



Rekomendacja nr 39/2020

z dnia 4 sierpnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Bedrolite (Cannabis flos Bedrolit), CBD 9% + THC <1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu Bedrolite (Cannabis flos Bedrolit), CBD 9% + THC <1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

Uzasadnienie rekomendacji

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

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite. susz, CBD 9% + THC < 1%) stosowanego we wskazaniu: padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

W odniesieniu do analizowanego wskazania odnaleziono badanie Kaplan 2017, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabidiolu (CBD, produkt Epidyolex, zawierający wyłącznie CBD w postaci roztworu doustnego) u pięciu pacjentów z oporną na leczenie padaczką w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

Zgodnie z wynikami badania Kaplan 2017 częstość napadów padaczkowych uległa poprawie u 4 na 5 pacjentów po 14 i 38 tyg. leczenia, niemniej jeden z pacjentów zrezygnował z udziału w badaniu w 9. tygodniu z powodu nieskuteczności leczenia, a kolejny pacjent został wyłączony z badania po 38. tyg. ze względu na niewystarczającą poprawę liczby napadów padaczkowych, a trzech pozostałych kontynuowało leczenie. Pacjenci zgłaszali poprawę jakości życia podczas terapii CBD. Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa wszystkie raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane miały charakter przejściowy i ustępowały samoczynnie lub po zmianie dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwdrgawkowych lub CBD.

Ponadto, oceniany wniosek dotyczy produktu Bedrolite, który zgodnie z charakterystyką wnioskowanego produktu ma postać suszu zawierającego CBD 9% + THC < 1% i można go podawać w formie naparu bądź też za pomocą waporyzatora. Tym samym nie jest możliwe



przełożenie dostępnych wyników badań dla czystego CBD na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego preparatu (składającego się z CBD 9% + THC <1%).

Ze względu na brak odnalezienia badań dotyczących leczenia jaskry u osób z zespołem Sturge'a-Webera do analizy włączono przegląd systematyczny Whiting 2016, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów w leczeniu lub łagodzeniu objawów m.in. jaskry na podstawie jednego badania RCT. Zgodnie z wynikami przeglądu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą poddanych terapii kannabidiolem vs placebo. Należy również podkreślić, że do przeglądu włączono tylko jedno badanie RCT, które dotyczyło skuteczności terapii kannabidiolem w porównaniu z placebo w leczeniu lub łagodzeniu objawów jaskry, co stanowi ograniczenie analizy.

Uwzględniając dodatkowe informacje dołączone do ocenianego wniosku, dotyczące występowania u pacjenta bardzo silnych dolegliwości bólowych związanych z jaskrą, które przyczyniają się do samookaleczeń, dodatkowo przedstawiono podsumowanie wyników przeglądu systematycznego z metaanalizą (Stockings 2018), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów i konopi indyjskich we wskazaniu: ból przewlekły nienowotworowy (ang. *chronic non-cancer pain* CNCP). Zgodnie z wynikami przeglądu Stockings metaanaliza 7 badań dotyczących stosowania kannabinoidów w porównaniu do placebo w leczeniu bólu neuropatycznego wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść kannabinoidów vs placebo w zakresie punktów końcowych dotyczących redukcji bólu o 30% oraz natężenia bólu. Niemniej w odniesieniu do wszystkich włączonych do analizy badań, dotyczących leczenia bólu przewlekłego nienowotworowego, autorzy przeglądu konkludują, że wydaje się mało prawdopodobne, aby kannabinoidy były wysoce skutecznymi lekami w leczeniu CNCP. Ponadto wnioskowano, że brak jest danych dotyczących długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu: Bedrolite, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna

Zespół Sturge'a-Webera (SWS, ang. *Sturge-Weber Syndrome*), znany również jako naczyńniakowatość twarzowo-mózgowa, należy do grupy zaburzeń rozwojowych nerwowo-skrónych określanymi wspólnie fakomatozami. SWS spowodowany jest somatyczną mutacją w genie GNAQ (9q21), kodującym białko Gαq, które ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego przewodzenia bodźców w receptorach sprzężonych z białkiem G, istotnych dla funkcjonowania czynników wzrostu, wazoaktywnych peptydów i neurotransmiterów.

