



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Produkt zawierający kannabinoidy
Bedrolite
we wskazaniach:
padaczka lekooporna;
padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet;
wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.10.2019

Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.

Wykaz skrótów

AAN	American Academy of Neurology
AE	zdarzeni niepożądane (ang. adverse event)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
CBD	kannabidiol
CVZ	Zorginstituut Nederland
DS	zespół Dravet (z ang. Dravet syndrome)
EEs	encefalopatie padaczkowe (z ang. Epileptic Encephalopathies).
EIEEs	encefalopatie padaczkowe o wczesnym wieku zachorowania (z ang. early onset and infantile epileptic encephalopathies)
ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (z ang. International League Against Epilepsy)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
LGS	zespół Lennoxa-Gastauta (z ang. Lennox-Gastaut syndrome)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH / NNTH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT / NNTB	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat, number of patients that need to be treated for one of them to benefit)
OMC	ang. Office for Medicinal Cannabis
p.o.	doustnie
PLC	placebo
PS	przegląd systematyczny
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
s.c.	podskórnice (łac. sub cutis)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SEN	hiszp. Sociedad Española de Neurología
THC	Δ^9 -tetrahydrocannabinol
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Technologia oceniana – Bedrolite.....	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	18
5. Opinie ekspertów klinicznych	19
6. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dot. ocenianej technologii medycznej	20
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	20
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
7. Wskazanie dowodów naukowych	24
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	24
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	25
7.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa	34
7.4. Ograniczenia analizy klinicznej	36
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	37
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	37
9. Kluczowe informacje i wnioski	40
10. Źródła.....	44
11. Załączniki.....	46
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	46
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań wtórnych dot. kannabinoidów do przeglądu systematycznego.....	49

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zleceń do AOTMiT (RR-MM-DD)</i>	30.05.2019, PLD.46434.2049.2019.3.PG
<i>i znak pism zlecających</i>	17.06.2019, PLD.46434.2595.2019.2.PG
	24.07.2019, PLD.46434.3780.2019.1.PG

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

Produkt leczniczy zawierający kannabinoidy:

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

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, 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. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)

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

Do finansowania we wskazaniach:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 23.05.2019 r., znak PLD.46343.2049.2019.3.PD (data wpłynięcia do AOTMiT: 30.05.2019 r.); 17.06.2019 r., znak PLD.46434.2595.2019.2.PG (data wpłynięcia do AOTMiT: 17.06.2019 r.) oraz z dnia 23.07.2019, znak: PLD.46434.3780.2019.1.PG, Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) oraz 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. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) 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 wskazaniach:

- padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej (pismo z 23.05.2019 r., znak: PLD.46343.2049.2019.3.PD);
- wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem topiramatem i klobazamem (pismo z 17.06.2019 r., znak: PLD.46434.2595.2019.2.PG);
- padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia (pismo z 23.07.2019, znak: PLD.46434.3780.2019.1.PG).

Komentarz analityków AOTMiT:

Produkt Bedrolite (susz z konopi indyjskich) granulat á 5 mg w ocenianych wskazaniach nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Wskazany produkt jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny, na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

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

Na stronie internetowej rządu Holenderskiego*** zamieszczono komunikat, iż informacje na temat wszystkich leków zarejestrowanych na terenie Holandii zamieszczone są na stronie internetowej <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl>. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 24.07.2019 r. nie odnaleziono na wskazanej stronie informacji na temat preparatu określonego w zleceniu MZ. Dodatkowo w rekomendacji CVZ z 2017 roku wskazano, że preparaty zawierające kannabinoidy, dostępne poprzez OMC, nie są zarejestrowane jako produkty lecznicze. Jednocześnie w na stronie OMC odnaleziono dokument – Medicinal Cannabis. Summary of Product Characteristics (ChPL Bedrolite), w którym używa się terminu produkt leczniczy (ang. medicinal product) w odniesieniu do preparatu Bedrolite. Biorąc powyższe pod uwagę, istnieje niepewność w stosunku do statusu rejestracyjnego produktu Bedrolite.

Zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.):

„Lek nieposiadający pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub niedostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzany z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, mogą być

wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, o której mowa w art. 6 ust. 2 pkt 2, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na ich refundację przez ministra właściwego do spraw zdrowia.”

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.

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

Dodatkowo, zgodnie z ustawą z dnia z dnia 7 lipca 2017 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) ziele konopi może stanowić surowiec farmaceutyczny, o którym mowa w art. 2 pkt 40 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, przeznaczony do sporządzania leków recepturowych, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

W ustawie wskazano, iż leki te będą wydawane z przepisu lekarza, jako zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe, o kategorii dostępności Rpw. Zaznaczono także, iż do leków tych nie stosuje się przepisów dla leków recepturowych przygotowanych z surowców farmaceutycznych tj. nie będą wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna

Definicja

W wersji 2010 Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) padaczkę ujmuje się w kategorii rozpoznania G40 – Padaczka.

Zgodnie z definicją WHO, padaczka jest przewlekłym zaburzeniem charakteryzującym się różnego typu nawracającymi napadami padaczkowymi. Drgawki mogą być spowodowane nagłym, zwykle krótkotrwałym, nadmiernym pobudzeniem neuronów [WHO].

Nie istnieje jednocześnie jedna, obowiązująca definicja padaczki lekoopornej. Jedną z przyjętych definicji pozwala na rozpoznanie tego typu padaczki, gdy zastosowanie trzech klasycznych i dwóch nowych, właściwych dla danego typu napadów, leków przeciwpadaczkowych (LPP) w wysokich, tolerowanych dawkach przez 2 lata nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego).

Zgodnie z inną definicją przyjmuje się, że oporność na leczenie farmakologiczne należy rozpoznać po stwierdzeniu nieskuteczności dwóch prawidłowo wybranych i odpowiednio stosowanych LPP (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) [Szczeklik 2013]. W praktyce często zdarza się rzekoma lekooporność, gdy:

- chory był leczony nieskutecznie wieloma lekami, ale żadnego nie otrzymywał wystarczająco długo lub w odpowiednio dużych dawkach;
- chory nie przestrzegał przyjmowania przepisanych leków lub
- nieprawidłowe było rozpoznanie typu napadów i padaczki, prowadzące np. do wyboru skutecznego głównie w napadach u chorego mającego w rzeczywistości objawowe napady częściowe.

Epidemiologia

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na 50-70/100 000. Częstość występowania w populacji wynosi ok. 1%. 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się <16 r.ż. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i zależy głównie od chorób naczyniowych mózgu (~50% przypadków padaczki >66. r.ż.) oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu, takich jak guz, uraz, udar, proces zwyrodnieniowy itp.) [Szczeklik 2013]. Wskaźnik występowania nowych zachorowań na padaczkę w Polsce wynosi 50 – 70 chorych na 100 tys. [Białecka 2005]

Etiopatogeneza

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

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

Klasyfikacja

W 1981 roku zaproponowano Międzynarodową Klasyfikację Napadów Padaczkowych. W 2009 roku Liga przeprowadziła rewizję terminologii oraz klasyfikacji padaczki. Zaproponowano zmodyfikowaną i uproszczoną klasyfikację napadów padaczkowych, uznając równocześnie, że nie ma obecnie wystarczających podstaw, aby zaproponować nowy sposób organizacji klasyfikacji padaczek. W pracach nad uaktualnieniem klasyfikacji

kierowano się nadrzędną zasadą zachowania jednoznaczności i prostoty, czego wyrazem było dążenie do stosowania definicji pojedynczych cech i unikanie łączenia różnych pojęć lub zjawisk. Według tego systemu padaczki podzielono na 3 główne grupy:

- Napady uogólnione;
 - napady nieświadomości (typowe; nietypowe; ze szczególnymi cechami: miokloniczne napady nieświadomości, mioklonie powiek),
 - napady miokloniczne (miokloniczne, miokloniczne atoniczne, miokloniczne toniczne),
 - napady toniczno-kloniczne (w różnych zestawieniach składników tonicznego i klonicznego)
 - napady toniczne;
 - napady atoniczne;
 - napady kloniczne;
- Napady ogniskowe;
- Napady o nieznanym pochodzeniu;
- Napady zgięciowe.

