



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Bedrolite
(produkt zawierający kannabinoidy)
we wskazaniu:
padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena
po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.12.2019

Data ukończenia: 18 września 2019 r.

Wykaz skrótów

AAN	American Academy of Neurology
AES	American Epilepsy Society
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. Best Supportive Care)
CBD	kannabidiol
CVZ	Zorginstituut Nederland
DS	zespół Dravet (z ang. Dravet syndrome)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
LGS	zespół Lennox-Gastaut (z ang. Lennox-Gastaut syndrome)
LPP	leki przeciwpadaczkowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMC	Office for Medicinal Cannabis
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RP	Rada Przejrzystości
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TGA	Therapeutic Goods Administration
THC	Δ^9 -tetrahydrocannabinol
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa 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.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2 Liczebność populacji	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Technologia oceniana – Bedrolite.....	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	16
5. Opinie ekspertów klinicznych	17
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	18
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	18
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
7. Wskazanie dowodów naukowych	21
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	21
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	21
7.2.1. Opis badań włączonych do analizy.....	21
7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	27
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	29
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	29
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	30
9. Kluczowe informacje i wnioski	31
10. Źródła.....	34
11. Załączniki.....	36
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	36
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Bedrolite w analizowanym wskazaniu	39

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)</i>	26.06.2019 i 24.07.2019
<i>i znak pism zlecających</i>	PLD.46434.3205.2019.1.PG PLD.46434.3205.2019.3.PG

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite), susz, CBD 9% + THC <1%, opakowanie á 5 g, sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 1373) 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. 2019 poz. 784).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite), susz, CBD 9% + THC <1%, opakowanie á 5 g

Do finansowania we wskazaniach:

- padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.06.2019 r., znak PLD.46434.3205.2019.1.PG (data wpływu do AOTMiT: 26.06.2019 r.), Minister Zdrowia 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. 2019 poz. 784, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite), susz, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena w ramach III linii leczenia.

Dnia 24.07.2019 do Agencji wpłynęło pismo Ministra Zdrowia znak: PLD.46434.3205.2019.3.PG z aktualizacją zlecenia, w którym Minister Zdrowia prosi o zmianę zapisu wnioskowanego wskazania na „padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia”.

Produkt Bedrolite (susz z konopi indyjskich) w ocenianych wskazaniach nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Wskazany produkt jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, 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 taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Zgodnie ze zleceniem MZ przedmiotem oceny Agencji jest „produkt leczniczy zawierający kannabinoidy”. W 2001 r. w Holandii powołano urząd OMC (ang. Office for Medicinal Cannabis), który zajmuje się formalnymi kwestiami obrotu konopiami wykorzystywanymi w celach leczniczych. Zasady działania OMC wynikają z prawodawstwa holenderskiego (The Opium Act, the Single Convention on Narcotic Drugs). Preparaty te określane są jako konopie lecznicze – „Medicinal Cannabis”. OMC to urząd państwowy, który na zasadzie wyłączności jest odpowiedzialny za dystrybucję marihuany dla celów medycznych i naukowych (dostarczanie do aptek, uniwersytetów i instytutów badawczych). Sprawuje też monitoring nad jakością wytwarzanych produktów¹. Producentem ocenianych produktów jest firma Bedrocan International z główną siedzibą w Holandii².

Na stronie internetowej rządu Holenderskiego³ zamieszczono komunikat, iż informacje na temat wszystkich leków zarejestrowanych na terenie Holandii zamieszczone są na stronie internetowej <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl>. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 12.09.2019 r. nie odnaleziono na wskazanej stronie informacji na temat preparatu określonego w zleceniu MZ. Dodatkowo w rekomendacji Holenderskiego Instytutu Opieki Zdrowotnej (Zorginstituut Nederland, CVZ) z 2017 roku wskazano, że preparaty zawierające kannabinoidy, dostępne poprzez OMC, nie są zarejestrowane jako produkty lecznicze. Jednocześnie w na stronie OMC odnaleziono dokument – Medicinal Cannabis. Summary of Product Characteristics (ChPL Bedrolite), w którym używa się terminu produkt leczniczy (ang. medicinal product) w odniesieniu do preparatu Bedrolite.

Biorąc pod uwagę niepewność w stosunku 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.

Dodatkowo, zgodnie z ustawą z dnia 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. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) 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 wydanej 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

¹ Źródło: [*https://www.cannabisbureau.nl/english](https://www.cannabisbureau.nl/english) [data dostępu 24.07.2019 r.]

² <https://bedrocan.com/> [data dostępu 24.07.2019 r.]

³ <https://www.government.nl/topics/medicines/question-and-answer/where-can-i-find-information-about-my-medication-in-the-netherlands> [data dostępu 24.07.2019 r.]

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.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Zespół Jacobsena

Definicja

Zespół Jacobsena (ICD-10: Q93.5) jest genetycznie uwarunkowaną mutacją polegającą na delecji terminalnego odcinka dłuższego ramienia chromosomu 11. Jest to choroba ze złożoną anomalią wrodzoną/upośledzeniem umysłowym (ang. *multiple congenital anomaly/mental retardation*). Ciężkość objawów klinicznych oraz upośledzenia funkcji poznawczych zależne są od wielkości delecji.

Etiologia i patogenezą

Choroba jest związana z mutacją w końcowym, dłuższym ramieniu chromosomu 11. Mutacja zachodzi w obrębie prążka 11q24.1, jednak najczęściej dochodzi do delecji większego fragmentu chromosomu obejmującego prążek 11q23.1. Dokładna funkcja niektórych zaangażowanych genów jest niejasna, jednak wydają się być kluczowe dla normalnego rozwoju wielu części ciała. Istnieje możliwość wystąpienia mozaicyzmu, kiedy część komórek nie posiada fragmentu 11 chromosomu. W około 85% przypadkach choroby pierwszorazowa mutacja w chromosomie 11 zachodzi przypadkowo.

Rozpoznanie choroby

W przypadku pacjentów z klasycznym fenotypem diagnoza opiera się na podstawie objawów klinicznych: upośledzenia umysłowego, dysmorficznych cech twarzy i małopłytkowości. Diagnoza musi zostać potwierdzona przez analizę cytogenetyczną. Rozpoznanie kliniczne może być trudne u pacjentów z mniej charakterystycznymi aspektami klinicznymi i granicznym rozwojem umysłowym; w takim przypadku w celu rozpoznania choroby zalecana jest obserwacja małopłytkowości lub pancytopenii.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Do najczęstszych cech klinicznych należą opóźnienie wzrostu przed i po urodzeniu, opóźnienie psychomotoryczne oraz charakterystyczny dysmorfizm twarzy (deformacje czaszki, hiperteloryzm, opadanie powiek, koloboma, opadanie szpary powiekowej, fałdy nasady, szeroki most nosowy, krótki nos, usta w kształcie litery V) oraz małe, nisko osadzone i obrócone do tyłu uszy). Nieprawidłowa czynność płytek krwi, małopłytkowość lub pancytopenia są zwykle obecne od chwili urodzenia. Pacjenci mają często wady rozwojowe serca, nerek, przewodu pokarmowego, narządów płciowych, ośrodkowego układu nerwowego i szkieletu. Mogą również występować anomalie oczne, słuchowe, immunologiczne i hormonalne.

Okolo 20% dzieci umiera w ciągu dwóch pierwszych lat życia, najczęściej w wyniku występujących wad serca oraz krwawienia. Oczekiwana długość życia jest nieznana. Po przeżyciu okresu noworodkowego, wymagana jest opieka długoterminowa, w tym interwencje chirurgiczne. Nieznane jest zjawisko zwiększonego ryzyka występowania nowotworów.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania zespołu Jacobsena szacowana jest na około 1:100 000 urodzeń oraz w stosunku kobiet do mężczyzn 2:1.

Aktualne postępowanie medyczne

Do dziś nie udało się opracować w pełni skutecznej metody, która mogłaby zastąpić brakujące geny z usuniętego fragmentu chromosomu 11. Celem postępowania terapeutycznego jest prewencja lub minimalizowanie poważnych konsekwencji zdrowotnych związanych z zespołem Jacobsena.

Niektóre zaburzenia mogą być leczone jeśli są wykryte odpowiednio wcześnie, dlatego istotna jest współpraca specjalistów w dziedzinach pediatrii, genetyki, kardiologii, ortopedii, okulistyki i neurologii, w razie potrzeby także innych specjalistów. Szczególnie istotna jest regularna ocena hematologiczna oraz odpowiednie leczenie. Część pacjentów wymaga przetoczeń płytek krwi lub podania leków (desmopresyny). Leczenie chirurgiczne jest wymagane w przypadku poważnych wad serca, ale może także być wykorzystywane do korekcji malformacji głowy czy wad układu ruchu. W przypadku zaburzeń psychoruchowych, wskazana jest rehabilitacja oraz właściwa edukacja. Noworodki z zespołem Jacobsena mogą mieć trudności w przyjmowaniu pokarmu, wtedy rozważane jest założenie sondy do żołądka.

Padaczka lekooporna

Definicja

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 [WHO].

Nie istnieje jednocześnie jedna, obowiązująca definicja padaczki lekoopornej. Jedną 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 częstości 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 leków przeciwpadaczkowych (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) [Szczeklik 2013]. 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 do wyboru nieskutecznego leczenia.

Epidemiologia

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.) [Szczeklik 2013]. Wskaźnik występowania nowych zachorowań na padaczkę w Polsce wynosi 50 – 70 chorych na 100 tys. [Białecka 2005]

Etiopatogeneza

Do czynników predysponujących do wystąpienia padaczki lekoopornej należy ujawnienie się choroby przed pierwszym rokiem życia, duża częstość napadów do czasu rozpoczęcia leczenia oraz zmiany strukturalne mózgu, w tym wady rozwojowe kory [Białecka 2005]. Napad padaczkowy jest skutkiem nieprawidłowych, ograniczonych w czasie, napadowych wyładowań komórek nerwowych kory mózgowej. Skłonność do generowania nieprawidłowych wyładowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów nieprovokowanych, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy zmienionych patologicznie komórek nerwowych. [Szczeklik 2013]

Do czynników ryzyka wystąpienia padaczki lekoopornej zalicza się między innymi: drgawki gorączkowe w wywiadzie, wady rozwojowe kory mózgowej, występowanie częstych napadów uogólnionych drgawkowych, atonicznych lub nietypowych napadów nieświadomości, upośledzenie umysłowe oraz wczesny początek choroby. Rozwój padaczki lekoopornej może być związany z postępującym pogorszeniem funkcji poznawczych, depresją, gorszymi wynikami w nauce i większym ryzykiem zgonu. Grupa pacjentów z padaczką lekooporną jest heterogenna. Często oporność na jeden lek wiąże się z opornością na różne leki o zupełnie różnym mechanizmie działania, a lekooporność może pojawić się w trakcie leczenia. Czynniki ryzyka wystąpienia lekooporności są także różnorodne. Wskazuje to, że mechanizm wystąpienia lekooporności jest niespecyficzny i tym samym może zaburzać odpowiedź na wiele leków przeciwpadaczkowych. Dodatkowo wskazuje się na rolę czynników genetycznych w powstawaniu lekooporności. Wśród możliwych przyczyn autorzy zwracają uwagę na enzymy metabolizujące leki oraz białka transportujące leki. [Kurkowska-Jastrzębska 2005]

Klasyfikacja

W 1981 roku zaproponowano Międzynarodową Klasyfikację Napadów Padaczkowych. W 2009 roku Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa przeprowadziła rewizję terminologii oraz klasyfikacji padaczki, proponując zmodyfikowaną i uproszczoną klasyfikację napadów padaczkowych. Według tego systemu, padaczki podzielono na 3 główne grupy:

- Napady uogólnione;
 - napady nieświadomości (typowe; nietypowe; ze szczególnymi cechami: miokloniczne napady nieświadomości, mioklonie powiek),

- napady miokloniczne (miokloniczne, miokloniczne atoniczne, miokloniczne toniczne),
- napady toniczno-kloniczne (w różnych zestawieniach składników tonicznego i klonicznego)
- napady toniczne;
- napady atoniczne;
- napady kloniczne;
- Napady ogniskowe;
- Napady o nieznanym pochodzeniu;
- Napady zgięciowe.

