



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 39/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu
lecniczego Bedrolite (Cannabis flos Bedrolit) we wskazaniach:
padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Bedrolite (Cannabis flos Bedrolit), CBD 9% + THC <1%, granulat á 5 g, we wskazaniach: padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiot zlecenia MZ

Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego zawierającego kannabinoidy: Bedrolite, Cannabis flos Bedrolite susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g we wskazaniu padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge'a-Webera w ramach importu docelowego.

Problem zdrowotny

Zespół Sturge'a-Webera, znany również jako naczyńniakowość twarzowo-mózgowa, jest chorobą rzadką, częstość występowania choroby szacuje się na 1/20 000-50 000 żywych urodzeń. Charakteryzuje się on występowaniem płaskiego naczyńniaka na twarzy oraz mózgowych i ocznych malformacji naczyńniowych, które prowadzą do zaburzeń neurologicznych i uszkodzenia wzroku. Objawy zespołu mają tendencję do pogarszania się wraz z wiekiem. Nasilone występowanie drgawek we wczesnym wieku wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju upośledzenia intelektualnego.

Zlecenie dotyczy niespełna 18-letniego pacjenta z zespołem Sturge'a Webera, z potwierdzoną padaczką oporną na leczenie oraz towarzyszącą jaskrą (powodującą bardzo silne dolegliwości bólowe doprowadzające do samoookaleczeń). U pacjenta w leczeniu napadów padaczkowych stosowano Depakine, Sabril, Luminal, Topamax, Clonazepam, Trileptal, Frisium, Vetira, Neurotop, Lamilept, Gabapetin oraz Relsed, jednakże stosowane leczenie nie było skuteczne. Pacjent został objęty programem leczenia kannabinoidami. Włączenie produktu Bedrolite spowodowało znaczne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych oraz zredukowanie bólu związanego z jaskrą. Próby włączenia



preparatu kannabidiolu, dostępnego na rynku, zakończyły się niepowodzeniem z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w wyniku których konieczne było odstawienie leku.

Dowody naukowe

Skuteczność i bezpieczeństwo

Nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu Bedrolite w leczeniu zespołu Sturge`a-Webera. W badaniu Kaplan 2017, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabidiolu (Epidiolex) u pacjentów z lekooporną padaczką, lek stosowano także u pięciu pacjentów z zespołem Sturge`a-Webera. Częstość napadów padaczkowych uległa poprawie u czterech pacjentów ($n=4/5$) po 14 tyg. terapii, odpowiednio o 10%, 83%, 33% i 90% oraz w czasie ostatniego pomiaru (po 38-82 tyg. leczenia) o 12%, 100%, 83%, 64%. Wszyscy pacjenci zgłaszali poprawę jakości życia podczas terapii kannabidiolem.

W przeglądzie systematycznym Whiting 2016, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów 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. Jednakże w przeglądzie Stockings 2018 wykazano efektywność kannabinoidów w leczeniu bólu. 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).

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

o różnej etiologii, w tym w padaczce odpornej na leczenie. Jednakże badania włączone do wyżej wymienionych przeglądów w większości nie były kontrolowane placebo.

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

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Zgodnie ze stanowiskiem CCN 2018 roku, u pacjentów z zespołem Sturge'a-Webera nie ma jasno określonych terapii z wyboru, a ze względu na wysoką częstość występowania objawów padaczkowych, istnieje potrzeba prowadzenia badań klinicznych z zastosowaniem kannabinoidów. W wytycznych 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 NICE 2012 (zaktualizowanych 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.

Wytyczne kliniczne AES 2019 wskazują, że kannabidiol jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi, zarówno w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut (LGS), jak i zespołu Dravet. Wytyczne TGA 2017 wskazują, że leczenie padaczki wyciągami z konopi leczniczych lub kannabinoidów może być zalecane tylko jako leczenie wspomagające, w przypadku gdy wypróbowano konwencjonalne metody leczenia, które okazały się nieskuteczne w leczeniu objawów pacjenta. TGA zaleca także, aby rola kannabidiolu w leczeniu była terapią wspomagającą w padaczce lekoopornej, w której nie udało się uzyskać właściwej kontroli napadów przy pomocy czterech lub pięciu innych leków przeciwpadaczkowych.

Problem ekonomiczny

Roczny koszt stosowania produktu Bedrolite u 1 pacjenta, przy założeniu stosowania środka w postaci naparu, spożywanego jeden raz dziennie (0,2 litra), oszacowany na podstawie danych MZ wyniesie ok. 4,0 tys. PLN.

Główne argumenty decyzji

Zdaniem Rady, dostępne w tej chwili słabej i umiarkowanej jakości dowody naukowe wskazują na zasadność stosowania kannabidiolu w przypadku leczenia opornych napadów padaczkowych. Opublikowane badania potwierdzają jego umiarkowaną skuteczność, przy akceptowanym profilu działań niepożądanych. Należy jednak zauważyć, że badania dotyczyły podawania kannabidiolu w ściśle zdefiniowanej dawce. Brak jest danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego preparatu Bedrolite (1%>THC, 9% - CBD). Jednakże, we wnioskowanym przypadku, u pacjenta odstawiono preparat zawierający czysty kannabidiol, z powodu działań niepożądanych, a zastosowanie preparatu Bedrolite spowodowało redukcję częstości napadów padaczkowych oraz poprawę w zakresie dolegliwości bólowych związanych z jaskrą.

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

Podsumowując, w świetle bardzo niskich obciążeń budżetowych, potwierdzonej efektywności produktu Bedrolite u pacjenta, którego dotyczy zlecenie, braku możliwości zastosowania czystego kannabidiolu z powodu nieakceptowalnych działań niepożądanych, jak również faktu, że ewentualne finansowanie produktu Bedrolite będzie wiązało się z bardzo niskimi obciążeniami budżetowymi, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii w opisywanym, jednostkowym przypadku, za zasadne.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4311.6.2020 „Bedrolite (Cannabis flos Bedrolit) we wskazaniu padaczka i jaskra w przebiegu zespołu Sturge’a – Webera”, data ukończenia: 30 czerwca 2020 r.