



---

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 16/2018 z dnia 29 stycznia 2018 roku

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów: BEDICA, BEDIOL, BEDROLITE, BEDROCAN, BEDROBINOL (kannabinoid) we wskazaniu: padaczka lekooporna; przewlekły ból, w tym: w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy; spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym; algodystrofia; nudności i wymioty związane z chemioterapią; stwardnienie rozsiane

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktów: Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol, (kannabinoid) we wskazaniach:*

- *padaczka lekooporna;*
- *przewlekły ból, w tym: w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy;*
- *spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym;*
- *algodystrofia;*
- *nudności i wymioty związane z chemioterapią;*
- *stwardnienie rozsiane.*

**Uzasadnienie**

*Problem kliniczny i terapeutyczny*

*Padaczka lekooporna jest rozpoznawana gdy zastosowanie leków przeciwpadaczkowych w optymalnych dawkach nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego). Lekooporność wiąże się z podwyższonym ryzykiem pogarszania się funkcji poznawczych, zaburzeń nastroju oraz zgonu.*

*Ból jest nieprzyjemnym doznaniem związanym z rzeczywistym lub potencjalnie zagrażającym uszkodzeniem tkanek. Jedną z jego odmian jest ból przewlekły charakteryzujący się objawami towarzyszącymi takimi jak obniżenie nastroju, nadmierna drażliwość, zaburzenia snu, czy zaburzenia psychoruchowe. Przykładami bólu przewlekłego jest ból występujący w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, jak również ból fantomowy.*



Stwardnienie rozsiane (SM) jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, której istotę stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych. Jednym z objawów występujących w przebiegu SM jest spastyczność, która występuje także u chorych po innych uszkodzeniach ośrodkowego układu nerwowego. Spastyczność występuje u większości pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, uniemożliwiając lub znacznie utrudniając funkcjonowanie. Celem leczenia spastyczności jest między innymi zmniejszenie bólu, napięcia mięśniowego, jak również poprawa sprawności wykonywania codziennych czynności.

Zespół algodystroficzny to zespół chorobowy, dotyczący głównie kończyn, najczęściej poprzedzony urazem, zabiegiem inwazyjnym np. operacją kręgosłupa lub chorobą narządów wewnętrznych. Algodystrofia charakteryzuje się wzmożoną wrażliwością na ucisk oraz zmiany temperatury otoczenia, która w późniejszym okresie jest zastępowana upośledzoną reaktywnością na bodźce. U chorych zwraca uwagę labilność emocjonalna, tendencja do stanów lękowych i depresji.

Nudności i wymioty związane z chemioterapią należą do najczęstszych powikłań leczenia przeciwnowotworowego. Postrzegane są przez chorych jako główne działanie niepożądane związane z planowaną chemioterapią i negatywnie wpływają na jakość życia. Mogą powodować zaburzenia wodno-elektrolitowe, przyczyniać się do opóźnień i redukcji należnych dawek leków, a w konsekwencji zmniejszać skuteczność leczenia przeciwnowotworowego.

### Dowody naukowe

#### *Padaczka lekooporna*

Odnalezione przeglądy systematyczne (Wong 2017, Gloss 2014, Barnes 2016) dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej wskazują, że kannabinoidy mogą mieć korzystny wpływ w napadach padaczkowych o różnej etiologii, w tym w padaczce opornej na leczenie. Jednakże w większości odnalezionych badań nie było grupy kontrolnej, co zmniejsza wiarygodność oceny skuteczności kannabinoidów w leczeniu padaczki. Ponadto w dominującej większości badań stosowano kannabidiol (CBD), a nie mieszaninę THC i CBD w zdefiniowanych proporcjach.

Wytyczne Therapeutic Goods Administration (TGA) 2017 wskazują, że leczenie padaczki wyciągami z konopi leczniczych lub kannabinoidów może być zalecane tylko jako leczenie wspomagające. Australian National Council on Drugs 2014 wskazują, że kannabinoidy mogą mieć potencjalne działanie przeciwdrgawkowe, ale badania kliniczne w tym zakresie są w fazie wstępnej bądź też wyniki tych badań są niejednoznaczne. Podobnie wytyczne American Epilepsy Society 2014 podkreślają, że obecnie brakuje silnych dowodów

naukowych dotyczących stosowania kannabinoidów. Należy podkreślić, że wytyczne dotyczą stosowania CBD lub ekstraktu o proporcji CBD do THC - 20:1.

