

Rekomendacja nr 53/2015

z dnia 8 czerwca 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację dla produktów Bedrocan i Bediol (marihuana, THC+CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach: padaczka lekooporna, glejak wielopostaciowy

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację dla produktów Bedrocan i Bediol (marihuana, THC+CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach: padaczka lekooporna, glejak wielopostaciowy.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe nie pozwalają na ocenę efektywności wnioskowanych technologii.

Badania pierwotne, włączone do uwzględnionych w raporcie opracowań wtórnych charakteryzuje niska jakość, wynikająca z obecności co najmniej jednej z cech: niewielka populacja objęta badaniem, brak randomizacji lub jej opisu, brak grupy kontrolnej, brak dokładnego opisu interwencji, brak porównania z aktywnym komparatorem, brak oceny punktów końcowych istotnych w ocenianej jednostce chorobowej.

Odnalezione przeglądy, opublikowane w 2014 i 2015 roku, dotyczące zastosowania marihuany w terapii padaczki, w tym przegląd Gloss 2014 wykonanego przez The Cochrane Collaboration, wskazują na brak wiarygodnych dowodów, które mogłyby jednoznacznie określić skuteczność kanabinoidów.

Odnosnie zastosowania marihuany w terapii glejaka wielopostaciowego, to odnalezione jedno badanie I fazy było przeprowadzone jedynie na 9 pacjentach. Dodatkowo, pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu była ocena bezpieczeństwa podania THC doczaszkowo, w miejsce usuniętego nowotworu, a nie skuteczność terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację dla produktów Bedrocan i Bediol (marihuana, THC+CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach: padaczka lekooporna, glejak wielopostaciowy, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2015.581) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków

spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345.).

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna

Zgodnie z definicją WHO, padaczka jest przewlekłym zaburzeniem charakteryzującym się różnego typu nawracającymi napadami padaczkowymi. Drgawki mogą być spowodowane nagłym, zwykle krótkotrwałym, nadmiernym pobudzeniem neuronów.

Nie istnieje jednocześnie jedna, obowiązująca definicja padaczki lekoopornej. Jedna z przyjętych definicji pozwala na rozpoznanie tego typu padaczki, gdy zastosowanie trzech klasycznych i dwóch nowych, właściwych dla danego typu napadów, leków przeciwpadaczkowych (LPP) w wysokich, tolerowanych dawkach przez 2 lata nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego).

Zgodnie z inną definicją przyjmuje się, że oporność na leczenie farmakologiczne należy rozpoznać po stwierdzeniu nieskuteczności dwóch prawidłowo wybranych i odpowiednio stosowanych LPP (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym). W praktyce często zdarza się rzekoma lekooporność, gdy:

- chory był leczony nieskutecznie wieloma lekami, ale żadnego nie otrzymywał wystarczająco długo lub w odpowiednio dużych dawkach,
- chory nie przestrzegał przyjmowania przepisanych leków lub
- nieprawidłowe było rozpoznanie typu napadów i padaczki, prowadzące np. do wyboru skutecznego głównie w napadach u chorego mającego w rzeczywistości objawowe napady częściowe.

Częstość występowania padaczki w populacji wynosi ok. 1%. W 50-60% napadów padaczkowych choroba ujawnia się <16 r.ż. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i zależy głównie od chorób naczyniowych mózgu (~50% przypadków padaczki >66. r.ż.) oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu, takich jak guz, uraz, udar, proces zwyrodnieniowy itp. Wskaźnik występowania nowych zachorowań na padaczkę w Polsce wynosi 50 – 70 chorych na 100 tys.

Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy częstsza niż w ogólnej populacji. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%) lub samobójstwo (7-22%); w >10% przypadków zgon występuje nagle bez uchwytnej przyczyny. Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami.

Leczenie farmakologiczne padaczki lekoopornej jest trudne i często nieskuteczne. Wraz z każdym kolejnym niepowodzeniem prawidłowo prowadzonej monoterapii znacząco zmniejsza się prawdopodobieństwo opanowania napadów po zastosowaniu następnego leku. Ocenia się, że po stwierdzeniu nieskuteczności dwóch pierwszych leków pierwszego wyboru prawdopodobieństwo powodzenia wynosi zaledwie 5-10%. Z tych względów w przypadkach potwierdzonej lekooporności należy rozważyć wykonanie zabiegu chirurgicznego.

Glejak wielopostaciowy

Do grupy glejaków złośliwych (G III i IV) zalicza się glejaka anaplastycznego (G III) i skąpodrzewiaka anaplastycznego (G III) oraz glejaka wielopostaciowego (G IV). Są to rozlane nowotwory, wyróżniające się cechami anaplazji komórkowej oraz zwiększonego potencjału proliferacyjnego, co powoduje agresywny przebieg kliniczny.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynosi około 2900 rocznie (wskaźnik struktury ok. 2%).

Standaryzowane współczynniki zachorowalności na złośliwe nowotwory OUN w ostatnich latach wynoszą około 6/105 u mężczyzn i około 5/105 u kobiet. Rocznie z powodu pierwotnych nowotworów OUN umiera w Polsce około 2800 chorych (wskaźnik struktury ok. 3%).