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

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

Obraz kliniczny

Objawem padaczki jest napad padaczkowy, który może przybierać różne formy. Napad jest objawem zaburzonej czynności elektrycznej mózgu, trwającym kilka sekund lub minut. Istnieje wiele typów napadów. Dwa najważniejsze to napady uogólnione oraz napady częściowe. Do napadu uogólnionego dochodzi, gdy zaburzenie czynności elektrycznej mózgu obejmuje cały mózg. Istnieją różne rodzaje napadów uogólnionych, z których najczęściej rozpoznawane są napady toniczno-kloniczne (drgawki). W czasie napadu uogólnionego chory traci świadomość. Napady częściowe pojawiają się jako wynik zaburzeń czynności elektrycznej rozpoczynających się w małym obszarze lub obejmujących jedynie część mózgu. Te napady nazywane są też napadami ogniskowymi [WHO]. Brak skutecznej kontroli napadów po zastosowaniu właściwej monoterapii rokuje prawdopodobieństwo poprawy jedynie u dalszych 10% pacjentów. U pozostałych można podejrzewać trudną do leczenia padaczkę lekooporną. [Kurkowska-Jastrzębska 2005]

Rozpoznanie

Najważniejszym badaniem diagnostycznym w padaczce jest EEG, służące nie tylko do ustalenia rozpoznania padaczki, ale także określenia jej postaci, oceny skuteczności leczenia i ustalenia rokowania. Największą wartość diagnostyczną mają zmiany z największym prawdopodobieństwem przemawiające za padaczką – wyładowania typu zespołów iglicy i fali wolnej.

Dodatkowo stosuje się badania neuroobrazowe (TK, MR, badania czynnościowe – PET, SPECT, czynnościowe badanie MR, umożliwiające wykrycie ogniska padaczkowego) oraz laboratoryjne, pozwalające wykryć zaburzenia elektrolitowe, nieprawidłową glikemię, cechy niewydolności nerek lub wątroby, niedostateczne stężenie leków przeciwpadaczkowych u chorych z rozpoznaną padaczką, zatrucie różnymi substancjami i inne możliwe przyczyny napadów.

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

Metody leczenia i rokowanie

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego – zapobieganie nawrotom napadów. Podstawową metodą leczenia jest właściwa farmakoterapia. W początkowym okresie leczenia padaczki stosuje się monoterapię lekiem tzw. pierwszego rzutu, zwykle solami kwasu walproinowego bądź karbamazepiną. W przypadku braku należytego efektu terapeutycznego zwiększa się dawkę stosowanego leku, zmienia lek na inny lub stosuje politerapię. Jednak u około 30% pacjentów pomimo włączenia prawidłowego leczenia nadal utrzymują się napady padaczkowe. Wprowadzenie wielu nowych leków przeciwpadaczkowych nie zmieniło sytuacji. Brak skutecznej kontroli napadów po zastosowaniu właściwej monoterapii rokuje prawdopodobieństwo poprawy jedynie u dalszych 10% pacjentów. U chorych z padaczką oporną na leczenie

farmakologiczne można rozważyć leczenie chirurgiczne (usunięcie ogniska padaczkowego lub metody ograniczające rozprzestrzenianie się wyładowań napadowych, takie jak przecięcie ciała modzelowatego). Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy częstsza niż w ogólnej populacji. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%) lub samobójstwo (7-22%); w >10% przypadków zgon występuje nagle bez uchwytniej przyczyny (nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę; ang. *sudden unexpected death in epilepsy* – SUDEP). Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami.

Źródło: Opracowanie Agencji nr. OT.4311.14.2017.

Encefalopatie padaczkowe

Charakterystyka i definicja encefalopatii padaczkowych

Encefalopatie padaczkowe (z ang. Epileptic Encephalopathies, EEs) o wczesnym wieku zachorowania stanowią szczególną grupę zespołów padaczkowych, które charakteryzują się występowaniem lekoopornych lub trudnych w opanowaniu napadów padaczkowych współwystępujących z zaburzeniami poznawczymi, neurorozwojowymi i behawioralnymi. Objawy EEs zazwyczaj występują już w niemowlęctwie, a 40% padaczek ujawniających się przed 3 r.ż. należy do tej grupy. Encefalopatie padaczkowe o wczesnym wieku zachorowania (z ang. early onset and infantile epileptic encephalopathies, EIEEs) cechuje współwystępowanie określonego obrazu klinicznego, charakterystycznego zapisu EEG oraz nieprawidłowy rozwój psychoruchowy pacjentów. Zgodnie z definicją zaproponowaną przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ang. International League Against Epilepsy; ILAE) encefalopatie padaczkowe są to zespoły, „w przypadku których aktywność napadowa przyczynia się do wystąpienia zaburzeń poznawczych i behawioralnych, mogących pogłębiać się z czasem, w stopniu większym, niż należy się tego spodziewać na podstawie samej patologii”. Obecnie zwraca się jednak uwagę, że takiej definicji nie można stosować do wszystkich jednostek określanych jako EEs. Proponuje się podział na jednostki będące faktycznie encefalopatiami padaczkowymi i padaczkami z encefalopatią. Takie podejście odzwierciedla różne powiązanie dwóch głównych objawów EIEEs, padaczki i zaburzeń kognitywnych, zakładając istnienie potencjalnych dwóch mechanizmów patogennych 1. niezależnego rozwoju obu fenotypów lub 2. wpływu napadów padaczkowych na wystąpienie zaburzeń neurorozwojowych.

Zespoły z grupy EIEEs charakteryzują się heterogennością fenotypową i genetyczną. W charakterystyce tych zespołów istnieje jednak duża rozbieżność klasyfikacji klinicznej i genetycznej. ILAE wyróżnia tylko 10 zespołów klinicznych klasyfikowanych jako EIEEs, natomiast w katalogu OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) wyróżnionych jest już 59 genów i tyleż zespołów EIEEs, z zaznaczeniem, że fenotyp encefalopatii obserwowany jest również w szeregu innych jednostkach, jak encefalopatie glicynowe czy zespół niedoboru transportera glukozy GLUT-1. Biorąc pod uwagę heterogenność objawów EIEEs i ich ewolucję w czasie oraz fakt, że w przypadku tej grupy zespołów nie wszyscy pacjenci spełniają w pełni kryteria ich klinicznej charakterystyki (czyli brak jest jasnej korelacji fenotyp-genotyp), ale także wzrastającą liczbę identyfikowanych genów, których mutacje powodują wystąpienie EIEEs proponuje się charakteryzowanie i określanie poszczególnych zespołów jako zależnych od mutacji w konkretnym genie – np. SCN8A-zależna encefalopatia (EIEE13 wg. OMIM).

