



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite)  
we wskazaniu  
padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.6.2020

Data ukończenia: 30 czerwca 2020 r.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>Bd</b>	brak danych
<b>CBD</b>	Kannabidiol
<b>CNCP</b>	ból przewlekły nienowotworowy ( <i>ang. chronic non-cancer pain</i> )
<b>DS</b>	zespoł Dravet ( <i>ang. Dravet Syndrom</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>ang. European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków ( <i>ang. Food and Drug Administration</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>ang. Health Technology Assessment</i> )
<b>IBD</b>	choroba zapalna jelit
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
<b>LGS</b>	zespoł Lennox-Gastauta ( <i>ang. Lennox-Gastaut syndrome</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NR</b>	nie zgłoszono
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PWS</b>	malformacje naczyniowe ( <i>ang. port-wine stain</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną ( <i>ang. randomized clinical trial</i> )
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SD</b>	odchylenie standardowe ( <i>ang. standard deviation</i> )
<b>Technologia</b>	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
<b>THC</b>	Tetrahydrokannabinol
<b>TTH</b>	Napięciowy ból głowy, ( <i>ang. tension type headache</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>ang. World Health Organization</i> )
<b>ZSW/SWS</b>	zespoł Sturge'a-Webera ( <i>ang. Sturge-Weber Syndrome</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

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
2.2. Problem zdrowotny.....	6
3.2 Liczebność populacji .....	8
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia oceniana .....	9
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	10
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	14
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych .....</b>	<b>17</b>
5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej .....	17
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>21</b>
6.1. Opis metodyki.....	21
6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	21
6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....	23
6.4. Wyniki .....	24
6.4.1. Analiza skuteczności .....	24
6.4.2. Analiza bezpieczeństwa .....	27
6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa .....	27
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>30</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	30
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	31
<b>8. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>32</b>
<b>9. Źródła.....</b>	<b>35</b>
<b>10. Załączniki.....</b>	<b>36</b>
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	36
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Bedrolite w analizowanych wskazaniach .....	41

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	30.04.2020
i znak pism zlecających	PLD.46434.7318.2019.6.KW

---

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Bedrolite, CBD 9% + THC <1%, granulaty 5 g, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499, z późn. zm.).

---

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.) 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. 2020 poz. 357).

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

---

Analizowana technologia medyczna:

- Bedrolite, CBD 9% + THC <1%, granulaty 5 g

---

Do finansowania we wskazaniach:

- padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.04.2020 r., znak PLD.46434.7318.2019.6.KW (data wpływu do AOTMiT: 30.04.2020 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. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu zawierającego kannabinoidy:

- Bedrolite, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g

we wskazaniu padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

Produkt Bedrolite, granulát á 5 g w ocenianym wskazaniu 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.

Producentem ocenianego produktu jest firma Bedrocan International z główną siedzibą w Holandii.

Należy zauważyć, że zgodnie z decyzją EMA, od dnia 19.09.2019 r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w całej Unii Europejskiej uzyskał produkt leczniczy Epidyolex, zawierający czysty kannabidiol (CBD) w postaci skoncentrowanego roztworu doustnego. Produkt leczniczy uzyskał status leku sierociego i jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub zespołem Draveta (DS), w połączeniu z klobazamem, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Zespół Lennox-Gastaut jak i zespół Draveta są to choroby rzadkie. Częstość występowania zespołu Jacobsena szacowana jest na około 1:100 000 urodzeń oraz w stosunku kobiet do mężczyzn 2:1. Według EMA zespół Dravet dotyczy mniej niż 0,5 na 10 000 osób w Unii Europejskiej.

#### Dodatkowe informacje dotyczące zlecenia

Zlecenie dotyczy pacjenta niespełna 18-letniego z potwierdzoną oporną na leczenie padaczką i jaskrą (powodującą bardzo silne dolegliwości bólowe) w przebiegu zespołu Sturge'a Webera. Z dodatkowych informacji dołączonych do zlecenia wynika, iż pacjent został objęty programem 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.

### 2.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

Zespół Sturge'a-Webera (SWS, ang. Sturge-Weber Syndrome) znany również jako naczyńniakowość twarzowo-mózgowa, jest chorobą rzadką, częstość występowania choroby szacuje się na 1/ 20 000-50 000 żywych urodzeń.

SWS należy do grupy zaburzeń rozwojowych nerwowo-skrónych określanymi wspólnie fakomatozami. Charakteryzuje się on występowaniem płaskiego naczyńniaka na twarzy i/lub mózgowych i ocznych jednostronnych malformacji naczyńniowych, które prowadzą do zaburzeń neurologicznych i uszkodzenia wzroku.

Wydzielono 3 postaci zespołu Sturge'a-Webera.

- Typ I – klasyczny naczyńniak na twarzy oraz naczyńniaki opony miękkiej mózgu. W typie I zespołu SWS może rozwinąć się jaskra;
- Typ II – twarz typu czerwone wino z rozległą czerwoną zmianą skórą, lecz bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. W typie II w niektórych przypadkach również pojawia się jaskra;
- Typ III – tzw. izolowana naczyńniakowość opony miękkiej okolicy ciemieniowo-potylicznej.

źródło: Pietrzak 2016, Witanowska 2018

### Epidemiologia

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

Ryzyko rozwoju cech pełnego SWS rośnie do 26% przy lokalizacji naczyniaka w okolicy unerwianej przez nerw V.

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.

Jaskra występuje u 30–60% pacjentów z SWS. Zachorowanie może nastąpić w różnym wieku: 1. rok życia – 40%, 5.–9. rok życia – 23% oraz po 20. roku życia – 20%.

źródło: Pietrzak 2016, Witanowska 2018, GUS 2020

### Etiologia i patogeneza

Zespół Sturge'a-Webera 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.

źródło: Pietrzak 2016

### Obraz kliniczny

Do charakterystycznych objawów SWS zaliczyć można:

- występowanie malformacji naczyniowo kapilarnej (ang. port-wine stain, PWS) w rejonie unerwienia pierwszej gałęzi nerwu trójdzielnego. Najczęściej lokalizacja jest jednostronna, rzadziej obustronna bądź obejmująca całą twarz. Malformacje naczyniowe mogą dotyczyć oczów, błony śluzowej rejonu twarzy tj. naczyniaki jamy ustnej, gardła lub nosa. Może wystąpić nadmierny rozrost szczęki co prowadzi do asymetrii twarzy, wad zgryzu oraz problemów stomatologicznych;
- zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym takie jak malformacje naczyniowe opony miękkiej zdarzają się u ok. 10-20% dzieci. Najczęściej powiązane są ze zmianą skórną. W większości przypadków są one jednostronne, najczęściej zlokalizowane w tylnych częściach mózgu. Jedynie ok 14% pacjentów ma malformacje obu półkul ,co prowadzi do częstszych napadów padaczkowych i daje gorsze rokowania;
- objawy neurologiczne: napady padaczkowe, opóźnienie rozwoju intelektualnego, zaburzenia zachowania, bóle głowy, epizody niedokrwienne (mogą trwać od kilku dni do kilku miesięcy, występują pod postacią porażenia połowicznego lub ubytku pola widzenia);
- zaburzenia okulistyczne takie jak jaskra i inne objawy okulistyczne tj. niedowidzenie połowiczne.
- infekcje zatok i ucha; zdarzają się przypadki obturacyjnego bezdechu sennego;
- zaburzenia endokrynologiczne – najczęstsze są niedobory hormonu wzrostu a także nadczynność tarczycy.

Wraz z progresją choroby, w zależności od nasilenia napadów padaczkowych u pacjentów mogą występować niedowłady, porażenia i różnego stopnia niepełnosprawność intelektualna.

źródło: Pietrzak 2016

### Metody leczenia padaczki i jaskry w przebiegu SWS

Leczenie SWS ma charakter objawowy, wymagający podejścia interdyscyplinarnego.

**Tabela 1. Metody objawowego leczenia SWS**

Objawy	Metoda leczenia
Jaskra	Jest leczona tymololem oraz analogiem prostaglandyny F2α w postaci kropli do oczu, które zmniejszają produkcję płynu wewnątrzgałkowego. Podejmowane są również zabiegi chirurgiczne mające umożliwić odpływ płynu z gałki ocznej i obniżenie ciśnienia. Jednym z rzadkich powikłań stosowania topiramatu u dzieci z padaczką jest

	występowanie jaskry zamkniętego kąta przesączenia. W przypadku wystąpienia jaskry należy rozważyć wykorzystanie innego leku przeciwpadaczkowego.
Napady padaczkowe	Intensywna kontrola napadów obejmuje przewlekłą terapię lekami przeciwpadaczkowymi już od wystąpienia pierwszego epizodu padaczki w życiu pacjenta z SWS z dostosowywaniem, co kilka miesięcy, dawki leku w zależności od masy ciała. Jeśli napady padaczkowe nie są dobrze kontrolowane, należy rozważyć inne metody leczenia, takie jak hemisferektoomia, ogniskowa resekcja czy stymulacja nerwu błędnego.

źródło: Pietrzak 2016

### Rokowanie

Objawy zespołu Sturge'a-Webera 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 rozwój upośledzenia intelektualnego.

źródło: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7706/sturge-weber-syndrome> [dostęp 18.06.2020 r.]

## 3.2 Liczebność populacji

W toku prac Agencja nie otrzymała opinii ekspertów, umożliwiających określenie liczebności populacji pacjentów z zespołem Sturge'a-Webera kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem kannabinoidów.

Wg informacji przekazanej przez MZ obecnie analizowany jest pierwszy wniosek dot. refundacji produktu Bedrolite we wskazaniu padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

Częstość występowania choroby oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych i danych z Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących żywych urodzeń. Wzięto pod uwagę, iż zespół Sturge'a-Webera dotyka 1 dziecko na 20 000-50 000 żywych urodzeń. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego w 2019 roku zarejestrowano 375 tys. żywych urodzeń. Uwzględniając te dane roczna liczba nowonarodzonych dzieci z chorobą SWS wynosi od 8 do 19 dzieci. Ok. 95% pacjentów dotkniętych jest napadami padaczkowymi. Nie wiadomo jednak, u jakiego odsetka pacjentów padaczka ma charakter lekooporny. Dodatkowo u 30-60% pacjentów występuje jaskra, nie jest jednak jasne, u ilu pacjentów jej występowanie wiąże się z istnieniem silnych dolegliwości bólowych. Tym samym nie mam możliwości wiarygodnego oszacowania populacji docelowej dla produktu Bedrolite.



### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Technologia oceniana

##### Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite), CBD 9% + THC < 1%, granulata 5 g we wskazaniu padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej 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) [<https://www.cannabisbureau.nl/>].

**Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianej technologii**

<b>Nazwa produktu</b>	Bedrolite, cannabis flos Bedrolite. susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	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%
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Granulowane suszone kwiaty żeńskie
<b>Wskazania</b>	<p>Prowadzone są badania kliniczne z zastosowaniem konopi indyjskich lub kannabinoidów. W wielu przypadkach wyniki tych badań są niejednoznaczne. Jednak kilka badań wskazuje, że konopie mogą mieć działanie terapeutyczne w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzeń obejmujących spastyczność z bólem (stwardnienie rozsiane, urazy rdzenia kręgowego);</li> <li>• nudności i wymiotów (wynikających z chemioterapii, radioterapii, terapii skojarzonej HIV i leków na zapalenie wątroby typu C);</li> <li>• bólu przewlekłego (w szczególności ból neurogeny);</li> <li>• zespołu Tourette'a;</li> <li>• paliatywnego leczenia raka i AIDS, szczególnie w celu pobudzenia apetytu, zmniejszenia bólu i uniknięcia utraty wagi i nudności;</li> <li>• jaskry odpornej na leczenie.</li> </ul> <p>Jeśli leczenie zarejestrowanymi lekami jest niezadowalające, można rozważyć leczenie marihuaną. Doświadczenia pacjentów i lekarzy obejmują również znaczną liczbę innych wskazań.</p> <p>Medyczna marihuana nie może wyleczyć wyżej wymienionych zaburzeń. Konopie indyjskie mogą złagodzić objawy lub zmniejszyć działania uboczne leków. Pracownik służby zdrowia podejmuje decyzję, biorąc pod uwagę czy pacjent może skorzystać z leczniczych właściwości konopi indyjskich.</p> <p>Inhalacje z konopi o wysokiej zawartości tetrahydrokannabinolu zwiększają ryzyko wystąpienia psychologicznych działań ubocznych. Można tego uniknąć, stosując niską dawkę produktu o niskiej zawartości tetrahydrokannabinolu, produktu zawierającego kombinację tetrahydrokannabinolu i kannabidiolu lub stosując podanie doustne (w postaci herbaty), gdy konopie są stosowane po raz pierwszy.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dawkowanie jest ustalane indywidualnie. Dawka początkowa musi być niska. Skuteczna dawka jest często inna/nizsza niż dawka powodująca psychologiczne działania uboczne (z ang. „getting high”). Jeśli pacjent wymaga podania wyższej dawki, należy ją zwiększać powoli.</p> <p>Zalecane są dwie drogi podawania: doustna i wziewna. Wdychanie konopi prowadzi do silniejszego i szybszego efektu terapeutycznego.</p> <p><u>Podanie doustne</u></p> <p>Herbata: 1 szklankę (0,2 litra) herbaty wieczorem, na ciepło lub na zimno. Dzięki tej metodzie osiągnięty zostanie maksymalny efekt w przeciągu około dwóch tygodni. Jeśli po około dwóch tygodniach efekt jest niezadowalający, pacjent może wypić jedną dodatkową filiżankę (0,2 litra) rano.</p> <p>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>Podanie wziewne</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa: 1-2 razy dziennie wdychać kilka razy, aż do osiągnięcia pożądanego efektu lub do wystąpienia psychologicznych działań ubocznych. Odczekać 5-15 minut po pierwszej inhalacji i zrobić przerwę między inhalacjami. Przy stosowaniu metody inhalacji ważne jest, aby wziąć pod uwagę moc konopi. Należy</p>

	uważać na dawkowanie, przy zmianie odmiany konopi na inną, zwłaszcza gdy dotychczas stosowane były konopie o wyższej zawartości tetrahydrokannabinolu. Przy wielokrotnym podawaniu konopi, osiągnięcie stanu równowagi trwa 2 tygodnie. Należy o tym pamiętać przy określaniu skuteczności leku.
<b>Przeciwwskazania</b>	Zażywanie konopi indyjskich nie jest zalecane u pacjentów z predyspozycją do zaburzeń psychicznych. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze współistniejącymi problemami psychicznymi.
<b>Mechanizm działania</b>	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.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Bedrocan Postbus 2009 9640 CA Veendam Holandia

Źródło: <https://english.cannabisbureau.nl/documents/circulars/2018/07/03/summary-of-product-characteristics> [dostęp: 18.06.2020 r.]

Skróty: THC – tetrahydrokannabinol, CBD – kannabidiol

### 3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ na potrzeby opracowania niniejszego raportu produkt Bedrolite nie był dotychczas sprowadzany dla pacjentów w ramach importu docelowego we wskazaniu: padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera Ponadto pismem znak PLD.46434.7318.2019.8.KW MZ przekazała informację, że w latach 2016-2019 produkt Bedrolite był sprowadzany dla 12 pacjentów we wskazaniu padaczka. W tym samym wskazaniu były również sprowadzane produkty: Bedica (dla 2 pacjentów), Bedrocan (dla 5 pacjentów) i Bediol (dla 19 pacjentów).

Produkt Bedrolite był przedmiotem ocen Agencji w ramach importu docelowego w 2019 r. we wskazaniach:

- padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena w ramach III linii leczenia;
- padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia;
- wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CSCNA1A GRIN2A (EIEE42 FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakoamidem, topiramatem, klobazamem;
- padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogenicznej.

Uzyskał on pozytywne stanowiska Rady Przejrzystości, jednakże Prezes Agencji wydał negatywne rekomendacje dla stosowania analizowanego produktu w ww. wskazaniach.

W pozytywnych stanowiskach RP zwróciła uwagę na średniej jakości dowody naukowe potwierdzające skuteczność kannabinoidów w ocenianych (lub zbliżonych do ocenianych) wskazaniach. Przedstawiono również wątpliwości dotyczące statusu rejestracyjnego produktu Bedrolite, które wpływają na ocenę formalnej możliwości refundowania produktów zawierających kannabinoidy, w ramach procedury importu docelowego. Jako uzasadnienie negatywnych rekomendacji Prezesa wskazano m.in. słabej jakości dowody naukowe, które nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Stosowanie produktu Bedrolite było również oceniane przez Agencję w 2017/2018 r. Uzyskał on wówczas negatywną opinię Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa 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.

W Rekomendacji Prezesa AOTMiT, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości wskazano m.in., iż dostępne dowody naukowe nie pozwalają w pełni na ocenę efektywności wnioskowanych technologii.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące wcześniejszych rekomendacji Agencji dotyczących produktu Bedrolite.

**Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktu Bedrolite**

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2019 z dnia 23 września 2019 roku</b></p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC &lt; 1%, opakowanie á 5 g,</li> </ul> <p>we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Dostępne obecnie dowody naukowe są słabej jakości, ale wskazują na zasadność zastosowania kannabidiolu w leczeniu padaczki lekoopornej. Opublikowane badania potwierdzają jego umiarkowaną skuteczność, przy akceptowalnym 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 porównanie badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego preparatu Bedrolite (1%&gt;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 żywności (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.</p> <p>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.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 80/2019 z dnia 7 listopada 2019 r</b></p>	<p><u>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację produktu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC &lt; 1%, opakowanie á 5 g,</li> </ul> <p>we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.</p> <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 wnioskowanej technologii.</p> <p>Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ocenianego produktu we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z odnalezioną charakterystyką wnioskowanego produktu Bedrolite ma on ściśle określoną zawartość kannabinoidów (1%&gt;THC- delta-9-tetrahydroksykannabinol, 9% CBD – kannabidiol), którym to przypisuje się lecznicze działania marihuany, i można podawać go w formie naparu bądź też za pomocą waporyzatora.</p> <p>W ramach szerokiego wyszukiwania dowodów naukowych, dotyczącego stosowania jakichkolwiek kannabinoidów (w tym CBD, THC) w leczeniu padaczki lekoopornej odnaleziono przegląd systematyczny Chen 2019. Jednakże badania włączone do przeglądu Chen 2019 dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa konkretnego, oczyszczonego, wysoce skoncentrowanego preparatu CBD (Epidiolex) w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z padaczką lekooporną. Zatem wyniki badań włączonych do przeglądu Chen 2019 nie przekładają się na wnioskowanie nt. ocenianego produktu Bedrolite, złożonego z THC i CBD. Tym samym należy wskazać, że ze względu na brak dowodów naukowych, rzeczywista skuteczność oraz bezpieczeństwo ocenianego produktu nie są znane. (...)</p> <p>Powyższe wnioskowanie w zakresie skuteczności produktów zawierających kannabinoidy jest zgodne z odnalezioną holenderską rekomendacją refundacyjną Zorginstituut Nederland 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 autorzy rekomendacji zwrócili między innymi uwagę na potrzebę: ustalenia optymalnego stosunku THC/CBD, w zależności od wskazania; przeprowadzenia badań wyższej jakości odnoszące się do efektywności terapii krótko i długookresowej oraz oceny działań niepożądanych w długim horyzoncie.</p> <p>W opinii eksperta klinicznego brak jest jakichkolwiek danych na temat skuteczności Bedrolite w zespole Jacobsena i istnieje ryzyko nieadekwatnego stosowania tego produktu. Dodatkowo, jako argument za brakiem finansowania Bedrolite ze środków publicznych, ekspert kliniczny wskazał, że oceniany produkt nie jest produktem leczniczym.</p> <p>Warto zaznaczyć, iż zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia produkty zawierające kannabinoidy, w tym oceniany Bedrolite, były dotychczas sprowadzane dla pacjentów w ramach importu docelowego.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Ponadto warto także podkreślić, że zgodnie z decyzją EMA, od dnia 19.09.2019 r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w całej Unii Europejskiej uzyskał produkt leczniczy Epidyolex, zawierający czysty kannabidiol w postaci skoncentrowanego roztworu doustnego. Produkt leczniczy uzyskał status leku sierocego i jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające napadów związanych z zespołem Lennoxa Gastauta (LGS) lub zespołem Dravet (DS), w połączeniu z klobazamem, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Epidyolex (lub Epidiolex, nazwa stosowana przez Food and Drug Administration, FDA w USA) odnosił się ww. przegląd systematyczny Chen 2019.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku</b></p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC &lt; 1%, opakowanie á 5 g,</li> </ul> <p>we wskazaniu: padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Jednakże, biorąc pod uwagę fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy sytuacji, gdy wykorzystano standardowe metody terapii oraz niewiekie obciążenia budżetowe, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za <b>zasadne</b>.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 70/2019 z dnia 7 listopada 2019 r</b></p>	<p><u>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację produktu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC &lt; 1%, opakowanie á 5 g,</li> </ul> <p>we wskazaniu: padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Podano uzasadnienie z rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 80/2019 z dnia 7 listopada 2019 r. dotyczącej wydawania zgód na refundację produktu: Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC &lt; 1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku</b></p> <p><b>oraz</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku</b></p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC &lt; 1%, opakowanie á 5 g,</li> </ul> <p>we wskazaniach: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogennej;</p> <p>oraz</p> <p>we wskazaniach: wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem, topiramatem, klobazamem.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>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%&gt;THC, 9% - CBD) we wnioskowanym wskazaniu. Zdaniem eksperta klinicznego dostępne dane nie są wystarczające, aby rekomendować zastosowanie produktów zawierających kannabinoidy.</p> <p>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.</p> <p>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 <b>zasadne</b>.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 69/2019 z dnia 7 listopada 2019 r</b></p> <p><b>oraz</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2019 z dnia 7 listopada 2019 r</b></p>	<p><u>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację produktu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC &lt; 1%, opakowanie à 5 g,</li> </ul> <p>we wskazaniu padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogennej.</p> <p><u>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację produktu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC &lt; 1%, opakowanie à 5 g,</li> </ul> <p>we wskazaniach: wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem, topiramatem, klobazamem.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Podano uzasadnienie z rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 80/2019 z dnia 7 listopada 2019 r. dotyczącej wydawania zgód na refundację produktu: Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC &lt; 1%, opakowanie à 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.</p> <p>Dodatkowo w Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 69/2019 z dnia 7 listopada 2019 r. podano informacje, iż: w ramach przeglądu Chen 2019 uwzględniono 1 badanie RCT o akronimie GWPCARE1, które dotyczyło populacji pacjentów z zespołem Draveta, zatem w niniejszej analizie przedstawiono wyniki ww. badania. Należy mieć jednak na uwadze, że dotyczy ono oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania czystego kannabidiolu (CBD) w porównaniu z placebo, a nie ocenianego produktu złożonego z THC i CBD. Zgodnie z wynikami badania GWPCARE1, w populacji pacjentów z DS. odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść CBD vs placebo w punktach końcowych dotyczących: zmniejszenia miesięcznej częstości pierwotnych napadów drgawkowych, procentowej zmiany napadów padaczkowych ogółem oraz lepszego wyniku w globalnej skali wrażenia zmiany wg opiekuna. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy CBD vs placebo raportowano dla punkty końcowego odnoszącego się do co najmniej 50% zmniejszenia częstości padaczkowych napadów drgawkowych. Zgodnie z wynikami badania GWPCARE1 w zakresie profilu bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 93% pacjentów leczonych CBD w porównaniu z 75% pacjentów leczonych placebo. 84% zdarzeń niepożądanych w grupie CBD miało łagodne lub umiarkowane nasilenie, z których najczęstsze to senność, zmęczenie i letarg; zdarzenia żołądkowo-jelitowe; gorączka; zakażenia górnych dróg oddechowych; zmniejszony apetyt i konwulsje.</p> <p>Dodatkowo w Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 68/2019 z dnia 7 listopada 2019 r. podano informacje, iż: w przeglądzie Chen 2019, w ramach poszerzonej analizy, przedstawiono wyniki badania Gofshteyn 2017, które stanowi opis przypadków 7 dzieci w wieku szkolnym z gorączką wywołaną oporną na leczenie encefalopatią padaczkową, a zatem we wskazaniu szerszym niż wnioskowane. Zgodnie z wynkami badania Gofshteyn 2017 raportowano zmniejszenie obciążenia napadowego (np. zmniejszenie częstości i/lub czasu trwania) u 6/7 dzieci; istotną statystycznie większą zdolność do odstawienia leków przeciwpadaczkowych; w przypadku fazy ostrej 1 z 2 leczonych pacjentów miało całkowite zaprzestanie napadów; w przypadku 5 pacjentów przewlekłych odnotowano redukcję całkowitych napadów.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2018 z dnia 29 stycznia 2018 roku</b></p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne</b> wydawanie zgody na refundację produktów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedica, cannabis flos Bedica, susz, 14% THC, 1%&gt;CBD, opakowanie à 5g;</li> <li>• Bediol, cannabis flos Bediol, susz, 6,3% THC, 8% CBD, opakowanie à 5g;</li> <li>• Bedrolite, cannabis flos Bedrolite, susz, 1%&gt;THC, 9% CBD, opakowanie à 5g;</li> <li>• Bedrocan, cannabis flos Bedrocan, susz, 22% THC, 1%&gt;CBD, opakowanie à 5g;</li> <li>• Bedrobinol, cannabis flos Bedrobinol, susz, 13,5% THC, 1%&gt;CBD, opakowanie à 5g</li> </ul> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</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 padaczcze opornej 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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	dotyczących stosowania kannabinoidów. Należy podkreślić, że wytyczne dotyczą stosowania CBD lub ekstraktu o proporcji CBD do THC - 20:1.
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 15/2018 z dnia 26 lutego 2018 r.</b></p>	<p><u>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedica, cannabis flos Bedica, susz, 14% THC, 1%&gt;CBD, opakowanie à 5g;</li> <li>• Bediol, cannabis flos Bediol, susz, 6,3% THC, 8% CBD, opakowanie à 5g;</li> <li>• Bedrolite, cannabis flos Bedrolite, susz, 1%&gt;THC, 9% CBD, opakowanie à 5g;</li> <li>• Bedrocan, cannabis flos Bedrocan, susz, 22% THC, 1%&gt;CBD, opakowanie à 5g;</li> <li>• Bedrobinol, cannabis flos Bedrobinol, susz, 13,5% THC, 1%&gt;CBD, opakowanie à 5g</li> </ul> <p>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.</p> <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 nieznanne.</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 kannabinoide 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>

### 3.3. Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 roku.

Rozpatrywane zlecenie dotyczy pacjenta z zespołem Sturge'a-Webera, który był wielokrotnie hospitalizowany i leczony operacyjnie z powodu jaskry, której efektem są bardzo silne dolegliwości bólowe, doprowadzające do samookaleceń. W przebiegu choroby oczu stosowano produkty: Trusopt, Betoptic, Offensin, Dexamethason, Travaton, Biodacyna, Dropzol, Duramid (doraźnie).

Napady padaczkowe uogólnione z czterokończynową spastyką powodowały złamania kości udowej. Stosowane leczenie: Depakine, Sabril, Luminal, Tpamax, Clonazepam, Trileptal, Frisium, Vetira, Neurotop, Lamilept, Gabapetin, Ralsed (doraźnie). Mimo prób włączenia innych leków oraz zwiększania dawek, częstotliwość napadów była duża.

Należy podkreślić, iż pacjent stosował produkt Bedrolite w przeszłości z dobrym skutkiem – 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.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi obecnie brak jest zgodności co do tego, w jakim momencie rozpoczynać leczenie przeciwdrgawkowe i 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 nie wskazują również żadnych terapii stosowanych w celu uśmierzania bólu związanego z jaskrą.

Biorąc pod uwagę powyższe należy stwierdzić, iż w chwili obecnej brak jest aktywnych terapii mogących stanowić komparator dla produktu Bedrolite w analizowanym wskazaniu, w związku z czym jako jedyną dostępną technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

## **4. Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac nad analizą nie uzyskano opinii eksperckich.



## 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

### 5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.06.2020 r. Wyszukiwanie przeprowadzono dla wskazania: zespół Sturge'a-Webera.

Odnaleziono 1 dokument stanowiący stanowisko klinicystów – Clinical Care Network 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. Zaproponowano również prowadzenie badań klinicznych z zastosowaniem kannabinoidów.

Odnaleziono również wytyczne 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 zajmującymi 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 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.

W celu odnalezienia wytycznych dotyczących leczenia bólu związanego z jaskrą przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie obejmujące jedynie leczenie jaskry, w wyniku, którego nie odnaleziono żadnych wytycznych odnoszących się do leczenia bólu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>CCN 2018</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b>Konsensus wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów w zakresie opieki klinicznej i potrzeb badawczych w zespole Sturge'a-Weber'a</b></p> <p><u>Problemy neurologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W wytycznych zarekomendowano, aby wszyscy pacjenci z SWS i padaczką byli objęci indywidualnym planem ratunkowym.</li> <li>• U pacjentów ze stanem padaczkowym lub napadami gromadnymi zaleca się stosowanie benzodiazepiny podczas chorób gorączkowych. Można również rozważyć strategię stosowaną w zapobieganiu stanu padaczkowego w zespole Draveta. Nie ma jasnych wytycznych dotyczących terapii z wyboru w przewlekłej terapii napadów padaczkowych w zespole Sturge'a-Webera.</li> <li>• Niezaspokojone potrzeby – ze względu na wysoką częstość występowania objawów padaczkowych u pacjentów z zespołem Sturge'a-Webera istnieje potrzeba prowadzenia badań klinicznych nad możliwymi do stosowania terapiami. Obecnie brak jest zgodności co do tego, w jakim momencie rozpoczynać leczenie przeciwdrgawkowe i jakie leki powinny być stosowane. Rekomenduje się badanie możliwości stosowania terapii alternatywnych, w tym <b>kannabinoidów</b>, ponieważ wcześniejsze badania wykazały potencjalną rolę <b>kannabinoidów</b> w terapii SWS.</li> </ul> <p><u>Problemy okulistyczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecnie pierwszą linię leczenia jaskry u pacjentów z SWS stanowią podawane miejscowo leki:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ upośledzające wytwarzanie cieczy wodnistej (beta-blokery i inhibitory anhidrazy węglanowej)</li> <li>○ zwiększające odpływ cieczy wodnistej (analogi prostaglandyn) lub</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ jednocześnie zmniejszające wytwarzanie cieczy wodnistej i zwiększające jej odpływ (afagoniści).</li> <li>• Ponieważ SWS jest związany z nieprawidłowościami anatomicznymi komory przedniej gałki ocznej, terapie stosowane w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego są często nieefektywne. Stąd preferowanymi opcjami terapeutycznymi są zabiegi chirurgiczne, takie jak goniotomia i trabekulotomia. Niemniej u pacjentów z SWS zabiegi te charakteryzują się niższą skutecznością.</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: autorzy nie zgłosili potencjalnych źródeł konfliktu</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) and National Institutes of Health grants (NS041922 for Juhász, C.) and the Brain Vascular Malformation Consortium: Predictor's of Clinical Course (U54NS065705 Pilot project for Loeb, JA).</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: brak</i></p>
<p><b>NICE 2012</b> Ostatnia aktualizacja Luty 2020 <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia padaczki.</p> <p>Postępowanie w przypadku padaczki lekoopornej i z napadami złożonymi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci, młodzież i dorośli z chorobami takimi jak zespół Sturge'a-Webera, zespół pomijania, zapaleniem mózgu Rasmussena, hamartoma podwzgórza powinni być kierowani do ośrodków trzeciego stopnia zajmującymi się leczeniem padaczek.</li> </ul> <p>Leczenie wspomagające u dzieci, młodzieży i dorosłych z opornymi na leczenie napadami ogniskowymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaproponuj karbamazepinę, klobazam, gabapentynę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę lub topiramát jako leczenie wspomagające u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym z napadami ogniskowymi, jeśli leczenie pierwszego rzutu jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane.</li> <li>• Nie proponuj leczenie walproinianem sodu kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym z napadami ogniskowym, chyba że inne opcje są nieefektywne lub nie tolerowane, a pacjentki objęte są programem prewencji ciąży. MHRA (The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) ostrzega, iż walproinianów nie wolno stosować w ciąży.</li> <li>• Zaproponuj karbamazepinę, klobazam, gabapentynę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, walproinian sodu lub topiramát jako leczenie wspomagające u chłopców, mężczyzn i kobiet, które nie planują dzieci lub nie są w wieku rozrodczym z napadami ogniskowymi, jeśli leczenie pierwszego rzutu jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane.</li> <li>• Jeśli leczenie wspomagające jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane, należy zgłosić pacjenta do lub omówić to ze specjalistą trzeciego stopnia (ang. tertiary epilepsy specialist) zajmującym się leczeniem padaczki. Inne leki przeciwpadaczkowe, które może rozważyć ww. specjalista, to octan esl karbazepiny, lakozamid, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna i zonisamid. Ostrożnie rozważ stosunek ryzyka do korzyści podczas stosowania wigabatryny ze względu na ryzyko nieodwracalnego wpływu na pole widzenia.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</i></p> <p><i>Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano informacji</i></p>

