



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku 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, diety ketogennej.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego zawierającego kannabinoidy: Bedrolite, Cannabis flos, Bedrolite susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g we wskazaniach: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej.*

*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. Zespół Dravet, zaliczany do encefalopatii padaczkowych o wczesnym początku spowodowany jest najczęściej mutacją genu kodującego podjednostkę alfa napięciowo-zależnego kanału sodowego – Nav1.1. Objawy występują zwykle przed 12. miesiącem życia i mają najczęściej postać napadów uogólnionych, których morfologia od około 2 roku życia zmienia się i obejmuje atypowe napady nieświadomości, napady miokloniczne oraz toniczno-kloniczne odporne na leczenie farmakologiczne. Rozwój psychoruchowy w 1 roku życia jest zwykle prawidłowy, ale w późniejszym okresie napady padaczkowe nasilają się, co odzwierciedla postępujące, znaczne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego.*



### Dowody naukowe

*Analiza skuteczności i bezpieczeństwa kannabidiolu w napadach padaczkowych opornych na leczenie, w tym w napadach padaczkowych w przebiegu zespołu Dravet oraz Lennox-Gastauta, przedstawiono w przeglądzie systematycznym Chen 2019. Przegląd ten oparto na danych pochodzących z randomizowanych, wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo badań GWPCARE 1, 3 i 4., do których włączano pacjentów w wieku od 1 do 30 lat. W badaniu GWPCARE1 wykazano, że stosowanie kannabidiolu w porównaniu z placebo, prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych o 22,8% ( $p=0,01$ ). W badaniu GWPCARE3, stosowanie kannabidiolu (20 mg/kg/dobę) również powodowało istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych – redukcja o 21,6% ( $p=0,005$ ). Podobne wyniki uzyskano w przypadku badania GWPCARE4, gdzie zaobserwowano zmniejszenie częstości napadów w grupie otrzymującej kannabidiol o 17,21% ( $p=0,0135$ ). Inne przeglądy systematyczne (Wong 2017, Gloss 2014, Barnes 2016), dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej wskazują, że mogą one mieć korzystny wpływ w napadach padaczkowych o różnej etiologii, w tym w padaczce opornej na leczenie. Jednakże badania włączone do wyżej wymienionych przeglądów w większości nie były porównywane z placebo.*

*Zdarzenia niepożądane obserwowano u większości pacjentów leczonych kannabidiolem (u ponad 85% pacjentów), jednakże zazwyczaj miały one łagodne lub umiarkowane nasilenie. Poważne działania niepożądane były rzadsze i najczęściej obejmowały zaburzenia pracy wątroby, senność i letarg. Należy jednak zauważyć, że brakuje danych dotyczących długoterminowego stosowania kannabinoidów, w szczególności w aspekcie wpływu na funkcje poznawcze oraz zachowanie.*

*Wytyczne kliniczne AES 2019 wskazują, że kannabidiol jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi, zarówno w przebiegu zespołu Lennox-Gastauta (LGS), jak i zespołu Dravet. Wytyczne TGA 2017 wskazują, że leczenie padaczki wyciągami z konopi leczniczych lub kannabinoidami może być zalecane tylko jako leczenie wspomagające, w przypadku nieskuteczności konwencjonalnych metod leczenia, przy pomocy czterech lub pięciu różnych leków przeciwpadaczkowych. W zaleceniach SIGN 2015 (zrewidowanych w 2018 r.), dot. leczenia padaczki u osób dorosłych, stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów na poparcie zastosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki. Australian National Council on Drugs 2014 stwierdziła, że kannabinoidy mogą mieć potencjalne działanie przeciwdrgawkowe, ale badania kliniczne są w fazie wstępnej bądź też ich wyniki są niejednoznaczne.*

*Odnaleziono dwie negatywne rekomendacje refundacyjne CVZ 2017 i PHARMAC 2015 – dot. stosowania preparatu Sativex w terapii opornej na leczenie padaczki.*

Zdaniem krajowego eksperta klinicznego, nie ma uzasadnienia do stosowania preparatu Bedrolite we wnioskowanym wskazaniu.

#### Problem ekonomiczny

Z otrzymanych od Ministra Zdrowia danych wynika, że w latach 2016-2019 (niepełne dane za rok 2019, do lipca) zrefundowano łącznie 1 293 opakowań preparatu Bedrolite za łączną kwotę ponad 186 tys. PLN netto. Refundacja dotyczyła preparatów we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet oraz wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna. Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt, poniesiony na refundację jednego opakowania zawierającego 5 g suszu, wynosi ok. 145 PLN netto. Nie są dostępne wystarczające dane umożliwiające precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji kwalifikującej się do stosowania preparatów zawierających kannabinoidy w omawianych wskazaniach.

#### Główne argumenty decyzji

Zdaniem Rady, dostępne w chwili obecnej dowody naukowe uzasadniają stosowanie kannabidiolu we wnioskowanym wskazaniu. Opublikowane ostatnio, randomizowane badania potwierdzają jego umiarkowaną skuteczność, przy akceptowanym profilu działań niepożądanych. Należy jednak zauważyć, że badania dotyczyły podawania kannabidiolu w ściśle zdefiniowanej dawce, bardzo trudnej do uzyskania w przypadku stosowania naparu. Brak jest danych, pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego preparatu Bedrolite (1%>THC, 9% - CBD) we wnioskowanym wskazaniu. Zdaniem eksperta klinicznego, dostępne dane nie są wystarczające aby rekomendować zastosowanie produktów zawierających kannabinoidy.

Ponadto, biorąc pod uwagę niepewność w stosunku do 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, istnieją wątpliwości, co do formalnej możliwości refundowania produktów zawierających kannabinoidy w ramach procedury importu docelowego.

Jednakże, biorąc pod uwagę pozytywne wyniki randomizowanych badań klinicznych, a także fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy sytuacji, gdy wykorzystano standardowe metody terapii oraz niewielkie obciążenia budżetowe, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne.

**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 2019 r., poz. 1373), 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, 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.