Napady, których nie można jednoznacznie przyporządkować do jednej z powyższych kategorii, należy traktować jako niesklasyfikowane do czasu, gdy dodatkowe dane umożliwią ich precyzyjne rozpoznanie. Pojęcie "niesklasyfikowane" nie stanowi jednak odrębnej kategorii klasyfikacyjnej [Berg 2010].

Należy pamiętać, że ten sam typ napadu może występować w różnych zespołach padaczkowych, ale również różne typy napadów mogą należeć do tego samego zespołu padaczkowego. Określenie typu napadu ma decydujące znaczenie dla wyboru właściwego, skutecznego leku przeciwpadaczkowego [Jędrzejczak 2008].

Obraz kliniczny

Objawem padaczki jest napad padaczkowy, który może przybierać różne formy. Napad jest objawem zaburzonej czynności elektrycznej mózgu, trwającym kilka sekund lub minut. Istnieje wiele typów napadów. Dwa najważniejsze to napady uogólnione oraz napady częściowe. Do napadu uogólnionego dochodzi, gdy zaburzenie czynności elektrycznej mózgu obejmuje cały mózg. Spośród różnych rodzajów napadów uogólnionych najczęściej rozpoznawane są napady toniczno-kloniczne (drgawki). W czasie napadu uogólnionego chory traci świadomość. Napady częściowe pojawiają się jako wynik zaburzeń czynności elektrycznej rozpoczynających się w małym obszarze lub obejmujących jedynie część mózgu. Te napady nazywane są też napadami ogniskowymi [WHO].

Rozpoznanie

Najważniejszym badaniem diagnostycznym w padaczce jest EEG, służące nie tylko do ustalenia rozpoznania padaczki, ale także określenia jej postaci, oceny skuteczności leczenia i ustalenia rokowania. Dodatkowo stosuje się badania neuroobrazowe (TK, MR, badania czynnościowe – PET, SPECT, czynnościowe badanie MR, umożliwiające wykrycie ogniska padaczkowego) oraz laboratoryjne, pozwalające wykryć zaburzenia elektrolitowe, nieprawidłową glikemię, cechy niewydolności nerek lub wątroby, niedostateczne stężenie leków przeciwpadaczkowych u chorych z rozpoznaną padaczką, zatrucie różnymi substancjami i inne możliwe przyczyny napadów.

Padaczkę rozpoznaje się, jeżeli potwierdzono wystąpienie ≥ 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie >24 h. Pojedyncze napady, napady prowokowane, szczególnie ostre napady objawowe w przebiegu ciężkich chorób OUN lub ogólnoustrojowych, a także drgawki gorączkowe nie spełniają kryteriów rozpoznania padaczki. [Szczekliki 2013]

Metody leczenia i rokowanie

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego – zapobieganie nawrotom napadów. Podstawową metodą leczenia jest właściwa farmakoterapia. W początkowym okresie leczenia padaczki stosuje się monoterapię lekiem tzw. pierwszego rzutu, zwykle solami kwasu walproinowego bądź karbamazepiną. W przypadku braku należytego efektu terapeutycznego zwiększa się dawkę stosowanego leku, zmienia lek na inny lub stosuje politerapię. Jednak u około 30% pacjentów pomimo włączenia prawidłowego leczenia nadal utrzymują się napady padaczkowe. Wprowadzenie wielu nowych leków przeciwpadaczkowych nie zmieniło sytuacji. Brak skutecznej kontroli napadów po zastosowaniu właściwej monoterapii rokuje prawdopodobieństwem poprawy jedynie u dalszych 10% pacjentów. U chorych z padaczką oporną na leczenie farmakologiczne można rozważyć leczenie chirurgiczne (usunięcie ogniska padaczkowego lub metody ograniczające rozprzestrzenianie się wyładowań napadowych, takie jak przecięcie ciała modelowatego). Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy częstsza niż w ogólnej populacji. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%) lub samobójstwo (7-22%); w $>10\%$ przypadków zgon występuje nagle bez uchwytnej przyczyny (nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę; ang. *sudden unexpected death in epilepsy* – SUDEP). Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami.

Źródło: Opracowanie Agencji nr. OT.4311.10.2019, Mattina 2009

3.2 Liczebność populacji

Z opinii prof. Mazurkiewicz-Bęldzińskiej - Wiceprzewodniczącej Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych wynika, że brak jest danych dotyczących obecnej liczby chorych na padaczkę lekooporną w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III linii leczenia. Nie ma również danych dotyczących liczby nowych zachorowań na padaczkę lekooporną w przebiegu zespołu Jacobsena w ciągu roku w Polsce.

Syndrom Jacobsena jest chorobą rzadką. Zakłada się, że choroba występuje w stosunku 1:100 000 urodzeń.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – Bedrolite

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt Bedrolite, (susz z konopi indyjskich) granulat a 5 g we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po niepowodzeniu III lub kolejnej linii leczenia nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczpospolitej Polskiej.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie informacji o marihuanie stosowanej w celach medycznych dla pracowników służby zdrowia oraz informacji dla pacjentów dostępnych na stronie holenderskiej rządowej agencji Office for Medicinal Cannabis (OMC) [www.cannabisbureau.nl].

Tabela 1. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu	Bedrolite, cannabis flos Bedrolite. susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g
Skład jakościowy i ilościowy	Konopie składają się z suszonych kwiatostanów żeńskich rośliny Cannabis sativa/indica L. ssp, które są uprawiane i przetwarzane w standaryzowanych warunkach, w celu uzyskania produktu o stałym składzie. Konopie zawierają substancje należące do kannabinoidów, do których należą tetrahydrokannabinol (delta-9-tetrahydrokannabinol, THC) i kannabidiol (CBD). Skład: THC <1%, CBD 9%
Postać farmaceutyczna	Granulowane suszone kwiaty żeńskie
Wskazania	<p>Prowadzone są badania kliniczne z marihuaną lub kanabinoidami. W wielu przypadkach wyniki tych badań są niejednoznaczne. Jednak ki ka badań pokazuje, że konopie mogą mieć działanie terapeutyczne w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 un knięcia utraty wagi i nudności; • jaskra oporna na leczenie. <p>Jeśli leczenie zarejestrowanymi lekami jest niezadowolające, można rozważyć leczenie marihuaną. Doświadczenia pacjentów i lekarzy obejmują również znaczną liczbę innych wskazań. Medyczna marihuana nie może wyleczyć wyżej wymienionych zaburzeń. Konopie indyjskie mogą złagodzić objawy zaburzeń lub zmniejszyć skutki uboczne leków. Pracownik służby zdrowia podejmuje decyzję, czy pacjent może skorzystać z leczniczych konopi indyjskich. Inhalacje z konopi o wysokiej zawartości tetrahydrokanabinolu zwiększają ryzyko wystąpienia psychologicznych skutków ubocznych. Można tego uniknąć, stosując niską dawkę, wybierając produkt o niskiej zawartości tetrahydrokanabinolu, produkt zawierający kombinację tetrahydrokanabinolu i kannabidiolu lub zastosować doustnie (herbata), gdy konopie są podawane po raz pierwszy.</p>
Dawkowanie	<p>Dawkowanie jest ustalane indywidualnie. Dawka początkowa musi być niska. Skuteczna dawka jest często inna / niższa niż dawka powodująca psychologiczne skutki uboczne (z ang. „getting high”). Jeśli pacjent korzysta z wyższej dawki, dawkę konopi można zwiększyć powoli.</p> <p>Zalecane są dwie metody podawania: doustna i wziewna. Wdychanie konopi prowadzi do silniejszego i szybszego efektu terapeutycznego.</p> <p><u>Doustnie</u> Herbata: 1 szklankę (0,2 litra) herbaty wieczorem, na ciepło lub na zimno. Dzięki tej metodzie do około dwóch tygodni osiągnięty zostanie maksymalny efekt. Jeśli po około dwóch tygodniach wyn k jest niezadowolający, pacjent może wypić jedną dodatkową filiżankę (0,2 litra) rano. Oleista zawiesina: kilka holenderskich aptek produkuje oleistą zawiesinę z konopi otrzymanych z OMC. Zaleca się stosowanie 1-2 kropli 2-3 razy dziennie (podjęzykowo).</p> <p><u>Wziewnie</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 1-2 razy dziennie. Wdychaj kilka razy, aż do osiągnięcia pożądanego efektu lub do wystąpienia psychologicznych skutków ubocznych. Odczekaj 5-15 minut po pierwszej inhalacji i zrób przerwę między inhalacjami. Przy stosowaniu metody inhalacji ważne jest, aby wziąć pod uwagę siłę konopi. Uważaj na dawkowanie, gdy zmieniasz jedną odmianę konopi na inną, zwłaszcza jeśli używasz konopi o wyższej zawartości</p>

	tetrahydrokannabinolu. Przy wielokrotnym podawaniu konopi, osiągnięcie stanu równowagi trwa 2 tygodnie. Należy o tym pamiętać przy określaniu skuteczności leku.
Przeciwwskazania	Zażywanie konopi nie jest zalecane u pacjentów z predyspozycją do zaburzeń psychicznych. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze współistniejącymi problemami psychicznymi.
Mechanizm działania	Kannabinoidy działają na receptory kannabinoidowe. Rozróżnia się dwa receptory: CB ₁ i CB ₂ . Pierwszy typ występuje głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, drugi rodzaj występuje obwodowo, zwłaszcza w komórkach układu immunologicznego i układzie pokarmowym*.
Podmiot odpowiedzialny	Bedrocan Postbus 2009 9640CA Veendam Holandia

Źródło: <https://english.cannabisbureau.nl/documents/circulars/2018/07/03/summary-of-product-characteristics> [dostęp: 12.09.2019 r.]