Genetyka i podłoże molekularne encefalopatii padaczkowych

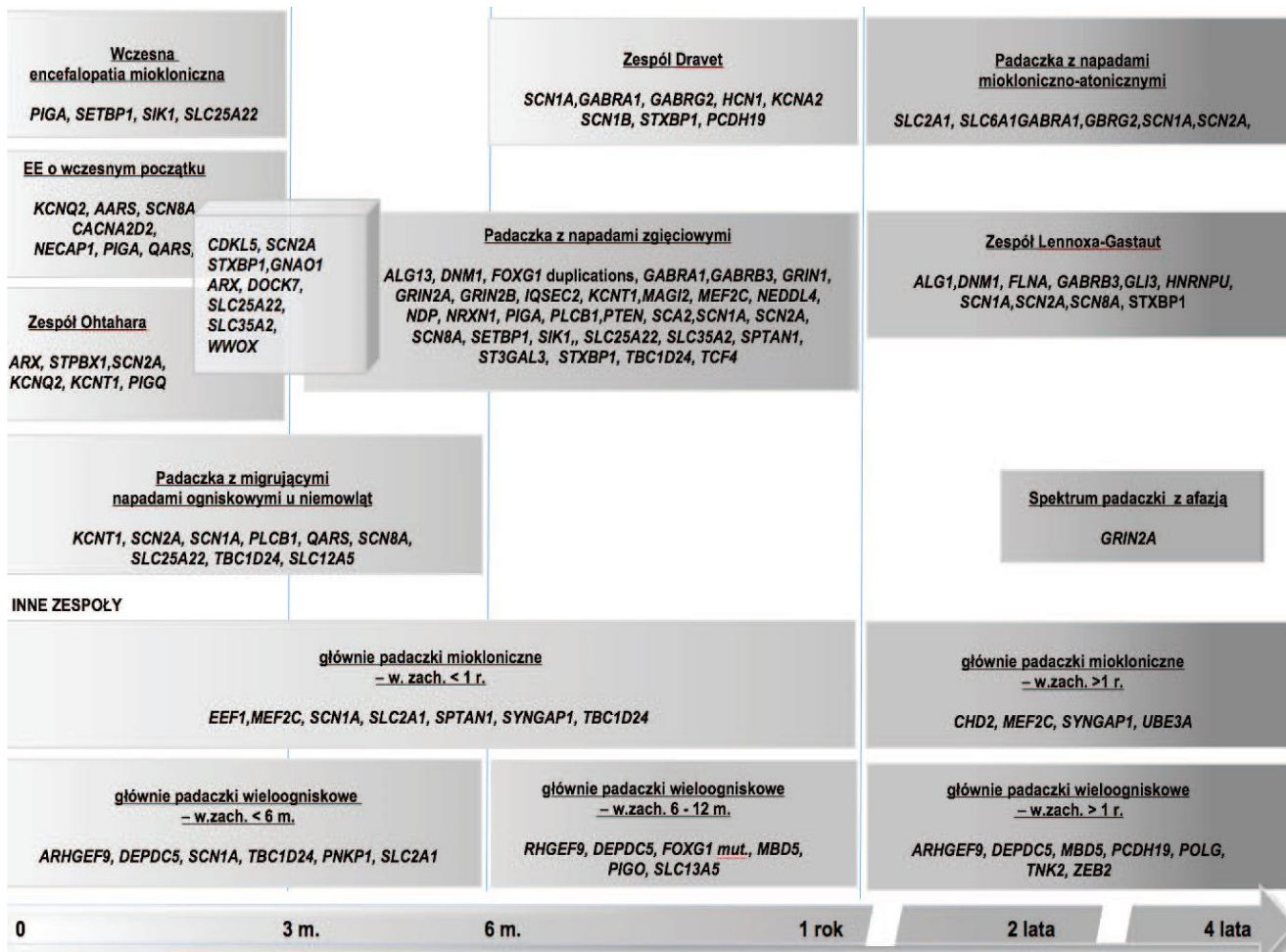
Za początek współczesnej genetyki zespołów padaczkowych uznaje się rok 1994 kiedy to zidentyfikowano pierwszy gen, którego mutacje stanowią podłoże nocnej padaczki czołowej o dziedziczeniu autosomalnym dominującym (z ang. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy, ADNFLE). Był to położony w locus 20q13.2-q13.3 gen CHRNA4, kodujący podjednostkę $\alpha 4$ neuronalnego receptora nikotynowego acetylocholin (nAChR). Nikotynowy receptor acetylocholin należy do rodziny kanałów jonowych bramkowanych ligandem, pośredniczących w przekazywaniu sygnałów nerwowych przez synapsę.

Do identyfikacji genu zastosowano metodę analizy sprzężeń, możliwą do przeprowadzenia tylko dla rodzin, w których choroba wystąpiła u odpowiedniej liczby osób w co najmniej trzech pokoleniach i wykorzystującą zasadę kosegregacji markerów sprzężonych z genem sprawczym oraz ich współwystępowania u badanych z określonym fenotypem. Przez następnych kilka lat badano w ten sposób szereg rodzinnych/dziedzicznych zespołów padaczkowych i zidentyfikowano szereg genów, których mutacje stanowią ich podłoże molekularne. Wykazano, że podobnie jak gen CHRNA4 w większości kodują one białka tworzące lub będące podjednostkami kanałów jonowych zależnych od napięcia lub ligandu, a padaczki zaczęto postrzegać jako „kanałopatie” (ang. channelopathies). Identyfikacja „genów padaczkowych”, rozpoczęła również okres wprowadzania diagnostyki molekularnej dla jednostek z nimi powiązanych. Jako że najczęściej w badanych genach identyfikowano mutacje punktowe, bezpośrednie sekwencjonowanie DNA metodą Sanger’a stało się podstawową i standardową metodą diagnostyczną.

Badania tego okresu pozwoliły na kilka spostrzeżeń istotnych dla badań nad podłożem molekularnym padaczki, z których najważniejszymi było stwierdzenie, że zespoły padaczkowe charakteryzują się dużą heterogennością genetyczną. Dotyczy to heterogenności locus, kiedy ten sam zespół może być powodowany mutacjami w różnych genach (np. zespół ADNFLE geny CHRNA4, CHRNB2 czy GEFS+; geny SCN1B, SCN1A, GABRG2, GABRD,

SCN9A, STX1B), jak i heterogenności allelicznej, gdzie mutacje tego samego genu stanowią podłoże różnych zespołów (np. SCN1A – GEFS+, **zespół Dravet**, SCN2A – BFNIS, EIEE11).

Istotną rolę w rozwoju badań nad podłożem molekularnym, ale i zmiennością fenotypową zespołów padaczkowych odegrał gen SCN1A, kodujący podjednostkę napięciowo zależnego kanału sodowego, ulegającego ekspresji głównie w GABA-ergicznym interneuronach w mózgu. W 1997 roku Scheffer i wsp. zidentyfikowali mutacje w tym genie jako podłoże zespołu GEFS+ o wewnątrzrodzinnej zmienności fenotypowej, a w 2001 udowodniono, że stanowią one również przyczynę sporadycznie występującego **zespołu Dravet (ang. Dravet Syndrome – DS)**. Istotną różnicą był tu fakt, że w przypadku GEFS+ mutacje miały charakter dziedziczny, a **DS** de novo. Wykazano tym samym po raz pierwszy jak szerokie spektrum fenotypowe, od zespołów padaczkowych o stosunkowo łagodnym obrazie klinicznym do ciężkich, lekoopornych encefalopatii padaczkowych mogą powodować mutacje w tym samym genie. Obecnie wiadomo, że SCN1A nie jest pod tym względem wyjątkiem, z podobną sytuacją mamy do czynienia w przypadku szeregu innych genów – SCN2A, SCN8A, KCNQ2, SLC2A1, GABRA1, GABRG2, GRIN2A czy PRRT2.



Schemat 1. Heterogenność genetyczna i fenotypowa wczesnodziecięcych encefalopatii padaczkowych wg. McTague i wsp. 2016, Helbig i Tayoun 2016

Źródło: Opracowanie na podst. D. Hoffman-Zacharska 2017.

3.2. Liczebność populacji

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej dla leku Bedrolite w analizowanych wskazaniach. W toku prac nad analizą uzyskano opinię od 1 eksperta: dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska – Wiceprzewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych.

Tabela 1. Podsumowanie danych otrzymanych od ekspertów klinicznych dotyczących liczebności analizowanej populacji

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dr hab. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska – Wiceprzewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych				
Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej.	ok. 50	ok. 25	Nie ma wskazań	Szacunki własne
Wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem topiramatem i klobazamem.	mniej niż 20-30	2-4	Nie ma wskazań	Szacunki własne

Dodatkowo w tabeli nr 12 przedstawiono dane MZ dotyczące liczebności populacji, która uzyskała zgodę na import docelowy produktu leczniczego Bedrolite w latach 2016-2019 (data otrzymania informacji 18.07.2019). Na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków odnaleziono podsumowanie opinii na temat stosowania kannabidiolu w leczeniu zespołu Draveta.

Według EMA w momencie wydania opinii, zespół Dravet dotknął mniej niż 0,5 na 10 000 osób w Unii Europejskiej. Odpowiadało to łącznie mniej niż 26 000 osobom* i jest to liczba poniżej pułapu wyznaczonego dla leków sierocych, czyli 5 na 10 000 osób. Dane zostały oparte na informacjach dostarczonych przez producenta i danych Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP).

*Zastrzeżenie: do wyznaczenia liczby pacjentów dotkniętych chorobą, oszacowania dokonano na podstawie danych z Unii Europejskiej (UE 28), Norwegii, Islandii i Liechtensteinu. Stanowi to ludność 511 100 000 (Eurostat 2014).

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141339> [data dostępu 25.07.2019 r.]

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – Bedrolite

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt Bedrolite, (susz z konopi indyjskich) granulata 5 g we wskazaniach: padaczka lekooporna i wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w latach 2016-2019 roku produkt ten na podstawie uzyskanej zgody był sprowadzany w ramach importu docelowego. Refundacja dotyczyła wskazań: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet oraz wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna.