Choroba charakteryzuje się występowaniem płaskiego naczyńniaka na twarzy lub mózgowych i ocznych jednostronnych malformacji naczyńniowych, które prowadzą do zaburzeń neurologicznych i uszkodzenia wzroku. Objawy SWS mają tendencję do pogarszania się wraz z wiekiem. Rokowanie różni się w zależności od nasilenia objawów i tego, jak dobrze kontrolowane są napady padaczkowe

oraz jaskra. Nasilone występowanie drgawek we wczesnym wieku wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju upośledzenia intelektualnego.

SWS jest chorobą rzadką, częstość występowania choroby szacuje się na 1/ 20 000-50 000 żywych urodzeń. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w 2019 roku zarejestrowano w Polsce 375 tys. żywych urodzeń. Uwzględniając dane GUS roczna liczba nowonarodzonych dzieci z chorobą SWS wynosi od 8 do 19 dzieci.

Napady padaczkowe dotyczą ok. 80% niemowląt z SWS. U dzieci do 5. roku życia częstość napadów wzrasta i obejmuje 95% pacjentów. Istnieją również przypadki pierwszorazowego wystąpienia napadów padaczkowych u osoby dorosłej. U około 30% pacjentów pierwszy epizod drgawek występuje w czasie gorączki. Brak jest danych o jakiego odsetka pacjentów padaczka ma charakter lekooporny.

Jaskra występuje u 30–60% pacjentów z SWS, nie jest jednak jasne, u ilu pacjentów jej występowanie wiąże się z istnieniem silnych dolegliwości bólowych. Zachorowanie może nastąpić w różnym wieku: 1. rok życia – 40%, 5.–9. rok życia – 23% oraz po 20. roku życia – 20%.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi obecnie brak jest jednoznacznego wskazania, jakie leki powinny być stosowane w napadach padaczkowych związanych z zespołem SWS. Rekomenduje się badanie możliwości stosowania terapii alternatywnych, w tym kannabinoidów, ponieważ wcześniejsze badania wykazały potencjalną rolę kannabinoidów w terapii SWS. Wytyczne kliniczne nie wskazują żadnych terapii stosowanych w celu uśmierzania bólu związanego z jaskrą.

Analizowane wskazanie dotyczy odpornej na leczenie padaczki i jaskry (powodującej bardzo silne dolegliwości bólowe) w przebiegu zespołu Sturge'a Webera. W ramach ocenianego wniosku w przebiegu choroby oczu stosowano produkty: Trusopt, Betoptic, Offensin, Dexamethason, Travaton, Biodacyna, Dropzol, Duramid (doraźnie). Natomiast w leczeniu napadów padaczkowych stosowano terapie: Depakine, Sabril, Luminal, Tpmamax, Clonazepam, Trileptal, Frisium, Vetira, Neurotop, Lamilept, Gabapetin, Ralsed (doraźnie). Mimo prób włączenia innych leków oraz zwiększania dawek, częstotliwość napadów była duża. Z dodatkowych informacji dołączonych do wniosku wynika, że w trakcie terapii zastosowano produkty zawierające kannabinoidy w ramach programu leczenia kannabinoidami padaczek lekoopornych prowadzonym w ramach działalności klinicznej. Włączenie produktu Bedrolite spowodowało znaczne wyciszenie napadów padaczki oraz wyeliminowanie bólu związanego z jaskrą. Natomiast w wyniku prób włączenia preparatu CBD dostępnego na rynku wystąpiły działania uboczne, których efektem było odstawienie produktu.

Mając na uwadze powyższe można stwierdzić, iż aktualnie brak jest aktywnych terapii mogących stanowić komparator dla produktu Bedrolite w analizowanym wskazaniu. Zatem jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (ang. *Best Supportive Care BSC*).