Skróty: THC – tetrahydrokannabinol, CBD – kannabidiol

*Dokładny mechanizm przeciwdrgawkowego działania kannabidiolu u ludzi jest nieznyany. Nie wydaje się, aby kannabidiol wywierał działanie przeciwdrgawkowe poprzez interakcję z receptorami kannabinoidowymi (Źródło: ChPL Epidiolex (cannabidiol) dostępnej na stronie FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf (dostęp: 28.08.2019)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ na potrzeby opracowania raportu OT.4311.10.2019 produkt Bedrolite był sprowadzany w ramach importu docelowego we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet oraz wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna w latach 2016-2019 (dane przedstawiono w rozdziale 8.1). Pismem znak PLD.46434.3205.2019.4.PG otrzymano informację, że w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID) brak jest danych dotyczących refundacji importu produktów dla pacjentów z rozpoznaniem padaczki lekoopornej w przebiegu zespołu Jacobsena za wyjątkiem przedmiotowej sprawy.

W 2019 roku produkt Bedrolite otrzymał pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości we wskazaniach:

- padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia,
- padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogenicznej;
- wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem, topiramatem, klobazamem.

W stanowiskach tych powoływano się na średniej jakości dowody naukowe potwierdzające skuteczność kannabinoidów w ocenianych (lub zbliżonych) wskazaniach. Poruszano również wątpliwości dotyczące statusu rejestracyjnego produktu Bedrolite, które skutkują wątpliwościami, co do formalnej możliwości refundowania produktów zawierających kannabinoidy, w ramach procedury importu docelowego. Do dnia 17.09.2019 nie zostały wydane rekomendacje Prezesa AOTMiT dot. produktu Bedrolite w ww. wskazaniach.

Produkt Bedrolite wraz z innymi produktami (Bedica, Bediol, Bedrocan, Bedrobinol) był przedmiotem oceny Agencji w 2017/2018 roku 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. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były negatywne. W Rekomendacji Prezesa AOTMiT, biorąc pod uwagę Stanowiska Rady Przejrzystości wskazano, iż dostępne dowody naukowe nie pozwalają w pełni na ocenę efektywności wnioskowanych technologii.

Ponadto w 2015 roku inne produkty zawierające THC i CBD (Bedrocan i Bediol) były przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach: padaczka lekooporna i glejak wielopostaciowy. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były negatywne. W Rekomendacji Prezesa AOTMiT, biorąc pod uwagę Stanowiska Rady Przejrzystości wskazano, iż dostępne dowody naukowe nie pozwalają na ocenę efektywności wnioskowanych technologii.

Tabela 2. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktu Bedrolite

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2019	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku:

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
z dnia 12 sierpnia 2019 roku	<ul style="list-style-type: none"> Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia. <u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u> Dowody naukowe średniej jakości, oparte na randomizowanych badaniach z użyciem bardziej nowoczesnych i łatwiejszych do dawkowania preparatów, wskazują na skuteczność kannabinoidów we wnioskowanej i zbliżonej grupie pacjentów. Istnieje jednak 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, istnieją wątpliwości, co do formalnej możliwości refundowania produktów zawierających kannabinoidy, w ramach procedury importu docelowego. Jednakże, biorąc pod uwagę fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy sytuacji, gdy wykorzystano standardowe metody terapii oraz niewielkie obciążenia budżetowe, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku <ul style="list-style-type: none"> 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. <u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u> 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.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku: <ul style="list-style-type: none"> Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem, topiramatem, klobazamem. <u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u> Zdaniem Rady, dostępne obecnie 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, jak również niewielkie obciążenia budżetowe, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2018 z dnia 29 stycznia 2018 roku	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktów: Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol, (kannabinoid) we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> padaczka lekooporna; przewlekły ból, w tym: w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy; spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym;

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<ul style="list-style-type: none"> • algodystrofia; • nudności i wymioty związane z chemioterapią; • stwardnienie rozsiane. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>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 odpornej 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.</p> <p>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.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 15/2018 z dnia 26 lutego 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedica, cannabis flos Bedica, susz, 14% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g; • Bediol, cannabis flos Bediol, susz, 6,3% THC, 8% CBD, opakowanie à 5g; • Bedrolite, cannabis flos Bedrolite, susz, 1%>THC, 9% CBD, opakowanie à 5g; • Bedrocan, cannabis flos Bedrocan, susz, 22% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g; • Bedrobinol, cannabis flos Bedrobinol, susz, 13,5% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g <p>we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanych technologii.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono 17 przeglądów systematycznych odnoszących się do zastosowania kannabinoidów we wnioskowanych wskazaniach. Autorzy tych przeglądów wskazują na możliwą skuteczność, jednakże w żadnym z nich nie odniesiono się omawianych preparatów. Dlatego też należy wskazać, że rzeczywista skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanych preparatów nie jest znane. Przy czym dla wskazań dotyczących bólów fantomowych oraz algodystrofia, nie odnaleziono żadnych dowodów (w tym pierwotnych i wtórnych) efektywności klinicznej kannabinoidów.</p> <p>Autorzy odnalezionych przeglądów wskazywali, że ze względu na niewystarczający okres obserwacji w badaniach, długoterminowe bezpieczeństwo kannabinoidów pozostaje nieznane.</p> <p>Zgodnie z odnalezioną charakterystyką wnioskowanych produktów mają one ściśle określoną zawartość kannabinoidów (THC – delta-9-tetrahydrokannabinol, CBD – kannabidiolu), którym to przypisuje się lecznicze działania marihuany. Natomiast w przypadku większości odnalezionych przeglądów systematycznych, a w tym badaniach klinicznych, nie odniesiono się do zawartości kannabinoidów w preparatach użytych w badaniach.</p> <p>Dodatkowo należy wskazać, że zgodnie z informacją dołączaną do wnioskowanych produktów można je podawać w formie naparu bądź też za pomocą waporyzatora. Natomiast w przypadku odnalezionych przeglądów droga podania nie była jednolita np. w części badań pacjenci palili preparaty w celu uzyskania efektu terapeutycznego.</p> <p>Powyższe wnioskowanie znajduje oparcie w odnalezionej holenderskiej rekomendacji refundacyjnej Zorginstituut Nederland (CVZ) 2017. Zgodnie z jej treścią brak jest podstaw do finansowania ze środków publicznych produktów zawierających kannabinoidy ze względu na niską lub średnią jakość dowodów naukowych. Dodatkowo w swojej rekomendacji zwrócili między innymi uwagę na potrzebę: ustalenia optymalnego stosunku THC/CBD, w zależności od wskazania; przeprowadzenie badań wyższej jakości odnoszące się do efektywności terapii krótko i długookresowej; ocenę działań niepożądanych w długim horyzoncie.</p>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Ponieważ zlecenie dotyczy leczenia padaczki lekoopornej w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia, jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad analizą uzyskano opinię od 1 eksperta: dr hab. n. med. Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej – Wiceprzewodniczącej Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W opinii prof. Mazurkiewicz-Beldzińskiej brak jest jakichkolwiek danych na temat skuteczności Bedrolite w zespole Jacobsena i istnieje ryzyko nadużyć związanych z zastosowaniem tego produktu. Dodatkowo, jako argument za brakiem finansowania Bedrolite ze środków publicznych, profesor wskazała, że oceniany produkt nie jest produktem leczniczym.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W toku wyszukiwania rekomendacji klinicznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leczenia zespołu Jacobsena. W związku z tym poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych opisanych szczegółowo w raporcie nr OT.4311.10.2019 dot. produktu Bedrolite. Dodatkowo odnaleziono wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2016 roku dotyczące diagnostyki i leczenia padaczki, w których jednak nie odniesiono się do stosowania kannabinoidów.

W raporcie OT.4311.10.2019 opisano 5 dokumentów dotyczących postępowania terapeutycznego w padaczce lekoopornej / stosowania medycznej marihuany. Dokumenty przedstawiają w większości stanowiska poszczególnych organizacji dotyczące stosowanie preparatów opartych na medycznej marihuanie w leczeniu padaczki.

Wytyczne AES (American Epilepsy Society) 2019 wskazują, że CBD jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami zarówno w zespole Lennox-Gastauta (LGS), jak i zespole Dravet. Jednak badania wykazały również, że CBD ma więcej skutków ubocznych niż placebo i ujawniły wcześniej nierozpoznane interakcje lek-lek. Zauważono także, że dla innych formułacji CBD niż zarejestrowany w 2018 roku przez FDA roztwór doustny zawierający kannabidiol (Epidiolex) brak jest dowodów naukowych o podobnym poziomie w literaturze medycznej.

TGA (Therapeutic Goods Administration) w 2017 r. wskazał, iż stosowanie medycznej marihuany powinno być rozważane tylko wtedy, gdy wypróbowano konwencjonalne metody leczenia, które okazały się nieskuteczne w leczeniu objawów u danego pacjenta. Na czas wydanie rekomendacji, 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.

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

W zaleceniach SIGN 2015 (zrewidowanych w 2018 r.), dot. 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.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Bedrolite, susz, 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.08.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Bedrolite, Cannabis, Marijuana, Cannabinol, Cannabidiol, Cannabinoid. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla produktu Bedrolite. Odnaleziono natomiast dwie rekomendacje negatywne CVZ 2017 i PHARMAC 2015 – dot. stosowania preparatu Sativex (aerazol do stosowania w jamie ustnej zawierający THC i CBD) w terapii opornej na leczenie padaczki. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Produkt leczniczy Sativex był również oceniany w AOTMiT w 2015 roku, jednak w odmiennym niż aktualnie oceniane wskazaniu, tj. w ramach programu lekowego „leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”.