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

Tabela 2. Informacja dotycząca medycznej marihuany dla pracowników służby zdrowia

Nazwa produktu	Bedrolite, Cannabis flos Bedrolite. susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g
Skład jakościowy i ilościowy	Konopie składają się z suszonych kwiatostanów żeńskich rośliny Cannabis sativa/indica L. ssp, które są uprawiane i przetwarzane w standaryzowanych warunkach, w celu uzyskania produktu o stałym składzie. Konopie zawierają substancje należące do kannabinoidów, do których należą tetrahydrokannabinol (delta-9-tetrahydrokannabinol, THC) i kannabidiol (CBD).
Postać farmaceutyczna	Granulowane suszone kwiaty żeńskie
Wskazania	<p>Prowadzone są badania kliniczne z marihuaną lub kannabinoidami. W wielu przypadkach wyniki tych badań są niejednoznaczne. Jednak kilka badań pokazuje, że konopie mogą mieć działanie terapeutyczne w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia obejmujące spastyczność z bólem (stwardnienie rozsiane, urazy rdzenia kręgowego); • nudności i wymioty (wynikające z chemioterapii, radioterapii i terapii skojarzonej HIV i leków na zapalenie wątroby typu C); • ból przewlekły (w szczególności ból neurogeny); • zespół Tourette'a; • paliatywne leczenie raka i AIDS, szczególnie w celu pobudzenia apetytu, zmniejszenia bólu i uniknięcia utraty wagi i nudności; • jaskra oporna na leczenie. <p>Jeśli leczenie zarejestrowanymi lekami jest niezadowolające, można rozważyć leczenie marihuaną. Doświadczenia pacjentów i lekarzy obejmują również znaczną liczbę innych wskazań. Medyczna marihuana nie może wyleczyć wyżej wymienionych zaburzeń. Konopie indyjskie mogą złagodzić objawy zaburzeń lub zmniejszyć skutki uboczne leków. Pracownik służby zdrowia podejmuje decyzję, czy pacjent może skorzystać z leczniczych konopi indyjskich. Inhalacje z konopi o wysokiej zawartości tetrahydrokannabinolu zwiększa ryzyko wystąpienia psychologicznych skutków ubocznych. Można tego uniknąć, stosując niską dawkę, wybierając produkt o niskiej zawartości tetrahydrokannabinolu, produkt z kombinacją tetrahydrokannabinolu i kannabidiolu lub doustnie (herbata), gdy konopie są stosowane po raz pierwszy.</p>
Dawkowanie	<p>Dawkowanie jest ustalane indywidualnie. Dawka początkowa musi być niska. Skuteczna dawka jest często inna / niższa niż dawka powodująca psychologiczne skutki uboczne (z ang. „getting high”). Jeśli pacjent korzysta z wyższej dawki, dawkę konopi można zwiększyć powoli.</p> <p>Zalecane są dwie metody podawania: doustna i wziewna. Wdychanie konopi prowadzi do silniejszego i szybszego efektu terapeutycznego.</p> <p><u>Doustnie</u></p> <p>Herbata: pij 1 szklankę (0,2 litra) herbaty wieczorem, na ciepło lub na zimno. Dzięki tej metodzie do około dwóch tygodni osiągnięty zostanie maksymalny efekt. Jeśli po około dwóch tygodniach wynik jest niezadowolający, 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>Wziewnie</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 1-2 razy dziennie. Wdychaj kilka razy, aż do osiągnięcia pożądanego efektu lub do wystąpienia psychologicznych skutków ubocznych. Odczekaj 5-15 minut po pierwszej inhalacji i poczekaj między inhalacjami. Przy stosowaniu metody inhalacji ważne jest, aby wziąć pod uwagę siłę konopi. Uważaj na dawkowanie, gdy zmieniasz jedną odmianę konopi na inną, zwłaszcza jeśli używasz konopi o wyższej zawartości</p>

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

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

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkt leczniczy Bedrolite był sprowadzany dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego w latach 2016 – 2019 (patrz tabela 12).

Produkt Bedrolite wraz z innymi produktami (Bedica, Bediol, Bedrocan, Bedrobinol) był przedmiotem oceny Agencji w 2017/2018 roku we wskazaniach: padaczka lekooporna; przewlekły ból (w tym: w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy); spastyczność (w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym); algodystrofia; nudności i wymioty związane z chemioterapią; stwardnienie rozsiane. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były negatywne. W Rekomendacji Prezesa AOTMiT, biorąc pod uwagę Stanowiska Rady Przejrzystości wskazano, iż dostępne dowody naukowe nie pozwalają w pełni na ocenę efektywności wnioskowanych technologii.

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

Produkty Bedrocan i Bediol (THC + CBD) były ponownie przedmiotem oceny Agencji w 2016 roku we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były negatywne. W Rekomendacji Prezesa AOTMiT, biorąc pod uwagę Stanowiska Rady Przejrzystości wskazano, iż brak jest dowodów, które w pełni uzasadniałyby wydawanie zgód na refundację produktów Bediol oraz Bedrocan we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii oraz innych CBD

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2018 z dnia 29 stycznia 2018 roku	W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów: BEDICA, BEDIOL, BEDROLITE, BEDROCAN, BEDROBINOL (kannabinoid) we wskazaniu: 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	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktów: Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol, (kannabinoid) we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> • padaczka lekooporna; • przewlekły ból, w tym: w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy; • spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym; • algodystrofia; • nudności i wymioty związane z chemioterapią; • stwardnienie rozsiane. Uzasadnienie Dowody naukowe Padaczka lekooporna Odnalezione przeglądy systematyczne (Wong 2017, Gloss 2014, Barnes 2016) dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej wskazują, że kannabinoidy mogą mieć korzystny wpływ w napadach padaczkowych o różnej etiologii, w tym w padaczce odpornej na leczenie. Jednakże w większości odnalezionych badań nie było grupy kontrolnej, co zmniejsza wiarygodność oceny skuteczności kannabinoidów w leczeniu padaczki. Ponadto w dominującej większości badań stosowano kannabidiol (CBD), a nie mieszaninę THC i CBD w zdefiniowanych proporcjach. 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

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>wskazują, że kannabinoidy mogą mieć potencjalne działanie przeciwdrgawkowe, ale badania kliniczne w tym zakresie są w fazie wstępnej bądź też wyniki tych badań są niejednoznaczne. Podobnie wytyczne American Epilepsy Society 2014 podkreślają, że obecnie brakuje silnych dowodów naukowych dotyczących stosowania kannabinoidów. Należy podkreślić, że wytyczne dotyczą stosowania CBD lub ekstraktu o proporcji CBD do THC - 20:1.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Z danych Ministerstwa Zdrowia wynika, że produkty lecznicze Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol były sprowadzane dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego. Minister Zdrowia w latach 2016 – 2017 wydał zgodę na refundację preparatu: Bedica dla 11 pacjentów, Bediol dla 54 pacjentów, Bedrocan dla 13 pacjentów Bedrolite dla 30 pacjentów we wskazaniu padaczka lekooporna. W latach 2016-2017 w ramach importu docelowego zrefundowano łącznie 1243 opakowań preparatów zawierających kannabinoidy za łączną kwotę 260 400 zł netto. Refundacja dotyczyła preparatów wyłącznie we wskazaniu padaczka lekooporna. Z otrzymanych danych wynika, że średnia koszt poniesiony na refundację jednego opakowania zawierającego 5 g suszu wynosi 209,50 zł netto. Nie są dostępne wystarczające dane umożliwiające precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji kwalifikujących się do stosowania preparatów zawierających kannabinoidy w omawianych wskazaniach.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Zdaniem Rady, dostępne w chwili obecnej dowody naukowe nie uzasadniają wydawania zgód na refundację produktów Bedrobinol, Bedrocan, Bediol, Bedica, Bedrolite we wnioskowanych wskazaniach. Dostępne badania (najczęściej niskiej jakości – brak randomizacji, grup kontrolnych) wskazują na pozytywne efekty stosowania produktów zawierających kannabinoidy we wskazaniu padaczka lekooporna, przewlekły ból neuropatyczny oraz spastyczność w przebiegu stwardnienia rozsianego. Brak jest badań dotyczących bólów fantomowych i algodystrofii. Należy zauważyć, że w wymienionych badaniach z reguły stosowano jedynie syntetyczne pochodne THC (dronabilon, nabilon, nab ksimol), a nie produkty zawierające tetrahydrokannabinol (THC) i kannabidiol (CBD), co dodatkowo utrudnia możliwość ekstrapolowania ich wyników na wnioskowane produkty, które charakteryzują się zróżnicowaną zawartością THC i CBD. Według większości dostępnych rekomendacji klinicznych zasadność stosowania kannabinoidów we wnioskowanych wskazaniach wymaga dalszych badań. W części wskazań, w szczególności w leczeniu spastyczności, nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią oraz lekoopornej padaczce rekomendacje zalecają stosowanie konkretnych pochodnych kannabinoidów. Zdaniem ekspertów klinicznych dostępne dane nie są wystarczające, aby rekomendować zastosowanie produktów zawierających kannabinoidy we wnioskowanych wskazaniach.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 15/2018 z dnia 26 lutego 2018 r.</p>	<p>W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów zawierających kannabinoidy: Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol 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>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedica, cannabis flos Bedica, susz, 14% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g; • Bediol, cannabis flos Bediol, susz, 6,3% THC, 8% CBD, opakowanie à 5g; • Bedrolite, cannabis flos Bedrolite, susz, 1%>THC, 9% CBD, opakowanie à 5g; • Bedrocan, cannabis flos Bedrocan, susz, 22% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g; • Bedrobinol, cannabis flos Bedrobinol, susz, 13,5% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g <p>we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • padaczka lekooporna; • przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy, • spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym, • algodystrofia, • nudności i wymioty związane z chemioterapią, • stwardnienie rozsiane. <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanych technologii.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono 17 przeglądów systematycznych odnoszących się do zastosowania kannabinoidów we wnioskowanych wskazaniach. Autorzy tych przeglądów wskazują na możliwą skuteczność, jednakże w żadnym z nich nie odniesiono się omawianych preparatów. Dlatego też należy wskazać, że rzeczywista skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanych preparatów nie jest znane. Przy czym dla wskazań dotyczących bólów fantomowych oraz algodystrofia, nie odnaleziono żadnych dowodów (w tym pierwotnych i wtórnych) efektywności klinicznej kannabinoidów.</p>