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Produkt Bedrolite jest granulatem wytwarzanym z suszu konopi indyjskich. Konopie te zawierają substancje należące do kannabinoidów, do których należą dronabinol (delta-9-tetrahydrokannabinol, THC) i kannabidiol (CBD). Zawartość kannabinoidów zależy od konkretnej odmiany konopi. Kannabinoidy działają na receptory kannabinoidowe. Rozróżnia się dwa receptory: CB1 i CB2. Pierwszy typ występuje głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, drugi rodzaj występuje obwodowo, zwłaszcza w komórkach układu immunologicznego i układzie pokarmowym. Aktywność receptorów kannabinoidowych związana jest z modulacją funkcjonowania cykazy adenylanowej kanałów jonowych.

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

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

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

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

Wśród ww. wskazań do stosowania medycznej marihuany brak jest wskazania: padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

Produkt Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite), CBD 9% + THC < 1%, granulata 5 g nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w analizowanym wskazaniu.

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

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

Zgodnie z ustawą z dnia 7 lipca 2017 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1458) ziele konopi może stanowić surowiec farmaceutyczny, o którym mowa w art. 2 pkt 40 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, przeznaczony do sporządzania leków recepturowych, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. W ustawie wskazano, iż leki te będą wydawane z przepisu lekarza jako zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe, o kategorii dostępności Rpw. Zaznaczono także, iż do leków tych nie stosuje się przepisów dla leków

recepturowych przygotowanych z surowców farmaceutycznych, tj. nie będą wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Bedrolite w analizowanych wskazaniach.

Natomiast do analizy włączono 1 badanie pierwotne Kaplan 2017, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabidiolu (CBD, Epidiolex) u pięciu pacjentów z oporną na leczenie padaczką w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera. Badanie Kaplan 2017 to otwarte, nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne II fazy. Okres obserwacji wynosił 48 tygodni. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana częstości napadów padaczkowych (w skali Likerta). Ponadto jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano, m.in. poprawę jakości życia (w skala Likerta) oraz profil bezpieczeństwa.

Ze względu na brak odnalezienia badań dotyczących leczenia jaskry u osób z zespołem Sturge'a-Webera do analizy włączono przegląd systematyczny Whiting 2016, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów w leczeniu lub łagodzeniu objawów, m.in. jaskry. Do przeglądu włączono tylko jedno badanie RCT (N= 6 pacjentów), które dotyczyło skuteczności terapii kannabidiolem w postaci sprayu podawanego na śluzówkę w dawce: 20 mg/ dobę oraz 40 mg/ dobę (2 dawki) w porównaniu z placebo w leczeniu lub łagodzeniu objawów jaskry. Jakość przeglądu oceniono jako średnią w skali AMSTAR 2.

Uwzględniając dodatkowe informacje dołączone do ocenianego wniosku, dotyczące występowania u pacjenta bardzo silnych dolegliwości bólowych związanych z jaskrą, które przyczyniają się do samookaleczeń, dodatkowo przedstawiono podsumowanie wyników przeglądu systematycznego z metaanalizą (Stockings 2018), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów i konopi indyjskich we wskazaniu: ból przewlekły nienowotworowy (ang. *chronic non-cancer pain* CNCP). Przegląd systematyczny Stockings 2018 został uwzględniony w Agencji w 2019 r. w ramach oceny produktu Pedanios. Do przeglądu włączono 104 badania (47 RCT i 57 badań obserwacyjnych). W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki 7 badań RCT odnoszących się do skuteczności kannabinoidów vs placebo w leczeniu bólu neuropatycznego, przy czym żadne z nich nie dotyczyło leczenia bólu związanego z jaskrą w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

Reasumując, w ramach szeroko przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących produktu Bedrolite (zawierającego CBD 9% i THC <1% w postaci granulatu) w ocenianym wskazaniu. W przypadku ocenianego wskazania odnaleziono jedynie dowody naukowe dotyczące produktu Epidiolex (zawierającego wyłącznie CBD w postaci roztworu doustnego). W niektórych badaniach włączonych do ww. przeglądów systematycznych nie raportowano informacji nt. składu zastosowanych produktów, a w przypadku badań, w których przedstawiono dane dotyczące proporcji CBD/THC, oceniane produkty nie zawierały podobnej proporcji CBD/THC jak analizowany produkt Bedrolite.

