0,020140	99	0,331920	0,315540
44	0,003900	0,001330	72	0,045010	0,022190	100	0,347040	0,333870
45	0,004290	0,001480	73	0,048330	0,024450			

3. PIŚMIENNICTWO

1. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex. 2022 – data on file, Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
3. Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl>, data dostępu 10.10.2022 r.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Epidyolex® (kannabidiol).
5. ██████████ et al 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, 2022 (praca niepublikowana).
6. ██████████ et al. 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 efektywności klinicznej. Instytut Arcana a Certara Company, 2022 (praca niepublikowana).
7. ██████████ et al. 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, 2022 (praca niepublikowana).
8. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020, Monitor Polski (M.P. z 2022 r., poz. 1039).
9. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 roku w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług: Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
11. Projekt programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych (ICD-10: G40)”.
12. Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Epidyolex®, wrzesień 2022 (praca niepublikowana).
13. 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.
14. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
15. Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 119/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
16. 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.
17. 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.
18. Zarządzenie Nr 125/2022/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć.
19. Zarządzenie Nr 64/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej.

20. Epidyolex – pierwszy lek z czystym kannabidiolem zatwierdzony! <https://www.aptekaszpitalna.pl/aktualnosci/epidyolex-pierwszy-lek-z-czystym-kannabidiolem-zatwierdzony/2019-07-29/>, data dostępu: 16.05.2022 r.
21. FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy; <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>, data dostępu: 16.05.2022
22. EMA. EU/3/17/1855: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171855>, data dostępu 12.05.2022 r.
23. EMA. EU/3/14/1339: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1339-public-summary-opinion-orphan-designation-cannabidiol-treatment-dravet-syndrome_en.pdf, data dostępu 12.05.22 r.
24. EMA. EU/3/17/1959: Public summary of opinion on orphan designation: Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171959>, data dostępu 12.05.2022 r.
25. Lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologie-lekowych-o-wysokiej-wartosci-klinicznej>
26. 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
27. Termedia. Zalecenia dotyczące stosowania kannabinoidów w terapii padaczki lekoopornej <https://www.termedia.pl/neurologia/Zalecenia-dotyczace-stosowania-kannabinoidow-w-terapii-padaczki-lekoopornej,46489.html> data dostępu 12.05.2022 r.
28. AOTMiT. Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.25.2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/RPT/103_OT.4211.25.2021%20Epidyolex%20LGS%20BIP.pdf, data dostępu 16.03.2022 r.
29. 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.
30. 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.
31. 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 12.05.2022 r.
32. 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 12.05.2022 r.
33. 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 12.05.2022 r.
34. Polskie Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci Chorych na Padaczkę. <https://padaczka.pl/padaczka/leczenie-i-rokowania/>