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>Autorzy odnalezionych przeglądów wskazywali, że ze względu na niewystarczający okres obserwacji w badaniach, długoterminowe bezpieczeństwo kannabinoidów pozostaje nieznane.</p> <p>Zgodnie z odnalezioną charakterystyką wnioskowanych produktów mają one ściśle określoną zawartość kannabinoidów (THC – delta-9-tetrahydrokannabinol, CBD – kannabidiol), 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 waporizatora. Natomiast w przypadku odnalezionych przeglądów droga podania nie była jednolita np. w części badań pacjenci palili preparaty w celu uzyskania efektu terapeutycznego.</p> <p>Powyższe wnioskowanie znajduje oparcie w odnalezionej holenderskiej rekomendacji refundacyjnej Zorginstituut Nederland (CVZ) 2017. Zgodnie z jej treścią brak jest podstaw do finansowania ze środków publicznych produktów zawierających kannabinoidy ze względu na niską lub średnią jakość dowodów naukowych. Dodatkowo w swojej rekomendacji zwrócili między innymi uwagę na potrzebę: ustalenia optymalnego stosunku THC/CBD, w zależności od wskazania; przeprowadzenie badań wyższej jakości odnoszące się do efektywności terapii krótko i długookresowej; oceną działań niepożądanych w długim horyzoncie.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2016 z dnia 19 września 2016 roku</p>	<p>W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Biedol (Biedol Medicinale Cannabis) oraz Bedrocan (Bedrocan Medicinale Cannabis) we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację preparatów Biedol (Biedol Medicinale Cannabis) 6,5% THC + 8% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g oraz Bedrocan (Bedrocan Medicinale Cannabis) 22% THC + <1% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g, we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rada zwraca uwagę, że oceniane preparaty nie mają statusu produktów leczniczych, wiedza na temat ich jakości, skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania jest niepełna.</p> <p>Kannabinoidy stosowane są przez ludzi w celach terapeutycznych od dawna, mimo to dowody naukowe na temat ich skuteczności w poszczególnych wskazaniach są stosunkowo niskiej jakości, niepełne lub ich brak. Wyniki systematycznych przeglądów piśmiennictwa i meta-analiz wskazują na potencjalną skuteczność preparatów konopi w bólach neuropatycznych, spastyczności u chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz w kontrolowaniu nudności u pacjentów z chorobą nowotworową. Opracowania te oparte są jednak na małych grupach chorych i opisach przypadków. Brak jest badań porównawczych z uznanymi komparatorami. Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia do obecnej analizy, które oceniałyby stosowanie konopi w leczeniu bólu nowotworowego. Nie odnaleziono także żadnych badań oceniających długookresowe bezpieczeństwo stosowania konopi we wskazaniach medycznych. W przeważającej liczbie badań zarówno sposób podawania preparatów konopi indyjskich jak i ich były odmienne od sposobu podawania i charakterystyki wnioskowanych preparatów.</p> <p>Rekomendacje dotyczące leczenia bólu nowotworowego zalecają postępowanie oparte na drabinie analgetycznej opracowanej przez WHO - nie odnaleziono rekomendacji dotyczących zastosowania konopi i ich pochodnych w bólu nowotworowym. W leczeniu bólu neuropatycznego polskie i zagraniczne organizacje rekomendują wskazują kannabinoidy jako leczenie trzeciej linii, w przypadku wyczerpania innych metod lub jako jedną z alternatyw leczenia, w zależności od wskazania i rekomendacji. Leczenie spastyczności obejmuje terapię kannabinoidami (w Polsce dopuszczony jest do obrotu preparat Sativex). Produkty Bedrocan i Biedol (THC + CBD) były przedmiotem oceny Agencji w 2015 roku w innych wskazaniach. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były wówczas negatywne. W Rekomendacji Prezesa AOTMiT, biorąc pod uwagę Stanowiska Rady Przejrzystości wskazano, iż dostępne dowody naukowe nie pozwalają na ocenę efektywności wnioskowanych technologii. Zgromadzone po tej dacie nowe dowody naukowe, brak prac badawczych poświęconych w szczególności preparatom Bedrocan i Biedol w obecnie wnioskowanych wskazaniach, nie uzasadniają zmiany opinii dotyczącej jakości dowodów naukowych w odniesieniu do opiniowanych technologii.</p> <p>Z punktu widzenia zasad oceny technologii medycznych wydawanie zgód na refundację wyżej wymienionych preparatów jest zatem nieuzasadnione.</p> <p>Zdaniem Rady, w szczególnych przypadkach, można rozważyć jednak wyrażenie zgody na ich stosowanie i finansowanie ze środków publicznych z przyczyn humanitarnych („compassionate use”), przede wszystkim w bólach neuropatycznych i spastyczności pod warunkiem, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia a sama terapia prowadzona będzie w</p>