SWS – Zespół Sturge'a-Webera

## 5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Bedrolite, CBD 9% + THC <1%, granulát á 5 g we wskazaniu: padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera 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/>
- 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 24.06.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Bedrolite, Cannabis, Marijuana, Cannabinol, Cannabidiol, Cannabinoid. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanego 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 odpornej na leczenie padaczki oraz dwie rekomendacje pozytywne: NICE 2019 – dot. stosowania preparatu Epidiolex (kannabidiol) z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta, pacjentów w wieku 2 lata lub starszych oraz rekomendację HAS 2020 – dot. 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.

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)”.

Zlecenie dot. oceny zasadności refundacji produktu leczniczego Epidiolex we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet wpłynęło do AOTMiT w 2020 roku, zostało jednak wycofane.

**Tabela 5. Rekomendacje refundacyjne dla produktów zawierających kannabinoidy**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2020	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dot. produktu leczniczego Epidiolex w skojarzeniu z klobazamem, we wskazaniu: leczenie napadów padaczkowych lekoopornych związanych z zespołem Lennox-Gastauta lub zespołem Draveta, pacjentów w wieku 2 lata lub starszych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wykazano przewagę kannabidiolu w porównaniu z placebo w leczeniu uzupełniającym, głównie w skojarzeniu z klobazamem, w czterech randomizowanych badaniach podwójnie zaślepionych, w tym dwóch przeprowadzonych u dzieci z zespołem Draveta i dwóch przeprowadzonych u dzieci i dorosłych z zespołem Lennox-Gastaut. Terapia ta stanowi pokrycie zapotrzebowania na alternatywę terapię w tych rzadkich chorobach.</p> <p>Pomimo braku rzetelnych danych dot. 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 (SLG) lub zespołem Draveta (SD), u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.</p>
NICE 2020	<p><b>Rekomendacja pozytywna:</b> NICE (National Institute for Health and Care Excellence) rekomenduje stosowanie Epidiolex (kannabidiol) z klobazamem w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta, pacjentów w wieku 2 lata lub starszych ty ko wtedy, gdy częstotliwość napadów padaczkowych sprawdzana jest co 6 miesięcy, terapia kannabidiolem jest przerywana, jeśli częstotliwość napadów nie spadła o co najmniej 30%, w porównaniu z częstotliwością napadów 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Badania kliniczne wskazują, że kannabidiol zmniejsza liczbę napadów padaczkowych: drgawkowych i niedrgawkowych w porównaniu ze standardowym leczeniem.</p> <p>Wyniki analizy kosztów-korzyści są niepewne z powodu niektórych założeń modelu firmy. Analiza kosztów-korzyści nie obejmuje korzyści dot. zmniejszenia liczby napadów niedrgawkowych oraz poprawy jakości życia rodzeństwa osób z zespołem Lennox-Gastauta.</p> <p>Biorąc pod uwagę zarówno niepewność, jak i korzyści, finansowanie terapii kannabidiolem jest uważane za odpowiednie wykorzystanie zasobów NHS i jest zalecana jako opcja w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta w NHS.</p>
CVZ 2017 Holandia	<p><b>Rekomendacja negatywna:</b> dotyczy następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekły ból (w tym: ból neuropatyczny, ból występujący w stanach paliatywnych i onkologicznych)</li> <li>• Spastyczność o łagodnym przebiegu (pacjenci ze stwardnieniem rozsianym)</li> <li>• Zaburzenia snu (w tym pacjenci cierpiący na fibromialgię oraz stwardnienie rozsiane)</li> <li>• Nudności i zawroty głowy (związane z chemioterapią)</li> <li>• Padaczka lekooporna</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <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</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>(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"> <li>• nie odnaleziono badań klinicznych, w których stosowano produkty z OMC;</li> <li>• w wielu badaniach nie jest jasne, czy pacjenci poddani byli właściwym metodom leczenia;</li> <li>• w badaniach uwzględniono zarówno produkty pochodzenia roślinnego, jak i produkty syntetyczne;</li> <li>• dokładna kompozycja, a w szczególności stosunek zawartości THC do CBD różni się między badaniami, i także nie zawsze jest znana;</li> <li>• dokonywane porównania nie zawsze są użyteczne klinicznie.</li> </ul> <p>Ograniczenia metodologiczne ocenianych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• często badania nie są kontrolowane przy pomocy placebo, często nie wykazywano wyższości nad aktywnym komparatorem;</li> <li>• badania przeprowadzane są na nielicznej próbie, z niskim odsetkiem osób poddawanych kontroli uzupełniającej, i są w nich stosowane subiektywne parametry oceny terapii;</li> <li>• w prawie wszystkich badaniach nie wyznaczono istotnej klinicznie minimalnej różnicy dla obserwowanych efektów zdrowotnych;</li> <li>• długotrwałe skutki stosowania preparatów zawierających kannabinoidy, zarówno pozytywne, jak i negatywne, nie są dobrze zbadane, aczkolwiek preparaty te często są używane w przewlekłej terapii.</li> </ul> <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><b>PHARMAC 2015 Nowa Zelandia</b></p>	<p><b>Rekomendacja negatywna:</b> Komisja PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) rekomenduje odmówienie finansowania połączenia kannabidiolu z tetrahydrokannabinolem (preparat Sativex) w terapii opornej na leczenie padaczki.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <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 przeglądu wskazali, 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 style="text-align: right;">_____</p> <p>*Vickrey and Gloss. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 5;3:CD009270</p>

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Opis metodyki

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 10.06.2020 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 10.1. 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. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji badań dokonało dwóch analityków, w przypadku wątpliwości dotyczących możliwości włączenia badania niepewność rozstrzygał trzeci analityk.

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

**Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej**

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci cierpiący na: <ul style="list-style-type: none"> <li>• padaczkę lekooporną w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera</li> <li>• jaskrę lub jaskrę w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera</li> </ul>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
<b>Interwencja</b>	Produkt Bedrolite lub w przypadku gdy nie odnaleziono dowodów dotyczących skuteczności produktu Bedrolite inne produkty zawierające kannabinoidy	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
<b>Komparatory</b>	Dowolny – w przypadku braku dowodów porównujących interwencję z aktywnym leczeniem dopuszczano możliwość porównania z placebo lub BSC	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez</li> <li>• Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań klinicznych kontrolowanych, nierandomizowanych.	Publikacje poglądowe, badania obserwacyjne i przeglądy niesystematyczne oraz analizy post-hoc.
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

### 6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano by skuteczność i bezpieczeństwo produktu Bedrolite w analizowanych wskazaniach. W związku z powyższym do analizy włączono 1 badanie pierwotne Kaplan 2017, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabidiolu (Epidiolex) u pięciu pacjentów z oporną na leczenie padaczką w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

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.

Uwzględniając dodatkowe informacje dołączone do zlecenia dotyczące występowania u pacjenta bardzo silnych dolegliwości bólowych związanych z jaskrą, które przyczyniają się do samookaleceń, jako dodatkowe badanie w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii kannabinoidami uwzględniono publikację Stockings 2018 przedstawione w raporcie Agencji OT.4311.19.2019. Stockings 2018 stanowi przegląd systematyczny z metaanalizą dot. oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów i konopi indyjskich

we wskazaniu: ból przewlekły nienowotworowy (ang. chronic non-cancer pain (CNCP)). Żadne z włączonych do przeglądu badań nie dotyczyło leczenia bólu związanego z jaskrą w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

Wyniki na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów w padaczce lekoopornej, zostały szczegółowo opisane w raportach nr OT.4311.10.2019 i OT.4311.14.2017. Należy jednak pamiętać, że badania uwzględnione w opracowaniu 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 wskaźniki.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej.

**Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Kaplan 2017 (badanie NCT02332655)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Faneca 66 Foundation and Celebrate Hope Foundation, GW Pharmaceutical</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> b.d.</p>	<p>Otwarte, nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne II fazy</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa kannabidiolu (CBD, Epidiolex) jako terapii dodanej do leczenia u dzieci i młodzieży z padaczką lekooporną w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera</p> <p><u>Interwencja:</u> Kannabidiol (CBD, Epidiolex, 100 mg/ml) podany doustnie, 2 razy dziennie przez 48 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>miareczkowanie dawki od 5 do 25 mg/kg/dzień (każdy uczestnik rozpoczął terapię od dawki 2 mg/kg/dzień 2 x dzień. Dawkę zwiększono do 5 mg/kg/dzień w 1 tyg. oraz o 5 mg/kg/dzień każdego kolejnego tyg. zgodnie z tolerancją – do maksymalnej dawki 25 mg/kg/dobę).</li> </ul> <p>Dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych pozostały niezmienione w ciągu pierwszych 12 tyg. leczenia CBD (lub do 8 tyg. po ustabilizowaniu dawki końcowej), chyba że zaobserwowano objawy toksyczności i (lub) znaczące zmiany wyników krwi.</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wizyty kontrolne co tydzień od 1 do 6 tyg.; raz w tyg.: 10, 14, 20, 26, 38 i 48</li> </ul>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci ze zmianami dotyczącymi ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera, potwierdzonymi w badaniu neuroobrazowym (mężczyźni i kobiety, w wieku od 1 mies. do 45 lat);</li> <li>udokumentowana padaczka lekooporna* (brak kontroli napadów, pomimo odpowiedniego leczenia dwoma lub większą liczbą leków przeciwpadaczkowych)</li> <li>zastosowanie od 1 do 5 podstawowych leków przeciwpadaczkowych w stałych dawkach minimum cztery tygodnie przed włączeniem do badania;</li> <li>ustawienia stymulatora nerwu błędnego (ang. Vagus nerve stimulator, VNS) na stałym poziomie na minimum 3 miesiące przed włączeniem do badania;</li> <li>w przypadku stosowania diety ketogenicznej lub Atkinsa, jej rozpoczęcie miało miejsce minimum na 3 miesiące przed włączeniem do badania i zachowania żywieniowe nie ulegały zmianie</li> </ul> <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z napadami padaczkowymi wtórnymi powiązаныmi z zaburzeniami metabolicznymi, toksycznymi, zakażeniami, chorobami psychicznymi, nadużywaniem narkotyków lub napadami związanymi z ostrą chorobą;</li> <li>obecność tylko częściowych napadów niemotorycznych (bez ruchów kończyn lub twarzy, odchylenia gałek ocznych lub skrętu głowy);</li> <li>pacjenci wymagający leczenia ratunkowego przez ponad 6 dni w fazie początkowej badania (tydzień 0);</li> <li>ciężka i/lub niekontrolowana choroba: <ul style="list-style-type: none"> <li>wątroby (marskość wątroby, dekompensacja funkcji wątroby przewlekłe zapalenie wątroby HBV, HCV);</li> <li>niekontrolowana cukrzyca (zgodnie z definicją glukoza w surowicy krwi na czczo &gt;150 mg/dL);</li> <li>aktywne (ostre lub przewlekłe) lub niekontrolowane ciężkie infekcje;</li> <li>aktywną skazą krwotoczną;</li> </ul> </li> <li>przebyta operacja lub uraz w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>zmiana dawki leków przeciwpadaczkowych w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>leczenie kannabidiolem w ciągu ostatnich 4 tygodni przed włączeniem do badania;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana częstości napadów padaczkowych (skali Likerta)</li> </ul> <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa jakości życia (skala Likerta)</li> <li>ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li> </ul> Liczba pacjentów: 5	

\*padaczka lekooporna została zdefiniowana jako przynajmniej jeden zareportowany możliwy do zakwalifikowania (brak napadów padaczkowych gromadnych lub niemożliwych do policzenia), zdefiniowany napad z objawami motorycznymi co najmniej trzy miesiące przed pierwszą wizytą kwalifikacyjną i wizytą rozpoczynającą badanie (tydzień 0);

### 6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite. susz, CBD 9% + THC < 1%) stosowanego w analizowanych wskazaniach. Wyszukane dane prezentują wyniki dla innych produktów zawierających kannabidiol;
- mała liczba pacjentów w badaniu Kaplan 2017: do padania włączono jedynie 5 pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu zespołu SWS;

Jakość opracowania wtórnego Whiting 2016 opisanego w rozdziale 6.4.1 analitycy Agencji ocenili z wykorzystaniem aktualnej wersji skali AMSTAR 2. Jakość przeglądu oceniono jako średnią. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 8. Ocena jakości przeglądu systematycznego Whiting 2016 w skali AMSTAR 2**

Pytanie	
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK
Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	TAK
Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	TAK
Czy selekcja badań została powtórzona?	TAK
Czy ekstrakcja badań została powtórzona?	TAK
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	NIE
Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	TAK
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	NIE
Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	TAK
Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	TAK
Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania /omawiania wyników przeglądu?	TAK
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusje na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	TAK
Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji?	TAK
Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	TAK
Krytyczne domeny: - uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pytanie 7) - adekwatność metod metaanalitycznych (pytanie 11) - uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13)	Ogólna ocena: Średnia

Jako ograniczenia metaanalizy przeprowadzonej w ramach przeglądu Whiting 2016, należy wskazać, że zestawione badania charakteryzowały się różnym okresem obserwacji oraz dużą heterogenicznością analizowanych w nich dawek, jak również większość badań włączonych do metaanalizy miało niską jakość w skali GRADE.

## 6.4. Wyniki

### 6.4.1. Analiza skuteczności

#### **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). 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). Trzech pacjentów jest leczonych CBD w ramach przedłużonej fazy badania (ponad rok). U pacjenta 2. uzyskano zmniejszenie liczby napadów padaczkowych o 100% po 82 tyg. terapii, u pacjenta 4. o 64% po 60 tyg. terapii, oraz u pacjenta 3. o 83% po 57 tyg. terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do badania.

**Tabela 9. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Kaplan 2017**

Lp.	Płeć	Wiek w chwili włączenia do badania (lata)	Zajęcie OUN	Zajęcie skóry	Zajęcie oczu	Jednocześnie stosowane leki przeciwpadaczkowe (w momencie włączenia do badania)	Poprzednio stosowane leki przeciwpadaczkowe (brak skuteczności terapii)
1	K	6	niewielki obszar lewego przedniego płata ciemieniowego (po wcześniejszej resekcji chirurgicznej)	Brak	brak	Lewetyracetam	topiramát, kwas walproinowy, karbamazepina, fenobarbital, lorazepam, clonazepam, lamotrygina
2	K	7	obustronne: płat czołowy, ciemieniowy, potyliczny oraz zajęcie płata skroniowego	obustronne	lewego	lewetyracetam <sup>A</sup> , kwas walproinowy <sup>B</sup> , felbamat <sup>B</sup> , klobazam <sup>B</sup>	fenobarbital lamotrygina, okskarbazepina, rufinamid
3	K	19	obustronne: lewa półkula, prawa część potylicy oraz zajęcie prawej strony mózdzku	obustronne	obustronne	kwas walproinowy, rufinamid, perampanel, clorazepate	fenobarbital, fenytoina, lakoamid, topiramát, okskarbazepina, klobazam, lewetyracetam
4	M	7	obustronne: lewa półkula, obustronne zajęcie pnia mózgu i mózdzku	obustronne	obustronne	kwas walproinowy, topiramát	lakoamid, lewetyracetam, okskarbazepina
5	K	2	obszar prawego płata potylicznego, ciemieniowego oraz zajęcie tylnego płata skroniowego	Prawostronne	prawego	okskarbazepina, lakoamid	lewetyracetam, fenobarbital

M – mężczyzna, K - kobieta

<sup>A</sup> Zwiększono dawkę o 20%. Pacjent wcześniej przyjmował znacznie większe dawki lewetyracetamu (10 ml dwa razy dziennie) bez uzyskania kontroli napadów. W związku z tym, uzyskanie pełnej kontroli napadów w ciągu ostatniego roku prawdopodobnie nie można przypisać zwiększeniu dawki do 7 ml dwa razy dziennie.

<sup>B</sup> W trakcie badania przerwano stosowanie tego leku.

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 napadów padaczkowych uległa redukcji u czterech pacjentów (n=4/5) po 14 tygodniach terapii, odpowiednio o 10%, 83%, 33% i 90% u pacjenta 1., 2., 3., 4. oraz w czasie ostatniego pomiaru (po 38-82 tygodniach leczenia) o 12%, 100%, 83%, 64% odpowiednio u pacjenta 1., 2., 3. (po ponownym włączeniu do badania) i 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%).



Poniżej przedstawiono szczegółowe dane w zakresie zmiany częstości napadów padaczkowych u analizowanych pacjentów.

**Tabela 10. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego – badanie Kaplan 2017**

Lp.	Rodzaj napadów	Średnia liczba napadów (wartość pocz.)	Średnia liczba napadów (14. tydz.)	% zmiana średniej liczby napadów <sup>A</sup>	Czas ostatniej wizyty kontrolnej (ostatni pomiar) (tyg.)	Średnia liczba napadów (podczas ostatniej wizyty kontrolnej)	% zmiana średniej liczby napadów <sup>B</sup>	Aktualny status pacjenta
1	Wszystkie	33,5	30,0	↓ o 10%	38	29,5	↓ o 12%	wył. z badania (brak skuteczności)
	Miokloniczne	33,5	30,0	↓ o 10%		29,0	↓ o 13%	
	Częściowe	0	0	-		0,5	↑	
2	Wszystkie	3,0	0,5	↓ o 83%	82	0	↓ o 100%	w trakcie dalszej terapii CBD
	Atoniczne	2,5	0	↓ o 100%		0	↓ o 100%	
	Częściowe	0,5	0	↓ o 100%		0	↓ o 100%	
	częściowe złożone	0	0,5	↑		0	-	
3 <sup>C</sup> przed wył.	Wszystkie	1,5	0	↓	5	4,0	↑ o 133%	wyłączony z badania tymczasowo
	Częściowe	0	0	-		1,0	↑	
	częściowe złożone	1,5	0	↓		3,0	↑ o 100%	
3 <sup>C</sup> po wł.	Wszystkie	3,0	2,0	↓ o 33%	57	1,0	↓ o 83%	w trakcie dalszej terapii CBD
	wtórnie uogólnione	0,5	0	↓ o 100%		0	↓ o 100%	
	Częściowe	0	2,0	↑		0,5	↑	
	częściowe złożone	2,5	0	↓ o 100%		0,5	↓ o 100%	
4	Wszystkie	5,0	0,5	↓ o 90%	60	2,0	↓ o 64%	w trakcie dalszej terapii CBD
	Częściowe	1,0	0	↓ o 100%		0	↓ o 100%	
	częściowe złożone	4,0	0,5	↓ o 88%		2,0	↓ o 50%	
5	częściowe złożone	1,0	nie oszacowano	nie oszacowano	6	2,0	↑ o 100%	wył. z badania (brak skuteczności)

<sup>A</sup> procentowa zmiana średniej liczby napadów w 14. tygodniu badania w porównaniu z wartością początkową;

<sup>B</sup> procentowa zmiana średniej liczby napadów w ostatnim tygodniu kontroli w porównaniu z wartością początkową;

<sup>C</sup> pacjent wycofany z badania z powodu tymczasowego wzrostu liczby napadów padaczkowych w czasie zwiększania dawki CBD (został w późniejszym czasie ponownie włączony, zastosowano u niego dawkę 5 mg/kg/dzień, która była dobrze tolerowana – uzyskano spadek liczby napadów);

Wszystkie wartości dotyczą liczby napadów odnotowanych w ciągu 56 dni przed wymienionym czasem kontroli.