Tabela 1. Rekomendacje refundacyjne dla produktów zawierających kannabinoidy

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>CVZ 2017 Holandia</p>	<p>Rekomendacja dotyczy następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przewlekły ból (w tym: ból neuropatyczny, ból występujący w stanach paliatywnych i onkologicznych) • Spastyczność o łagodnym przebiegu (pacjenci ze stwardnieniem rozsianym) • Zaburzenia snu (w tym pacjenci cierpiący na fibromialgię oraz stwardnienie rozsiane) • Nudności i zawroty głowy (związane z chemioterapią) • <u>Padaczka lekooporna</u> <p>Aktualne dowody naukowe nie dają podstaw na zmianę uprzedniej negatywnej opinii Instytutu. Refundacja z podstawowego pakietu ochrony zdrowia pozostaje niemożliwa. W 2003 roku CVZ ocenił, iż dowody naukowe były niewystarczające, aby móc refundować preparaty zawierające konopie.</p> <p>Instytut przeprowadził przegląd dowodów naukowych z uwzględnieniem również pięciu roślinnych medycznych produktów zawierających konopie (plantaardige medicinale cannabis producten) dostępnych poprzez OMC (tj. Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica, <u>Bedrolite</u>). Poszukiwano dowodów naukowych wśród populacji pacjentów, którzy byli poddani wcześniej standardowej terapii.</p> <p>Obecnie preparaty zawierające kannabinoidy, dostępne poprzez OMC, nie są zarejestrowane jako produkty lecznicze.</p> <p><u>Ograniczenia ocenianych badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie odnaleziono badań klinicznych, w których stosowano by produkty z OMC; • w wielu badaniach nie jest jasne, czy pacjenci poddani byli właściwym metodom leczenia; • w badaniach uwzględniono zarówno produkty pochodzenia roślinnego jak i produkty syntetyczne; • dokładna kompozycja, a w szczególności stosunek zawartości THC do CBD różni się między badaniami, i także nie zawsze jest znana; • dokonywane porównania nie zawsze są użyteczne klinicznie. <p><u>Ograniczenia metodologiczne ocenianych badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • często badania nie są kontrolowane przy pomocy placebo, często nie wykazywano wyższości nad aktywnym komparatorem; • badania przeprowadzane są na nielicznej próbie, z niskim odsetkiem osób poddawanych kontroli uzupełniającej, i są w nich stosowane subiektywne parametry oceny terapii; • w prawie wszystkich badaniach nie wyznaczono istotnej klinicznie minimalnej różnicy dla obserwowanych efektów zdrowotnych; • długotrwałe skutki stosowania preparatów zawierających kannabinoidy, zarówno pozytywne jak i negatywne, nie są dobrze zbadane, aczkolwiek preparaty te często są używane w przewlekłej terapii. <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Produkty zawierające kannabinoidy nie są obecnie refundowane i w opinii CVZ brak jest podstaw, aby dokonać zmiany bieżącego stanu rzeczy ze względu na niską jakość dowodów naukowych. Instytut nie uważa za użyteczne rozpatrzenie każdego z omawianych wskazań osobno. Obecna dostępność preparatów zawierających kannabinoidy poprzez OMC, przez który pacjenci mogą nabywać preparaty za pełną odpłatnością, nie powinna ulec zmianie.</p> <p>Inne wnioski dot. problemu zdrowotnego. Doprecyzowania wymaga/konieczne są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwestia optymalnej postaci preparatów zawierających kannabinoidy – tabletki, granulaty, 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.
<p>PHARMAC 2015 Nowa Zelandia</p>	<p>Komisja PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) rekomenduje odmówienie finansowania połączenia kannabidiolu z tetrahydrokannabinolem (preparat Sativex) w terapii opornej na leczenie padaczki.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Komisja zauważyła, że PHARMAC otrzymała trzy wnioski imienne od pacjentów (NPPA, Named Patient Pharmaceutical Applications) na preparat Sativex w terapii opornej na leczenie padaczki.</p> <p>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 zauważyła, 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.</p> <p>Komitet uznał, że siła i jakość dowodów wspierających stosowanie połączenia kannabidiolu z tetrahydrokannabinolem (preparat Sativex) w leczeniu padaczki i napadów padaczkowych była słaba.</p> <p>*Vickrey and Gloss. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 5;3:CD009270</p>

CVZ - Zorginstituut Nederland; **PHARMAC** - Pharmaceutical Management Agency

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 3.07.2019 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i typów badań. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z padaczką lekooporną w przebiegu zespołu Jacobsena, po niepowodzeniu III lub dalszej linii leczenia	Pacjenci z padaczką nietowarzystwą zespołowi Jacobsena, pacjenci poddawani I lub II linii leczenia
Interwencja	Preparat kanabidiolu w postaci suszu	Pozostałe interwencje, w tym olejowe preparaty kanabidiolu
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe
Typ badań	Badania eksperymentalne, obserwacyjne, opisy przypadków	Nie ograniczono
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim, abstrakty oraz postery konferencyjne	Nie ograniczono

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

7.2.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań, opisów przypadków i innych publikacji dla kannabidiolu we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.

W związku z nie odnalezieniem badań spełniających kryteria włączenia do analizy poniżej przedstawiono podsumowanie wyników na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów w padaczce lekoopornej, które zostały szczegółowo opisane w raportach nr OT.4311.10.2019 i OT.4311.14.2017. Należy jednak pamiętać, że opisane poniżej badania nie dotyczą ocenianego produktu Bedrolite. Dotyczą one produktów leczniczych o innym niż Bedrolite składzie i postaci (tj. głównie produktu leczniczego Epidiolex zawierającego wyłącznie CBD w postaci roztworu doustnego), a także odmiennych niż oceniane wskazań. Również w wytycznych klinicznych (AES 2019) i rekomendacyjnych (CVZ 2017) zwraca się uwagę, że dla innych formułacji CBD niż zarejestrowany w 2018 roku przez FDA roztwór doustny zawierający kannabidiol (Epidiolex) brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości, a kwestia optymalnego stosunku THC/CBD, w zależności od wskazania wymaga doprecyzowania przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.

Podsumowanie wyników przedstawionych w raporcie OT.4311.10.2019

Do analizy włączono publikację Chen 2019 – przegląd systematyczny dot. oceny skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki stosowania kannabinoidów (CBD, Epidiolex) we wskazaniach: zespół Dravet (DS) oraz zespół Lennox-Gastaut (LGS).

Komentarz AOTMiT: oba zespoły włączone do przeglądu Chen 2019 (zespół Dravet oraz zespół Lennox-Gastauta) zalicza się do rzadko występujących, uwarunkowanych genetycznie encefalopatii przebiegających z padaczkami lekoopornymi. Jednocześnie należy zaznaczyć, że w żadnym z badań włączonych do przeglądu nie odniesiono się do omawianego preparatu (Bedrolite).

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%) i LGS (22%). Dodatkowo do przeglądu włączono prospektywne badania oceniające efektywność kliniczną kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej.

Wnioski

Badania włączone do przeglądu wykazały skuteczność CBD w zmniejszaniu częstości występowania pierwotnych napadów w okresie 14 tygodni w porównaniu z placebo, dostarczając przekonujących dowodów na rolę oczyszczonej, pochodzącej z roślin CBD w leczeniu DS i LGS. CBD wiązało się z kilkoma działaniami niepożądanymi, w szczególności sennością, biegunką, podwyższonymi próbami wątrobowymi (ang. Liver function tests, LFTs) i zmniejszonym apetytem. Za wiarygodnością badań przemawia metodyka, kryteria włączenia i punkty końcowe mające zastosowanie w praktyce. Dane te są jednak ograniczone przez źródło finansowania (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. Badania opisujące długoterminowe wyniki na skuteczność i bezpieczeństwo dostarczają wstępnych odpowiedzi na pytanie dotyczące roli CBD w przebiegu padaczki lekoopornej. Badania te powinny stanowić ramę dla przeprowadzenia solidnych badań potrzebnych do dalszego określenia roli terapeutycznej CBD.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

Dodatkowo do przeglądu Chen 2019 włączono 4 prospektywne, wieloośrodkowe badanie bez zaślepienia, 2 prospektywne, jednoośrodkowe badanie bez zaślepienia i 1 wieloośrodkowy opis przypadków, w których oceniano efektywność kliniczną kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej. Okres leczenia w ww. badaniach wynosił od 2 do 146 tygodni. Najważniejsze wyniki z badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Podsumowanie wybranych danych dostępnych w ramach „Expanded Access Program”

Badanie	Metodyka	Populacja	Dawka CBD	Czas dawkowania	Skuteczność	Bezpieczeństwo	Działania niepożądane
Devinsky et al	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie bez zaślepienia	Pacjenci (w wieku od 1 do 30 lat) z padaczką oporną na leczenie (n = 162 analiza bezpieczeństwa, n = 137 analiza skuteczności); średni wiek analiza bezpieczeństwa: 10,5 roku (0,9 do 26,2 lat); średnia wieku analiza skuteczności: 10,5 lat (od 1 do 22,2 lat); 49% mężczyzn	Początkowa 2-5 mg/kg/d, podzielona na 2 dawki, maksymalnie do 25-50 mg/kg/d	12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> Mediana w miesięcznych napadach padaczkowych znacznie zmniejszyła się po 12 tyg.: -36,5% (IQR -64,7; 0) Analiza post hoc wykazała, że mediana miesięcznego spadku we wszystkich napadach wynosi -34,6% (IQR = -66,7%; -9,8%) 54 (39%) pacjentów miało zmniejszenie $\geq 50\%$ drgawek motorycznych 29 (21%) pacjentów miało zmniejszenie $\geq 70\%$ drgawek motorycznych 12 (9%) pacjentów miało zmniejszenie $\geq 90\%$ drgawek motorycznych 	<ul style="list-style-type: none"> Zgłoszono zdarzenia niepożądane u 128 (78%) pacjentów Poważne zdarzenia niepożądane u 48 (30%) pacjentów, w tym 1 zgon (niezwiązany z badanym lekiem) 	> 10% częstotliwości <ul style="list-style-type: none"> Senność (25%) Zmniejszenie apetytu (19%) Biegunka (19%) Zmęczenie (13%) Konwulsje (11%)
Szaflarski et al	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie bez zaślepienia	Pacjenci z padaczką oporną na leczenie (n=607); średni wiek: 13,1 lat (0,4 do 62,1 lat); 52% mężczyzn	Początkowa 2-10 mg/kg/d, podzielona na 2 dawki, maksymalnie do 25-50 mg/kg/d	2 do 146 tyg.	<p>Ogólne wyniki</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie mediany miesięcznych drgawkowych napadów padaczkowych o 51% po 12 tyg. Zmniejszenie mediany miesięcznej całkowitej częstości napadów o 48% w 12 tyg. Redukcja drgawek w 12 tyg. $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości: 52% $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości: 31% $\geq 100\%$ zmniejszenie częstości: 11% Całkowita redukcja napadów w 12. tygodniu: $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości: 49% $\geq 75\%$ zmniejszenie częstości: 30% 	<ul style="list-style-type: none"> 32 pacjentów (5%) wycofało się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych 88% pacjentów doświadczyło niekorzystnych zdarzeń niepożądanych 33% pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych 	<ul style="list-style-type: none"> Biegunka (29%) Senność (22%) Konwulsje (17%) Zwiększenie LFT $> 3 \times$ UNL (10%)