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 59/2016 z dnia 21 września 2016 r.</p>	<p>W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Bediol (Bediol Medicinale Cannabis) 6,5% THC + 8% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopii (granulat) á 5 g oraz Bedrocan (Bedrocan Medicinale Cannabis) 22% THC + <1% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność</p>	<p>specjalistycznym ośrodku i dokumentowana w sposób pozwalający na zebranie dalszych danych naukowych pozwalających weryfikować skuteczność interwencji.". Kwestia ta wymaga jednak uregulowań prawnych.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktów Bediol (Bediol Medicinale Cannabis) 6,5% THC + 8% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopii (granulat) á 5 g oraz Bedrocan (Bedrocan Medicinale Cannabis) 22% THC + <1% CBD, susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów, które w pełni uzasadniałyby wydawanie zgód na refundację produktów Bediol oraz Bedrocan we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność. Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia omawiane produkty miałyby być finansowane w ramach importu docelowego. Rozwiązanie to zakłada, że produkty te miałyby być refundowane jedynie przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta wszystkie dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Nie odnaleziono badań, które w pełni spełniałyby te kryteria. Dodatkowo należy również zauważyć, że przedmiotem zlecenia są produkty, które posiadają wystandaryzowaną zawartość delta-9-tetrahydroksykanabinolu (THC) i kannabidiolu (CBD). Natomiast, biorąc pod uwagę stężenie wymienionych substancji, żadna z interwencji w odnalezionych badaniach nie odpowiadała w pełni interwencjom będącym przedmiotem oceny. Treść odnalezionych publikacji wskazuje, że niektóre surowce posiadały zbliżone wartości stężenia THC do preparatu Bediol, lecz we wszystkich było ono niższe niż w preparacie Bedrocan. Natomiast co ważniejsze, tylko jedna publikacja informowała o stężeniu CBD, a to właśnie ta substancja prawdopodobnie nie tylko zmniejsza ból, ale również zmniejsza stan zapalny i dodatkowo możliwe, że zmniejsza objawy psychiczne wywołane przez THC. Większość odnalezionych badań dotyczy bólu nienowotworowego, w tym również wnioskowanego neuropatycznego. Kilka dotyczy spastyczności, ale nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego zastosowania suszu z konopi w bólu nowotworowym. Dodatkowo nie odnaleziono też żadnych badań oceniających długookresowe bezpieczeństwo stosowania konopi w omawianych wskazaniach medycznych, a co ze względu na psychoaktywne działanie THC jest niezmiernie ważne. Jednakże odnalezione badania wskazują na skuteczność suszu z konopi stosowanego w terapii bólu neuropatycznego oraz spastyczności. Odnosnie bólu neuropatycznego 3 (z 4 odnalezionych) rekomendacje kliniczne (NICE 2014, CPS 2014, EFSN 2010) wymieniają kannabinoidy jako jedną z możliwości terapeutycznych. Natomiast w przypadku spastyczności, 4 publikacje (z 7 odnalezionych) odnoszą się do możliwości zastosowania kannabinooidów (SEN 2013, MSTCG 2006, AAN 2014, NICE 2014). Rekomendacje te zazwyczaj nie umieszczają omawianej terapii na końcu ścieżki terapeutycznej (tak jak to jest aktualnie), a umieszczają ją jako alternatywę dla wcześniejszych linii leczenia. Podobnie wskazują eksperci kliniczni. Dlatego też, można rozważyć przeprowadzenie oceny w ramach wskazań zgodnych z rekomendacjami w celu odnalezienia populacji, która osiągnęłaby najlepszy efekt terapeutyczny przy zachowaniu bezpieczeństwa terapii.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r.</p>	<p>W sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Bedrocan i Bediol (THC + CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g, we wskazaniach padaczka lekooporna, głąk wielopostaciowy.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Bedrocan (THC + CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g, we wskazaniach padaczka lekooporna, głąk wielopostaciowy.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Brak jest dobrej jakości badań naukowych, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Bedrocan we wskazaniach padaczka lekooporna i głąk wielopostaciowy. Większość wyników wskazujących na efekt leczniczy marihuany pochodzi z badań obserwacyjnych na kilku lub kilkunastu pacjentach. Pojedyncze badania randomizowane z podwójnie ślepej próbą są dowodami o niskiej jakości, ponieważ zawierają wiele błędów metodologicznych, między innymi nie zamieszczono w nich szczegółów randomizacji, nie oceniano różnic pomiędzy grupami badaną i kontrolną oraz żadne z badań nie oceniano pierwszorzędowych punktów końcowych. Badania kliniczne w zakresie przeciwdrgawkowych i przeciwnowotworowych działań kanabinoidów znajdują się w fazie wstępnej, bądź ich wyniki są niejednoznaczne. Niezbędne jest również przeprowadzenie badań porównawczych w zakresie bezpieczeństwa, tolerancji, efektywności oraz ryzyka wnioskowanych produktów leczniczych w porównaniu z istniejącymi schematami postępowania terapeutycznego. W odniesieniu do wskazania padaczka lekooporna należy stwierdzić, że mała liczba badań klinicznych z udziałem ludzi oraz niska jakość dostępnych danych nie pozwalają wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat zasadności stosowania kanabinoidów w leczeniu objawów padaczkowych, zarówno jako terapii samodzielnej, jak i adjuwantowej. W odniesieniu do głąka</p>

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>wielopostaciowego i innych nowotworów OUN większość badań przeprowadzona była dotychczas na modelach zwierzęcych. Odnaleziono tylko jedną publikację (Guzman 2006) dotyczącą klinicznego badania pilotażowego z zastosowaniem THC u pacjentów z nawracającym glejakiem wielopostaciowym. Było to pilotażowe badanie I fazy, w którym uczestniczyło dziewięciu pacjentów a głównym punktem końcowym badania było określenie bezpieczeństwa wewnątrzczaszkowego podawania THC.</p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej w zakresie leczenia padaczki lekoopornej oraz glejaka wielopostaciowego nie zawierają żadnych informacji o stosowaniu kanabinoidów w tych wskazaniach. Eksperti kliniczni również wskazują na brak wiarygodnych i jednoznacznych dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej terapii. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji zalecających finansowanie omawianych produktów leczniczych ze środków publicznych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 53/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r.</p>	<p>W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację dla produktów Bedrocan i Bediol (marihuana, THC+CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach: padaczka lekooporna, glejak wielopostaciowy.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację dla produktów Bedrocan i Bediol (marihuana, THC+CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat) á 5 g we wskazaniach: padaczka lekooporna, glejak wielopostaciowy.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe nie pozwalają na ocenę efektywności wnioskowanych technologii.</p> <p>Badania pierwotne, włączone do uwzględnionych w raporcie opracowań wtórnych charakteryzuje niska jakość, wynikająca z obecności co najmniej jednej z cech: niewielka populacja objęta badaniem, brak randomizacji lub jej opisu, brak grupy kontrolnej, brak dokładnego opisu interwencji, brak porównania z aktywnym komparatorem, brak oceny punktów końcowych istotnych w ocenianej jednostce chorobowej.</p> <p>Odnalezione przeglądy, opublikowane w 2014 i 2015 roku, dotyczące zastosowania marihuany w terapii padaczki, w tym przegląd Gloss 2014 wykonanego przez The Cochrane Collaboration, wskazują na brak wiarygodnych dowodów, które mogłyby jednoznacznie określić skuteczność kanabinoidów.</p> <p>Odnalezienie jedno badanie I fazy było przeprowadzone jedynie na 9 pacjentach. Dodatkowo, pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu była ocena bezpieczeństwa podania THC doczaszkowo, w miejsce usuniętego nowotworu, a nie skuteczność terapii.</p>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

W toku prac Agencja otrzymała opinię od 1 eksperta: Dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska – Wiceprzewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Przegląd interwencji opcjonalnych stosowanych w analizowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska – Wiceprzewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych						
Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej;	Inne leki przeciw-padaczkowe	-	-	-	-	-
Wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakoamidem topiramatem i klobazamem.	Inne leki przeciw-padaczkowe	-	-	-	-	-

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała opinię od 1 eksperta: Dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska – Wiceprzewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Opinie ekspertów dotyczące finansowania analizowanych technologii

Pytanie z formularza	Dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska – Wiceprzewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych
<ul style="list-style-type: none"> • Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej; • Wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakoamidem topiramatem i klobazamem. 	
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe. Istotne klinicznie punkty końcowe.	Redukcja liczby napadów
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe. Minimalna różnica odczuwalna przez chorego.	Zmniejszenie ciężkości przebiegu napadów
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Trudności w leczeniu – brak skuteczności leczenia dostępnych terapii prowadzi do poszukiwania metod alternatywnych nie zawsze medycznych.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Refundacja nowych leków ale nie suplementów
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Brak danych oraz badań klinicznych potwierdzających skuteczność, brak badań farmakokinetycznych.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Znaczne możliwość stosowania bez wiedzy o dawkowaniu etc.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Brak danych
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	-
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych	Nie powinna
b)nie powinna być finansowana ze środków publicznych	Nie ma żadnych dowodów na skuteczność tej terapii oraz nie jest to lek tylko suplement

6. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dot. ocenianej technologii medycznej

6.1. 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/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych

- American Academy of Neurology, (<https://www.aan.com/>);
- American Epilepsy Society, (<https://www.aesnet.org/>);
- International League Against Epilepsy, (<https://www.ilae.org/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych, (<https://ptnd.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Epileptologii, (<http://www.epilepsy.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne, (<https://ptneuro.pl/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono 31.07.2019 r. Włączono dokumenty opublikowane lub zaktualizowane w ciągu ostatnich pięciu lat. Dokonano także aktualizacji wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję podczas opracowania dot. zasadności finansowania ze środków publicznych preparatów: Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol, we wskazaniach: padaczka lekooporna i inne (zlecenie 192/2018 w BIP AOTMiT). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych dokumentach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
AES 2019 (USA)	<p>Dokument przedstawia stanowisko AES w sprawie konopi indyjskich jako opcji terapeutycznej u pacjentów z napadami padaczkowymi.</p> <p>Istnieje duże zainteresowanie społeczności medycznych i naukowych dot. badania potencjału CBD w leczeniu pacjentów z trudną do kontrolowania (oporną na leczenie) padaczką. W przeszłości istniały tylko anegdotyczne doniesienia popierające stosowanie CBD w leczeniu osób z padaczką.</p> <p>Ostatnio opublikowano kilka rygorystycznych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, randomizowanych badań klinicznych dla jednego konkretnego, oczyszczonego, wysoce skoncentrowanego preparatu CBD stosowanego u pacjentów z padaczką oporną na leczenie. Badania oceniające farmakokinetykę i potencjalne interakcje lek-lek z tym preparatem zostały również opublikowane lub przedstawione na konferencjach poświęconych padaczce. Badania te wykazały, że ten konkretny preparat CBD jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami zarówno w zespole Lennox-Gastauta (LGS), jak i zespole Dravet. Jednak badania te wykazały również, że CBD ma więcej skutków ubocznych niż placebo i ujawniły wcześniej nierozpoznane interakcje lek-lek.</p> <p>Wyniki kluczowych badań klinicznych doprowadziły do zatwierdzenia przez FDA 25 czerwca 2018 r. preparatu farmaceutycznego zawierającego oczyszczony CBD do leczenia osób z padaczką. Obecnie jedynym zatwierdzonym przez FDA produktem leczniczym jest roztwór doustny zawierający kannabidiol (Epidiolex). Ten lek jest produktem z wykazu V (ang. Schedule V product) dostępnym wyłącznie na receptę i obecnie jest oferowany przez specjalistyczne apteki. Zachęca się pacjentów, opiekunów i klinicystów do zapoznania się z informacjami o produkcie dotyczącymi dawkowania, działań niepożądanych i potencjalnych interakcji lekowych. Warto zauważyć, że dowody naukowe o podobnym poziomie nie istnieją obecnie w literaturze medycznej dla innych formułacji CBD. AES wzywa rząd, prywatnych sponsorów i producentów do wspierania i opracowywania dobrze zaprojektowanych, kontrolowanych, rygorystycznych naukowo badań nad wszelkimi produktami na bazie marihuany, które mają potencjalnie pozytywne skutki w leczeniu opornej na leczenie padaczki.</p>
TGA 2017 (Australia)	<p>Wytyczne dotyczą stosowania marihuany w leczeniu padaczki u dzieci i młodych dorosłych w Australii.</p> <p>Obecnie stosowanie medycznej marihuany powinno być rozważane tylko wtedy, gdy wypróbowano konwencjonalne metody leczenia, które okazały się nieskuteczne w leczeniu objawów pacjenta.</p> <p>Rola w terapii.</p> <p>Jak dotąd dostępnych jest niewiele wysokiej jakości dowodów na stosowanie medycznej marihuany w padaczce. Istnieją pewne dowody skuteczności dla CBD, gdy jest on stosowany jako terapia wspomagająca (terapia dodana do stosowanych leków przeciwpadaczkowych), jednak dane porównawcze z najlepszymi obecnie dostępnymi terapiami są niedostępne. Większość opublikowanych danych klinicznych i przedklinicznych dotyczących skuteczności w padaczce dotyczy CBD. Jego rolą w leczeniu jest terapia wspomagająca w padaczce lekoopornej, w której cztery lub pięć innych leków przeciwpadaczkowych nie kontrolowało padaczki. Brak jest informacji na temat stosowania medycznej marihuany podawanej jako terapia „ratująca” dla stanu padaczkowego.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie padaczki za pomocą medycznej marihuany lub kanabinoidów jest zalecane ty ko jako leczenie wspomagające - to znaczy jako dodane do stosowanych leków przeciwpadaczkowych. • Jeżeli lekarz prowadzący zdecyduje się na rozpoczęcie leczenia marihuaną u pacjentów z padaczką, zaleca się stosowanie CBD jako terapii uzupełniającej do stosowanych leków przeciwpadaczkowych u dzieci lub młodzieży w wieku do 25 lat, której głównym celem jest zmniejszenie częstości napadów i poprawa ogólnej jakości życia. Osiągnięcie pełnej remisji napadów prawdopodobnie będzie występowało rzadko. Nie ma wystarczających dowodów, aby przedstawić zalecenia dla dorosłych w wieku powyżej 25 lat. • Pacjenci i lekarze przepisujący powinni zdawać sobie sprawę z prawdopodobnych zdarzeń niepożądanych, takich jak biegunka, senność i zmiany apetytu. Zdarzenia niepożądane, takie jak pogorszenie napadów drgawkowych, drgawki, ciężka biegunka lub trudności behawioralne, mogą wpływać na cele leczenia padaczki i zwiększać prawdopodobieństwo przerwania leczenia i powinny być oceniane indywidualnie dla każdego przypadku. Jeśli leczenie ma być prowadzone długotrwale, ważne jest, aby wszelkie skutki uboczne marihuany nie były większe niż działania niepożądane związane z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oraz aby reakcja na leczenie była regularnie oceniana. • Wobec braku silnych dowodów dot. dawkowania i konkretnych preparatów marihuany lub kanabinoidów w leczeniu padaczki zaleca się, aby lekarz prowadzący, który zdecydował się na rozpoczęcie leczenia marihuaną medyczną u pacjentów z padaczką, dokonał ponownej oceny stanu pacjenta po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii pod kątem dowodów na odpowiedź na leczenie. • Wobec braku silnych dowodów dot. dawkowania i konkretnych preparatów medycznej marihuany w leczeniu padaczki, zaleca się stosowanie CBD i ponowną ocenę stanu pacjenta po dwunastu tygodniach leczenia, w celu ustalenia, czy terapia ta przyniosła jakiegokolwiek korzyści od czasu jej wprowadzenia. • Lekarze przepisujący leczniczą marihuanę powinni być także świadomi potencjalnych interakcji lek-lek pomiędzy CBD a pozostałymi lekami przeciwpadaczkowymi.
<p>AAN 2015 (USA)</p>	<p>Dokument przedstawia stanowisko AAN nt. perspektyw klinicznych marihuany w zaburzeniach neurologicznych, oparte na przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez AAN w 2014 r. dot. skuteczności i bezpieczeństwa medycznej marihuany w wybranych zaburzeniach neurologicznych*.</p> <p>W pracy przedstawiono wnioski z ww. przeglądu: Nie ma wystarczających dowodów wysokiej jakości dotyczących skuteczności kannabinoidów w zmniejszaniu częstości napadów u pacjentów z padaczką.</p> <hr/> <p>*Koppel BS, Brust JC, Fife T, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> 2014;82:1556–1563.</p>
<p>SIGN 2015 zrewidowany w 2018 r. (Szkocja)</p>	<p>Wytyczne zawierają zalecenia oparte na aktualnych dowodach dot. najlepszych praktyk w diagnozowaniu i leczeniu padaczki u dorosłych.</p> <p>Terapia uzupełniająca: Terapia komplementarna jest coraz bardziej popularna wśród pacjentów, którzy mogą ją stosować łącznie z konwencjonalnymi lekami. Termin ten obejmuje szeroką gamę metod kuracji, takich jak akupunktura, chiropraktyka, ziołolecznictwo, homeopatia, osteopatia, joga, tradycyjna medycyna chińska i kannabinoidy.</p> <p>Nie ma spójnych dowodów na poparcie lub ostateczne wykluczenie stosowania jakiegokolwiek szczególnego rodzaju terapii uzupełniającej w celu poprawy częstotliwości napadów u pacjentów z padaczką. Wyniki z systematycznych przeglądów obejmujących szereg podejść, w tym techn k medytacji, akupunkturę, terapię poznawczą, jogę i terapię relaksacyjną, były niespójne lub niemożliwe do uogólnienia dla populacji szkockiej (na przykład dla akupunktury), a jakość zawartych badań była często niska.</p> <p>Przeglądy systematyczne badań RCT pod kątem stosowania tradycyjnej medycyny chińskiej i kannabinoidów przedstawiały jedynie słabej jakości badania i ich autorzy doszli do wniosku, że nie ma wystarczających dowodów na poparcie zastosowania jednego z tych podejść w leczeniu padaczki.</p>
<p>NICE 2012 Ostatnia aktualizacja Kwiecień 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia padaczki.</p> <p>Leczenie wspomagające u dzieci, młodzieży i dorosłych z opornymi na leczenie napadami ogniskowymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaproponuj karbamazepinę, klobazam, gabapentynę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, walproinian sodu lub topiramat jako leczenie wspomagające u dzieci, młodzieży i dorosłych z napadami ogniskowymi, jeśli leczenie pierwszego rzutu jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane. Postępuj zgodnie ze wskazówkami bezpieczeństwa MHRA dotyczącymi walproinianu sodu*. • 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 eslikarbazepiny, 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. <p>Leczenie wspomagające u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Dravet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przedyskutuj ze specjalistą trzeciego stopnia, jeśli leczenie pierwszego rzutu u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Dravet jest nieskuteczne lub nietolerowane i rozważ leczenie klobazamem lub styrypentolem jako leczenie uzupełniające. • Nie proponuj karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny lub wigabatryny. <hr/> <p>*MHRA (The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) ostrzega, iż walproinianów nie wolno stosować w ciąży. Należy je stosować tylko u dziewcząt i kobiet, gdy nie ma alternatywy i wprowadzono plan zapobiegania ciąży. Wyn ka to z ryzyka wad rozwojowych i nieprawidłowości rozwojowych u dziecka.</p>

