



Rekomendacja nr 59/2016

z dnia 21 września 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Bediol (Bediol Medicinale Cannabis) 6,5% THC + 8% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopii (granulat) á 5 g oraz Bedrocan (Bedrocan Medicinale Cannabis) 22% THC + <1% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktów Bediol (Bediol Medicinale Cannabis) 6,5% THC + 8% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopii (granulat) á 5 g oraz Bedrocan (Bedrocan Medicinale Cannabis) 22% THC + <1% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów, które w pełni uzasadniałyby wydawanie zgód na refundację produktów Bediol oraz Bedrocan we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia omawiane produkty miałyby być finansowane w ramach importu docelowego. Rozwiązanie to zakłada, że produkty te miałyby być refundowane jedynie przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta wszystkie dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Nie odnaleziono badań, które w pełni spełniałyby te kryteria.

Dodatkowo należy również zauważyć, że przedmiotem zlecenia są produkty, które posiadają wystandaryzowaną zawartość delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) i kannabidiolu (CBD). Natomiast, biorąc pod uwagę stężenie wymienionych substancji, żadna z interwencji w odnalezionych badaniach nie odpowiadała w pełni interwencjom będącym przedmiotem oceny. Treść odnalezionych publikacji wskazuje, że niektóre surowce posiadały zbliżone wartości stężenia THC do preparatu Bediol, lecz we wszystkich było ono niższe niż w preparacie Bedrocan. Natomiast co ważniejsze, tylko jedna publikacja informowała o stężeniu CBD, a to właśnie ta substancja prawdopodobnie nie tylko zmniejsza ból, ale również zmniejsza stan zapalny i dodatkowo możliwe, że zmniejsza objawy psychiczne wywoływane przez THC.



Większość odnalezionych badań dotyczy bólu nienowotworowego, w tym również wnioskowanego neuropatycznego. Kilka dotyczy spastyczności, ale nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego zastosowania suszu z konopi w bólu nowotworowym.

Dodatkowo nie odnaleziono też żadnych badań oceniających długookresowe bezpieczeństwo stosowania konopi w omawianych wskazaniach medycznych, a co ze względu na psychoaktywne działanie THC jest niezmiernie ważne.

Jednakże odnalezione badania wskazują na skuteczność suszu z konopi stosowanego w terapii bólu neuropatycznego oraz spastyczności. Odnośnie bólu neuropatycznego 3 (z 4 odnalezionych) rekomendacje kliniczne (NICE 2014, CPS 2014, EFSN 2010) wymieniają kannabinoidy jako jedną z możliwości terapeutycznych. Natomiast w przypadku spastyczności, 4 publikacje (z 7 odnalezionych) odnoszą się do możliwości zastosowania kannabinoidów (SEN 2013, MSTCG 2006, AAN 2014, NICE 2014). Rekomendacje te zazwyczaj nie umieszczają omawianej terapii na końcu ścieżki terapeutycznej (tak jak to jest aktualnie), a umieszczają ją jako alternatywę dla wcześniejszych linii leczenia. Podobnie wskazują eksperci kliniczni. Dlatego też, można rozważyć przeprowadzenie oceny w ramach wskazań zgodnych z rekomendacjami w celu odnalezienia populacji, która osiągnęłaby najlepszy efekt terapeutyczny przy zachowaniu bezpieczeństwa terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu Bediol (Bediol Medicinale Cannabis) 6,5% THC + 8% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g oraz Bedrocan (Bedrocan Medicinale Cannabis) 22% THC + <1% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U.2015 r. poz. 581 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Ból w chorobie nowotworowej jest bólem przewlekłym o różnej etiologii. Jego przyczyną może być sama choroba nowotworowa, może on też być wynikiem leczenia onkologicznego, jak i chorób towarzyszących. Jako ból przewlekły może on przyczyniać się do przygnębienia, niepokoju i wyczerpania psychicznego. Zgodnie z danymi Polskiej Unii Onkologii z 2013 r. ból nowotworowy dotyczy 75% chorych na zaawansowane nowotwory, co oznacza, iż problem ten w Polsce pojawia się rocznie u około 50–64 tys. chorych na nowotwory złośliwe. W Polsce żyje 200 tysięcy pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu bólów nowotworowych (PUO 2013). Częstość występowania bólu zależy od rodzaju nowotworu, np. ból dotyczy 100% chorych z nowotworem trzustki, 20–69% pacjentów z chłoniakiem oraz 5–58% z białaczką.