Ponad 40% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych to glejaki, które stanowią jednocześnie 70–80% pierwotnych nowotworów złośliwych OUN. W miarę upowszechnienia diagnostyki obrazowej coraz częściej rozpoznaje się oponiaki, które w niektórych krajach są najczęstszym nowotworem pierwotnym OUN (ok. 30%). Nowotwory pochodzenia neuroepitelialnego, do których należy glejak, występują nieznacznie częściej u mężczyzn, a oponiaki są około 2-krotnie częściej rozpoznawane u kobiet. Zapadalność na złośliwe glejaki i oponiaki wzrasta z wiekiem.

Alternatywna technologia medyczna

Ze względu na specyfikę obydwu omawianych wskazań, leczenie jest ustalane zindywidualizowane pod konkretnego pacjenta. Dodatkowo omawiane produkty mogą być użyte jako terapia dodana do aktualnie stosowanego leczenia. W związku z powyższym, nie można wskazać konkretnej alternatywnej technologii medycznej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkty Bedrocan oraz Bediol (THC+CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach: padaczka lekooporna, glejak wielopostaciowy, nie posiadają ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie z informacją znajdującą się na stronie internetowej holenderskiej agencji rządowej (ang. *Office for Medicinal Cannabis*) w ramach ministerialnego programu leczniczego, wystandaryzowana marihuana jest używana jako lek i dostępna w holenderskich aptekach na receptę. Konopie używane do celów leczniczych spełniają normy jakości dla stosowania jako produkt medyczny. Oznacza to, że są produkowane zgodnie z przepisami farmaceutycznymi: każdy szczep ma wystandaryzowany profil aktywnych składników farmaceutycznych i poziomów zanieczyszczeń (takich jak pleśń, bakterii, lub inne), które są bezpieczne do inhalacji do płuc.

Produkt ten może być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Padaczka lekooporna

Odnaleziono 5 przeglądów literatury odnoszących się do stosowania marihuany w dowolnej dawce w leczeniu padaczki. Spośród odnalezionych przeglądów, 3 zostały ocenione jako systematyczne wg kryteriów Cooka. Przeglądy te, co również podkreślają sami autorzy, bazowały na badaniach niskiej jakości, przeprowadzonych na małych grupach pacjentów (największe z badań przeprowadzone zostało na grupie 27 pacjentów). Niektóre z włączonych badań były badaniami kwestionariuszowymi. Publikacje zwracają uwagę na możliwy potencjał terapeutyczny marihuany w omawianym wskazaniu oraz na potrzebę przeprowadzenia wysokiej jakości porównawczych badań klinicznych.

Dodatkowo zidentyfikowano jedną publikację poświęconą profilowi bezpieczeństwa marihuany leczniczej. Zgodnie z opinią autorów przeglądu, krótkotrwałe stosowanie kanabinoidów zwiększa ryzyko wystąpienia łagodnych działań niepożądanych, natomiast brak jest wiarygodnych danych dotyczących stosowania marihuany leczniczej długotrwałe. Należy zaznaczyć, że omawiany przegląd obejmował pacjentów z szerokim zakresem wskazań, w tym tylko niewielki odsetek pacjentów z objawami padaczki.

Autorzy przeglądów poświęconych efektywności klinicznej kanabinoidów wśród pacjentów z padaczką w większości twierdzą, że z powodu braku danych nie ma możliwości jednoznacznego, wiarygodnego wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa marihuany wśród pacjentów z padaczką (Koppel 2014, Belendiuk 2015, Yup 2015). Zaznaczają tym samym konieczność przeprowadzenia dalszych badań klinicznych o wysokiej jakości metodologicznej. Jedynie autorzy przeglądu Gloss 2014 oceniają marihuanę jako bezpieczną w krótkim okresie stosowania, przy jednoczesnym stwierdzeniu niepewności w zakresie bezpieczeństwa długotrwałej terapii. Autorzy jedynego przeglądu odnoszącego się bezpośrednio do jednej z substancji czynnych będących przedmiotem raportu (dos Santos 2015), tj. kanabidiolu (CBD – ang. *canabidiol*), twierdzą, że CBD wydaje się być dobrze tolerowany przez pacjentów z padaczką w długim okresie stosowania, jednakże na podstawie dostępnych danych nie ma możliwości wyciągnięcia jednoznacznych wniosków.

Glejak wielopostaciowy

Odnaleziono tylko jedną publikację (Guzman 2006) dotyczącą klinicznego badania pilotażowego 1-szej fazy z zastosowaniem THC u 9 pacjentów z nawracającym glejakiem wielopostaciowym.

Wnioski z badania Guzman 2006:

- Podawanie kanabinoidu było bezpieczne i możliwe jest jego podanie w celach leczniczych bez uzyskania efektów psychoaktywnych.
- Mediana czasu przeżycia po operacji chirurgicznej dotyczącej nawrotu nowotworu to 24 tygodnie (95% CI: 15-33).