35. 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.
36. National Institute for Health and Care Excellence. Technology Appraisal 614 Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. Dec 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614>.
37. AWMSG Secretariat Assessment Report. Cannabidiol (Epidyolex[®]) 100 mg/ml oral solution, <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/appraisal-report-cannabidiol-epidyolex-3201/>
38. de Kinderen RJ, Wijnen BF, van Breukelen G et al. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: A time trade-off study. *Epilepsy Res.* 2016;125:24-31.
39. SMC. Cannabidiol 100mg/mL oral solution (Epidyolex[®]), 2022, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6670/cannabidiol-epidyolex-final-jan-2022-amended-200122-for-website.pdf>
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. Amin S, Lux A, Calder N, et al. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2016; 59(6):612-7.
42. Thiele E, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Loftus R, Sahebkar F, Sparagana S, Wheless J. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia.* 2022 Feb;63(2):426-439. doi: 10.1111/epi.17150. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34957550.
43. Weinstock A, Bebin M, Checketts D, et al. Long-term Efficacy and Safety of Cannabidiol (CBD) in Patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC): 4-year Results from the Expanded Access Program (EAP). The American Epilepsy Society Annual Meeting. Virtual event. 4–8 December 2020.
44. De Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, et al. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1):157.
45. Lagae L, Irwin J, Gibson E and Battersby A. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: a multinational cohort study. *Seizure.* 2019; 65:72-9.
46. Kirkham FJ, Vigevano F, Raspall-Chaure M, et al. Health-related quality of life and the burden of prolonged seizures in noninstitutionalized children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2020; 102:106340.
47. ten Hoopen LW, de Nijs PFA, Duvekot J, et al. Children with an Autism Spectrum Disorder and Their Caregivers: Capturing Health-Related and Care-Related Quality of Life. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2020; 50(1):263-77.
48. van der Kolk A, Bouwmans CA, Schawo SJ, et al. Association between societal costs and treatment response in children and adolescents with ADHD and their parents. A cross-sectional study in the Netherlands. *SpringerPlus.* 2015; 4(1):224.
49. Johansson R, Carlbring P, Heedman Å, et al. Depression, anxiety and their comorbidity in the Swedish general population: point prevalence and the effect on health-related quality of life. *PeerJ.* 2013; 1:e98.
50. Lo, Siu Hing, et al. "Patient and Caregiver Health State Utilities in Tuberous Sclerosis Complex." *PharmacoEconomics-open* 6.1 (2022): 105-121.
51. Vergeer, Menno, et al. "Epilepsy, impaired functioning, and quality of life in patients with tuberous sclerosis complex." *Epilepsia Open* 4.4 (2019): 581-592.
52. Tritton T, Bennett B, Brohan E, Grant L, Cooper A, Fladrowski C, Evanochko C, Neary M, Vieira J, Buffa V, Kingswood C. Health utilities and quality of life in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC) who experience epileptic seizures: A web-based survey. *Epilepsy Behav.* 2019 Mar;92:213-220. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.11.021. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30690322.
53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA614: Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. 2019. (Updated: 18 December 2019); <https://www.nice.org.uk/guidance/TA614>
54. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA615: Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. 2019. (Updated: 18 December 2019); <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/>
55. AWMSG. Secretariat Assessment Report. Cannabidiol (Epidyolex[®]) 100 mg/ml oral solution. Reference number 3201. <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/appraisal-report-cannabidiol-epidyolex-3201/>