Skuteczność

Badanie Kaplan 2017 – padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Sturge’a-Webera

Do badania włączono pięciu pacjentów ze zmianami w mózgu (potwierdzonymi w badaniu neuroobrazowym), padaczką lekooporną w przebiegu zespołu Sturge’a-Webera. Średni wiek pacjentów to 8 lat i 10 miesięcy (\pm 6 lat i 4 miesiące dla kobiet).

Odpowiednio w 38. i 9. tygodniu dwóch pacjentów zrezygnowało z badania ze względu na brak skuteczności leczenia. Jeden pacjent został wyłączony z badania z powodu tymczasowego wzrostu liczby napadów padaczkowych w czasie zwiększania dawki CBD (został w późniejszym czasie ponownie włączony i zastosowano u niego dawkę 5 mg/kg/dzień, która była dobrze tolerowana – uzyskano spadek liczby napadów).

Pacjenci otrzymywali dawkę CBD od 5 do 25 mg/kg/dzień uwzględniając plan dostosowywania dawki. Trzem pacjentom nie zwiększono dawki do 25 mg/kg/dzień ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Żaden z dwóch pacjentów, który otrzymał dawkę 25 mg/kg/dzień nie pozostał na tej dawce.

Częstość wszystkich napadów padaczkowych uległa redukcji u czterech pacjentów ($n=4/5$) po 14 tygodniach terapii o:

- 10% u pacjenta 1. (płeć żeńska, wiek 6 lat),
- 83% u pacjenta 2. (płeć żeńska, wiek 7 lat),
- 33% u pacjenta 3. (płeć żeńska, wiek 19 lat),
- 90% u pacjenta 4. (płeć męska, wiek 7 lat)

oraz w czasie ostatniego pomiaru (po 38-82 tygodniach leczenia) o:

- 12% u pacjenta 1.,
- 100% u pacjenta 2.,
- 83% u pacjenta 3. (po ponownym włączeniu do badania),
- 64% u pacjenta 4.

Pacjent 1. został wyłączony z dalszej terapii CBD ze względu na niewystarczającą poprawę liczby napadów padaczkowych po 38 tygodniach terapii (zmniejszenie liczby napadów w porównaniu z wartością początkową jedynie o 12%).

Trzech pacjentów było leczonych CBD w ramach przedłużonej fazy badania (ponad rok). Zgodnie z wynikami badania:

- u pacjenta 2. uzyskano zmniejszenie liczby napadów padaczkowych o 100% po 82 tyg. terapii,
- u pacjenta 4. o 64% po 60 tyg. terapii,
- u pacjenta 3. o 83% po 57 tyg. terapii.

Wszyscy pacjenci zgłaszali poprawę jakości życia podczas terapii CBD. Trzech pacjentów, którzy pozostali na dalszej terapii CBD, podczas ostatniej wizyty kontrolnej oceniło, że ich jakość życia jest „znacznie lepsza” od tej, którą odczuwali podczas rozpoczęcia terapii CBD.