#### *Leczenie przewlekłego bólu*

*Odnalezione przeglądy systematyczne (Aviram 2017, Bowen 2017, Häuser 2017, Häuser 2017(1), Nugent 2017, Amato 2016, Parmar 2016, Deshpande 2015, Whiting 2015,) dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu przewlekłego bólu, w tym bólu w chorobie nowotworowej oraz bólu neuropatycznego. Badania włączone do przeglądu systematycznego charakteryzowały się znaczną niejednorodnością oraz brakiem właściwego zaślepienia. Na podstawie analiz stwierdzono, że stosowanie kannabinoidów w leczeniu przewlekłego bólu może być umiarkowanie skuteczne jednakże jakość dowodów powoduje, że nie jest możliwe sformułowanie ogólnych zaleceń dotyczących stosowania tych środków a ponadto mogą być one stosowane, tylko jako leczenie trzeciego rzutu, u starannie wyselekcjonowanych pacjentów.*

*Wytyczne Therapeutic Goods Administration (TGA) 2017 oraz Canadian Pain Society 2017 wskazują na możliwość stosowania kannabinoidów w leczeniu bólu różnego pochodzenia w jednakże jakość dowodów oszacowano na niską do umiarkowanej. Według rekomendacji Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych w 2010 r, kannabinoidy stosowane na śluzówkę jamy ustnej (syntetyczne analogi) posiadają dowody na skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego różnego pochodzenia w tym, w leczeniu bólu neuropatycznego w stwardnieniu rozsianym, po wyczerpaniu innych metod leczenia.*

#### *Stwardnienie rozsiane i spastyczność w stwardnieniu rozsianym*

*Wyniki prób klinicznych dotyczących stosowania kannabinoidów w stwardnieniu rozsianym, nie przyniosły dowodów na zmniejszenie postępu lub aktywności SM.*

*W badaniach dotyczących spastyczności w SM stwierdzono, że przy uwzględnieniu oceny spastyczności według skali Aswortha (ocena przeprowadzana przez lekarza), leki na bazie pochodnych konopi nie wykazywały przewagi nad placebo. W przypadku oceny w skalach subiektywnych wykazywały istotną przewagę co może wskazywać na brak obiektywnego efektu przeciwspastycznego.*

*Według wytycznych Canadian Pain Society 2017 oraz Therapeutic Goods Administration (TGA) 2017 kannabinoidy są zalecane, jako trzecia linia leczenia bólu związanego z SM, brak jest natomiast dowodów wykazujących na pozytywny wpływ kannabinoidów na zmniejszenie postępu lub aktywności SM. American Academy of Neurology 2014 i zalecenia polskich ekspertów rekomendują preparat Sativex (nabiximol THC: CBD 1:1) w celu uzyskania*

poprawy w zakresie spastyczności i bólu. Natomiast rekomendacje NICE 2014 nadmieniają, że bezpośrednie strategie neuroprotektoryjne (na przykład zastosowanie tetrahydrokannabinolu) okazały się nieskuteczne w leczeniu wtórnie postępującego MS.

Polskie rekomendacje z 2013 roku podkreślają skuteczność działania kannabinoidów, wskazując, że ponad 50% leczonych pacjentów osiąga więcej niż 30% poprawę w zakresie spastyczności, bólu i objawów ze strony dolnych dróg moczowych (dane dla preparatu Sativex). Wytyczne Therapeutic Goods Administration (TGA) 2017 nadmieniają, że istnieją dowody, że Sativex i inne wyciągi THC:CBD mogą zmniejszać spastyczność mięśni i poprawiać jakość życia pacjenta (poziom dowodów C). 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.

*Nudności i wymioty związane z chemioterapią*

Istnieją dowody, że preparaty THC (nabilon i dronabinol) wykazują podobną skuteczność w redukcji nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią jak konwencjonalnie stosowane leki, w tym ondansetron (antagonista receptorów 5-HT<sub>3</sub>). Pomimo licznych pojedynczych doniesień o korzyściach z zastosowania kannabinoidów podawanych wziewnie bądź doustnie, brak jest badań wysokiej jakości oceniających ich skuteczność we wnioskowanym wskazaniu, w szczególności THC wzbogaconej o CBD w różnych proporcjach.

Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie kannabinoidów w leczeniu nudności i wymiotów związanych z chemioterapią. Wytyczne Therapeutic Goods Administration (TGA) 2017 podkreślają, że objawy leczenia przeciwnowotworowego (np. nudności, wymioty, zaburzenia nastroju, zmęczenie, utrata masy ciała) ulegają poprawie po rozpoczęciu terapii kannabinoidami. Podobnie National Comprehensive Cancer Network 2014. Canadian Pain Society 2017 nadmieniają, że nabilon jest zatwierdzony w Kanadzie do stosowania u pacjentów z nudnościami i wymiotami związanymi z chemioterapią. Należy podkreślić, że rekomendacje dotyczą syntetycznych preparatów zawierających THC bez dodatku CBD.

*Ból fantomowy i algodystrofia*

Nie odnaleziono dowodów (w tym pierwotnych i wtórnych) efektywności klinicznej kannabinoidów we wskazaniach: ból fantomowy i algodystrofia. Odnaleziono jedynie rekomendacje Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association 2013, które wskazują, że istnieją dowody na efektywność

kannabinoidów w leczeniu bólu, jednakże brak jest badań potwierdzających ich skuteczność w leczeniu algodystrofii.

Większość badań klinicznych potwierdza, że leczenie kannabinoidami jest dobrze tolerowane, a skutki uboczne stosowania kannabinoidów w różnych preparatach mają na ogół charakter łagodny. Objawy niepożądane zgłaszane u 10% pacjentów to głównie: senność, zmniejszenie apetytu, biegunka, zmęczenie, drażliwość oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Należy jednak zauważyć, że brakuje danych dotyczących długoterminowego stosowania kannabinoidów, w szczególności w aspekcie wpływu na funkcje poznawcze oraz zachowanie z uwzględnieniem ryzyka związanego z działaniem indukującym zaburzenia natury psychicznej, w tym z uzależnieniami.

#### Problem ekonomiczny

Z danych Ministerstwa Zdrowia wynika, że produkty lecznicze Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol były sprowadzane dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego. Minister Zdrowia w latach 2016 – 2017 wydał zgodę na refundację preparatu: Bedica dla 11 pacjentów, Bediol dla 54 pacjentów, Bedrocan dla 13 pacjentów Bedrolite dla 30 pacjentów we wskazaniu padaczka lekooporna. W latach 2016-2017 w ramach importu docelowego zrefundowano łącznie 1243 opakowań preparatów zawierających kannabinoidy za łączną kwotę 260 400 zł netto. Refundacja dotyczyła preparatów wyłącznie we wskazaniu padaczka lekooporna. Z otrzymanych danych wynika, że średnia koszt poniesiony na refundację jednego opakowania zawierającego 5 g suszu wynosi 209,50 zł netto. Nie są dostępne wystarczające dane umożliwiające precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji kwalifikujących się do stosowania preparatów zawierających kannabinoidy w omawianych wskazaniach.

#### Główne argumenty decyzji

Zdaniem Rady, dostępne w chwili obecnej dowody naukowe nie uzasadniają wydawania zgód na refundację produktów Bedrobinol, Bedrocan, Bediol, Bedica, Bedrolite we wnioskowanych wskazaniach. Dostępne badania (najczęściej niskiej jakości – brak randomizacji, grup kontrolnych) wskazują na pozytywne efekty stosowania produktów zawierających kannabinoidy we wskazaniu padaczka lekooporna, przewlekły ból neuropatyczny oraz spastyczność w przebiegu stwardnienia rozsianego. Brak jest badań dotyczących bólów fantomowych i algodystrofii. Należy zauważyć, że w wymienionych badaniach z reguły stosowano jedynie syntetyczne pochodne THC (dronabilon, nabilon, nabiksimol), a nie produkty zawierające tetrahydrokannabinol (THC) i kannabidiol (CBD), co dodatkowo utrudnia możliwość ekstrapolowania ich wyników na wnioskowane produkty, które charakteryzują się zróżnicowaną zawartością THC i CBD. Według większości

*dostępnych rekomendacji klinicznych zasadność stosowania kannabinoidów we wnioskowanych wskazaniach wymaga dalszych badań. W części wskazań, w szczególności w leczeniu spastyczności, nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią oraz lekoopornej padaczce rekomendacje zalecają stosowanie konkretnych pochodnych kannabinoidów. Zdaniem ekspertów klinicznych dostępne dane nie są wystarczające, aby rekomendować zastosowanie produktów zawierających kannabinoidy we wnioskowanych wskazaniach.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr OT.4311.14.2017, „Produkty zawierające kannabinoidy: Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol, we wskazaniach: padaczka lekooporna; przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy; spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym; algodystrofia; nudności i wymioty związane z chemioterapią; stwardnienie rozsiane”.  
Data ukończenia: 24 stycznia 2018.