56. SMC2402. cannabidiol 100mg/mL oral solution (Epidyolex®). Tuberous sclerosis complex. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6670/cannabidiol-epidyolex-final-jan-2022-amended-200122-for-website.pdf>
57. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011 Oct;21(10):718-79.
58. NBP, Kursy średnie walut obcych w złotych. https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html
59. 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+LECZENIE&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=CrossSectionalAnalysis&search=true>
60. 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+LECZENIE+%3E+3+DNI&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=CrossSectionalAnalysis&search=true#>
61. GUS. Tablice trwania życia 2020; https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice_1_1.html
62. 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.
63. 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.
64. 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=IwAR0ngnJMQQAP2Zm9FUceBFX71fw9wsUt9Rf-IwDC0-wNrwH64RbCT-nTHXo
65. 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.
66. Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A., Perry, M. S., Saneto, R. P., Checketts, D., Dunayevich, E. and Knappertz, V. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology.* 2020. 77(5)(613-621).
67. Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C., Privitera, M., Greenwood, S. M., Roberts, C., Checketts, D., VanLandingham, K. E. and Zuberi, S. M. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Lastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2018. 378(20)(1888-1897).
68. 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.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Dawkowanie kannabidiolu.....	9
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Epidyolex® (kannabidiol).....	13
Tabela 3. Uzasadnienie ceny produktu leczniczego Epidyolex® (kannabidiol).....	13
Tabela 4. Podsumowanie głównych założeń modelu.....	19
Tabela 5. Charakterystyka pacjentów.....	23
Tabela 6. Współczynniki modelu regresji dwumianowej dni wolnych od napadów.....	25
Tabela 7. Współczynniki modelu ujemnej regresji dwumianowej częstości napadów.....	25
Tabela 8. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia CBD w modelu (na cykl).....	26
Tabela 9. Odsetki pacjentów przerywających leczenie CBD (<i>stopping rule</i>).....	27
Tabela 10. Uwzględnione w modelu aspekty TAND i ich częstość.....	27
Tabela 11. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie i za mg produktu leczniczego Epidyolex®.....	30
Tabela 12. Leki przeciwpadaczkowe (AEDs) stosowane u pacjentów z TSC.....	30
Tabela 13. Dawkowanie AEDs u pacjentów z TSC.....	31
Tabela 14. Koszty jednostkowe leków przeciwpadaczkowych.....	31
Tabela 15. Koszty SoC (persp. NFZ).....	31
Tabela 16. Diagnostyka w programie lekowym.....	32
Tabela 17. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego.....	33
Tabela 18. Koszt leczenia poszczególnych aspektów TAND.....	33
Tabela 19. Średnie koszty leczenia TAND.....	33
Tabela 20. Koszty jednostkowe innych świadczeń związanych z leczeniem pacjentów z TSC.....	34
Tabela 21. Średnie koszty leczenia pacjenta z TSC według częstości i rodzaju napadów (koszty NFZ/cykl modelu).....	35
Tabela 22. Wagi TTO dla winiet stanów zdrowia w padaczce związanej z TSC (N=200).....	37
Tabela 23. Interpolowane wagi TTO dla napadów łączonych.....	38
Tabela 24. Obniżenia użyteczności związane z opiekunem.....	39
Tabela 25. Wartości użyteczności zastosowane w analizie podstawowej.....	39
Tabela 26. Zmiany użyteczności związane z opóźnieniem poszczególnych zaburzeń TAND.....	40
Tabela 27. Uogólnione zmiany użyteczności związane z opóźnieniem TAND w podziale na grupy wiekowe.....	40
Tabela 28. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu dla TSC.....	41
Tabela 29. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla pacjentów z napadami padaczkowymi związanymi z TSC.....	43
Tabela 30. Wyniki analizy użyteczności kosztów.....	44
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej.....	45
Tabela 32. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....	46
Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i>	52
Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i>	52
Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej ISPOR.....	52
Tabela 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej PTFE.....	52
Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej SMDM.....	52
Tabela 38. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....	54

Tabela 39. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i>	55
Tabela 40. Strategia wyszukiwania użyteczności dla TAND w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i>	55
Tabela 41. Ryzyka zgonu (populacja ogólna) – dzieci	58
Tabela 42. Ryzyka zgonu (populacja ogólna) – dorośli	58

5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	53
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla stanów zdrowia	56
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla TAND.....	57
Rysunek 1. Diagram modelu.....	15
Rysunek 2. Schemat modelu	16
Rysunek 3. Porównanie wartości zaobserwowanych w badaniu GWPCARE6 z wartościami modelowanymi	22
Rysunek 4. Porównanie częstości napadów zaobserwowanych w badaniu GWPCARE6 OLE z wartościami modelowanymi (CBD 25 mg/kg/dzień)	22
Rysunek 5. Pierwszorzędowy punkt końcowy GWPCARE6 – procentowe zmniejszenie częstości napadów związanych z TSC (% zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowej).....	24
Rysunek 6. Porównanie modelowanego rozkładu częstości napadów z rozkładem zaobserwowanym w badaniu GWPCARE6 OLE (CBD 25 mg/kg/dzień)	26
Rysunek 7. Zmniejszenie liczby napadów w stosunku do wartości wyjściowej w zależności od dawki – badanie GWPCARE6 OLE	50
Rysunek 8. Średnie dawki CBD – dane z praktyki klinicznej w Niemczech	50
Wykres 1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych	47
Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, krzywa akceptowalności	47