Badanie	Metodyka	Populacja	Dawka CBD	Czas dawkowania	Skuteczność	Bezpieczeństwo	Działania niepożądane
					<ul style="list-style-type: none"> ≥100% zmniejszenie częstotliwości: 6% 		
Szaflarski et al	Prospektywne, jednoośrodkowe badanie bez zaślepienia	Dorośli (n = 60) i dzieci (n = 72) z padaczką oporną na leczenie; średni wiek: 19,5 ± 12,9 lat; 47% mężczyzn	Początkowa 5 mg/kg/d, maksymalnie do 50 mg/kg/d	48 tyg.	<p>Skala Chalfont Seizure Severity</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa łączona: średni wynik na początku badania w porównaniu z 12 tyg.: 80,7 ± 56,6 vs 39,3 ± 37,5, P <0,0001 Wyniki istotne również dla grupy pediatrycznej i grupy dorosłych w przypadku oddzielnej oceny <p>Częstotliwość napadów</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci pediatryczni: średnia częstość wyjściowa w porównaniu z 12 tyg.: 231,8 ± 535 vs 77,6 ± 147,2, P = 0,0112 Grupa łączona (dorośli i dzieci): średnia częstość na początku badania w porównaniu z 12 tyg.: 144,4 ± 407,9 vs 52,5 ± 115,1, P = 0,0101 Zmiana częstości napadów u osób dorosłych nie była istotna statystycznie Częstotliwość zmieniła się między stanem wyjściowym a 12 tyg. i utrzymywała się po 24 i 48 tyg. leczenia 	<p>Profil zdarzeń niepożądanych</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa łączona: średni wynik w okresie bazowym vs 12 tyg.: 40,8 ± 9,5 vs 33,2 ± 9,7, P <0,0001 Wyniki istotne również dla grupy pediatrycznej i grupy dorosłych w przypadku oddzielnej oceny 	Nie zgłaszano indywidualnie
Rosenberg et al	Prospektywne, jednoośrodkowe badanie bez zaślepienia	Pacjenci w wieku od 1 do 30 lat z padaczką oporną na leczenie (n= 48); mediana wieku: 11,7 lat (3,1; 27,2 lat); 48% mężczyzn	Początkowa 2-5 mg/kg/d, maksymalnie do 50 mg/kg/d	12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> Ogólna ocena jakości życia: znacząca poprawa średniego wyniku na początku badania (37,81) vs po 12 tyg. kannabidiol (45,74), p <0,001 (poprawa wydaje się różna od wpływu na drgawki) Mediana procentowej zmiany częstości napadów ruchowych: -39,4% (IQR = -69,6%; -12%, P <0,001) 	Nie oceniano	Nie zgłaszano indywidualnie
Gofshteyn et al	Opis przypadków, wieloośrodkowe badanie bez zaślepienia	Dzieci z gorączką wywołaną oporną na leczenie encefalopatią padaczkową u dzieci w wieku szkolnym (z ang. fever-induced refractory)	Powolne miareczkowanie do maksymalnie 25 mg/kg/d	Ostra faza (4 tyg.) Faza przewlekła (4 i 48 tyg.)	<p>Ogólne wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie obciążenia napadowego (np. zmniejszenie częstości i / lub czasu trwania) u 6/7 dzieci 	Nie oceniano	<ul style="list-style-type: none"> Zawroty głowy (2/7) Zmniejszony apetyt / utrata wagi (1/7)

Badanie	Metodyka	Populacja	Dawka CBD	Czas dawkowania	Skuteczność	Bezpieczeństwo	Działania niepożądane
		epileptic encephalopathy in school-aged children FIRES [n = 7 (ogółem), n = 2 (ostry), n = 5 (przewlekły)]; średni wiek na początku 7,08 lat (3,92 do 8,5 lat); średni czas leczenia kannabidiolami od 19 do 33 dni (ostra faza) i od 3 do 87 mies. (faza przewlekła); 5/7 mężczyzna			<ul style="list-style-type: none"> Zdolność do odstawienia leków przeciwpadaczkowych (średnia inicjacji przed kannabidiolem 7,1; średnia inicjacji po kannabidiolu 2,8; P = 0,002) <p>Wyniki fazy ostrej (n = 2): Jeden na dwóch leczonych pacjentów miał całkowite zaprzestanie napadów</p> <p>Wyniki fazy przewlekłej (n = 5):</p> <ul style="list-style-type: none"> 90,9% ± 18,9% redukcji całkowitych napadów po 4 tyg. 65,3% ± 29,3% redukcji całkowitej liczby napadów w 48 tyg. 		<ul style="list-style-type: none"> Nudności, wymioty (1/7) Drżenie (4/7; prawdopodobnie niezwiązane z kannabidiolem)
Hess et al	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie bez zaślepienia	Pacjenci ze stwardnieniem guzowatym (n = 18); średni wiek 14 lat (2-31 lat); 50% mężczyzn	Początkowa 5 mg/kg/d, podzielona na 2 dawki, maksymalnie do 25-50 mg/kg/d	Podstawowa obserwacja po 3 mies. leczenia; dane dostępne dla 12 mies. dla niektórych pacjentów	<p>Ogólne wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie częstości napadów (mediana zmniejszenia częstości napadów: 48,8%) po 3 miesiącach leczenia Wskaźnik odpowiedzi po 3 miesiącach leczenia: 50% Kilku pacjentów doświadczyło braku napadów padaczkowych z powodu określonych typów napadów Częstość odpowiedzi większa u pacjentów jednocześnie leczonych klobazamem niż u pacjentów leczonych wyłącznie klobazamem 85,7% pacjentów z całkowitym opóźnieniem rozwoju doświadczyło poprawy w zakresie funkcji poznawczych, takich jak czujność, komunikacja werbalna, wokalizacja, dostępność poznawcza, połączenia emocjonalne i fizyczne Poprawa zachowania obserwowana u 66,7% pacjentów 	Nie oceniano	<p>> 10%częstotliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> Senność (44,4%) Ataksja (27,8%) Biegunka (22,2%) Pobudzenie (16,7%) Słaby sen (11,1%) Drażliwość (11,1%)
Devinsky et al	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie bez zaślepienia	Dzieci, młodsi i dorośli z mutacją genową w regionie CDKL5 (n= 20), Dup15q (n = 8), Aicardi (n = 19) i zespołem Doose'a (n = 8);	Początkowa 5 mg/kg/d, podzielona na 2 dawki,	48 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> Mediana miesięcznych drgawkowych napadów padaczkowych zmniejszyła się w 12 tyg. (51,4% zmniejszenie) i 48. 	5 pacjentów wycofało się w 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> Biegunka (29%) Senność (22%) Zmęczenie (22%)

Badanie	Metodyka	Populacja	Dawka CBD	Czas dawkowania	Skuteczność	Bezpieczeństwo	Działania niepożądane
		92% pacjentów <18 lat lat; 20% mężczyzn	maksymalnie do 25- 50 mg/kg/d		<p>tyg. (59,1% redukcji) w porównaniu z wartością wyjściową</p> <ul style="list-style-type: none"> Łączna analiza wszystkich zespołów miała łączny efekt, który był statystycznie istotny [χ^2 (2) = 19,4; P = 0,000061] ≥50% zmniejszenie częstości napadów obserwowane u 50% uczestników po 12 tyg. i 57% po 48 tyg. Analiza post hoc wykazała zmniejszenie częstości napadów między wartością wyjściową a 12. tyg., ale nie między 12 i 48 tyg. Leczeni pacjenci byli w stanie zmniejszyć dawki niektórych leków przeciwpadaczkowych: klobazam, kwas walproinowy, lewetyracetam i rufinamid 	Ogółem 4 pacjentów wycofało się z powodu zdarzeń niepożądanych	<ul style="list-style-type: none"> Stan padaczkowy (9%) Infekcje układu oddechowego (5%)

Skróty: LFT – próby wątrobowe (ang. Liver function test)

Ponadto w ramach opracowania OT.422.10.2019 odnaleziono przegląd Huestis 2019 opisujący działania niepożądane lub toksyczność CBD. W badaniach, w których stosowano CBD u ludzi chorujących na padaczkę i zaburzenia psychiczne odnotowano najczęściej następujące działania niepożądane: interakcje lek-lek, zaburzenia czynności wątroby, biegunkę, zmęczenie, wymioty i senność.

Podsumowanie wyników przedstawionych w raporcie OT.4311.14.2017 dot. padaczki lekoopornej

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (Wong 2017, Gloss 2014, Barnes 2016) dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej opublikowane po 2014 r.

Wong 2017 – Łącznie 11 odnalezionych badań wskazuje na to, że kannabinoidy mogą mieć korzystny wpływ u dzieci z napadami padaczkowymi o różnej etiologii, w tym w terapii opornej na leczenie padaczki (8 badań). Jednakże w większości odnalezionych badań nie było grupy kontrolnej (placebo), co zmniejsza siłę wniosków.

Gloss 2014 – Odnaleziono 4 RCT, w których łącznie udział wzięło 48 pacjentów, z których każdy stosował kannabidiol. Jedno badanie było dostępne w formie abstraktu, a drugie w formie listu do redakcji. We wszystkich badaniach pacjenci kontynuowali terapię lekami przeciwpadaczkowymi. W żadnym z badań nie przedstawiono szczegółowego opisu randomizacji. Wszystkie badania były niskiej jakości. W czterech włączonych do przeglądu badaniach oceniano drugorzędowe punkty końcowe, dot. profilu bezpieczeństwa. Żaden z pacjentów nie cierpiał na niekorzystne skutki uboczne. Nie można obecnie wyciągnąć wiarygodnych wniosków nt. skuteczności kannabinoidów w leczeniu padaczki. Dawka kannabidiolu od 200 do 300 mg na dobę okazała się bezpieczna. Biorąc pod uwagę, że ocenie poddano niewielką liczebnie grupę pacjentów przez krótki okres czasu, bezpieczeństwa długoterminowego leczenia kannabidiolem nie można uznać za wiarygodne.

Barnes 2016 – Istnieją badania na modelach zwierzęcych i wczesne badania na ludziach dające obiecujące wyniki nad zastosowaniem kannabinoidów w leczeniu napadów padaczkowych, jednakże są to ograniczone dowody. W jednym z badań z udziałem 214 pacjentów w tym 117 dzieci, w którym podawano doustnie kannabidiol w dawce 2-5 mg na kg na dzień, a następnie zwiększano dawkę do momentu wystąpienia nietolerancji lub do maksymalnej dawki 25-50 mg na kg wykazano, że mediana redukcji comiesięcznych napadów wyniosła 36,5%. 85% wszystkich rodziców dzieci biorących udział w badaniu zgłosiło zmniejszenie częstości napadów u dzieci, a 14% zgłosiło całkowitą redukcję napadów drgawkowych. W innym badaniu z 2016 r., w którym brało udział 74 pacjentów w wieku od 1 do 18 lat 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, większość dzieci (89%) zgłosiło 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. Większość badań klinicznych potwierdza, że leczenie kannabinoidami jest dobrze tolerowane, a skutki uboczne stosowania kannabinoidów w różnych preparatach mają na ogół charakter łagodny. Kannabinoidy były dość dobrze tolerowane, a objawy niepożądane zgłaszane u 10% pacjentów to głównie: senność, zmniejszenie apetytu, biegunka, zmęczenie i drgawki (choć ta ostatnia mogła być po prostu częścią trwającej epilepsji). W przypadku dzieci rodzice zgłaszali, że działania niepożądane były dobrze tolerowane, a niektóre "skutki uboczne" miały pozytywny efekt, w tym poprawa snu (53%), czujności (71%) i nastroju (63%). U dzieci stosujących kannabinoidy podawane doustnie obserwowano również poprawę w zachowaniu i czujności, komunikacji, zdolności motorycznych i snu. Do najczęstszych działań niepożądanych, należały: senność, zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i drażliwość prowadzące do wycofania się z badania.