Przegląd systematyczny Whiting 2016 – badanie dodatkowe dotyczące jaskry

Zgodnie z wynikami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą poddanych terapii kannabidiolem w porównaniu do placebo.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Stockings 2018 – dodatkowe dane dotyczące skuteczności kannabinoidów w leczeniu bólu

Zgodnie z wynikami przeglądu Stockings metaanaliza 7 badań dotyczących stosowania kannabinoidów w porównaniu do placebo w redukcji bólu neuropatycznego wykazała, iż pacjenci stosujący kannabinoidy mieli istotnie statystyczną 1,31 razy większą szansę redukcji bólu o 30% (iloraz szans, ang. *odds ratio*, wynosił $OR= 1,31$, 95% CI 1,02 do 1,69) w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Szansa redukcji bólu o 50% także była większa w grupie leczonej kannabinoidami, jednak wynik nie był istotny statystycznie. Odnotowano również istotną statystycznie różnicę w zmianie średniego natężenia bólu neuropatycznego w grupie leczonej kannabinoidami w porównaniu do komparatorów (placebo, dihydrokodeina, difenhydramina), $SMD=-20.20$ 95% CI -20,28 do -20,12).

Wnioski z badań autorzy przedstawili łącznie dla wszystkich badań dotyczących leczenia bólu przewlekłego nienowotworowego (CNCP). Autorzy konkludują, że wydaje się mało prawdopodobne, aby kannabinoidy były wysoce skutecznymi lekami w leczeniu CNCP. Ponadto we wnioskach wskazano, że brak jest danych dotyczących długoterminowej oceny skuteczności stosowania kannabinoidów.

Bezpieczeństwo

Badanie Kaplan 2017 – padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Sturge’a-Webera

Zgodnie z wynikami badania u wszystkich pacjentów odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane podczas terapii CBD. Wszystkie zdarzenia niepożądane miały charakter przejściowy i ustępowały samoczynnie lub po zmianie dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwdrgawkowych lub CBD.

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane określone przez autorów badania jako niepowiązane z terapią CBD u pacjentów obejmowały: zakażenia górnych dróg oddechowych (u 4 pacjentów), kaszel (u 3 pacjentów), problemy ze snem (u 3 pacjentów) oraz problemy behawioralne (u 3 pacjentów).

Przegląd systematyczny Whiting 2016 – badanie dodatkowe dotyczące jaskry

Metaanaliza 29 badań wykazała, iż pacjenci otrzymujący kannabinoidy mieli istotnie statystycznie 3,03 razy większe szanse na wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy stosującej placebo. Najczęściej raportowane w badaniach zdarzenia niepożądane u pacjentów dotyczyły: zawrotów głowy, suchości w ustach, nudności, zmęczenia, senności, euforii, wymiotów, dezorientacji, splątania, utraty równowagi i omamów.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Stockings 2018 – dodatkowe dane dotyczące skuteczności kannabinoidów w leczeniu bólu

Zgodnie z wynikami przeglądu pacjenci z CNCP otrzymujący kannabinoidy mieli 2,33 razy większą szansą na wystąpienie zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy stosującej placebo. Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku niewielu badań. Pacjenci otrzymujący kannabinoidy mieli 1,82 razy większą szansę na wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do komparatorów, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie. W porównaniu z placebo u pacjentów stosujących kannabinoidy częściej występowały pojedyncze zdarzenia niepożądane takie jak: zawroty głowy ($OR=5,52$, 95% CI 4,47 do 6,83), zaburzenia poznawcze ($OR=5,67$, 95% CI 2,72 do 11,79) oraz konfuzja i dezorientacja ($OR=5,35$, 95% CI 2,31 do 12,39).

Autorzy wnioskują, że brak jest danych dotyczących długoterminowej oceny bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

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

- specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności

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

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

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

- działań niepożądanych

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

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

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

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

URPL

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

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

EMA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

Natomiast odnaleziono informację, iż od dnia 19.09.2019 r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w całej Unii Europejskiej uzyskał produkt leczniczy Epidiolex, zawierający czysty kannabidiol w postaci skoncentrowanego roztworu doustnego. Produkt leczniczy uzyskał status leku sierocego i jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające napadów związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub zespołem Dravet (DS), w połączeniu z klobazamem, u pacjentów wieku 2 lat i starszych.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

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

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

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

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

WHO

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń przedstawionej analizy należą następujące kwestie:

- Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite. susz, CBD 9% + THC < 1%) stosowanego w analizowanych wskazaniach.
- W przypadku ocenianego wskazania odnaleziono jedynie dowody naukowe dotyczące produktu Epidiolex (zawierającego wyłącznie CBD w postaci roztworu doustnego) – badanie Kaplan 2017. Natomiast zgodnie z charakterystyką wnioskowanego produktu Bedrolite ma on postać suszu zawierającego CBD 9% + THC < 1% i można go podawać w formie naparu bądź też za pomocą waporyzatora. Ponadto do badania Kaplan 2017 włączono jedynie 5 pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu zespołu SWS. Pacjenci włączeni do badania charakteryzują się różną historią leczenia oraz przebiegiem i objawami SWS. Zatem na podstawie dostępnych wyników nie jest możliwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego preparatu.

- Ze względu na brak odnalezienia badań dotyczących leczenia jaskry u osób z zespołem Sturge'a-Webera do analizy włączono przegląd systematyczny Whiting 2016, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów w leczeniu lub łagodzeniu objawów m.in. jaskry. Badania uwzględnione w przeglądzie Whiting 2016 charakteryzowały się różnym okresem obserwacji oraz dużą heterogenicznością analizowanych w nich dawek, ponadto większość badań włączonych do metaanalizy miało niską jakość w skali GRADE, co stanowi ograniczenie przeprowadzonej metaanalizy. Należy podkreślić, że do przeglądu włączono tylko jedno badanie RCT, które dotyczyło skuteczności terapii kannabidiolem w porównaniu z placebo w leczeniu lub łagodzeniu objawów jaskry. Tym samym wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kannabidiolu w terapii jaskry jest ograniczone.
- Uwzględniając dodatkowe informacje dołączone do ocenianego wniosku, dotyczące występowania u pacjenta bardzo silnych dolegliwości bólowych związanych z jaskrą, które przyczyniają się do samookaleczeń, dodatkowo przedstawiono podsumowanie wyników przeglądu systematycznego z metaanalizą (Stockings 2018), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów i konopi indyjskich we wskazaniu: ból przewlekły nienowotworowy (ang. *chronic non-cancer pain* CNCP). W niektórych badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Stockings 2018 nie raportowano informacji nt. składu zastosowanych produktów, a w przypadku badań, w których przedstawiono dane dotyczące proporcji CBD/THC, oceniane produkty nie zawierały podobnej proporcji CBD/THC jak analizowany produkt Bedrolite. Ponadto żadne z włączonych do przeglądu badań nie dotyczyło leczenia bólu związanego z jaskrą w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera. Zatem brak jest możliwości przełożenia wyników odnalezionych badań na wnioskowaną technologię.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów, na co wskazywali także autorzy przeglądu Stockings 2018.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Z danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, iż brak jest danych dotyczących refundacji importu produktów dla pacjentów z rozpoznaniem padaczki lekoopornej i jaskry w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera za wyjątkiem przedmiotowej sprawy. Natomiast, zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia dotyczącymi importu docelowego oraz liczby rozpatrzonych wniosków o refundację preparatu Bedrolite we wskazaniu: padaczka, średni koszt jednego opakowania zawierającego 5 g suszu wynosi 171,64 PLN netto.

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

Ponadto, na stronie internetowej holenderskiej rządowej jednostki zajmującej się produkcją marihuany na celów zarówno medycznych, jak i naukowych (*Office for Medicinal Cannabis OMC*) odnaleziono informację, iż cena wszystkich preparatów zawierających kannabinoidy (Bedrobinol, Bedrocan, Bedica, Bediol, Bedrolite) jest jednakowa i wynosi 29,00 € netto (bez 6% podatku VAT) za opakowanie zawierające 5 g suszu. Według danych Ministerstwa Zdrowia ceny (netto) preparatów Bedrobinol, Bedrocan, Bedica, Bediol wynoszą odpowiednio około: 212-220 PLN, 257 PLN oraz 217 PLN.