Ból neuropatyczny jest bólem występującym w chorobach nerwów obwodowych, jak i w przypadku uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (ból ośrodkowy), do którego dochodzi w przypadku uszkodzenia rdzenia kręgowego, po udarze lub w przebiegu stwardnienia rozsianego. Najczęściej występującymi postaciami bólu neuropatycznego są: neuropatia cukrzycowa, neuropatia występująca po pólpaści, dystrofia odruchowa współczulna, kaulgalgia, ból fantomowy i ból ośrodkowy. Ból neuropatyczny dotyczy około 0,5 – 0,8% populacji ogólnej. Jednakże dokładne oszacowania populacji, której dotyczy ból jest utrudnione ze względu na różnorodność chorób go wywołujących oraz brak dokładnych badań epidemiologicznych.

Spastyczność jest zaburzeniem czuciowo-ruchowym, w którym dochodzi do mimowolnej, przerywanej lub stałej aktywacji mięśni. Występuje ona u chorych po udarach, urazach mózgu, u dzieci z porażeniem mózgowym, w stwardnieniu rozsianym (SM), w uszkodzeniach rdzenia kręgowego. Spastyczność występuje u większości pacjentów z SM. Dotyczy ona 18% pacjentów na początku choroby, natomiast w czasie trwania choroby może ujawnić się u 68 – 100% chorych. Przy czym brak jest pełnych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowań na SM w Polsce. Przyjmuje się chorobowość od 45 do 120/100 tys. mieszkańców.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi i opiniami ekspertów:

- w leczeniu bólu neuropatycznego stosuje się leki przeciwdepresyjne z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych – TLPD (amitryptylina i in.) oraz z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny SNRI – ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* (wenlafaksyna, duloksetyna), a także leki przeciwdrgawkowe: pregabalinę i gabapentynę. W drugiej i trzeciej linii leczenia stosuje się leki opioidowe;
- w terapii spastyczności stosuje się:
 - o leki doustne: benzodiazepiny (diazepam, klonazepam, tetrazepam), baklofen, tyzanidyna, tolperyzon;
 - o leki dokanałowe: baklofen w pompie (ITB);
 - o leki podawane miejscowo: domięśniowo toksyna botulinowa;
- leczenie bólów nowotworowych oparte jest na drabinie analgetycznej opracowanej przez World Health Organization (WHO), w której główną rolę odgrywają niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol i opioidy o różnej sile działania i podawane w różnej postaci. Jako adiuwanty wymieniane są leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, a także ketamina. W przypadku bólów kostnych związanych z przerzutami do kości, rekomendowane są również bisfosfoniany i denosumab. W bólach opornych wskazuje się na możliwość inwazyjnych terapii, jak np. blokada nerwu. Często wymieniana jest również radioterapia.

Jednakże, zgodnie ze zleceniem Bedrocan i Bediol miałyby być finansowane w ramach importu docelowego, z czego wynika, że produkty te miałyby być refundowane jedynie przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta wszystkie wyżej dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Dlatego też nie wskazano konkretnego komparatora.

Opis wnioskowanego świadczenia

Omawiane produkty pochodzą z suszonych główek kwiatów żeńskich rośliny *Cannabis sativa L. ssp. Sativa* i *ssp. Indica*, które są uprawiane i przetwarzane w standaryzowanych warunkach, w celu uzyskania produktu o stałym składzie.

Konopie zawierają substancje należące do kanabinoidów, do których należą dronabinol (delta-9-tetrahydroksykanabinol, THC) i kannabidiol (CBD). Zawartość kannabinoidów zależy od podgatunku.

Kannabinoidy działają na receptory kannabinoidowe. Rozróżnia się dwa receptory: CB1 i CB2. Pierwszy typ występuje głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, drugi rodzaj występuje obwodowo, zwłaszcza w komórkach układu immunologicznego i układzie pokarmowym.

Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie holenderskiej rządowej agencji Office for Medicinal Cannabis (OMC) wnioskowane produkty są wskazane w:

- spastyczności/skurczach i bólach mięśni występujących w stwardnieniu rozsianym lub urazach rdzenia kręgowego;
- przewlekłym bólu (w szczególności pochodzenia neurogennego, np.: wynikający z uszkodzenia nerwów, bóli fantomowych, neuralgii nerwu trójdzielnego lub przewlekłego bólu, pozostałego po półpaściu);
- nudnościach i wymiotach wywołanych przez chemioterapię lub radioterapię w leczeniu raka, leczeniu skojarzonym w HIV/AIDS lub w wirusowym zapaleniu wątroby typu C;
- opiece paliatywnej u chorych na nowotwory, między innymi w celu poprawy apetytu, zmniejszenia dolegliwości bólowych, przeciwdziałaniu nudnościom i utracie masy ciała;
- zespole Tourette'a;
- jaskrze odpornej na leczenie.

Wszystkie wskazania zawarte w przedmiocie zlecenia zawarte są w wyżej wspomnianych.

Dodatkowo OMC wskazuje, że wyniki badań naukowych prowadzonych na małą skalę, doświadczenia pacjentów i lekarzy wskazują na skuteczność medycznej marihuany w innych niż ww. zaburzeniach takich jak:

- choroba Crohna;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- padaczka;
- świąd;
- migreny;
- zapalenie stawów;
- zespół neurorozwojowych zaburzeń psychicznych;
- zespół stresu pourazowego;
- zaburzenie stresowe pourazowe;
- lęk w chorobie Alzheimera;
- urazowe uszkodzenie mózgu.

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.

W celu oceny efektywności klinicznej wnioskowanej technologii odnaleziono:

- 4 przeglądy systematyczne:
 - o Andreas 2015 – ocena skuteczności konopi indyjskich podawanych drogą wziewną u pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym. Włączono 5 podwójnie zaślepionych randomizowanych badań klinicznych (RCT – ang. *randomized controlled trial*) oceniających łącznie 178 pacjentów. Okres obserwacji wynosił od kilku godzin do 2 tygodni. W 4 badaniach stosowano schemat *cross-over*, zaś w 1 – grup równoległych. Stężenie THC mieściło się w granicach 1%-9,4%. Nie podano stężenia CBD;
 - o Deshpande 2015 – ocena skuteczności kannabinoidów u pacjentów z bólem nienowotworowym. Włączono 6 podwójnie zaślepionych RCT. 5 badań zostało ocenionych na 3 punkty w skali Jadada, 1 zaś na 2 punkty. 4 badania przeprowadzono w schemacie *cross-over*. W 5 badaniach pacjenci mieli możliwość równoczesnego stosowania tradycyjnych leków przeciwbólowych. W 4 badaniach oceniano ból neuropatyczny, zaś w 1 (Corey-Bloom 2012) zarówno ból neuropatyczny, jak i związany ze spastycznością w stwardnieniu rozsianym. Nie podano stężeń THC oraz CBD;
 - o Lynch 2011 i 2015 – ocena skuteczności kannabinoidów u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym. Do przeglądu z 2011 r. włączono 18 badań. Jakość badań włączonych oceniono jak bardzo dobrą, gdyż średnia liczba punktów według zmodyfikowanej skali Oxford wynosiła 6,1 punktów na 7 możliwych do uzyskania. Natomiast do zaktualizowanego przeglądu z 2015 r. włączono 11 badań. Jakość badań oceniono jako doskonałą, gdyż badania uzyskały średnio 7 punktów na 7 możliwych do uzyskania. Zawartość THC w badaniach wahała się od 0% do 9,4%. Nie podano stężenia CBD;
 - o Boychuk 2015 – ocena skuteczności kannabinoidów i ekstraktu z konopi w leczeniu przewlekłego nienowotworowego bólu neuropatycznego. Włączono 13 badań, których średnia ocena w skali Jadada wyniosła 4,9 punktu na 5 punktów możliwych do uzyskania. 4 z badań dotyczyły palonego suszu konopi, zaś 1 – suszu konopi stosowanego przy użyciu waporyzatora. W badaniach stosowano konopie o zawartości THC od 1,29% do 9,4%. Nie podano stężenia CBD;
- 3 badania pierwotne:
 - o Wilsey 2016 – randomizowane, podwójnie zaślepione badanie w schemacie *cross-over*. Okres obserwacji w badaniu wynosił 24 godziny w trakcie pojedynczej sesji (420 minut dla oceny bólu). Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 4 na 5 punktów w skali Jadada (utrata punktu nastąpiła na skutek niewystarczającego opis procedury zaślepienia). Do badania włączono 42 pacjentów. Stężenie THC w stosowanym suszu wynosiło 2,9% lub 6,7%. Nie podano stężenia CBD;
 - o Wallace 2015 – randomizowane, podwójnie zaślepione badanie w schemacie *cross-over*. Okres obserwacji w badaniu wynosił 4 godziny. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 4 na 5 punktów w skali Jadada (utrata punktu nastąpiła na skutek braku opisu zaślepienia). Do badania włączono 16 pacjentów. Stężenie THC wynosiło 1%, 4% lub 7%, a stężenie CBD mniej niż 1%;
 - o Corey-Bloom 2012 - randomizowane, podwójnie zaślepione badanie w schemacie *cross-over*. Okres obserwacji w badaniu wynosił 17 dni (3 dni interwencji + 3 dni kontroli + 11 dni okresu *washout*). Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 3 na 5 punktów w skali Jadada (utrata punktów nastąpiła na skutek braku opisu zaślepienia oraz sprzecznych informacji na temat przyczyn utraty pacjentów). Do