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**

#### **Metodyka**

Przegląd systematyczny z metaanalizą dot. oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów w leczeniu lub łagodzeniu objawów m.in. jaskry. Przeszukano 28 baz danych do kwietnia 2015 roku.

## **Wyniki dotyczące skuteczności**

Do przeglądu włączono tylko jedno badanie RCT (N= 6), 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. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą poddanych terapii kannabidiolem w porównaniu do placebo.

## **Dodatkowe dane dot. skuteczności kannabinoidów w leczeniu bólu – Stockings 2018**

### **Metodyka**

Przeegląd systematyczny z metaanalizą dot. oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów i konopi indyjskich we wskazaniu: ból przewlekły nienowotworowy (ang. chronic non-cancer pain (CNCP)). Przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, Embase, PsycINFO, CENTRAL i clinicaltrials.gov (do lipca 2017 r.)

### **Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Z włączonych do metaanalizy badań, siedem dotyczyło stosowania kannabinoidów w porównaniu do placebo w redukcji bólu neuropatycznego. Wykazano, iż pacjenci stosujący kannabinoidy mieli 1,31 razy większą szansę redukcji bólu o ok. 30% (OR= 1,31, 95% CI 1,02 do 1,69) w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Szansa redukcji bólu o 50% była większa w grupie leczonej kannabinoidami jednak wynik nie był istotny statystycznie (OR= 1,43, 95% CI 0,97 do 2,11). 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).

### **Bezpieczeństwo**

Pacjenci z CNCP otrzymujący kannabinoidy mieli 2,33 razy większą szansę na wystąpienie zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy stosującej placebo. Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku niewielu badań. Pacjenci otrzymujący kannabinoidy mieli 1,82 (95% CI 0,93 do 3,59) razy większą szansę na wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do komparatorów, ale 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).

### **Wnioski autorów**

Wnioski z badań autorzy przedstawili łącznie dla wszystkich badań dotyczących leczenia bólu przewlekłego nienowotworowego (CNCP). Wydaje się mało prawdopodobne, aby kannabinoidy były wysoce skutecznymi lekami w leczeniu CNCP. Ponadto brak jest danych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów.

źródło: OT.4311.19.2019 Pedanios (produkt zawierający kannabinoidy)

## 6.4.2. Analiza bezpieczeństwa

### Badanie Kaplan 2017

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.

Szczegółowe informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych odnotowanych u pacjentów podczas terapii CBD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka zdarzeń niepożądanych odnotowanych u pacjentów – badanie Kaplan 2017

Zdarzenie niepożądane	Nr pacjenta	Łączna liczba pacjentów
Tymczasowe zwiększenie liczby napadów padaczkowych	1, 2, 3 <sup>A</sup>	3
Problemy z zachowaniem	4, 5	2
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	2	1
Zez rozbieżny (egzotropia) oka prawego i zaczerwienienie / tymczasowa egzotropia bez zaczerwienienia	5	1
Zmęczenie	1	1

<sup>A</sup> przed tymczasowym wyłączeniem pacjenta z badania

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

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.

## 6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

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

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Niedoświadczeni użytkownicy mogą być zaniepokojeni psychologicznymi skutkami związanymi ze stosowaniem 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 stosowanie palonej marihuany przez długi okres może narazić użytkowników na takie samo ryzyko jak w przypadku palenia. Palenie marihuany może upośledzać czynność płuc (zmiany histopatologiczne w błonach śluzowych) i zmniejszać odporność na infekcje.

U palaczy konopi mogą rozwinąć się: zapalenie gardła, nieżyt nosa i POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc). Aby ograniczyć negatywne skutki palenia konopi zalecane stosowanie waporyzatora.

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 powyższe działanie rozwija się w ciągu kilku dni do tygodni. Dawka może być zwiększana powoli, ponieważ negatywny wpływ na serce z czasem ustępuje.

### Działania niepożądane

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 czasie używania), sposobu użytkowania i wrażliwości użytkownika na efekty.

U użytkownika może dojść do powstania stanu „high” po użyciu marihuany. Zazwyczaj przybiera on formę euforii, która powoli zmienia się w przyjemne uczucie spokoju. Pacjenci mogą również doświadczać innych efektów, gdy są w stanie „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 niepokój, panikę i dezorientację. Zgłaszana jest również 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, osłabienie siły mięśniowej, suchość ust, a 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 efekt odwracalny. W niektórych przypadkach zażywanie konopi indyjskich może powodować uzależnienie od konopi i nadmierne stosowanie. Przewlekli użytkownicy, którzy stosują wysokie dawki, mogą doświadczyć fizycznych objawów abstynencji, takich jak łagodne formy niepokojów, drażliwość, bezsenność i nudności, jeśli zakończą stosowanie.

źródło: Ministry of Health, Welfare and Sports, Office of Medicinal Cannabis, Holandia, wrzesień 2019, <https://english.cannabisbureau.nl/documents/circulars/2018/07/03/summary-of-product-characteristics> (dostęp: 23.06.2020)

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

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Bedrolite, przeprowadzono przeszukanie dnia 24.06.2020 r. na następujących stronach internetowych organizacji: EMA, FDA, URPL, WHO.

#### URPL

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Bedrolite.

#### EMA

Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Bedrolite.

Odnaleziono natomiast 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 sierociego i jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub zespołem Dravet (DS), w połączeniu z klobazamem, u pacjentów wieku 2 lat i starszych.

źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyoalex>

#### FDA

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Bedrolite.

Odnaleziono natomiast informację, iż FDA zarejestrowała jeden z produktów leczniczych będących pochodną konopi i trzy produkty związane z konopiami. Zarejestrowane produkty są dostępne tylko na receptę wystawioną przez licencjonowanego pracownika służby zdrowia.

FDA zarejestrowała produkt leczniczy Epidiolex, który zawiera oczyszczoną postać substancji CBD do leczenia napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut lub zespołem Dravet u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Oznacza to, że FDA doszła do wniosku, że ten produkt leczniczy jest bezpieczny i skuteczny w analizowanym wskazaniu.

Agencja zarejestrowała również Marinol i Syndros do zastosowań terapeutycznych w Stanach Zjednoczonych, w tym do leczenia anoreksji u pacjentów z AIDS. Marinol i Syndros zawierają aktywny składnik dronabinol, syntetyczny delta-9-tetrahydrokannabinol (THC), uważany za psychoaktywny składnik konopi. Inny

zarejestrowany przez FDA lek Cesamet zawiera aktywny składnik nabilon, który ma strukturę chemiczną podobną do THC i jest otrzymywany syntetycznie.

źródło: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>

#### WHO

Na stronie internetowej WHO nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Bedrolite.

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

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Pismem znak PLD.46434.7318.2019.8.KW otrzymano informację, że w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID) brak jest danych dotyczących refundacji importu produktów dla pacjentów z rozpoznaniem padaczki i jaskry w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera za wyjątkiem przedmiotowej sprawy.

Niemniej, w odpowiedzi na pismo Agencji znak: OT.4311.6.2020.AKJ.6 otrzymano dane dotyczące importu docelowego oraz liczby rozpatrzonych wniosków o refundację preparatu Bedrolite we wskazaniu: padaczka. Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt jednego opakowania zawierającego 5 g suszu wynosi 171,64 PLN netto.

Na stronie internetowej Office for Medicinal Cannabis (OMC) odnaleziono informację, iż cena wszystkich preparatów zawierających kannabinoidy jest jednakowa i wynosi ok. 129,4 PLN netto (bez 6% podatku VAT) za opakowanie zawierające 5 g suszu. Według danych MZ ceny (netto) preparatów Bedrobinol, Bedrocan, Bedica, Bediol wynoszą odpowiednio około: 212-220 PLN, 257 PLN oraz 217 PLN.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Cena preparatów zawierających kannabinoidy wg danych OMC i MZ**

Preparat	% tetrahydrokannabinol (THC)	% kannabidiol (CBD)	Cena za 5 g wg OMC (bez 6% VAT, zł)*	Cena za 5 g wg danych MZ (cena netto, zł)
Bedrobinol	ok. 13,5	<1	129,4	Brak danych
Bedrocan	ok. 22	<1	129,4	212,1 - 220,0**
Bedica	ok. 14	<1	129,4	256,5^
Bediol	ok. 6,3	ok. 8	129,4	216,7^
Bedrolite	<1	ok. 9	129,4	171,6^

\*cena w złotych, w przeliczeniu z euro wg średniego kursu NBP z dnia 29.06.2020 r.;\*\*dane za 2016 r.;^dane z Zintegrowanego Systemu Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi (ZSMOPL) – 19.12.2019 r.; dane z ZSMOPL - 14.11.2019 r.

Źródło: <https://english.cannabisbureau.nl/medicinal-cannabis/types-of-medicinal-cannabis> [data dostępu 26.06.2020 r.].

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

**Tabela 13. Wykaz surowców farmaceutycznych zawierających THC i CBD dopuszczonych do obrotu w Polsce**

Nazwa Produktu Leczniczego	Zawartość		Opakowania
	THC	CBD	
<b>Cannabis flos</b>			
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 22%, CBD 1%	ok. 22%	≤ 1%	1 słoik 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 słoik 10 g, 5909991411893
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 20%, CBD 1%	ok. 20%	≤ 1%	1 słoik 10 g, 5909991411916
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 8%, CBD 8%	ok. 8%	ok. 8%	1 słoik 10 g, 5909991411923
Cannabis flos, Canopy Growth THC 10%, CBD 7%, Canopy Growth Polska Sp. z o.o.	ok. 10%	ok. 7%	1 poj. 10 g, 5909991421397 1 poj. 5 g, 5909991421403

Źródło: <https://sf.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results> [data dostępu 26.06.2020 r.].