W ramach oszacowań rocznego kosztu stosowania Bedrolite u jednego pacjenta przyjęto, że produkt stosowany jest w postaci herbaty pitej raz dziennie (0,2l). Zgodnie z informacją dotyczącą stosowania produktu Bedrolite 0,5 l odwaru przygotowywane jest z 0,5 g suszu i może być przechowywane w lodówce, zatem 0,5 g suszu wystarczy na 2 dni. Mając na uwadze powyższe roczne (365 dni) zapotrzebowanie na produkt Bedrolite 5 g wyniesie 18 opakowań. Należy jednak zaznaczyć, że dawkowanie produktu Bedrolite ustalane jest indywidualnie. Ponadto oceniany produkt może być stosowany w postaci inhalacji, przy czym w informacji nt. stosowania produktu nie podano dawki do inhalacji. W oszacowaniach uwzględniono cenę opakowania leku wynoszącą 171,64 PLN 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 detaliczna 1 opakowania Bedrolite zawierającego 5g suszu wyniosła 221,5 PLN. Przy uwzględnieniu faktu, iż pacjent ponosi opłatę ryczałtową za opakowanie leku, koszt ponoszony przez płatnika wynosi 218,3 PLN. Dodatkowo przeprowadzono obliczenia dla ceny wskazanej przez OMC.

Reasumując, roczny koszt stosowania produktu Bedrolite u 1 pacjenta, oszacowany na podstawie danych Ministerstwa Zdrowia wyniesie 3 987,10 PLN brutto. Przy uwzględnieniu konieczności uiszczenia przez pacjenta ryczałtu koszt płatnika wyniesie 3 929,5 PLN. W przypadku oszacowań według danych OMC roczny koszt stosowania produktu Bedrolite u 1 pacjenta wyniesie 2 833,40 PLN brutto, w tym dla płatnika publicznego 2 775,80 PLN. Roczny koszt opłaty ryczałtowej dla pacjenta wynosi 58 PLN.

Przy czym należy podkreślić, że przedstawione oszacowania charakteryzują się ograniczeniami, wynikającymi z przyjętych założeń dotyczących w głównej mierze dawkowania ocenianego produktu.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Biorąc pod uwagę dostępne dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania SWS oraz uwzględniając dane GUS, roczna liczba nowonarodzonych dzieci z SWS wynosi od 8 do 19 dzieci.

Napady padaczkowe dotyczą ok. 80% niemowląt z SWS. U dzieci do 5. roku życia częstość napadów wzrasta i obejmuje 95% pacjentów. Istnieją również przypadki pierwszorazowego wystąpienia napadów padaczkowych u osoby dorosłej. U około 30% pacjentów pierwszy epizod drgawek występuje w czasie gorączki. Brak jest danych u jakiego odsetka pacjentów padaczka ma charakter lekooporny.

Jaskra występuje u 30–60% pacjentów z SWS, nie jest jednak jasne, u ilu pacjentów jej występowanie wiąże się z istnieniem silnych dolegliwości bólowych.