badania włączono 37 pacjentów. Zastosowano susz konopi o stężeniu THC 4%, nie podano informacji na temat stężenia CBD.

Dodatkowo odnaleziono przegląd systematyczny Harisson 2015, który oceniał skuteczność substancji fitochemicznych w leczeniu bólu związanego z terapią nowotworów. Jednakże żadne z włączonych badań nie oceniało stosowania substancji zawartych w konopiach indyjskich, dlatego nie przedstawiono jego wyników.

Badania wtórne

W ramach poszczególnych wskazań stosowanie suszu z konopii cechuje następująca skuteczność:

- ból neuropatyczny:
 - Andreas 2015 – stosowanie suszu z konopii w porównaniu z placebo wiązało się z ponad 3 krotnie wyższą szansą uzyskania > 30% redukcji natężenia bólu – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wynosił 3,2 (95% CI: 1,59; 7,24), a liczba NNT (ang. *number needed to treat* – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu) wynosiła 6 (95% CI: 4; 14);
 - Deshpande 2015 – we wszystkich badaniach, zawartych w przeglądzie, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść kannabinoidów w porównaniu z placebo w zakresie redukcji bólu, w tym w 3 badaniach były one ocenione jako istotne klinicznie. W 2 badaniach oceniających jakość życia nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy;
 - Lynch 2011 – skuteczność palenia konopii w porównaniu z placebo przedstawiono w 4 badaniach. Wszystkie wykazały istotny pozytywny efekt w zakresie redukcji bólu, bez poważnych działań niepożądanych;
 - Lynch 2015 – w ramach jednego badania, konopie podawane w waporyzatorze (w niskiej dawce – 1,29% THC i wysokiej dawce – 3,53% THC) w porównaniu z placebo, uzyskały istotną odpowiedź przeciwbólową;
 - Boychuk 2015 – we wszystkich 5 badaniach włączonych do przeglądu odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję bólu u pacjentów stosujących konopie w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. W 2 badaniach w grupie stosującej konopie większa proporcja pacjentów osiągnęła redukcję bólu $\geq 30\%$. W 3 badaniach porównywano różne stężenia THC; w 1 istotne statystycznie różnice uzyskano wyłącznie przy zastosowaniu najwyższego stężenia (9,4%), zaś w pozostałych 2 korzyści w grupie stosującej konopie odnotowano niezależnie od stężenia THC (1,29%–7%);
- spastyczność
 - Lynch 2015 – w ramach przeglądu przedstawiono jedno badanie (Corey-Bloom 2012), zgodnie z którym palenie konopi zawierających 4% THC wykazało istotne statystycznie działanie antyspastyczne i przeciwbólowe w porównaniu z placebo. Nie przeprowadzono metaanalizy wyników ze względu na heterogeniczność badań.

Badania pierwotne

W badaniu pierwotnym Wilsey 2016 stosowanie aktywnych preparatów konopi w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie częstszym uzyskaniem co najmniej 30% redukcji bólu oraz istotnie statystycznie większą redukcją intensywności bólu. Różnice na korzyść konopi wykazano też w kwestionariuszach Global Impression of Change i Neuropathic Pain Scale (w publikacji nie podano

wyników uzyskanych w obu kwestionariuszach). Nie wykazano natomiast różnic w zakresie allodynii i progu bólu wywołanego ciepłem.