Autorzy publikacji w dyskusji podkreślają, że ze względu na właściwości tego badania wpływ THC na przeżycie pacjenta nie był jasny, a dokładniejsza ocena wymaga większej próby i innego protokołu badania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z Information for Health Care Professionals z 2013 wydaną przez holenderskie Ministerstwo Zdrowia marihuana leczniczą można podawać w formie naparu lub inhalacji. Dawka w obu formach wynosi od 0,2 g marihuany dziennie w zależności od uzyskanego efektu, po konsultacji z lekarzem dawka może ulec zwiększeniu.

Przyjmując:

- średnią cenę za opakowanie z 2015 r. przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia (340 PLN) za jedno opakowanie produktu zawierającego 5 g suszu żeńskich kwiatów konopi
- dawkę wynoszącą 0,2 g marihuany dziennie

to koszt 30 dniowej terapii na jednego pacjenta wynosi 408 PLN w przypadku stosowania Bediolu oraz 276 PLN.

Jednakże w odnalezionych publikacjach odnoszących do stosowania marihuany w padaczkę lekoopornej najczęściej pojawiającym się dawkowaniem było 300 mg CBD dziennie. Bedrocan w swoim składzie zawiera poniżej 1% CBD tak więc koszt jego stosowania jest nie do określenia. Natomiast stężenie CBD w Bediolu wynosi około 8%. Przyjmując:

- średnią cenę za opakowanie produktu Bediol z 2015 r. przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia (340 PLN)
- dawkę wynoszącą 0,3 g CBD dziennie

to koszt 30 dniowej terapii na jednego pacjenta wynosi 7650 PLN.

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia w latach 2013-2015:

- we wskazaniu: padaczka lekooporna
 - na 4 wnioski wydano 4 zgody na sprowadzenie produktu Bedrocan
 - na 8 wniosków wydano 13 zgód na sprowadzenie produktu Bediol
- we wskazaniu: glejak wielopostaciowy
 - na 1 wniosek wydano 1 zgodę na sprowadzenie produktu Bedrocan
 - nie złożonych żadnych wniosków o sprowadzenie produktu Bediol

Koszt refundacji 5 opakowań Bedrocanu oraz 13 Bediolu (zgodnie z uśrednionymi cenami z 2015 roku) wyniósłby 6120 PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych, z czego 10 dokumentów odnosiło się do różnych technologii stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, ale nie zawierało żadnych informacji o stosowaniu marihuany w postępowaniu z padaczką lekooporną i glejakami wielopostaciowymi:

- National Institute of Health and Clinical Excellence 2012,
- Polskie Towarzystwo Epileptologii 2011;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2007;
- American Academy of Neurology 2004, American Epilepsy Society 2004;
- Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé 2004, Federation Francaise de Neurologie 2004, Ligue Francaise Contre L'Epilepsie 2004;
- European Association for Neuro-Oncology 2014, European Society for Medical Oncology 2010;
- Clinical Oncological Society of Australia 2011;
- Canadian GBM Recommendations Committee 2007;
- National Comprehensive Cancer Network 2007;
- Program in Evidence-based Care 2000 i 2004, Cancer Care Ontario 2000 i 2004 (Aktualizacje: 2005, 2006).

Natomiast 5 opracowań wspomina ogólnie o możliwości stosowania marihuany w padaczce:

- American Academy of Neurology 2014
- American Epilepsy Society 2014
- Australian National Council on Drugs 2014
- Institute for Responsible Medicine Use Office of Medicinal Cannabis of the CIBG, Ministry of Health, Welfare and Sport, 2011
- Institute of Medicine USA, 1999

Zgodnie z ich autorami obecnie brakuje silnych dowodów naukowych na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania medycznej marihuany w epilepsji. Według wytycznych stosowanie marihuany może być zasadne w określonych przypadkach (np. niepowodzenie leczenia standardowego).

Nie odnaleziono żadnych wytycznych odnoszących się do stosowania marihuany w postępowaniu z glejakiem wielopostaciowym

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Bedrocan i Bediol we wskazaniach: padaczka lekooporna i glejak wielopostaciowy.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.05.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2415.2015.AP), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację dla produktów Bedrocan i Bediol (marihuana, THC+CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach: padaczka lekooporna, glejak wielopostaciowy, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2015.581) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 90/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Bediol (THC + CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g, we wskazaniach padaczka lekooporna, glejak wielopostaciowy oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 91/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Bedrocan (THC + CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g, we wskazaniach padaczka lekooporna, glejak wielopostaciowy

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Bediol (THC + CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g, we wskazaniach padaczka lekooporna, glejak wielopostaciowy
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Bedrocan (THC + CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g, we wskazaniach padaczka lekooporna, glejak wielopostaciowy
3. Raport Nr: AOTMiT-OT-431-2/2015. Bedrocan i Bediol (THC+CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach: padaczka lekooporna, glejak wielopostaciowy. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.
4. Medicinal Cannabis. Information for Health Care Professionals, Ministry of Health, Welfare and Sport. October 2011