Podsumowując powyższe należy podkreślić, iż brak jest danych epidemiologicznych umożliwiających precyzyjne i wiarygodne oszacowanie wielkości przyszłej populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania preparatu Bedrolite w omawianym wskazaniu. Przy konserwatywnym założeniu, że populacja docelowa obejmie wszystkie dzieci z SWS oraz przy założeniu kosztów przedstawionych przez Ministerstwo Zdrowia, roczny koszt refundacji Bedrolite w perspektywie wspólnej wyniesie 75,7 tys zł, w tym 74,6 tys zł kosztów płatnika publicznego oraz 1,1 tys zł kosztów świadczeniobiorcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 dokument stanowiący stanowisko klinicystów – Clinical Care Network (CCN 2018) zgromadzonych przez Sturge-Weber Foundation z 2018 r. W analizowanych wytycznych wskazano, iż u pacjentów z zespołem Sturge’a-Webera nie ma jasno określonych terapii z wyboru, a ze względu na wysoką częstość występowania objawów padaczkowych istnieje niezaspokojona potrzeba prowadzenia badań nad leczeniem. Zasugerowano również prowadzenie badań klinicznych z zastosowaniem kannabinoidów. W wytycznych CCN 2018 nie odniesiono się do możliwości stosowania kannabinoidów w leczeniu objawów bólowych związanych z występowaniem jaskry lub zmian anatomicznych gałki ocznej, a jedynie wymieniono terapie stosowane w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Odnaleziono również wytyczne brytyjskie National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2012, zaktualizowane w 2020 r.) dotyczące diagnostyki i leczenia padaczek, w których przedstawiono możliwe opcje terapeutyczne w leczeniu napadów ogniskowych i uogólnionych (napady ogniskowe składające się z ruchów klonicznych są najczęściej zgłaszanym rodzajem napadów w SWS; nieco rzadziej występują napady uogólnione). W wytycznych wskazano, iż pacjenci z zespołem Sturge’a-Webera powinni być kierowani do ośrodków trzeciego stopnia zajmujących się leczeniem padaczek. Nie przedstawiono jednak szczegółowych zaleceń postępowania w przypadku tej jednostki chorobowej. W przypadku zaleceń dotyczących napadów padaczkowych różnych typów nie wymieniono możliwości stosowania preparatów opartych na medycznej marihuanie.

W celu odnalezienia wytycznych dotyczących leczenia bólu związanego z jaskrą przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie obejmujące jedynie leczenie jaskry. Jednak nie odnaleziono żadnych wytycznych w przedmiotowym zakresie.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanego produktu Bedrolite.

Natomiast odnaleziono:

- dwie rekomendacje negatywne dotyczące stosowania preparatu Sativex (aerazol do stosowania w jamie ustnej zawierający THC i CBD) w terapii opornej na leczenie padaczki:
 - Zorginstituut Nederland CVZ 2017 (Holandia) – w konkluzji uzasadnienia rekomendacji wskazano, że 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.
 - Pharmaceutical Management Agency PHARMAC 2015 (Nowa Zelandia) – w uzasadnieniu rekomendacji Komitet uznał, że siła i jakość dowodów wspierających stosowanie połączenia kannabidiolu z tetrahydrokannabinolem (preparat Sativex) w leczeniu padaczki i napadów padaczkowych była słaba.

oraz

- dwie rekomendacje pozytywne:

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2019 (Wielka Brytania) – dotyczącą stosowania preparatu Epidyolex (kannabidiol) z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta, pacjentów w wieku 2 lata lub starszych. W uzasadnieniu wskazano, że biorąc pod uwagę zarówno niepewność, jak i korzyści, finansowanie terapii kannabidiolem jest uważane za odpowiednie wykorzystanie zasobów *National Health Service* (NHS) i jest zalecana jako opcja w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta w NHS.
- Haute Autorité de Santé HAS 2020 (Francja) – dotyczącą stosowania preparatu Epidiolex (kannabidiol) z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta lub zespołem Draveta, pacjentów w wieku 2 lata lub starszych. W uzasadnieniu wskazano, że pomimo braku rzetelnych danych dotyczących jakości życia oraz braku danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa w perspektywie długoterminowej komisja HAS rekomenduje stosowanie technologii lekowej Epidiolex (kannabidiol) w połączeniu z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta lub zespołem Draveta, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.04.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.7318.2019.6.KW) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Bedrolite (Cannabis flos Bedrolit), CBD 9% + THC <1%, opakowanie á 5 g we wskazaniu: padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 39/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Bedrolite (Cannabis flos Bedrolit) we wskazaniach: padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Bedrolite (Cannabis flos Bedrolit) we wskazaniach: padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.
2. Raport nr OT.4311.6.2020 „Bedrolite (Cannabis flos Bedrolit) we wskazaniu padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, data ukończenia: 30 czerwca 2020 r.