W Wilsey 2016 również dokonywano pomiaru nasilenia spastyczności. Stwierdzono istotną statystycznie redukcję spastyczności w skali numerycznej przy zastosowaniu konopi o stężeniu THC 2,9%, lecz przy ocenie spastyczności za pomocą skali kategoriowej (Global Impression of Change) nie wystąpiły istotne statystycznie różnice między interwencjami.

W badaniu Wallace 2015, w zakresie zmiany natężenia bólu, wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść konopi (w porównaniu z placebo) o wysokim stężeniu THC (7%), lecz nie dla niższych stężeń. Zarazem różnice w proporcji pacjentów, u których wystąpiła redukcja bólu o co najmniej 30%, nie były istotne statystycznie względem placebo dla żadnego stężenia THC.

W badaniu Corey-Bloom 2012 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść konopi względem placebo w zakresie redukcji spastyczności mierzonej zmodyfikowaną skalą Ashwortha, która według kryterium przyjętego przez autorów badania była również istotna klinicznie (> 18% względem średniego wyniku wyjściowego). Przy zastosowaniu aktywnych konopi obserwowano także istotnie statystycznie:

- w populacji *per protocol*:
 - większą o 5,28 punktu redukcję bólu w wizualnej skali analogowej (VAS – ang. *Visual Analogue Scale*);
 - większą o 1,20 sekund zmianę średniego czasu przebycia 25 stóp;
- w populacji *intention to treat*:
 - większą o 4,28 punktów redukcję bólu w skali VAS.

Jednakże dodatkowo stosowanie aktywnych konopi wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem o 8,67 punktu funkcjonowania poznawczego mierzonego testem rytmicznego dodawania bodźców słuchowych. Wiązało się też ono z większym o 5,04 punktu subiektywnym poczuciem intoksykacji.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych wskazuje że:

- Deshpande 2015 – w żadnym z badań nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast stosowanie kannabinoidów wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z placebo. We wszystkich badaniach obserwowano zdarzenia niepożądane natury neurologicznej i poznawczej, zaś w 3 badaniach obserwowano także inne zdarzenia, takie jak: zmęczenie i nudności, przyspieszony rytm serca, zdarzenia w miejscu podania / układzie oddechowym;
- Lynch 2011 – w badaniach nie zaraportowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych zgodnych z definicją Health Canada. Do zaraportowanych działań niepożądanych należały: ból głowy, suchość oczu, zawroty głowy, kaszel, drętwienie, zmniejszenie koncentracji, zmęczenie, senność, zmniejszenie wydzielania śliny, sedacja, uczucie odurzenia, niepokój, dezorientacja, paranoja, splątanie, nudności. Aktualizacja przeglądu systematycznego z 2015 r. potwierdziła wcześniej uzyskane wyniki;
- Boychuk 2015 – w badaniach obserwowano takie zdarzenia niepożądane, jak: dezorientacja, zawroty głowy, zmęczenie, lęk, trudności z koncentracją. W badaniach porównujących różne stężenie THC stwierdzono, iż zdarzenia te częściej obserwowane są przy wysokich stężeniach tego kannabinoidu.

Zgodnie z wynikami badań pierwotnych:

- Wilsey 2016 – w badaniu wystąpiło tylko jedno zdarzenie niepożądane – hipotensja ortostatyczna przy zastosowaniu konopi o wyższej zawartości THC;
- Wallace 2015 – działania niepożądane zostały określone jako doświadczenia związane z występowaniem euforii i sennością. W grupie przyjmującej preparaty konopi większy odsetek pacjentów odczuwał euforię w porównaniu do grupy placebo. Różnice dla średniej i najwyższej dawki THC były istotne statystycznie. W przypadku częstości występowania senności, istotną statystycznie różnicę wykazano tylko przy stosowaniu THC w dawce 7% względem placebo (73 vs 38%);
- Corey-Bloom 2012 – zgodnie z treścią publikacji odnotowano następujące zdarzenia niepożądane: zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, nudności, poczucie zbyt silnej intoksykacji, podrażnienie gardła.