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.

## 7.2. 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 na jednego pacjenta.

W obliczeniach uwzględniono cenę opakowania leku wynoszącą 171,64 PLN netto. Przyjęto, że do ceny netto zostanie doliczony należny podatek od towarów i usług (8%), urzędowa marża hurtowa dla leków wydawanych w trybie, o którym mowa w art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji (10%) oraz marża detaliczna wskazana dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z Ustawą o refundacji. 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 Office for Medicinal Cannabis (OMC).

W obliczeniach przyjęto, że Bedrolite stosowany jest w postaci herbaty pitej raz dziennie (0,2l). Zgodnie z ChPL 0,5 l odwaru przygotowuje się 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 stosowanej w inhalacji. Przedstawione obliczenia charakteryzują się zatem znacznymi ograniczeniami.

Roczny koszt stosowania produktu Bedrolite u 1 pacjenta oszacowany na podstawie danych MZ wyniesie ok. 4,0 tys. PLN. Przy uwzględnieniu konieczności uiszczenia przez pacjenta ryczałtu koszt płatnika wyniesie 3,9 tys. PLN.

Roczny koszt stosowania produktu Bedrolite oszacowany w oparciu o dane MZ oraz dane Office for Medicinal Cannabis (OMC) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Roczny koszt stosowania produktu Bedrolite u 1 pacjenta**

Produkt	Roczny koszt terapii 1 pacjenta, brutto [PLN]		Roczny koszt płatnika [PLN]		Koszt pacjenta [PLN]
	wg danych MZ	wg danych OMC	wg danych MZ	wg danych OMC	
Bedrolite	3 987,1	2 833,4	3 929,5	2 775,8	58

## 8. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 29.04.2020 r., znak PLD.46434.7318.2019.6.KW (data wpływu do AOTMiT: 30.04.2020 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. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Bedrolite, CBD 9% + THC <1%, we wskazaniu padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

Produkt Bedrolite, granulata á 5 g w ocenianym wskazaniu 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.).

Należy zauważyć, że zgodnie z decyzją EMA, od dnia 19.09.2019 r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w całej Unii Europejskiej uzyskał produkt leczniczy Epidyolex, zawierający czysty kannabidiol w postaci skoncentrowanego roztworu doustnego. Produkt leczniczy uzyskał status leku sierociego i jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub zespołem Draveta (DS), w połączeniu z klobazamem, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

### Dodatkowe informacje dotyczące zlecenia

Zlecenie dotyczy pacjenta niespełna 18-letniego z potwierdzoną oporną na leczenie padaczką i jaskrą (powodującą bardzo silne dolegliwości bólowe) w przebiegu zespołu Sturge'a Webera. Z dodatkowych informacji dołączonych do zlecenia wynika, iż pacjent został objęty programem 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.

### **Problem zdrowotny**

Zespół Sturge'a-Webera (SWS, ang. Sturge-Weber Syndrome) znany również jako naczyńniakowatość twarzowo-mózgowa, jest chorobą rzadką, należąca do grupy zaburzeń rozwojowych nerwowo-skrónych określanymi wspólnie fkomatozami. Charakteryzuje się on występowaniem płaskiego naczyńniaka na twarzy i/lub mózgowych i ocznych jednostronnych malformacji naczyńniowych, które prowadzą do zaburzeń neurologicznych i uszkodzenia wzroku.

Częstość występowania choroby szacuje się na 1/ 20 000-50 000 żywych urodzeń. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego w 2019 roku zarejestrowano 375 tys. żywych urodzeń. Uwzględniając te dane roczna liczba nowonarodzonych dzieci z chorobą SWS wynosi od 8 do 19 dzieci. Ok. 95% pacjentów dotkniętych jest napadami padaczkowymi. Nie wiadomo jednak, u jakiego odsetka pacjentów padaczka ma charakter lekooporny. Dodatkowo u 30-60% pacjentów występuje jaskra, nie jest jednak jasne, u ilu pacjentów jej występowanie wiąże się z istnieniem silnych dolegliwości bólowych.

Objawy zespołu Sturge'a-Webera 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 rozwój upośledzenia intelektualnego.

### **Rekomendacje kliniczne**

Odnaleziono 1 dokument stanowiący stanowisko klinicystów – CCN 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. Zaproponowano również prowadzenie badań klinicznych z zastosowaniem kannabinoidów.

W wytycznych NICE 2012 (zaktualizowane w 2020 r.), dotyczących diagnostyki i leczenia padaczek, wskazano, iż pacjenci z zespołem Sturge'a-Webera powinni być kierowani do ośrodków trzeciego stopnia zajmującymi się leczeniem padaczek. Nie przedstawiono jednak szczegółowych zaleceń postępowania. W przypadku zaleceń dotyczących napadów padaczkowych różnych typów nie wymieniono możliwości stosowania preparatów opartych na medycznej marihuanie.



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.

W wytycznych dotyczących leczenia jaskry również nie zidentyfikowano informacji dotyczących leczenia bólu w tym wskazaniu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

U pacjenta, którego dotyczy wniosek występują dolegliwości bólowe towarzyszące jaskrze, doprowadzające do samookaleczeń. W przebiegu choroby oczu stosowano produkty: Trusopt, Betoptic, Offensin, Dexamethason, Travaton, Biodacyna, Dropzol, Duramid (doraźnie). Napady padaczkowe uogólnione z czterołożynową spastyką powodowały natomiast złamania kości udowej. Pacjent stosował liczne terapie: Depakine, Sabril, Luminal, Trpamax, Clonazepam, Trileptal, Frisium, Vetira, Neurotop, Lamilept, Gabapetin, Ralsed (doraźnie). Mimo prób włączenia innych leków oraz zwiększania dawek, częstotliwość napadów była duża.

Należy podkreślić, iż pacjent stosował produkt Bedrolite w przeszłości z dobrym skutkiem – 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.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi obecnie brak jest zgodności co do tego, 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 nie wskazują żadnych terapii stosowanych w celu uśmierzenia bólu związanego z jaskrą.

Biorąc pod uwagę powyższe należy stwierdzić, iż w chwili obecnej brak jest aktywnych terapii mogących stanowić komparator dla produktu Bedrolite w analizowanym wskazaniu, w związku z czym jako jedyną dostępną technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu Bedrolite w analizowanych wskazaniach. W związku z powyższym do analizy włączono 1 badanie pierwotne Kaplan 2017, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabidiolu (Epidiolex) u pięciu pacjentów z oporną na leczenie padaczką w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

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.

Uwzględniając dodatkowe informacje dołączone do zlecenia dotyczące występowania u pacjenta bardzo silnych dolegliwości bólowych związanych z jaskrą, które przyczyniają się do samookaleczeń, jako dodatkowe badanie w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii kannabinoidami uwzględniono przegląd systematyczny Stockings 2018 przedstawiony w raporcie Agencji OT.4311.19.2019.

#### Kaplan 2017

W badaniu pacjenci otrzymywali dawkę CBD od 5 do 25 mg/kg/dzień (dawka dostosowywana). 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 napadów padaczkowych uległa poprawie u czterech pacjentów (n=4/5) po 14 tyg. terapii, odpowiednio o 10%, 83%, 33% i 90% u pacjenta 1., 2., 3., 4. oraz w czasie ostatniego pomiaru (po 38-82 tyg. leczenia) o 12%, 100%, 83%, 64% odpowiednio u pacjenta 1., 2., 3. (po ponownym włączeniu do badania) i 4. Pacjent 1. został wyłączony z dalszej terapii CBD ze względu na niewystarczającą poprawę. Wszyscy pacjenci zgłaszali poprawę jakości życia podczas terapii CBD. Trzech pacjentów, którzy pozostali na dalszej terapii CBD, ocenili podczas ostatniej wizyty kontrolnej, że ich jakość życia jest „znacznie lepsza” od tej, którą odczuwali podczas rozpoczęcia terapii CBD.

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. Zdarzenia niepożądane określone przez autorów badania jako powiązane z terapią CBD dotyczyły wystąpienia: tymczasowego zwiększenia liczby napadów padaczkowych (u 3 pacjentów), problemów z zachowaniem (u 2 pacjentów), podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (u 1 pacjenta), egzotropii oka prawego i zacerwienienia/ tymczasowej egzotropii bez zacerwienienia (u 1 pacjenta) oraz zmęczenia (u 1 pacjenta). 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 dot. jaskry

Do przeglądu włączono tylko jedno badanie RCT (N= 6), 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. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą poddanych terapii kannabidiolem w porównaniu do placebo.

Metaanaliza 29 badań wykazała, iż pacjenci otrzymujący kannabinoidy mieli istotnie statystycznie 3,03 razy większe szanse na wystąpienie 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 Stockings 2018 - dodatkowe badanie dot. skuteczności kannabinoidów w leczeniu bólu

Z włączonych do metaanalizy badań, siedem dotyczyło stosowania kannabinoidów w porównaniu do placebo w redukcji bólu neuropatycznego. Wykazano, iż pacjenci stosujący kannabinoidy mieli 1,31 razy większą szansę redukcji bólu o ok. 30% (OR= 1,31, 95% CI 1,02 do 1,69) w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Szansa redukcji bólu o 50% była większa w grupie leczonej kannabinoidami jednak wynik nie był istotny statystycznie (OR= 1,43, 95% CI 0,97 do 2,11). 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).

Pacjenci z bólem nienowotworowym otrzymujący kannabinoidy mieli 2,33 razy większą szansę na wystąpienie zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy stosującej placebo. Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku niewielu badań. Pacjenci otrzymujący kannabinoidy mieli 1,82 (95% CI 0,93 do 3,59) razy większą szansę na wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do komparatorów, ale 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).

#### **Rekomendacje refundacyjne**

Nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanego produktu.

#### **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 oraz jaskry w przebiegu Sturge'a-Webera 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. 171,64 PLN netto.

Koszt rocznej terapii 1 pacjenta dla płatnika publicznego oszacowano na 3,9 tys. zł. Przedstawione obliczenia charakteryzują się jednak znacznymi ograniczeniami.