7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie skróconej charakterystyki produktów Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica, Bedrolite

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Pacjenci mogą być zaniepokojeni psychologicznymi skutkami stosowania 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. Częste palenie marihuany przez długi okres może narazić pacjentów na takie samo ryzyko chorób układu oddechowego, jak związane z paleniem wyrobów tytoniowych. Palenie marihuany może upośledzać czynność płuc i zmniejszać odporność na infekcje.

Pacjenci z chorobami serca (zaburzenia rytmu serca, dusznica bolesna) powinni unikać wysokich dawek konopi ze względu na działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, zwłaszcza tachykardię. Możliwe jest powolne zwiększanie przyjmowanych dawek ze względu na rozwijającą się tolerancję na te działania niepożądane. Rozwój tolerancji może trwać od kilku dni do kilku tygodni.

Działania niepożądane

Psychologiczne efekty uboczne marihuany są zróżnicowane i zależą od wielu czynników: dawki, metody podawania, wcześniejszych doświadczeń pacjenta z konopiami, nastroju w chwili zażywania i osobniczej wrażliwości na efekty. Po zażyciu marihuany możliwe jest odurzenie, przybierające zazwyczaj formę euforii, która powoli zmienia się w przyjemne uczucie spokoju. Możliwe są inne efekty związane z odurzeniem, takie jak: sedacja, napady śmiechu i głodu, wyostzona percepcja kolorów i dźwięków, zaburzone poczucie czasu i przestrzeni, letarg. Zmiany postrzegania mogą również wywołać niepokój, panikę i dezorientację. Zgłaszane są także niepokój i bezsenność. Konopie indyjskie mogą wywołać reakcję psychotyczną, charakteryzującą się urojeniami i halucynacjami. Zaobserwowano 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 i zawroty głowy, uczucie gorąca lub zimna w dłoniach i stopach, zaczerwienione oczy, osłabienie mięśni, suchość w ustach. Efekty te są tymczasowe i ustępują kilka godzin po zażyciu. Uważa się, że długotrwałe i intensywne zażywanie konopi wpływa odwracalnie na funkcje poznawcze. W niektórych przypadkach zażywanie konopi indyjskich może powodować uzależnienie. Pacjenci stosujący przewlekłe wysokie dawki, po odstawieniu mogą doświadczyć fizycznych objawów abstynencyjnych, takich jak łagodne formy niepokoj, drażliwość, bezsenność i nudności.

Źródło: Ministry of Health, Welfare and Sports, Office of Medicinal Cannabis, Holandia, maj 2019

<https://english.cannabisbureau.nl/documents/circulars/2018/07/03/summary-of-product-characteristics> [dostęp: 25.07.2019 r.]

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

URPL

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy, w tym Bedrolite.

EMA

Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono informacji nt. stosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej.

FDA

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

FDA zatwierdziła Epidiolex, który zawiera oczyszczoną postać substancji leczniczej CBD do leczenia napadów związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta lub zespołem Dravet u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Oznacza to, że FDA doszła do wniosku, że ten konkretny produkt leczniczy jest bezpieczny i skuteczny do zamierzonego zastosowania.

Agencja ta zatwierdziła również Marinol i Syndros do zastosowań terapeutycznych w Stanach Zjednoczonych, w tym do leczenia anoreksji związanej z utratą masy ciała u pacjentów z AIDS. Marinol i Syndros zawierają aktywny składnik dronabinol, syntetyczny delta-9-tetrahydrokannabinol (THC), uważany za psychoaktywny składnik konopi. Inny zatwierdzony przez FDA lek - Cesamet zawiera aktywny składnik nabilon, który ma strukturę chemiczną podobną do THC i jest otrzymywany syntetycznie.

WHO

Na stronie internetowej Światowej Organizacji Zdrowia nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Pismem znak PLD.46434.3205.2019.4.PG otrzymano informację, że w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID) brak jest danych dotyczących refundacji importu produktów dla pacjentów z rozpoznaniem padaczki lekoopornej w przebiegu zespołu Jacobsena za wyjątkiem przedmiotowej sprawy.

W odpowiedzi na pismo Agencji z dnia 5 lipca 2019 r. znak: OT.4311.10.2019.MR3 otrzymano dane dotyczące importu docelowego oraz liczby rozpatrzonych wniosków o refundację preparatu zawierającego kannabinoidy Bedrolite we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet i wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna. Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016-2019 (dane za rok 2019 do lipca) zrefundowano łącznie 1 293 opakowań preparatu Bedrolite za łączną kwotę 186 501,38 PLN netto. Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt poniesiony na refundację jednego opakowania zawierającego 5 g suszu wynosi ok 145 PLN netto.

W poniższej tabeli przedstawiono informację o surowcach farmaceutycznych zawierających THC i CBD dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Tabela 3. Wykaz surowców farmaceutycznych zawierających THC i CBD dopuszczonych do obrotu w Polsce

Nazwa Produktu Leczniczego	Zawartość		Opakowania
	THC	CBD	
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 22%, CBD 1%	ok. 22%	≤ 1%	1 sło k 10 g, 5909991411909
Cannabis sativa L., Red No 2	ok. 19%	≤ 1%	1 op. 5 g, 5909991385965 1 op. 10 g, 5909991385972
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 1%, CBD 12%	≤ 1%	ok. 12%	1 sło k 10 g, 5909991411893
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 20%, CBD 1%	ok. 20%	≤ 1%	1 sło k 10 g, 5909991411916
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 8%, CBD 8%	ok. 8%	ok. 8%	1 sło k 10 g, 5909991411923

Zgodnie z art. 6 ust. 3 pkt 5 ustawy o refundacji leków, leki recepturowe przygotowane z surowców farmaceutycznych lub z leków gotowych, dla których została wydana decyzja administracyjna o objęciu refundacją, są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem, że przepisana dawka leku recepturowego jest mniejsza od najmniejszej dawki leku gotowego w formie stałej stosowanej doustnie. Jednak zgodnie z pkt. 5a. ww. artykułu ustawy o refundacji przepisu ust. 5 nie stosuje się do leków recepturowych przygotowanych z surowców farmaceutycznych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 33a ust. 1 ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii. Podsumowując, marihuana medyczna pozyskana z surowca farmaceutycznego nie może zostać zrefundowana jako lek recepturowy.

Na stronie internetowej Office for Medicinal Cannabis (OMC) odnaleziono informację, iż cena wszystkich preparatów zawierających kannabinoidy jest jednakowa i wynosi 29,00 € netto (bez 6% podatku VAT) za opakowanie zawierające 5 g suszu.

Tabela 4. Cena preparatów zawierających kannabinoidy wg danych OMC

Preparat	% tetrahydrokannabinol (THC)	% kannabidiol (CBD)	Cena za 5 g bez 6% VAT [€]
Bedrobinol	ok. 13,5	<1	29,00
Bedrocan	ok. 22	<1	29,00
Bedica	ok. 14	<1	29,00
Bediol	ok. 6,3	ok. 8	29,00
Bedrolite	<1	ok. 9	29,00

Źródło: <https://english.cannabisbureau.nl/medicinal-cannabis/types-of-medicinal-cannabis> data dostępu 23.07.2019 r.].

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

W toku przygotowania opracowania nie uzyskano odpowiedzi od ekspertów, które umożliwiłyby oszacowanie wielkości populacji docelowej. Z tego powodu oszacowano roczny koszt stosowania produktu Bedrolite u jednego pacjenta.

W obliczeniach uwzględniono cenę opakowania leku wynoszącą 145 zł netto. Przyjęto, że do ceny netto zostanie doliczony należny podatek od towarów i usług (8%) i urzędowa marża hurtowa dla leków wydawanych w trybie, o którym mowa w art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji (10%). Obliczona w ten sposób cena hurtowa brutto 1 opakowania Bedrolite zawierającego 5g suszu wyniosła 172,26 zł.

W obliczeniach przyjęto, że Bedrolite stosowany jest w postaci herbaty pitej raz dziennie (0,2l). Zgodnie z ChPL 0,5 l odwaru przygotowywane jest z 0,5 g suszu i może być przechowywane w lodówce. 0,5 g suszu wystarczy zatem na 2 dni. Roczne (365 dni) zapotrzebowanie na produkt Bedrolite 5 g wyniesie zatem 18 opakowań. Należy jednak mieć na uwadze, że dawkowanie produktu Bedrolite ustalane jest indywidualnie. Ponadto oceniany produkt może być stosowany w postaci inhalacji, przy czym w ChPL nie podano dawki do inhalacji. Przedstawione obliczenia charakteryzują się zatem znacznymi ograniczeniami.

Roczny koszt stosowania produktu Bedrolite u 1 pacjenta wyniesie 3,1 tys. zł.

Tabela 5. Roczny koszt stosowania produktu Bedrolite u 1 pacjenta

	Produkt Bedrolite
Koszt brutto rocznej terapii 1 pacjenta [zł]	3 101

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 25.06.2019 r., znak PLD.46434.3205.2019.1.PG (data wpływu do AOTMiT: 26.06.2019 r.), Minister Zdrowia 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. 2019 poz. 784, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite), susz, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena w ramach III linii leczenia.

Dnia 24.07.2019 do Agencji wpłynęło pismo Ministra Zdrowia znak: PLD.46434.3205.2019.3.PG z aktualizacją zlecenia, w którym Minister Zdrowia prosi o zmianę zapisu wnioskowanego wskazania na „padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia”.

Istnieje niepewność w stosunku statusu rejestracyjnego produktu Bedrolite, jako produktu leczniczego, a jednocześnie produkt nie 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 w związku z tym wątpliwości, co do formalnej możliwości refundowania produktów zawierających kannabinoidy w ramach procedury importu docelowego.

W 2019 roku produkt Bedrolite otrzymał pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości we wskazaniach:

- padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia,
- padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogenicznej;
- wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem, topiramatem, klobazamem.

W 2017/2018 roku produkt Bedrolite otrzymał negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną Rekomendację Prezesa AOTMiT m.in. we wskazaniu padaczka lekooporna.

Problem zdrowotny

Zespół Jacobsena (ICD-10: Q93.5) jest genetycznie uwarunkowaną mutacją polegającą na delecji terminalnego odcinka dłuższego ramienia chromosomu 11. Jest to choroba ze złożoną anomalią wrodzoną/upośledzeniem umysłowym (ang. *multiple congenital anomaly/mental retardation*). Ciężkość objawów klinicznych oraz upośledzenia funkcji poznawczych zależne są od wielkości delecji.

Do najczęstszych cech klinicznych należą opóźnienie wzrostu przed i po urodzeniu, opóźnienie psychomotoryczne oraz charakterystyczny dysmorfizm twarzy. Nieprawidłowa czynność płytek krwi, małopłytkowość lub pancytopenia są zwykle obecne od chwili urodzenia. Pacjenci mają często wady rozwojowe serca, nerek, przewodu pokarmowego, narządów płciowych, ośrodkowego układu nerwowego i szkieletu. Mogą również występować anomalie oczne, słuchowe, immunologiczne i hormonalne. Około 20% dzieci umiera w ciągu dwóch pierwszych lat życia, najczęściej w wyniku występujących wad serca oraz krwawienia. Oczekiwana długość życia jest nieznana.

Padaczka jest przewlekłym zaburzeniem charakteryzującym się różnego typu nawracającymi napadami padaczkowymi. Przyjmuje się, że oporność na leczenie farmakologiczne należy rozpoznać po stwierdzeniu nieskuteczności dwóch prawidłowo wybranych i odpowiednio stosowanych leków przeciwpadaczkowych

Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leczenia zespołu Jacobsena, przedstawiono więc podsumowanie wytycznych opisanych szczegółowo w raporcie nr OT.4311.10.2019 dot. zastosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej.

W rekomendacjach podkreślono, że nie ma wystarczających dowodów na skuteczność kannabinoidów w zmniejszaniu częstości napadów u pacjentów z padaczką (AAN 2015, SIGN 2018). TGA 2017 zaleca, aby rola CBD w leczeniu była terapią wspomagającą w padaczce lekoopornej, w której cztery lub pięć innych leków przeciwpadaczkowych nie kontrolowało padaczki.

Wytyczne AES (American Epilepsy Society) 2019 wskazują, że CBD jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami zarówno w zespole Lennox-Gastauta (LGS), jak i zespole Dravet. Jednak badania wykazały również, że CBD ma więcej skutków ubocznych niż placebo i ujawniły wcześniej nierozpoznane

interakcje lek-lek. Zauważono także, że dla innych formułacji CBD niż zarejestrowany w 2018 roku przez FDA roztwór doustny zawierający kannabidiol (Epidiolex) brak jest dowodów naukowych o wysokim jakości.

Alternatywne technologie medyczne

Ponieważ zlecenie dotyczy leczenia padaczki lekoopornej w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia, jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań, opisów przypadków i innych publikacji dla kannabidiolu we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia. Przedstawiono podsumowanie wyników na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów w padaczce lekoopornej, które zostały szczegółowo opisane w raportach nr OT.4311.10.2019 i OT.4311.14.2017 (łącznie 5 przeglądów systematycznych). Należy jednak pamiętać, że opisane badania dotyczą produktów leczniczych o innym niż Bedrolite składzie i postaci (tj. głównie produktu leczniczego Epidiolex zawierającego wyłącznie CBD w postaci roztworu doustnego), a także odmiennych niż oceniane wskazań (zespół Dravet (DS), zespół Lennox-Gastaut (LGS), padaczka lekooporna).

Chen 2019

Badania włączone do przeglądu wykazały skuteczność CBD w zmniejszaniu częstości występowania pierwotnych napadów w okresie 14 tygodni w porównaniu z placebo, dostarczając przekonujących dowodów na rolę oczyszczonej, pochodzącej z roślin CBD w leczeniu DS i LGS. CBD wiązało się z kilkoma działaniami niepożądanymi, w szczególności sennością, biegunką, podwyższonymi próbami wątrobowymi i zmniejszonym apetytem. Za wiarygodnością badań przemawia metodyka, kryteria włączenia i punkty końcowe mające zastosowanie w praktyce. Dane te są jednak ograniczone przez źródło finansowania (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. Badania opisujące długoterminowe wyniki na skuteczność i bezpieczeństwo dostarczają wstępnych odpowiedzi na pytanie dotyczące roli CBD w przebiegu padaczki lekoopornej. Badania te powinny stanowić ramę dla przeprowadzenia solidnych badań potrzebnych do dalszego określenia roli terapeutycznej CBD.

Huestis 2019

Przegląd opisujący działania niepożądane lub toksyczność CBD. W badaniach, w których stosowano CBD u ludzi chorujących na padaczkę i zaburzenia psychiczne odnotowano najczęściej następujące działania niepożądane: interakcje lek-lek, zaburzenia czynności wątroby, biegunkę, zmęczenie, wymioty i senność.

Wong 2017

Łącznie 11 odnalezionych badań wskazuje na to, że kannabinoidy mogą mieć korzystny wpływ u dzieci z napadami padaczkowymi o różnej etiologii, w tym w terapii opornej na leczenie padaczki (8 badań). Jednakże w większości odnalezionych badań nie było grupy kontrolnej (placebo), co zmniejsza siłę wniosków.

Gloss 2014

Odnaleziono 4 RCT, w których łącznie udział wzięło 48 pacjentów, z których każdy stosował kannabidiol. Jedno badanie było dostępne w formie abstraktu, a drugie w formie listu do redakcji. We wszystkich badaniach pacjenci kontynuowali terapię lekami przeciwpadaczkowymi. W żadnym z badań nie przedstawiono szczegółowego opisu randomizacji. Wszystkie badania były niskiej jakości. W czterech włączonych do przeglądu badaniach oceniano drugorzędowe punkty końcowe, dot. profilu bezpieczeństwa. Żaden z pacjentów nie cierpiał na niekorzystne skutki uboczne. Nie można obecnie wyciągnąć wiarygodnych wniosków nt. skuteczności kannabinoidów w leczeniu padaczki. Dawka kannabidiolu od 200 do 300 mg na dobę okazała się bezpieczna. Biorąc pod uwagę, że ocenie poddano niewielką liczebnie grupę pacjentów przez krótki okres czasu, bezpieczeństwa długoterminowego leczenia kannabidiolem nie można uznać za wiarygodne.

Barnes 2016

Istnieją badania na modelach zwierzęcych i wczesne badania na ludziach dające obiecujące wyniki nad zastosowaniem kannabinoidów w leczeniu napadów padaczkowych, jednakże są to ograniczone dowody. W jednym z badań z udziałem 214 pacjentów w tym 117 dzieci, w którym podawano doustnie kannabidiol w dawce 2-5 mg na kg na dzień, a następnie zwiększano dawkę do momentu wystąpienia nietolerancji lub do maksymalnej dawki 25-50 mg na kg wykazano, że mediana redukcji comiesięcznych napadów wyniosła 36,5%. 85% wszystkich rodziców dzieci biorących udział w badaniu zgłosiło zmniejszenie częstości napadów u dzieci, a 14% zgłosiło całkowitą redukcję napadów drgawkowych. W innym badaniu z 2016 r., w którym brało udział 74 pacjentów w wieku od 1 do 18 lat 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, większość dzieci (89%) zgłosiło 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. Większość badań klinicznych potwierdza, że leczenie kannabinoidami jest dobrze tolerowane, a skutki uboczne stosowania kannabinoidów w różnych preparatach mają na ogół charakter łagodny. Kannabinoidy były dość dobrze tolerowane, a objawy niepożądane zgłaszane u 10% pacjentów to głównie: senność, zmniejszenie apetytu, biegunka, zmęczenie i drgawki (choć ta ostatnia mogła być po prostu częścią trwającej epilepsji). W przypadku dzieci rodzice zgłaszali, że działania niepożądane były dobrze tolerowane, a niektóre "skutki uboczne" miały pozytywny efekt, w tym poprawa snu (53%), czujności (71%) i nastroju (63%). U dzieci stosujących kannabinoidy podawane doustnie obserwowano również poprawę w zachowaniu i czujności, komunikacji, zdolności motorycznych i snu. Do najczęstszych działań niepożądanych, należały: senność, zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i drażliwość prowadzące do wycofania się z badania.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dla produktu Bedrolite.

Odnaleziono dwie rekomendacje negatywne CVZ 2017 i PHARMAC 2015 – dot. stosowania preparatu Sativex (aerozol do stosowania w jamie ustnej zawierający THC i CBD) w terapii odpornej na leczenie padaczki. W rekomendacjach podkreślono, że siła i jakość dowodów wspierających stosowanie połączenia kannabidiolu z tetrahydrokannabinolem (preparat Sativex) w leczeniu padaczki i napadów padaczkowych była słaba (PHARMAC 2015), a także, że doprecyzowania wymaga kwestia optymalnej postaci preparatów zawierających kannabinoidy i optymalnego stosunku THC/CBD, w zależności od wskazania (CVZ 2017).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Otrzymano informację, że w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID) brak jest danych dotyczących refundacji importu produktów dla pacjentów z rozpoznaniem padaczki lekoopornej w przebiegu zespołu Jacobsena za wyjątkiem przedmiotowej sprawy. Z otrzymanych na potrzeby opracowania OT.4311.10.2019 danych wynika, że średni koszt poniesiony na refundację jednego opakowania Bedrolite zawierającego 5 g suszu wynosi ok 145 PLN netto.

Koszt rocznej terapii 1 pacjenta dla płatnika publicznego oszacowano na 3,1 tys. zł. Przedstawione obliczenia charakteryzują się jednak znacznymi ograniczeniami.

10. Źródła

Badania wtórne

- Chen 2019** Chen JW, Blackmer AB. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Annals of Pharmacotherapy* 2019;53(6):603-11.
- Huestis 2019** Huestis MA, Solimini R, Pichini S, et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol.* 2019 Jun 3.
- Barnes 2016** Barnes M, Barnes J, 2016. Cannabis: The Evidence for Medical Use. May 2016 http://www.epilepsy.ie/assets/3/980F34DD-F590-4673B21C40CAF1108D79_document/Barnes_Report.pdf
- Gloss 2014** Gloss D, Vickrey B: Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD009270.
- Wong 2017** Wong SS, Wilens TE: Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics* 2017; 140(5).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAN 2015** Fife TD, Moawad H, Moschonas C, Shepard K, Hammond N. Clinical perspectives on medical marijuana (cannabis) for neurologic disorders. *Neurol Clin Pract.* 2015 Aug;5(4):344-351. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549715/pdf/NEURCLINPRACT2014009076.pdf> [dostęp: 17.09.2019 r.]
- AES 2019** American Epilepsy Society. AES Position Statement on Cannabis as a Treatment for Patients with Epileptic Seizures. Updated February 19, 2019. https://www.aesnet.org/sites/default/files/file_attach/42981132_cannabis_position_statement_updated_2_19_19.pdf [dostęp: 17.09.2019 r.]
- CVZ 2017** Zorginstituut Nederland. Verkenning naar mogelijke herbeoordeling medicinale cannabis. 6 november 2017. <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/adviezen/2017/11/06/herbeoordeling-medicinale-cannabis-geen-verzekerde-zorg/Verkenning+naar+mogelijke+herbeoordeling+medicinale+cannabis.pdf> [dostęp: 17.09.2019]
- NICE 2012** National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. Published: 11 January 2012. Last updated April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813> [dostęp: 17.09.2019 r.]
- PHARMAC 2015** Pharmaceutical Management Agency. PTAC meeting held on 13 & 14 August 2015. <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2015-08.pdf> [dostęp: 17.09.2019 r.]
- SIGN 2015** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 143). [May 2015]. Revised 2018. https://www.sign.ac.uk/assets/sign143_2018.pdf [dostęp: 17.09.2019 r.]
- TGA 2017** Therapeutic Goods Administration. Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of epilepsy in paediatric and young adult patients in Australia Version 1. December 2017. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/guidance-use-medicinal-cannabis-treatment-epilepsy-paediatric-and-young-adult-patients-australia.pdf> [dostęp: 17.09.2019 r.]

Pozostałe publikacje

- Białecka 2005** Białecka M, Hnatyszyn G, Bielicka-Cymerman J, et al., Znaczenie polimorfizmu genu MDR-1 w patogenezie i leczeniu padaczki lekoopornej, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2005; 39, 6: 476–481
- Berg 2010** Berg AT¹, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010 Apr;51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x. Epub 2010 Feb 26.
- ChPL Bedrolite** Ministry of Health, Welfare and Sports, Office of Medicinal Cannabis, Holandia, maj 2019 <https://english.cannabisbureau.nl/documents/circulars/2018/07/03/summary-of-product-characteristics> [dostęp: 25.07.2019 r.]
- ChPL Sativex** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Rejestr Produktów Leczniczych. ChPL Sativex <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29034> [dostęp 23.07.2019].
- EMA 2014** European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome. EMA, 2014. : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141339> [data dostępu 23.07.2019 r.]
- FDA 2019** U.S. Food and Drug Administration. FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products: Questions and Answers. FDA 2019. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-questions-and-answers#approved> [data dostępu 23.07.2019 r.]

- Hoffman-Zacharska 2017** Hoffman-Zacharska D. Encefalopatie padaczkowe – diagnostyka następnej generacji. *Neurol Dziec* 2017; 26, 52: 75-83. <https://neurologia-dziecieca.pl/nd00.php?id=396&lang=pl> [dostęp 26.07.2019]
- Jędrzejczak 2008** Jędrzejczak J., Klasyfikacja padaczek i napadów padaczkowych, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A
- Kurkowska-Jastrzębska 2005** Kurkowska Jastrzębska I., Pilip S, Niedzielska K et al., Padaczka lekooporna a czynniki genetyczne, *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2005(1): 25-31.
- Mattina 2009**
- Raport AOTMiT Nr: OT.4311.10.2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Produkt zawierający kannabinoidy: Bedrolite, we wskazaniach: padaczka lekooporna; padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet; wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.10.2019. AOTMiT, Warszawa 7 sierpnia 2019 r.
- Raport AOTMiT Nr: OT.4311.14.2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. 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. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.14.2017. AOTMiT, Warszawa 24 stycznia 2018 r.
- Szczeklik 2013** Niedzielska K, Czapiński P, Padaczka w: *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
- Szczeklik 2015** Gajewski i wsp., *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2015
- WHO** <http://www.who.int/topics/epilepsy/en/> [dostęp 26.07.2019]

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Bedrolite w bazie Medline (data wyszukiwania: 3.07.2019)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search cannabis[MeSH Terms]	8445
#2	Search medical cannabis[MeSH Terms]	888
#3	Search medical marihuana[MeSH Terms]	1487
#4	Search medical marijuana[MeSH Terms]	888
#5	Search 'cannabis flos bedrolite'[Title/Abstract]	0
#6	Search bedrolite[Title/Abstract]	4
#7	Search marihuana[Title/Abstract]	1075
#8	Search marijuana[Title/Abstract]	12645
#9	Search 'cannabis flos'[Title/Abstract]	0
#10	Search cannabis[Title/Abstract]	15176
#11	Search THC[Title/Abstract]	6555
#12	Search CBD[Title/Abstract]	6241
#13	Search ganja[Title/Abstract]	52
#14	Search hashish[Title/Abstract]	577
#15	Search hemp[Title/Abstract]	900
#16	Search bhang[Title/Abstract]	30
#17	Search tetrahydrocannabin*[Title/Abstract]	6675
#18	Search cannabidio*[Title/Abstract]	2283
#19	Search (((((((((((((((cannabis[MeSH Terms]) OR medical cannabis[MeSH Terms]) OR medical marihuana[MeSH Terms]) OR medical marijuana[MeSH Terms]) OR 'cannabis flos bedrolite'[Title/Abstract]) OR bedrolite[Title/Abstract]) OR marihuana[Title/Abstract]) OR marijuana[Title/Abstract]) OR 'cannabis flos'[Title/Abstract]) OR cannabis[Title/Abstract]) OR THC[Title/Abstract]) OR CBD[Title/Abstract]) OR ganja[Title/Abstract]) OR hashish[Title/Abstract]) OR hemp[Title/Abstract]) OR bhang[Title/Abstract]) OR tetrahydrocannabin*[Title/Abstract]) OR cannabidio*[Title/Abstract]	39727
#20	Search epilepsy[MeSH Terms]	107273
#21	Search epilep*[Title/Abstract]	132366
#22	Search aura*[Title/Abstract]	22646
#23	Search seizure*[Title/Abstract]	114706
#24	Search disorder[Title/Abstract]	488655
#25	Search epileptic[Title/Abstract]	37614
#26	Search single[Title/Abstract]	1517047
#27	Search ((disorder[Title/Abstract]) OR epileptic[Title/Abstract]) OR single[Title/Abstract]	2007643
#28	Search (seizure*[Title/Abstract]) AND (((disorder[Title/Abstract]) OR epileptic[Title/Abstract]) OR single[Title/Abstract])	37358
#29	Search (((epilepsy[MeSH Terms]) OR epilep*[Title/Abstract]) OR aura*[Title/Abstract]) OR ((seizure*[Title/Abstract]) AND (((disorder[Title/Abstract]) OR epileptic[Title/Abstract]) OR single[Title/Abstract]))	185281
#30	Search resistan*[Title/Abstract]	939761

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#31	Search ((((((epilepsy[MeSH Terms]) OR epilep*[Title/Abstract]) OR aura*[Title/Abstract]) OR ((seizur*[Title/Abstract]) AND (((disorder[Title/Abstract]) OR epileptic[Title/Abstract]) OR single[Title/Abstract]))) AND resistan*[Title/Abstract]	7897
#32	Search (((((((((((((((cannabis[MeSH Terms]) OR medical cannabis[MeSH Terms]) OR medical marihuana[MeSH Terms]) OR medical marijuana[MeSH Terms]) OR 'cannabis flos bedrolite'[Title/Abstract]) OR bedrolite[Title/Abstract]) OR marihuana[Title/Abstract]) OR marijuana[Title/Abstract]) OR 'cannabis flos'[Title/Abstract]) OR cannabis[Title/Abstract]) OR THC[Title/Abstract]) OR CBD[Title/Abstract]) OR ganja[Title/Abstract]) OR hashish[Title/Abstract]) OR hemp[Title/Abstract]) OR bhang[Title/Abstract]) OR tetrahydrocannabin*[Title/Abstract]) OR cannabidio*[Title/Abstract]) AND ((((((epilepsy[MeSH Terms]) OR epilep*[Title/Abstract]) OR aura*[Title/Abstract]) OR ((seizur*[Title/Abstract]) AND (((disorder[Title/Abstract]) OR epileptic[Title/Abstract]) OR single[Title/Abstract]))) AND resistan*[Title/Abstract]	86

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Bedrolite w bazie Embase (data wyszukiwania: 3.07.2019)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	'cannabis flos bedrolite'.ab,kw,ti.	0
2	exp cannabis/	27753
3	exp medical cannabis/	1654
4	bedrolite.ab,kw,ti.	5
5	marihuana.ab,kw,ti.	502
6	mar juana.ab,kw,ti.	14947
7	ganja.ab,kw,ti.	54
8	hashish.ab,kw,ti.	462
9	hemp.ab,kw,ti.	839
10	bhang.ab,kw,ti.	33
11	cannabis.ab,kw,ti.	20075
12	'cannabis flos'.ab,kw,ti.	10
13	THC.ab,kw,ti.	7941
14	CBD.ab,kw,ti.	10281
15	"tetrahydrocannabin*".ab,kw,ti.	6383
16	"cannabidio*".ab,kw,ti.	2807
17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	55393
18	exp epilepsy/	197003
19	"epilep*".ab,kw,ti.	167542
20	"aura*".ab,kw,ti.	25075
21	"seizure*".ab,kw,ti.	157374
22	disorder.ab,kw,ti.	662618
23	epileptic.ab,kw,ti.	49238
24	single.ab,kw,ti.	1742086
25	22 or 23 or 24	2400557
26	21 and 25	56296
27	18 or 19 or 20 or 26	258595
28	"resistan*".ab,kw,ti.	1085735
29	27 and 28	13230
30	17 and 29	145

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Bedrolite w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 3.07.2019)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees	292
#2	MeSH descriptor: [Medical Marijuana] explode all trees	13
#3	(bedrolite):ti,ab,kw	3
#4	('cannabis flos bedrolite'):ti,ab,kw	0
#5	(marihuana):ti,ab,kw	1772
#6	(marijuana):ti,ab,kw	1772
#7	(cannabis):ti,ab,kw	2135
#8	('cannabis flos'):ti,ab,kw	0
#9	(ganja):ti,ab,kw	7
#10	(hashish):ti,ab,kw	13
#11	(hemp):ti,ab,kw	38
#12	(bhang):ti,ab,kw	1
#13	(THC):ti,ab,kw	948
#14	(CBD):ti,ab,kw	718
#15	(tetrahydrocannabin*):ti,ab,kw	866
#16	(cannabidio*):ti,ab,kw	449
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	3900
#18	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2195
#19	(epilep*):ti,ab,kw OR (aura*):ti,ab,kw	9610
#20	(seizur*):ti,ab,kw	8018
#21	(disorder):ti,ab,kw OR (epileptic):ti,ab,kw OR (single):ti,ab,kw	174243
#22	#20 AND #21	2123
#23	#18 OR #19 OR #22	10248
#24	#17 AND #23	94

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Bedrolite w analizowanym wskazaniu