Ograniczenia

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest fakt, iż żadna z interwencji ocenianych w odnalezionych badaniach nie odpowiada w pełni interwencjom będącym przedmiotem zlecenia. Preparaty Bedrocan i Bediol cechują się wystandaryzowanym stężeniem THC (odpowiednio 22% i 6,5%) oraz CBD (< 1% i 8%). Choć publikacje wszystkich uwzględnionych badań zawierały informację na temat stężenia THC w stosowanych konopiach i w części z nich było ono zbliżone do stężenia preparatu Bediol (lecz we wszystkich było ono niższe niż w preparacie Bedrocan), tylko jedna publikacja informowała o stężeniu CBD (Wallace 2015, CBD < 1%). Tymczasem THC charakteryzuje się odmiennym działaniem od CBD, ponadto CBD moduluje działanie THC wpływając m.in. na jego niepożądane efekty psychoaktywne, w związku z czym można spodziewać się, iż występują różnice w skuteczności i bezpieczeństwie między produktami zawierającymi oba te kannabinoidy w różnym stosunku.

Ponadto w większości badań konopie były palone, co nie jest zalecaną metodą ich stosowania według producentów preparatów Bedrocan i Bediol z uwagi na szkodliwy wpływ palenia na płuca oraz ryzyko zakażeń układu oddechowego. Zamiast tego zalecają oni stosowanie waporyzatorów, czyli urządzeń, które doprowadzają do parowania substancji aktywnych konopi i umożliwiają ich inhalację bez inicjowania procesu spalania. Wybór metody podania może mieć wpływ m.in. na działania niepożądane występujące u pacjentów, takie jak podrażnienie gardła. Konopie podawano przez waporyzator w 3 badaniach pierwotnych: Wilsey 2016, Wallace 2015 i Wilsey 2013.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia, które oceniałyby stosowanie konopi w leczeniu bólu nowotworowego. Brak badań pierwotnych w tym wskazaniu potwierdzają autorzy przeglądu systematycznego Harrison 2015.

Nie odnaleziono też żadnych badań oceniających długookresowe bezpieczeństwo stosowania konopi we wskazaniach medycznych.

Mimo iż wszystkie badania zostały opisane jako podwójnie zaślepienie, wiele z nich nie zawierało wystarczającego opisu procedury zaślepienia. Należy mieć na uwadze, iż stosowanie schematu *cross-over* w większości badań pierwotnych, a także znajomość psychoaktywnych efektów marihuany u części badanych, zwiększają ryzyko przełamania zaślepienia przez pacjentów. Przykładowo zgodnie z informacjami z publikacji Corey-Bloom 2012 pacjenci byli w stanie prawidłowo zidentyfikować, czy otrzymali aktywne leczenie, czy placebo, podczas większości wizyt. Zarazem w części badań (Wilsey 2016, Wallace 2015, Wilsey 2013; być może także Ware 2010 i Wilsey 2008, lecz opis metodyki tych badań nie pozwala stwierdzić jednoznacznie) uwzględniono kolejność stosowania interwencji jako zmienną towarzyszącą w modelu statystycznym.

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 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.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić analizę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia.

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. 2015 poz. 345);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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.

Wraz ze zleceniem otrzymano dane dotyczące importu docelowego produktów Bedrocan i Bediol w przedmiotowych wskazaniach w 2012 – 2016 r. Należy zauważyć, iż w latach 2012 – 2015 nie wyrażono żadnej zgody na import ww. produktów. Natomiast w 2016 r. wyrażano zgody na sprowadzenie produktów Bedrocan we wskazaniu ból nowotworowy i Bediol w dwóch wnioskowanych wskazaniach: leczenie bólu nowotworowego i spastyczność, jednak produkty te nie były refundowane. Do Ministerstwa Zdrowia nie wpłynęło natomiast żadne zapotrzebowanie na ww. produkty we wskazaniu ból neuropatyczny. W 2016 r. sprowadzono 34 opakowania produktu Bedrocan i 9 opakowań produktu Bediol.