## 9. Źródła

### Badania wtórne

- Stockings 2018** Stockings E, Campbell G. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018 Oct;159(10):1932-1954
- Whiting 2016** Whiting P. F. et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA*, 2015; 313(24): 2456-2473, doi:10.1001/jama.2015.6358

### Badania pierwotne

- Kaplan 2017** Kaplan E. H. et al. Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome, *Pediatric Neurology*, 2017; 71: 18-23, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.02.009>

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CCN 2018** Torre AJ, Luat AF, Juhasz C, et al., A Multidisciplinary Consensus for Clinical Care and Research Needs for Sturge-Weber Syndrome, *Pediatr Neurol*. 2018 July ; 84: 11–20
- NICE 2012** Epilepsies: diagnosis and management Clinical guideline, Published: 11 January 2012 [www.nice.org.uk/guidance/cg137](http://www.nice.org.uk/guidance/cg137)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Bedrolite** Ministry of Health, Welfare and Sports, Office of Medicinal Cannabis, Holandia, wrzesień 2019, <https://english.cannabisbureau.nl/documents/circulars/2018/07/03/summary-of-product-characteristics> (dostęp: 23.06.2020)
- Pietrzak 2015** Pietrzak M. K., et al. Zespół Sturge'a-webera – aktualne rekomendacje diagnostycznoterapeutyczne, *Vol. 24/2015*, nr 49
- Raport Agencji OT.4311.19.2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Pedanios, susz z konopi, 22% THC, we wskazaniu f bromialgia u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Nr: OT.4311.19.2019. ATOMiT, Warszawa 8 stycznia 2020 r.
- Witanowska 2018** Witanowska J. et al. Zespół Sturge'a-Webera Opis przypadku, *Forum ortodontyczne*, 2018, 14: 143-9
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny, *Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2019 r. Stan w dniu 31 XII, 2020*, Warszawa

## 10. Załączniki

### 10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Bedrolite w padaczce i jaskrze w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera w bazie Medline (data wyszukiwania: 10.06.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
50	(((((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]) OR (refractor*[Title/Abstract])) OR ((glaucoma[MeSH Terms] OR (glaucoma[Title/Abstract])) OR ((((((syndrome sturge weber[MeSH Terms]) OR (Encephalofacial angiomas[MeSH Terms])) OR (Encephalofacial angiomas[Title/Abstract])) OR (syndrome sturge weber[Title/Abstract])) OR (Encephalotrigeminal angiomas[Title/Abstract])) OR (SWS[Title/Abstract])) OR (Sturge-Weber-Dimitri syndrome[Title/Abstract])) OR (Sturge-Weber-Krabbe angiomas[Title/Abstract])) AND (((((((((((cannabis[MeSH Terms] OR (medical cannabis[MeSH Terms])) OR (medical marijuana[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 (bhanga[Title/Abstract])) OR (tetrahydrocannabin*[Title/Abstract])) OR (cannabidio*[Title/Abstract]))	400
49	(((((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]) OR (refractor*[Title/Abstract])) OR ((glaucoma[MeSH Terms] OR (glaucoma[Title/Abstract])) OR ((((((syndrome sturge weber[MeSH Terms]) OR (Encephalofacial angiomas[MeSH Terms])) OR (Encephalofacial angiomas[Title/Abstract])) OR (syndrome sturge weber[Title/Abstract])) OR (Encephalotrigeminal angiomas[Title/Abstract])) OR (SWS[Title/Abstract])) OR (Sturge-Weber-Dimitri syndrome[Title/Abstract])) OR (Sturge-Weber-Krabbe angiomas[Title/Abstract]))	91,185
47	(((((syndrome sturge weber[MeSH Terms] OR (Encephalofacial angiomas[MeSH Terms])) OR (Encephalofacial angiomas[Title/Abstract])) OR (syndrome sturge weber[Title/Abstract])) OR (Encephalotrigeminal angiomas[Title/Abstract])) OR (SWS[Title/Abstract])) OR (Sturge-Weber-Dimitri syndrome[Title/Abstract])) OR (Sturge-Weber-Krabbe angiomas[Title/Abstract]))	4,453
46	Sturge-Weber-Krabbe angiomas[Title/Abstract]	25
45	Sturge-Weber-Dimitri syndrome[Title/Abstract]	10
44	SWS[Title/Abstract]	3,359
43	Encephalotrigeminal angiomas[Title/Abstract]	37
42	syndrome sturge weber[Title/Abstract]	15
41	Encephalofacial angiomas[Title/Abstract]	10
40	Encephalofacial angiomas[MeSH Terms]	15
39	syndrome sturge weber[MeSH Terms]	1,254
38	(glaucoma[MeSH Terms] OR (glaucoma[Title/Abstract]))	69,803
37	glaucoma[Title/Abstract]	58,607
36	glaucoma[MeSH Terms]	52,348
34	(((((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]) OR (refractor*[Title/Abstract]))	17,287
33	(resistan*[Title/Abstract] OR (refractor*[Title/Abstract]))	1,114,694

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
32	refractor*[Title/Abstract]	129,978
31	resistan*[Title/Abstract]	999,199
30	((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])))	193,885
29	(seizur*[Title/Abstract]) AND (((disorder[Title/Abstract]) OR (epileptic[Title/Abstract])) OR (single[Title/Abstract]))	39,579
28	((disorder[Title/Abstract]) OR (epileptic[Title/Abstract])) OR (single[Title/Abstract])	2,134,873
27	single[Title/Abstract]	1,608,687
26	epileptic[Title/Abstract]	39,404
25	disorder[Title/Abstract]	525,266
24	seizur*[Title/Abstract]	120,492
23	aura*[Title/Abstract]	23,803
22	epilep*[Title/Abstract]	138,999
21	epilepsy[MeSH Terms]	110,661
20	((((((((((((((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])	43,342
19	cannabidio*[Title/Abstract]	2,831
18	tetrahydrocannabin*[Title/Abstract]	7,225
17	bhang[Title/Abstract]	32
16	hemp[Title/Abstract]	1,067
15	hashish[Title/Abstract]	590
14	ganja[Title/Abstract]	57
13	CBD[Title/Abstract]	6,944
12	THC[Title/Abstract]	7,179
11	cannabis[Title/Abstract]	17,291
10	"cannabis flos"[Title/Abstract]	0
9	marijuana[Title/Abstract]	13,616
8	marihuana[Title/Abstract]	1,087
7	bedrolite[Title/Abstract]	4
6	"cannabis flos bedrolite"[Title/Abstract]	0
5	medical marijuana[MeSH Terms]	1,202

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
4	medical marihuana[MeSH Terms]	2,738
3	medical cannabis[MeSH Terms]	1,202
2	cannabis[MeSH Terms]	9,077

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Bedrolite w padaczce i jaskrze w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera w bazie Embase (data wyszukiwania: 10.06.2020)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"cannabis flos bedrolite".ab,kw,ti.	0
2	exp cannabinol/ or exp cannabis/	32342
3	exp medical cannabis/	2204
4	bedrolite.ab,kw,ti.	5
5	marihuana.ab,kw,ti.	719
6	marijuana.ab,kw,ti.	17108
7	ganja.ab,kw,ti.	74
8	hashish.ab,kw,ti.	583
9	hemp.ab,kw,ti.	1023
10	bhang.ab,kw,ti.	42
11	cannabis.ab,kw,ti.	23568
12	"cannabis flos".ab,kw,ti.	12
13	THC.ab,kw,ti.	9558
14	CBD.ab,kw,ti.	11821
15	"tetrahydrocannabin*" .ab,kw,ti.	7925
16	"cannabidio*" .ab,kw,ti.	3686
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	64208
18	exp epilepsy/	220696
19	"epilep*" .ab,kw,ti.	188307
20	"aura*" .ab,kw,ti.	28441
21	"seizure*" .ab,kw,ti.	177296
22	disorder.ab,kw,ti.	738618
23	epileptic.ab,kw,ti.	56361
24	single.ab,kw,ti.	1987056
25	22 or 23 or 24	2722451
26	21 and 25	63240

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
27	18 or 19 or 20 or 26	291869
28	"resistan*".ab,kw,ti.	1229642
29	"refractor*".ab,kw,ti.	207037
30	28 or 29	1411543
31	27 and 30	30568
32	exp glaucoma/	77478
33	glaucoma.ab,kw,ti.	66108
34	32 or 33	87856
35	syndrome sturge weber.mp. or exp Sturge Weber syndrome/	2050
36	Encephalofacial angiomatosis.ab,kw,ti.	9
37	syndrome sturge weber.ab,kw,ti.	29
38	Encephalotrigeminal angiomatosis.ab,kw,ti.	31
39	SWS.ab,kw,ti.	4867
40	Sturge-Weber-Dimitri syndrome.ab,kw,ti.	3
41	Sturge-Weber-Krabbe angiomatosis.ab,kw,ti.	1
42	Sturge Weber Krabbe angiomatosis.ab,kw,ti.	1
43	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42	6522
44	17 and 31	346
45	17 and 34	408
46	17 and 43	14
47	44 or 45 or 46	768

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Bedrolite w padaczkę i jaskrzę w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 10.06.2020)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees	299
#2	MeSH descriptor: [Medical Marijuana] explode all trees	16
#3	(bedrolite):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#4	("cannabis flos bedrolite"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	(marihuana):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1885
#6	(marijuana):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1885
#7	(cannabis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2343
#8	("cannabis flos"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#9	(ganja):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#10	(hashish):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#11	(hemp):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	(bhang):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#13	(THC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1054
#14	(CBD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	845
#15	(tetrahydrocannabin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	940
#16	(cannabidio*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	567
#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	4244
#18	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2318
#19	(epilep*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7859
#20	(aura*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2026
#21	#19 OR #20	9836
#22	(seizur*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8093
#23	(disorder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	146804
#24	(epileptic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1876
#25	(single):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	182972
#26	#23 OR #24 OR #25	314465
#27	(resistan*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70555
#28	(refractor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17472
#29	#27 OR #28	84924
#30	#22 AND #26	3584
#31	#21 OR #30	11438
#32	#29 AND #31	1881
#33	#32 AND #17	45
#34	MeSH descriptor: [Glaucoma] explode all trees	3153
#35	(glaucoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7653
#36	#34 OR #35	7653
#37	#36 AND #17	18
#38	MeSH descriptor: [Sturge-Weber Syndrome] explode all trees	3
#39	("encephalofacial angiomatosis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#40	("syndrome sturge weber"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#41	(syndrome sturge weber):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#42	(Encephalotrigeminal angiomatosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#43	(SWS):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	368
#44	(Sturge-Weber-Dimitri syndrome.):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#45	(Sturge-Weber-Krabbe angiomatosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#46	(Sturge Weber Krabbe angiomatosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#47	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	374
#48	#47 AND #17	0
#49	#47 OR #36 OR #32	9902
#50	#49 AND #17	63



## 10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Bedrolite w analizowanych wskazaniach

