



Rekomendacja nr 69/2019

z dnia 7 listopada 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
Bedrolite, cannabis flos Bedrolite, susz, 1%>THC, 9% CBD,
opakowanie à 5g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu
zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do
stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety
ketogennej**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu Bedrolite, cannabis flos Bedrolite, susz, 1%>THC, 9% CBD, opakowanie à 5g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ocenianego produktu we wskazaniu padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej. Zgodnie z odnalezioną charakterystyką wnioskowanego produktu Bedrolite ma on ściśle określoną zawartość kannabinoidów (1%>THC – delta-9-tetrahydrokannabinol, 9% CBD – kannabidiol), którym to przypisuje się lecznicze działania marihuany, i można podawać go w formie naparu bądź też za pomocą waporyzatora.

W ramach szerokiego wyszukiwania dowodów naukowych, dotyczącego stosowania jakichkolwiek kannabinoidów (w tym CBD, THC) w leczeniu padaczki lekoopornej odnaleziono przegląd systematyczny Chen 2019. Jednakże badania włączone do przeglądu Chen 2019 dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa konkretnego, oczyszczonego, wysoce skoncentrowanego preparatu CBD (Epidiolex) w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z padaczką lekooporną. Zatem wyniki badań włączonych do przeglądu Chen 2019 nie przekładają się na wnioskowanie nt. ocenianego produktu Bedrolite, złożonego z THC i CBD. Tym samym należy wskazać, że ze względu na brak dowodów naukowych, rzeczywista skuteczność oraz bezpieczeństwo ocenianego produktu nie są znane.



W ramach przeglądu Chen 2019 uwzględniono 1 badanie RCT o akronimie GWPCARE1, które dotyczyło populacji pacjentów z zespołem Dravet (ang. *Dravet Syndrome*, DS.), zatem w niniejszej analizie przedstawiono wyniki ww. badania. Należy mieć jednak na uwadze, że dotyczy ono oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania czystego kannabidiolu (CBD) w porównaniu z placebo, a nie ocenianego produktu złożonego z THC i CBD. Zgodnie z wynikami badania GWPCARE1, w populacji pacjentów z DS odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść CBD vs placebo w punktach końcowych dotyczących: zmniejszenia miesięcznej częstości pierwotnych napadów drgawkowych, procentowej zmiany napadów padaczkowych ogółem oraz lepszego wyniku w globalnej skali wrażenia zmiany wg opiekuna (ang. *Caregiver Global Impression of Change Scale* CGIC). Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy CBD vs placebo raportowano dla punktu końcowego odnoszącego się do co najmniej 50% zmniejszenia częstości padaczkowych napadów drgawkowych. Zgodnie z wynikami badania GWPCARE1 w zakresie profilu bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 93% pacjentów leczonych CBD w porównaniu z 75% pacjentów leczonych placebo. 84% zdarzeń niepożądanych w grupie CBD miało łagodne lub umiarkowane nasilenie, z których najczęstsze to senność, zmęczenie i letarg; zdążenia żołądkowo-jelitowe; gorączka; zakażenia górnych dróg oddechowych; zmniejszony apetyt i konwulsje.

W ramach ww. szerokiego wyszukiwania odnaleziono również przegląd systematyczny Huestis 2019, w którym oceniano zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events* AEs) i toksyczność CBD na podstawie badań, w których uczestniczyli pacjenci z zespołami padaczkowymi należącymi do uwarunkowanych genetycznie encefalopatii przebiegających z padaczkami lekoopornymi.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa na podstawie przeglądu Chen 2019 odnotowano, że stosowanie CBD wiązało się z występowaniem działań niepożądanych, w szczególności z sennością, biegunką, podwyższonym wynikiem testów czynności wątroby (ang. *liver function tests* LFT) i zmniejszonym apetytem. Wyniki na podstawie przeglądu Chen 2019 korespondują z wynikami przeglądu Huestis 2019, w którym wskazano, że najczęściej następujące działania niepożądane obejmują: interakcje lek-lek, zaburzenia czynności wątroby, biegunkę, zmęczenie, wymioty i senność.

Powyzsze wnioski w zakresie skuteczności produktów zawierających kannabiniody jest zgodne z odnalezioną holenderską rekomendacją refundacyjną Zorginstituut Nederland 2017. Zgodnie z jej treścią brak jest podstaw do finansowania ze środków publicznych produktów zawierających kannabiniody ze względu na niską lub średnią jakość dowodów naukowych. Dodatkowo autorzy rekomendacji zwrócili między innymi uwagę na potrzebę: ustalenia optymalnego stosunku THC/CBD, w zależności od wskazania; przeprowadzenia badań wyższej jakości odnoszące się do efektywności terapii krótko i długookresowej oraz oceny działań niepożądanych w długim horyzoncie.

W opinii eksperta klinicznego, dostępne dane nie są wystarczające, aby rekomendować zastosowanie produktów zawierających kannabiniody.

Warto zaznaczyć, iż zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia produkty zawierające kannabiniody, w tym oceniany Bedrolite, były dotychczas sprowadzane dla pacjentów w ramach importu docelowego.

Ponadto warto podkreślić, że zgodnie z decyzją EMA, od dnia 19.09.2019 r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w całej Unii Europejskiej uzyskał produkt leczniczy Epidyolex, zawierający czysty kannabidiol w postaci skoncentrowanego roztworu doustnego. Produkt

lecniczy uzyskał status leku sierocego i jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające napadów związanych z zespołem Lennoxa Gastauta (LGS) lub zespołem Dravet (DS), w połączeniu z klobazamem, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Epidyolex (lub Epidiolex, nazwa stosowana przed *Food and Drug Administration*, FDA w USA) odnosił się ww. przegląd systematyczny Chen 2019.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu: Bedrolite, Cannabis flos Bedrolite. susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogenicznej, na podstawie 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

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.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na 50-70/100 000. Częstość występowania w populacji wynosi ok. 1%. 50-60% napadów padaczkowych 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.