Biorąc pod uwagę, iż cena netto 5 gramów zarówno produktu Bediol, jak i Bedrocan wynosi 34,50 € (bez 6% podatku VAT), to koszt zakupu wszystkich opakowań sprowadzonych w 2016 r. (dane MZ) wynosiłby 1483,50 €, czyli 6447,90 PLN (według kursu z dnia 26.08.2016 r.). Należy przy tym zaznaczyć, iż koszt ten policzono na podstawie ceny netto i nie uwzględnia on kosztów transportu oraz kosztów związanych z dopełnieniem wszelkich wymogów formalnych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne:

- 4 odnosiły się do bólu neuropatycznego:
 - o Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB) i Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) 2014;
 - o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014;
 - o Canadian Pain Society (CPS) 2014;
 - o European Federation of Neurological Societies (EFNS) 2010;
- 7 odnosiło się do spastyczności:
 - o Zalecenia ekspertów 2013;
 - o American Academy of Neurology (AAN) 2014;
 - o NICE 2014;

- NICE 2012 (dotycząca pacjentów poniżej 19 r.ż.);
- Multiple Sclerosis Society of South Africa (MSSSA) 2013;
- Sociedad Española de Neurología (SEN) 2013;
- Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) 2006;
- 8 odnosiło się do bólu nowotworowego:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
 - Kanada 2016;
 - Health Service Executive/Royal College of Physicians (HSE/RCPI) 2015;
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014;
 - Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) 2013;
 - Japanese Society of Palliative Medicine (JSPM) 2013;
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) 2012;
 - Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2012.

Odnosnie bólu neuropatycznego 3 publikacje (NICE 2014, CPS 2014, EFSN 2010) wymieniają kannabinoidy jako jedną z możliwości terapeutycznych. Zgodnie z EFSN 2010 r., kannabinoidy stosowane na śluzówkę jamy ustnej (syntetyczne analogi) posiadają dowody klasy A na skuteczność leczenia bólu neuropatycznego różnego pochodzenia. W tej samej publikacji kannabinoidy wymienione są jako alternatywa w leczeniu bólu neuropatycznego w stwardnieniu rozsianym, której zastosowanie można rozważyć po wyczerpaniu innych metod leczenia. W nowszej publikacji CPS 2014 kannabinoidy, w tym palone konopie (we wskazaniach: neuropatia w przebiegu zakażenia wirusem HIV, neuropatyczny ból pooperacyjny i pourazowy, mieszany ośrodkowy i obwodowy ból neuropatyczny), wymieniane są już jako trzecia linia leczenia. Podobnie NICE 2014 wskazuje, że leczenia ekstraktem Cannabis sativa nie należy rozpoczynać bez konsultacji ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia bólu.

Odnosnie spastyczności 4 publikacje odnoszą się do stosowania kannabinoidów: SEN 2013, MSTCH 2006, AAN 2014, NICE 2014. Zgodnie z SEN 2013 oraz MSTCG 2006, u pacjentów ze spastycznością kannabinoidy mogą stanowić drugą linię leczenia. MSTCG 2006 w swoich zaleceniach podkreśla, że ich stosowanie może być zalecane jedynie u pojedynczych chorych opornych na leczenie i to przez doświadczonego lekarza. Rekomendacje AAN 2014 wskazują na skuteczność niektórych preparatów zawierających kannabinoidy w redukcji objawów spastyczności odczuwanych przez pacjenta i bólu w przebiegu stwardnienia rozsianego. Natomiast NICE 2014 z uwagi na fakt, że terapia lekiem Sativex jest nieopłacalna kosztowo, nie rekomenduje tej metody leczenia u pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni kannabinoidami.

W żadnej z rekomendacji dotyczącej terapii bólu nowotworowego nie wskazano konopi indyjskich, kannabinoidów naturalnych lub syntetycznych jako elementów farmakoterapii.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do omawianych technologii medycznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.07.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3123.2016.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Bediol (Bediol Medicinale Cannabis) 6,5% THC + 8% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopii (granulat) á 5 g oraz Bedrocan (Bedrocan Medicinale Cannabis) 22% THC + <1% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopii (granulat) á 5 g we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność, na

podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2015 r. poz. 581 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2016 z dnia 19 września 2016 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Bediol (Bediol Medicinale Cannabis) oraz Bedrocan (Bedrocan Medicinale Cannabis) we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2016 z dnia 19 września 2016 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Bediol (Bediol Medicinale Cannabis) oraz Bedrocan (Bedrocan Medicinale Cannabis) we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność
2. Raport nr OT.431.2.2016. Bedrocan i Bediol (THC+CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego