



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 82/2019 z dnia 23 września 2019 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu
lecniczego zawierającego kannabinoidy
Bedrolite (cannabis flos Bedrolite) we wskazaniu: padaczka
lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności
III lub kolejnej linii leczenia**

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego zawierającego kannabinoidy Bedrolite (cannabis flos Bedrolite), susz, CBD 9% + THC <1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia 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 po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.

Dowody naukowe

Problem zdrowotny

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

Zespół Jacobsena (ICD-10: Q93.5) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, wywołaną mutacją, polegającą na delecji terminalnego odcinka dłuższego ramienia chromosomu 11. Częstość zespołu szacuje się na 10 przypadków na milion urodzeń, co powoduje, że spełnia kryterium choroby ultra-rzadkiej. Do najczęstszych cech klinicznych należą: opóźnienie wzrostu przed i po urodzeniu, opóźnienie psychomotoryczne oraz charakterystyczna dysmorfia twarzy. Nieprawidłowa czynność płytek krwi, małopłytkowość lub pancytopenia



są zwykle obecne od urodzenia. Często stwierdza się wady rozwojowe: serca, nerek, przewodu pokarmowego, narządów płciowych, ośrodkowego układu nerwowego i szkieletu. Około 20% dzieci umiera w ciągu dwóch pierwszych lat życia, najczęściej w wyniku występujących wad serca oraz krwawień.

Skuteczność i bezpieczeństwo

W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono badań specyficznie dotyczących leczenia lekoopornej padaczki w populacji pacjentów z zespołem Jacobsena. Natomiast skuteczność kannabidiolu w leczeniu lekoopornej padaczki, w tym w przebiegu zespołu Dravet oraz Lennox-Gastauta, przedstawiono w przeglądzie systematycznym Chen 2019. Oparty jest na danych pochodzących z randomizowanych, wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo badań GWPCARE 1, 3 i 4., do których włączano pacjentów w wieku od 1 do 30 lat. W badaniach wykazano, że stosowanie kannabidiolu, w porównaniu z placebo, prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych. Dodatkowo, do przeglądu Chen 2019 włączono 4 prospektywne, wieloośrodkowe badania: bez zaślepienia, 2 prospektywne, jednoośrodkowe badanie bez zaślepienia i 1 wieloośrodkowy opis przypadków, w których oceniano efektywność kliniczną kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej (Devinsky 2016, 2017; Szaflarski 2018; Rosenberg 2017; Gofshteyn 2017; Hess 2016). W wymienionych badaniach, zastosowanie kannabidiolu u pacjentów z lekooporną padaczką wiązało się z redukcją częstości napadów (o ponad 50%) u około 35-50% leczonych pacjentów.

Inne przeglądy systematyczne (Wong 2017, Gloss 2014, Barnes 2016), dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej, również wskazują, że kannabinoidy wykazują korzystny efekt w leczeniu napadów padaczkowych o różnej etiologii, w tym w lekoopornej padaczce. Jednakże badania włączone do wyżej wymienionych przeglądów w większości były niskiej jakości.

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

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Wytyczne kliniczne AES 2019 wskazują, że kannabidiol jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi, zarówno w przebiegu zespołu Lennox-Gastauta (LGS), jak i zespołu Dravet. Wytyczne

TGA 2017 wskazują, że leczenie padaczki wyciągami z konopi leczniczych lub kannabinoidów może być zalecane tylko jako leczenie wspomagające w przypadku, gdy wypróbowano konwencjonalne metody leczenia, które okazały się nieskuteczne w leczeniu objawów pacjenta. TGA zaleca także, aby rola kannabidiolu w leczeniu była terapią wspomagającą w padaczce lekoopornej, w której nie udało się uzyskać właściwej kontroli napadów przy pomocy czterech lub pięciu innych leków przeciwpadaczkowych.

W zaleceniach SIGN 2015 (zrewidowanych w 2018 r.), dot. leczenia padaczki u osób dorosłych, przedstawiono informację, że nie ma wystarczających dowodów na poparcie zastosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki. 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.

Odnaleziono dwie negatywne rekomendacje refundacyjne CVZ 2017 i PHARMAC 2015 – dot. stosowania preparatu Sativex w terapii opornej na leczenie padaczki. Zdaniem krajowego eksperta klinicznego poproszonego o opinię, nie ma uzasadnienia do stosowania preparatu Bedrolite we wnioskowanym wskazaniu.

Problem ekonomiczny

Z otrzymanych od Ministra Zdrowia danych wynika, że w latach 2016-2019 (niepełne dane za rok 2019, do lipca) zrefundowano łącznie 1 293 opakowań preparatu Bedrolite, za łączną kwotę ponad 186 tys. zł netto. Refundacja dotyczyła preparatów wyłącznie we wskazaniu padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet oraz wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna. Brak jest danych dotyczących refundacji importu produktów dla pacjentów z rozpoznaniem padaczki lekoopornej w przebiegu zespołu Jacobsena, za wyjątkiem przedmiotowej sprawy. Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt poniesiony na refundację jednego opakowania, zawierającego 5 g suszu, wynosi ok. 145 zł netto. Nie są dostępne wystarczające dane, umożliwiające precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji, stosującej preparat w zespole Jacobsena, jednakże niska częstość występowania choroby wskazuje, że będzie ona niewielka. Roczny koszt stosowania produktu Bedrolite u 1 pacjenta wyniesie około 3,1 tys. zł.

Główne argumenty decyzji

Zdaniem Rady, dostępne obecnie dowody naukowe są słabej jakości, ale wskazują na zasadność zastosowania kannabidiolu w leczeniu padaczki lekoopornej. Opublikowane badania potwierdzają jego umiarkowaną skuteczność, przy akceptowanym profilu działań niepożądanych. Należy jednak zauważyć, że w badaniach stosowany był kannabidiol w ściśle zdefiniowanej

dawce lub w postaci tradycyjnej formy recepturowej, w której uzyskanie powtarzalnej zawartości kannabidiolu jest trudne, co znacznie utrudnia porównywanie wyników badań. Brak jest danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego preparatu Bedrolite (1%>THC, 9% - CBD). Ponadto, 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.

Jednakże, biorąc pod uwagę pozytywne wyniki dotychczasowych badań, słabe pozytywne rekomendacje naukowe, akceptowalny profil bezpieczeństwa, bardzo rzadkie występowanie zespołu Jacobsena, niewielkie obciążenie budżetowe, a także fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy sytuacji, gdy wykorzystano standardowe metody terapii (po niepowodzeniu III linii leczenia), Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne.

Uwaga Rady:

Rada zwraca uwagę na formalne ograniczenia dot. możliwości wydania przez nią opinii w stosunku do „produktu leczniczego” – Bedrolite takim produktem nie jest.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.12.2019 „Bedrolite (produkt zawierający kannabinoidy) we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia”, data ukończenia: 18 września 2019 r. oraz erraty do opracowania OT.4331.12.2019 z dnia 20.09.2019 r.