Encefalopatie padaczkowe (z ang. *Epileptic Encephalopathies*, EEs) o wczesnym wieku zachorowania stanowią szczególną grupę zespołów padaczkowych, które charakteryzują się występowaniem lekoopornych lub trudnych w opanowaniu napadów padaczkowych współwystępujących z zaburzeniami poznawczymi, neurorozwojowymi i behawioralnymi. Objawy EEs zazwyczaj występują już w niemowlęctwie, a 40% padaczek ujawniających się przed 3 r.ż. należy do tej grupy. Encefalopatie padaczkowe o wczesnym wieku zachorowania (z ang. *early onset and infantile epileptic encephalopathies*, EIEEs) cechuje współwystępowanie określonego obrazu klinicznego, charakterystycznego zapisu EEG oraz nieprawidłowy rozwój psychoruchowy pacjentów. Zgodnie z definicją zaproponowaną przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ang. *International League*

Against Epilepsy; ILAE) encefalopatie padaczkowe są to zespoły, „w przypadku których aktywność napadowa przyczynia się do wystąpienia zaburzeń poznawczych i behawioralnych, mogących pogłębiać się z czasem, w stopniu większym, niż należy się tego spodziewać na podstawie samej patologii”. Obecnie zwraca się jednak uwagę, że takiej definicji nie można stosować do wszystkich jednostek określanych jako EEs. Proponuje się podział na jednostki będące faktycznie encefalopatiami padaczkowymi i padaczkami z encefalopatią. Takie podejście odzwierciedla różne powiązanie dwóch głównych objawów EIEEs, padaczki i zaburzeń kognitywnych, zakładając istnienie potencjalnych dwóch mechanizmów patogennych 1. niezależnego rozwoju obu fenotypów lub 2. wpływu napadów padaczkowych na wystąpienie zaburzeń neurorozwojowych.

Zespoły z grupy EIEEs charakteryzują się heterogennością fenotypową i genetyczną. W charakterystyce tych zespołów istnieje jednak duża rozbieżność klasyfikacji klinicznej i genetycznej. ILAE wyróżnia tylko 10 zespołów klinicznych klasyfikowanych jako EIEEs, natomiast w katalogu OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) wyróżnionych jest już 59 genów i tyleż zespołów EIEEs, z zaznaczeniem, że fenotyp encefalopatii obserwowany jest również w szeregu innych jednostkach, jak encefalopatie glicynowe czy zespół niedoboru transportera glukozy GLUT-1. Biorąc pod uwagę heterogenność objawów EIEEs i ich ewolucję w czasie oraz fakt, że w przypadku tej grupy zespołów nie wszyscy pacjenci spełniają w pełni kryteria ich klinicznej charakterystyki (czyli brak jest jasnej korelacji fenotyp-genotyp), ale także wzrastającą liczbę identyfikowanych genów, których mutacje powodują wystąpienie EIEEs proponuje się charakteryzowanie i określanie poszczególnych zespołów jako zależnych od mutacji w konkretnym genie – np. SCN8A-zależna encefalopatia (EIEE13 wg. OMIM).

Zespoły padaczkowe charakteryzują się dużą heterogennością genetyczną. Dotyczy to heterogenności locus, kiedy ten sam zespół może być powodowany mutacjami w różnych genach (np. zespół ADNFLE geny CHRNA4, CHRN2 czy GEFS+; geny SCN1B, SCN1A, GABRG2, GABRD, SCN9A, STX1B), jak i heterogenności allelicznej, gdzie mutacje tego samego genu stanowią podłoże różnych zespołów (np. SCN1A – GEFS+, zespół Dravet, SCN2A – BFNIS, EIEE11). Istotną rolę w rozwoju badań nad podłożem molekularnym, ale i zmiennością fenotypową zespołów padaczkowych odegrał gen SCN1A, kodujący podjednostkę napięciowo zależnego kanału sodowego, ulegającego ekspresji głównie w GABA-ergicznych interneuronach w mózgu. W 1997 roku Scheffer i wsp. zidentyfikowali mutacje w tym genie jako podłoże zespołu GEFS+ o wewnątrzrodzinnej zmienności fenotypowej, a w 2001 udowodniono, że stanowią one również przyczynę sporadycznie występującego zespołu Dravet (ang. *Dravet Syndrome* DS). Istotną różnicą był tu fakt, że w przypadku GEFS+ mutacje miały charakter dziedziczny, a DS de novo.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne klinicznej w leczeniu padaczki lekoopornej wskazują, że stosowanie medycznej marihuany powinno być rozważane tylko wtedy, gdy wypróbowano konwencjonalne metody leczenia, które okazały się nieskuteczne w leczeniu choroby pacjenta. Najnowsze amerykańskie wytyczne wskazują na umiarkowaną skuteczność konkretnego, oczyszczonego, wysoce skoncentrowanego preparatu CBD w leczeniu pacjentów z napadami zarówno w zespole Lennox-Gastauta (LGS), jak i zespole Dravet.

W opinii eksperta klinicznego w analizowanym wskazaniu mogą być stosowane inne leki przeciwpadaczkowe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Informacje dotyczące produktów zawierających medyczną marihuanę (w tym ocenianego produktu Bedrolite) zaczerpnięto ze strony holenderskiej rządowej agencji *Office for Medicinal Cannabis* (OMC).

Produkt Bedrolite jest granulatem wytwarzanym z suszu konopi indyjskich. Konopie te zawierają substancje należące do kannabinoidów, do których należą dronabinol (delta-9-tetrahydrokannabinol, THC) i kannabidiol (CBD). Zawartość kannabinoidów zależna jest od

konkretnej odmiany konopi. 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. Aktywność receptorów kannabinoidowych związana jest z modulacją funkcjonowania cykazy adenylanowej kanałów jonowych.

THC, blokując kanały wapniowe typu N, zmniejsza uwalnianie acetylocholinę w hipokampie, noradrenalinę z zakończeń nerwowych układu współczulnego, a także glutaminianów z neuronów hipokampa. Działanie psychoaktywne dronabinolu jest efektem łączenia się z receptorami kannabinoidowymi.

CBD, w przeciwieństwie tetrahydrokannabinolu (THC), nie ma działania psychoaktywnego, wpływa jednak na przebieg odurzenia wywołanego działaniem THC. Sam kannabidiol nie wpływa na aktywność lokomotoryczną, temperaturę ciała, pamięć, poziom lęku czy sedacji u zażywającej go osoby; wpływa jednak na działanie dronabinolu. Wykazuje właściwości przeciwpsychotyczne i może redukować objawy somatyczne towarzyszące stanom lękowym. Dodatkowo w modelach zwierzęcych CBD przejawia działanie antyoksydacyjne oraz neuroprotektoryjne.

Zgodnie z danymi OMC wskazania do stosowania medycznej marihuany są następujące:

- zaburzenia obejmujące spastyczność z bólem (stwardnienie rozsiane, urazy rdzenia kręgowego);
- nudności i wymioty (wynikające z chemioterapii, radioterapii i terapii skojarzonej HIV i leków na zapalenie wątroby typu C);
- ból przewlekły (w szczególności ból neurogeny);
- zespół Tourette'a;
- paliatywne leczenie raka i AIDS, szczególnie w celu pobudzenia apetytu, zmniejszenia bólu i uniknięcia utraty wagi i nudności;
- jaskra oporna na leczenie.

Wśród ww. wskazań do stosowania medycznej marihuany brak jest wskazania dotyczącego padaczki lekoopornej, jak również bardziej szczegółowych wskazań odnoszących się do konkretnych zespołów padaczkowych.

Produkt Bedrolite, (susz z konopi indyjskich) granulata 5 g nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w analizowanym wskazaniu.

Wskazany produkt jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Należy jednak wskazać, że istnieje niepewność dotycząca statusu rejestracyjnego produktu Bedrolite, jako produktu leczniczego, a także brak spełnienia wymagań, określonych w art. 24 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. 2006 nr 171 poz. 1225), dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Podsumowując, istnieją wątpliwości, co do formalnej możliwości refundowania produktów zawierających kannabinoidy, w ramach procedury importu docelowego.

Zgodnie z ustawą z dnia 7 lipca 2017 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1458) ziele konopi może stanowić surowiec farmaceutyczny,

o którym mowa w art. 2 pkt 40 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, przeznaczony do sporządzania leków recepturowych, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. W ustawie wskazano, iż leki te będą wydawane z przepisu lekarza, jako zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe, o kategorii dostępności Rpw. Zaznaczono także, iż do leków tych nie stosuje się przepisów dla leków recepturowych przygotowanych z surowców farmaceutycznych, tj. nie będą wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

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 ramach analizy nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ocenianego produktu we wskazaniu padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej.

W ramach szerokiego wyszukiwania dowodów naukowych, dotyczącego stosowania kannabinoidów (w tym CBD, THC) w leczeniu padaczki lekoopornej (w tym encefalopatii padaczkowych) odnaleziono przegląd systematyczny Chen 2019.

Celem przeglądu Chen 2019 była ocena skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki stosowania kannabidiolu (CBD, produkt Epidiolex), m.in. we wskazaniach: zespół Dravet (DS) oraz zespół Lennox-Gastauta (LGS). Ww. zespoły DS i LGS zalicza się do rzadko występujących, uwarunkowanych genetycznie encefalopatii przebiegających z padaczkami lekoopornymi. Do przeglądu włączono serie badań GWPCARE (GWPCARE1, GWPCARE3, GWPCARE4) oceniające kannabinoidy u pacjentów w wieku od 1 do 30 lat (n = 162) z zespołami padaczkowymi opornymi na leczenie. Do badań włączono pacjentów z ponad 17 różnymi zaburzeniami napadowymi, w tym najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z DS (23%, GWPCARE1) i LGS (22%, GWPCARE3, GWPCARE4). Każde z 3 ww. badań to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo RCT z bazowym 4-tygodniowym okresem obserwacji, po którym następowało 14-tygodniowe leczenie (2 tygodnie zwiększonej dawki, 12 tygodni utrzymania) i 4-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa. Ponadto do przeglądu Chen 2019 włączono także prospektywne badania typu open-label, oceniające efektywność kliniczną CBD w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach rozszerzonego programu (*Expanded Access Program EAP*) do ww. badań RCT, przy czym nie przedstawiono szczegółowych wyników badań dla subpopulacji z poszczególnymi zespołami padaczkowymi opornymi na leczenie. Mając na uwadze fakt, że ww. badania nie dotyczą wnioskowanego produktu odstąpiono od szczegółowego opisu wyników ww. badań i przedstawiono jedynie kluczowe wnioski autorów przeglądu.

Niemniej jednak w ramach przeglądu Chen uwzględniono badanie obejmujące populację pacjentów z DS., które włączono do niniejszej analizy:

- GWPCARE1

W badaniu (próba Devinsky) oceniano stosowanie CBD (n = 61) w dawce 20 mg/kg/dzień w 2 podzielonych dawkach w porównaniu z placebo (n = 59) u pacjentów (średnia wieku 9,8 lat

[2,3-18,4 lat]) z DS. W obydwu ramionach pacjenci byli zbieżni pod względem demograficznym, zdrowotnym i przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych.

Średnia liczba jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych wyniosła 3 ± 1 i $2,9 \pm 1$ odpowiednio w grupie CBD i placebo. Najczęściej stosowane leki przeciwpadaczkowe to klobazam, walproinian, styrypentol, lewetyracetam i topiramet.

Pacjenci kwalifikowani do badania GWPCARE1 musieli przyjmować jeden lub więcej leków przeciwpadaczkowych i doświadczać co najmniej 4 drgawek padaczkowych podczas 28-dniowego podstawowego okresu obserwacji.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana pierwotnych napadów padaczkowych (tj. zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w przebiegu DS i spadek napadów padaczkowych w przebiegu LGS). Drugorzędowym punktem końcowym była $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% redukcja pierwotnych napadów padaczkowych, redukcja ogółem napadów padaczkowych, zmniejszenie napadów innych niż pierwotne, ocena według „globalnej skali wrażenia zmiany opiekuna” (z ang. *Caregiver Global Impression of Change Scale* CGIC) oraz analiza bezpieczeństwa.

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa stosowania kannabidiolu włączono także przegląd Huestis 2019. Celem przeglądu Huestis 2019 był opis zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events AEs) i toksyczności kannabidiolu w odnalezionych przedklinicznych i klinicznych badaniach. Do przeglądu włączono 9 badań, w których uczestniczyli pacjenci z zespołami padaczkowymi należącymi do uwarunkowanych genetycznie encefalopatii przebiegających z padaczkami lekoopornymi. W badaniach uczestniczyli pacjenci w wieku od 1 do 30 lat z zespołem Dravet, zespołem Lennox-Gastauta, zespołem Doose'a, idiopatyczną padaczką, drgawkami dziecięcymi lub padaczką oporną na leczenie.

Reasumując, w ramach szeroko przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących ocenianej technologii (produktów zawierających CBD i THC). Odnaleziono jedynie dowody naukowe dotyczące CBD we wskazaniu korespondującym z ocenianym.

Skuteczność

Chen 2019

Wyniki badania RCT

- GWPCARE1 – Pacjenci z DS

Istotnie statystycznie różnice na korzyść CBD vs placebo odnotowano dla następujących punktów końcowych:

- ✓ Pierwszorzędowy punkt końcowy: procentowa zmiana miesięcznej częstości pierwotnych napadów drgawkowych. Odnotowano istotnie statystyczne zmniejszenie miesięcznej częstości pierwotnych napadów drgawkowych w grupie CBD (mediana = -38,9%) w porównaniu z placebo (mediana = -13,3%). Skorygowana mediana różnicy między grupami wynosiła -22,8% (95%CI: -41,1; -5,4; wskazano wartość parametru p-value $P = 0,01$);
- ✓ Drugorzędowy punkt końcowy: procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych ogółem. Raportowano istotnie statystycznie zmniejszenie częstości napadów padaczkowych ogółem grupie CBD w porównaniu z grupą placebo. Różnica między grupą CBD w porównaniu z placebo wynosiła -19,2% (95%CI: -39,25; -1,17; wskazano wartość parametru p-value $P = 0,03$);

- ✓ Wynik w skali CGIC był istotnie statystycznie lepszy w grupie CBD vs placebo – 62% pacjentów z grupy CBD zgłaszało poprawę kondycji w porównaniu z 34% w grupie placebo (wskazano wartość parametru p-value $P = 0,02$).

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy CBD i placebo odnotowano w przypadku punktu końcowego:

- ✓ Co najmniej 50% zmniejszenie częstości padaczkowych napadów drgawkowych podczas 28-dniowego podstawowego okresu obserwacji – ww. punkt końcowy raportowano u 43% pacjentów leczonych CBD vs 27% w grupie placebo. 3 pacjentów w grupie CBD było wolnych od napadów w porównaniu z żadnym pacjentem z grupy placebo.

Wnioski autorów przeglądu Chen 2019

W badaniach RCT uwzględnionych w przeglądzie Chen 2019 CBD odnotowano istotne statystycznie wyniki dotyczące zmniejszania częstotliwości napadów zarówno u pacjentów z DS, jak i u pacjentów z LGS o 17% do 23% po zastosowaniu kannabidiolu (CBD) w porównaniu z placebo jako leczenie wspomagające standardowe leki przeciwpadaczkowe u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Autorzy wskazują, że przegląd zawiera podsumowanie kluczowych badań klinicznych oraz dowody z EAP oceniające skuteczność CBD w terapii padaczek lekoopornych (zespołów DS i LGS). Według autorów CBD stanowi nową opcję terapeutyczną dla pacjentów z DS i LGS, w przypadku gdy dostępne leczenie farmakologiczne jest niewystarczające.

Bezpieczeństwo

Chen 2019

Wyniki badania RCT

- GWPCARE1
 - ✓ Zgodnie z wynikami badania zdarzenia niepożądane wystąpiły u 93% pacjentów leczonych CBD vs 75% pacjentów leczonych placebo.
 - ✓ 84% zdarzeń niepożądanych w grupie CBD miało łagodne lub umiarkowane nasilenie, a najczęstsze to senność, zmęczenie i letarg; zdążenia żołądkowo-jelitowe; gorączka; zakażenia górnych dróg oddechowych; zmniejszony apetyt i konwulsje. Większość pacjentów z sennością otrzymywała klobazam.
 - ✓ Ponadto 10 pacjentów w grupie CBD zostało poddanych zmniejszeniu dawki z powodu działań niepożądanych, które następnie ustąpiły u 80% pacjentów.
 - ✓ Poważne zdarzenia niepożądane zgłaszano częściej w grupie CBD (16%) vs w grupie placebo (5%). Poważne zdarzenie niepożądane uważane za związane z CBD - znaczące podwyższenie wyników testów czynności wątroby (z ang. *liver function tests* LFT) - obserwowano częściej w grupie CBD, szczególnie w grupie leczonej jednocześnie walproinianami.

Wnioski autorów przeglądu Chen 2019

W ramach przeglądu Chen 2019, podsumowując dane dotyczące profilu bezpieczeństwa kannabinoidów, autorzy przedstawiają następujące wnioski:

- Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmują działania niepożądane związane z układem pokarmowym (biegunka, wymioty, zmniejszenie apetytu / utrata masy ciała), senność i zwiększony poziom LFT. Chociaż istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących jednocześnie walproinian oraz w mniejszym stopniu klobazam, zwiększenie aktywności negatywnych działań niepożądanych może wystąpić u każdego pacjenta leczonego CBD. LFT należy monitorować na początku i po

1, 3 i 6 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a także wraz ze zmianami dawki lub zmianami leków, o których wiadomo, że wpływają na LFT. U pacjentów z podwyższoną wyjściową aktywnością aminotransferaz uzasadnione jest częstsze monitorowanie LFT. Jeśli stężenie aminotransferaz wątrobowych wzrasta do >3-krotności górnej granicy normy (GGN), przy jednoczesnym wzroście stężenia bilirubiny >2 GGN lub jeśli poziom transaminaz wątrobowych jest >5-krotnie wyższy od górnej granicy normy, należy przerwać stosowanie CBD.

- Samobójstwo to potencjalne ryzyko związane z lekami przeciwpadaczkowymi. W kluczowych badaniach klinicznych nie odnotowano jednak zgonów związanych z samobójstwem ani myśli samobójczych (skala oceny samobójstwa Columbia, ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*). Niemniej jednak, pacjenci powinni być monitorowani pod kątem ryzyka myśli samobójczych podczas przyjmowania CBD.
- CBD nie wywiera stymulującego wpływu na receptory endokannabinoidowe, co tłumaczy jego minimalne efekty psychoaktywne lub euforyczne. W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach i ludziach uznano, że CBD ma niskie ryzyko nadużyć i nie ma ryzyka uzależnienia fizycznego.

Huestis 2019

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w ww. przeglądzie, w badaniach, w których stosowano CBD u pacjentów chorujących na padaczkę i zaburzenia psychiczne wśród najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowano: interakcje lek-lek, zaburzenia czynności wątroby, biegunkę, zmęczenie, wymioty i senność.

Autorzy przeglądu wnioskuje, że w badaniach dotyczących leczenia takich schorzeń jak zespoły Dravet i Lennox-Gastaut wykazano skuteczność terapii CBD. Na tej podstawie terapia CBD będzie prawdopodobnie także zalecana przez lekarzy w przypadku innych schorzeń. Jednak przed zastosowaniem terapii należy wziąć pod uwagę działania niepożądane i potencjalne interakcje między lekami, które CBD może powodować.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W ChPL Bedrolite oraz ChPL innych produktów zawierających kannabinoidy (Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica) przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa kannabinoidów odpowiednio w zakresie:

- specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności

Niedoświadczeni użytkownicy mogą być zaniepokojeni psychologicznymi skutkami konopi. Podczas podawania marihuany po raz pierwszy wskazane jest, aby robić to w cichym, znajomym otoczeniu i w obecności innej osoby, która może w razie potrzeby uspokoić pacjenta.

Palenie nie jest zalecane. Dym konopny zawiera szkodliwe substancje, w tym substancje rakotwórcze i tlenek węgla. W rezultacie częste używanie palonej marihuany przez długi okres czasu może narazić użytkowników na takie samo ryzyko jak związane z paleniem. Palenie marihuany może upośledzać czynność płuc (zmiany histopatologiczne w błonach śluzowych) i zmniejszać oporność na infekcje. U palaczy konopi mogą rozwinąć się: zapalenie gardła, nieżyt nosa i POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc).

Pacjenci z chorobą serca (zaburzenia rytmu serca, dusznica bolesna) powinni unikać wysokich dawek konopi ze względu na działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego (zwłaszcza tachykardię). Tolerancja na te efekty rozwija się w ciągu kilku dni do tygodni. Dawka może być zwiększana powoli, ponieważ negatywny wpływ na serce z czasem ustępuje.

- działań niepożądanych

Psychologiczne skutki uboczne marihuany mogą znacznie różnić się i zależeć od wielu czynników: ilości używanej konopi, metody podawania oraz wcześniejszych doświadczeń pacjenta z konopiami indyjskimi i stanem osobniczym (w tym stanem umysłu danej osoby w tym czasie) użytkownika i wrażliwości użytkownika na efekty. Osoba może stać się „high” po użyciu marihuany, co zazwyczaj przybiera formę euforii, która powoli zmienia się w przyjemne uczucie spokoju. Użytkownicy mogą również doświadczać innych efektów, gdy są „high”, takich jak uspokojenie, radość z napadami śmiechu, głodu, podwyższonej wrażliwości na percepcję koloru i muzyki, zmienionego poczucia czasu i przestrzeni oraz letargu. Te zmienione spostrzeżenia mogą również wywołać panikę i dezorientację. Zgłaszane są również niepokój i bezsenność. Konopie indyjskie mogą czasami wywołać reakcję psychotyczną, charakteryzującą się urojeniami i halucynacjami. Ustalono związek między zażywaniem pochodnych konopi a schizofrenią, chociaż nie jest jasne, czy związek ten jest przyczynowy.

Możliwe fizyczne skutki uboczne marihuany to: częstoskurcz, hipotonia ortostatyczna, ból głowy, zawroty głowy, poczucie gorąca lub zimna w rękach i stopach, czerwone płonące oczy, słabe mięśnie, suche usta, u palaczy konopi (i po inhalacji): podrażnienie oskrzeli.

Efekty te są tymczasowe i ustępują kilka godzin po użyciu. Uważa się, że długotrwałe i intensywne zażywanie konopi wpływa na funkcje poznawcze, ale jest to odwracalne. W niektórych przypadkach zażywanie konopi indyjskich może powodować uzależnienie od konopi i nadmierne używanie. Przewlekli użytkownicy, którzy stosują wysokie dawki, mogą doświadczyć fizycznych objawów abstynencyjnych, takich jak łagodne formy niepokoju, drażliwość, bezsenność i nudności, jeśli przestaną zażywać.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; European Medicines Agency – EMA, Food and Drug Administration – FDA, Światowa Organizacja Zdrowia – WHO) odnaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów:

URPL

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy, w tym Bedrolite.

Odnaleziono natomiast informację, iż ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski preparatu Sativex (zawierającego te same substancje co oceniany produkt tj. delta-9-tetrahydrocannabinolum + cannabidiolum) jest bezterminowa.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

Natomiast odnaleziono podsumowanie opinii na temat stosowania kannabinoidów w leczeniu zespołu Draveta. Według EMA podmiot odpowiedzialny dostarczył wystarczających informacji, aby wykazać, że kannabidiol może wiązać się ze znaczącą korzyścią u pacjentów z zespołem Dravet. Wczesne badania pokazują, że kannabidiol może zmniejszyć liczbę napadów u pacjentów pod warunkiem, że jest stosowany razem z dostępnym leczeniem.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

Natomiast odnaleziono informację, iż do 4 lutego 2019 roku FDA nie zarejestrowała żadnego produktu zawierającego konopie w jakimkolwiek wskazaniu terapeutycznym.

Jednocześnie FDA zatwierdziła jeden z produktów leczniczych będących pochodną konopii (Epidiolex, kannabidiol, CBD) i trzy produkty syntetyczne (Marinol, Syndros zawierające aktywny składnik dronabinol – syntetyk THC oraz Cesamet zawierający aktywny składnik nabilon – syntetyk THC), które są dostępne na receptę od licencjonowanego pracownika służby zdrowia.

Epidiolex, który zawiera oczyszczoną postać substancji leczniczej CBD, jest zarejestrowany w leczeniu napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut lub zespołem Dravet u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Marinol i Syndros są zarejestrowane we wskazaniach anoreksja związana z utratą masy ciała u pacjentów z AIDS oraz nudności i wymioty związane z chemioterapią raka u pacjentów, którzy nie zareagowali odpowiednio na konwencjonalne leczenie przeciwwymiotne. Cesamet jest zarejestrowany we wskazaniu nudności i wymioty związane z chemioterapią raka u pacjentów, którzy nie zareagowali odpowiednio na konwencjonalne leczenie przeciwwymiotne.

WHO

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń przedstawionej analizy należą następujące kwestie:

- Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla produktu Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite, susz, CBD 9% + THC < 1%) we wnioskowanym wskazaniu.
- W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie badania dotyczące kannabidiolu (produkt Epidiolex, roztwór doustny zawierający czysty kannabidiol CBD). Natomiast zgodnie z charakterystyką wnioskowanego produktu Bedrolite ma on postać suszu zawierającego CBD 9% + THC < 1% i można go podawać w formie naparu bądź też za pomocą waporyzatora. Zatem na podstawie dostępnych wyników badań nie jest możliwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego preparatu.
- W odnalezionym przeglądzie systematycznym Chen 2019 przedstawiono randomizowane badania kliniczne, w których porównywano kannabidiol (CBD) z placebo. Pacjenci biorący udział w badaniach włączonych do przeglądu Chen 2019 przyjmowali leki przeciwpadaczkowe. Zatem aktywne leczenie przeciwpadaczkowe towarzyszące podawaniu CBD mogło również mieć wpływ na wyniki.
- Autorzy przeglądu Chen 2019 odnosząc się do badań włączonych do analizy wskazują, że za wiarygodnością badań przemawia metodyka, kryteria włączenia i punkty końcowe mające zastosowanie w praktyce. Jednakże wskazują również, że dane są ograniczone z uwagi na źródło finansowania badań (producenci), brak konkretnych zaleceń związanych z przestrzeganiem leczenia, brak danych długoterminowych, brak jakościowych pomiarów wyników i nieprzedstawienia wyników innych niż dla populacji z DS i LGS. Autorzy konkludują, że dostępne badania stanowią ramy dla solidnych badań potrzebnych do dalszego określenia roli terapeutycznej CBD.
- Brak jest długoterminowych danych najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kannabidiolu w lekoopornej padaczce.

Ponadto należy podkreślić, że produkt Bedrolite oraz inne preparaty zawierające kannabinoidy (Bedrobinol, Bedrocan, Bedica, Bediol) były już przedmiotem oceny Agencji, jednak w szerszym niż aktualnie oceniane wskazaniu tj. w padaczce lekoopornej. W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa kannabinoidów w terapii padaczki lekoopornej odnaleziono wówczas przeglądy

systematyczne Wong 2017, Gloss 2014 oraz Barnes 2016. Poniżej przedstawiono krótkie podsumowanie wniosków autorów ww. przeglądów systematycznych wraz ze wskazaniem głównych ograniczeń przeprowadzonych analiz.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Wong 2017 kannabinoidy mogą mieć korzystny wpływ u dzieci z napadami padaczkowymi o różnej etiologii, w tym w terapii odpornej na leczenie padaczki (8 badań). Jednakże w większości odnalezionych badań nie było grupy kontrolnej, co zmniejsza siłę wniosków.

Autorzy przeglądu Gloss 2014 wskazują, że nie można obecnie wyciągnąć wiarygodnych wniosków nt. skuteczności kannabinoidów w leczeniu padaczki.

Do przeglądu Barnes 2016, włączono dwa badania (typu open label - Devinsky 2016, retrospektywne - Tzadok 2016). Badanie Devinsky 2016 dotyczyło stosowania CBD (produkt Epidiolex) m.in. u pacjentów z zespołem Dravet (DS) i zespołem Lennox-Gastaut (LGS). Zgodnie z wynikami badania mediana zmniejszenia miesięcznych napadów ruchowych wyniosła 36,5%. Przy czym autorzy badania wskazali, że konieczne są dalsze randomizowane, kontrolowane badania w celu charakteryzowania zarówno profilu bezpieczeństwa, jak i skuteczności CBD. Należy zaznaczyć, że powyższe badanie Devinsky 2016 dotyczy CBD i nie można na jego podstawie wnioskować nt. skuteczności ocenianej technologii. W badaniu Tzadok 2016 uczestniczyli pacjenci pediatryczni z oporną padaczką na co najmniej siedem leków przeciwpadaczkowych, w którym podawano medyczną obróbkę oleju konopnego przez co najmniej trzy miesiące (średnio sześć miesięcy), a wybrana formuła zawierała CBD i THC w stosunku 20:1, rozpuszczona w oliwie z oliwek. U większości dzieci (89%) odnotowano zmniejszenie częstotliwości napadów. Osiemnaście procent zanotowało redukcję napadów o 75-100%, 34% o 50-75%, a 12% o 25-50%. Pięciu pacjentów (7%) zgłosiło zaostrzenie napadów, które doprowadziło do wycofania z badania. Należy zaznaczyć, że badanie Tzadok 2016 dotyczy produktu będącego mieszaniną CBD i THC w stosunku 20:1, a zatem innego niż oceniana technologia (Bedrolite, CBD 9% + THC < 1%). Autorzy przeglądu Barnes 2016 wskazali, że aktualnie dostępne są tylko ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej i konieczne są dalsze badania w tym zakresie. Ponadto należy podkreślić, że badania włączone do przeglądu Barnes 2016 dotyczyły czystego kannabidiolu (CBD, Davinsky 2016) oraz mieszaniny CBD i THC w stosunku 20:1 (Tzadok 2016), a zatem w innej proporcji niż w przypadku ocenianego produktu (Bedrolite, CBD 9% + THC < 1%), co stanowi ograniczenie wnioskowania.

Reasumując, odnalezione w 2018 r. dowody dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej wskazują, że mogą one mieć korzystny wpływ w napadach padaczkowych o różnej etiologii, w tym w padaczce odpornej na leczenie. Jednakże głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest fakt, że w większości badań stosowano kannabidiol (CBD) lub w nielicznych badaniach mieszaninę tetrahydrokannabinolu (THC) i CBD w proporcjach innych niż oceniany produkt Bedrolite. Zatem wyniki przedstawione w ramach dowodów naukowych odnalezionych w 2018 r. nie przekładają się na wnioskowanie nt. ocenianego produktu Bedrolite.

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 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

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.

Z danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w okresie 2016-lipiec 2019 (niepełne dane za rok 2019) zrefundowano łącznie 1 293 opakowań preparatów zawierających kannabinoidy Bedrolite za łączną kwotę 186 501,38 PLN netto (ponadto aktualnie 3 wnioski są rozpatrywane w toku na łączną liczbę 60 opakowań). Refundacja dotyczyła preparatów wyłącznie we wskazaniu padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet oraz wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna. W przypadku wskazania padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet zrefundowano łącznie 67 opakowań preparatu Bedrolite na łączną kwotę 12 729,78 PLN netto (odpowiednio: w 2016 r. 12 opakowań leku na kwotę 1 212,36 PLN netto (1 unikalny nr PESEL we wnioskach); w 2017 r. – 57 opakowań leku na kwotę 11 517,42 PLN netto (1 unikalny nr PESEL we wnioskach), w 2018 r. – nie zrefundowano leku w ww. wskazaniu, a w 2019 r. 1 wniosek o refundację jest w toku). W przypadku ocenianego wskazania: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej, w 2016, 2017 i 2018 r. nie wnioskowano o refundację, natomiast w 2019 złożono 1 wniosek o refundację, który aktualnie jest w toku. Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt poniesiony na refundację jednego opakowania zawierającego 5 g suszu wynosi ok 145 PLN netto.

Należy pamiętać, że powyższe kwoty dotyczą cen sprzedaży netto. Zatem wydatki poniesione przez płatnika publicznego będą wyższe niż przedstawione z uwagi na brak uwzględnienia marż detalicznych, ewentualnie marż hurtowych i podatku VAT.

Ponadto, na stronie internetowej holenderskiej rządowej jednostki zajmującej się produkcją marihuany na celów zarówno medycznych jak i naukowych (*Office for Medicinal Cannabis OMC*) odnaleziono informację, iż cena wszystkich preparatów zawierających kannabinoidy (Bedrobinol, Bedrocan, Bedica, Bediol, Bedrolite) jest jednakowa i wynosi 29,00 € netto (bez 6% podatku VAT) za opakowanie zawierające 5 g suszu.

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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

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.

Z danych MZ wynika, że liczba składanych wniosków o import docelowy preparatów zawierających kannabinoidy we wskazaniu padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet jest mała i dotyczy pojedynczych pacjentów. W przypadku wskazania padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet refundacja leku dotyczyła 1 pacjenta (1 unikalny nr PESEL) w 2016 i 2017 r.. W 2018 1 pacjent wnioskuje o refundację, przy czym wniosek został rozpatrzony negatywnie, natomiast w 2019 r. złożono 1 wniosek o refundację dla 1 pacjenta, który aktualnie jest w toku.

Jednakże brak jest danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji kwalifikujących się do stosowania preparatów zawierających kannabinoidy w omawianym wskazaniu. Zatem odstąpiono od oszacowań wpływu refundacji wnioskowanego produktu na wydatki płatnika publicznego.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów dotyczących postępowania terapeutycznego w padaczce lekoopornej / stosowania medycznej marihuany:

- American Epilepsy Society AES 2019 (USA);
- Therapeutic Goods Administration TGA 2017 (Australia);

- American Academy of Neurology AAN 2015 (USA);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2015 zrewidowane w 2018 r. (Szkocja);
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2012, ostatnia aktualizacja kwiecień 2018 (Wielka Brytania).

W stanowisku AES 2019 wskazano, że CBD jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami zarówno w zespole Lennox-Gastaut (LGS), jak i zespole Dravet. Jednak badania wykazały również, że CBD ma więcej skutków ubocznych niż placebo i ujawniły wcześniej nierozpoznane interakcje lek-lek. AES 2019 odnosi się do badań klinicznych dla jednego konkretnego, oczyszczonego, wysoce skoncentrowanego preparatu CBD stosowanego u pacjentów z padaczką oporną na leczenie. Obecnie jedynym zatwierdzonym przez FDA w 2018 r. produktem leczniczym jest roztwór doustny zawierający kannabidiol (Epidiolex). W stanowisku wskazano także, że obecnie brak jest dowodów naukowych o podobnym poziomie dla innych formułacji CBD.

W wytycznych TGA 2017 wskazano, iż obecnie stosowanie medycznej marihuany powinno być rozważane tylko wtedy, gdy wypróbowano konwencjonalne metody leczenia, które okazały się nieskuteczne w leczeniu objawów pacjenta. Jak dotąd dostępnych jest niewiele wysokiej jakości dowodów na stosowanie medycznej marihuany w padaczce. Istnieją pewne dowody skuteczności dla CBD, gdy jest on stosowany jako terapia wspomagająca (terapia dodana do stosowanych leków przeciwpadaczkowych), jednak dane porównawcze z najlepszymi obecnie dostępnymi terapiami są niedostępne. TGA zaleca, aby rola CBD w leczeniu była terapią wspomagającą w padaczce lekoopornej, w której cztery lub pięć innych leków przeciwpadaczkowych nie kontrolowało padaczki.

W rekomendacjach AAN 2015 zaznaczono, że nie ma wystarczających wysokiej jakości dowodów, dotyczących skuteczności kannabinoidów w zmniejszaniu częstości napadów u pacjentów z padaczką.

W zaleceniach SIGN 2015 (zrewidowanych w 2018 r.), dotyczących leczenia padaczki u osób dorosłych, przedstawiono informację, iż przeglądy systematyczne badań RCT pod kątem stosowania tradycyjnej medycyny chińskiej i kannabinoidów prezentowały jedynie słabej jakości badania i ich autorzy doszli do wniosku, że nie ma wystarczających dowodów na poparcie zastosowania jednego z tych podejść w leczeniu padaczki.

W wytycznych NICE 2012 (zaktualizowanych w 2018 r.), w których przedstawiono możliwe opcje terapeutyczne w leczeniu padaczki z napadami ogniskowymi i zespołu Dravet, nie odniesiono się do stosowania preparatów opartych na medycznej marihuanie.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie negatywne rekomendacje dotyczące stosowania preparatów zawierających kannabinoidy w terapii padaczki opornej na leczenie:

- Zorginstituut Nederland 2017 (Holandia);
- Pharmaceutical Management Agency PHARMAC 2015 (Nowa Zelandia).

Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w rekomendacji Zorginstituut Nederland College voor Zorgverzekeringen 2017 produkty zawierające kannabinoidy nie są obecnie refundowane i w opinii Instytutu brak jest podstaw, aby dokonać zmiany bieżącego stanu rzeczy ze względu na niską lub średnią jakość dowodów naukowych. Instytut nie uważa za użyteczne rozpatrzenie każdego z omawianych wskazań osobno. Obecna dostępność preparatów zawierających kannabinoidy poprzez *Office for Medicinal Cannabis* (OMC), przez który pacjenci mogą nabywać preparaty za pełną odpłatnością, nie powinna ulec zmianie.

Dodatkowo Zorginstituut Nederland College voor Zorgverzekeringen zwraca uwagę, że w odniesieniu do stosowania marihuany w lecznictwie doprecyzowania wymaga/konieczne są:

- kwestia optymalnej postaci preparatów zawierających kannabinoidy – tabletki, granulat, oczyszczone substancje aktywne, susz roślinny;
- kwestia optymalnego stosunku THC/CBD, w zależności od wskazania;
- lepsze badania krótko i długookresowej efektywności terapii;
- należy położyć większy nacisk na ocenę działań niepożądanych w długim horyzoncie;
- nowe i większe badania są potrzebne, aby móc wyciągnąć lepszej jakości wnioski.

W odniesieniu do rekomendacji PHARMAC 2015 Komisja PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) rekomenduje odmówienie finansowania połączenia kannabidiolu z tetrahydrokannabinolem (preparat Sativex) w terapii opornej na leczenie padaczki. Komisja brała pod uwagę dowody przedstawione w przeglądzie Cochrane z 2014 roku, w którym oceniano efektywność i bezpieczeństwo kannabinoidów stosowanych w monoterapii lub jako terapia dodana u pacjentów z padaczką. Komisja zauważa, że autorzy opracowania doszli do wniosku, że obecnie nie można wyciągnąć wiarygodnych wniosków dotyczących skuteczności kannabinoidów w leczeniu padaczki i że potrzebne są dalsze badania. Komitet uznał, że siła i jakość dowodów wspierających stosowanie połączenia kannabidiolu z tetrahydrokannabinolem (preparat Sativex) w leczeniu padaczki i napadów padaczkowych była słaba.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46343.2049.2019.3.PG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej, na podstawie 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 71/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Bedrolite (cannabis flos bedrolite) we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogennej.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Bedrolite (cannabis flos bedrolite) we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogennej.
2. Raport nr OT.4311.10.2019 „Produkt zawierający kannabinoidy Bedrolite we wskazaniach: padaczka lekooporna; padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet; wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna”. Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.