AAN - American Academy of Neurology; AES - American Epilepsy Society; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; TGA - Therapeutic Goods Administration.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów dotyczących postępowania terapeutycznego w padaczce lekoopornej / stosowania medycznej marihuany. Wyszukane dokumenty przedstawiają w większości stanowiska poszczególnych organizacji dotyczące stosowanie preparatów opartych na medycznej marihuanie w leczeniu padaczki.

Wytyczne AES 2019 wskazują, że CBD jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami zarówno w zespole Lennoxa-Gastauta (LGS), jak i zespole Dravet. Jednak badania wykazały również, że CBD ma więcej skutków ubocznych niż placebo i ujawniły wcześniej nierozpoznane interakcje lek-lek. Zauważono także, że dowody naukowe o podobnym poziomie nie istnieją obecnie w literaturze medycznej dla innych formułacji CBD.

TGA w 2017 r. wskazał, iż obecnie stosowanie medycznej marihuany powinno być rozważane tylko wtedy, gdy wypróbowano konwencjonalne metody leczenia, które okazały się nieskuteczne w leczeniu objawów pacjenta. Jak dotąd dostępnych jest niewiele wysokiej jakości dowodów na stosowanie medycznej marihuany w padaczce. Istnieją pewne dowody skuteczności dla CBD, gdy jest on stosowany jako terapia wspomagająca (terapia dodana do stosowanych leków przeciwpadaczkowych), jednak dane porównawcze z najlepszymi obecnie dostępnymi terapiami są niedostępne. TGA zaleca, aby rola CBD w leczeniu była terapią wspomagającą w padaczce lekoopornej, w której cztery lub pięć innych leków przeciwpadaczkowych nie kontrolowało padaczki.

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

W zaleceniach SIGN 2015 (zrewidowanych w 2018 r.), dot. leczenia padaczki u osób dorosłych, przedstawiono informację, iż przeglądy systematyczne badań RCT pod kątem stosowania tradycyjnej medycyny chińskiej i kannabinoidów prezentowały jedynie słabej jakości badania i ich autorzy doszli do wniosku, że nie ma wystarczających dowodów na poparcie zastosowania jednego z tych podejść w leczeniu padaczki.

W wytycznych NICE 2012 (zaktualizowanych w 2018 r.), w których przedstawiono możliwe opcje terapeutyczne w leczeniu padaczki z napadami ogniskowymi i zespołu Dravet, nie odniesiono się do stosowania preparatów opartych na medycznej marihuanie.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu zawierającego kannabinoidy Bedrolite we wskazaniach zgodnych ze zleceniami MZ, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja - <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.07.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Bedrolite, Cannabis, Marijuana, Cannabinol, Cannabidiol, Cannabinoid. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje negatywne CVZ 2017 i PHARMAC 2015 – dot. stosowania preparatu Sativex w terapii odpornej na leczenie padaczki. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla produktów zawierających kannabinoidy

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CVZ 2017 Holandia	<p>Rekomendacja dotyczy następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przewlekły ból (w tym: ból neuropatyczny, ból występujący w stanach paliatywnych i onkologicznych) • Spastyczność o łagodnym przebiegu (pacjenci ze stwardnieniem rozsianym) • Zaburzenia snu (w tym pacjenci cierpiący na fibromialgię oraz stwardnienie rozsiane) • Nudności i zawroty głowy (związane z chemioterapią) • <u>Padaczka lekooporna</u>

	<p>Aktualne dowody naukowe nie dają podstaw na zmianę uprzedniej negatywnej opinii Instytutu. Refundacja z podstawowego pakietu ochrony zdrowia pozostaje niemożliwa. W 2003 roku CVZ ocenił, iż dowody naukowe były niewystarczające, aby móc refundować preparaty zawierające konopie. Instytut przeprowadził przegląd dowodów naukowych z uwzględnieniem również pięciu roślinnych medycznych produktów zawierających konopie (plantaardige medicinale cannabis producten) dostępnych poprzez OMC (tj. Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica, <u>Bedrolite</u>). Poszukiwano dowodów naukowych wśród populacji pacjentów, którzy byli poddani wcześniej standardowej terapii. Obecnie preparaty zawierające kannabinoidy, dostępne poprzez OMC, nie są zarejestrowane jako produkty lecznicze.</p> <p><u>Ograniczenia ocenianych badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie odnaleziono badań klinicznych, w których stosowano by produkty z OMC; w wielu badaniach nie jest jasne, czy pacjenci poddani byli właściwym metodom leczenia; w badaniach uwzględniono zarówno produkty pochodzenia roślinnego jak i produkty syntetyczne; dokładna kompozycja, a w szczególności stosunek zawartości THC do CBD różni się między badaniami, i także nie zawsze jest znana; dokonywane porównania nie zawsze są użyteczne klinicznie <p><u>Ograniczenia metodologiczne ocenianych badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> często badania nie są kontrolowane przy pomocy placebo, często nie wykazywano wyższości nad aktywnym komparatorem; badania przeprowadzane są na nielicznej próbie, z niskim odsetkiem osób poddawanych kontroli uzupełniającej, i są w nich stosowane subiektywne parametry oceny terapii; w prawie wszystkich badaniach nie wyznaczono istotnej klinicznie minimalnej różnicy dla obserwowanych efektów zdrowotnych; długotrwałe skutki stosowania preparatów zawierających kannabinoidy, zarówno pozytywne jak i negatywne, nie są dobrze zbadane, aczkolwiek preparaty te często są używane w przewlekłej terapii. <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Produkty zawierające kannabinoidy nie są obecnie refundowane i w opinii CVZ brak jest podstaw, aby dokonać zmiany bieżącego stanu rzeczy ze względu na niską średnią 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. Inne wnioski dot. problemu zdrowotnego. Doprecyzowania wymaga/konieczne są:</p> <ul style="list-style-type: none"> kwestia optymalnej postaci preparatów zawierających kannabinoidy – tabletki, granulaty, oczyszczone substancje aktywne, susz roślinny? kwestia optymalnego stosunku THC/CBD, w zależności od wskazania; lepsze badania krótko i długookresowej efektywności terapii; należy położyć większy nacisk na ocenę działań niepożądanych w długim horyzoncie; nowe i większe badania są potrzebne, aby móc wyciągnąć lepszej jakości wnioski.
<p>PHARMAC 2015 Nowa Zelandia</p>	<p>Komisja PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) rekomenduje odmówienie finansowania połączenia kannabidiolu z tetrahydrokannabinolem (preparat Sativex) w terapii opornej na leczenie padaczki. Komisja zauważa, że PHARMAC otrzymała trzy wnioski imienne od pacjentów (NPPA, Named Patient Pharmaceutical Applications) na preparat Sativex w terapii opornej na leczenie padaczki. 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 zauważa, że autorzy opracowania doszli do wniosku, że obecnie nie można wyciągnąć wiarygodnych wniosków dotyczących skuteczności kannabinoidów w leczeniu padaczki i że potrzebne są dalsze badania. Komitet uznał, że siła i jakość dowodów wspierających stosowanie połączenia kannabidiolu z tetrahydrokannabinolem (preparat Sativex) w leczeniu padaczki i napadów padaczkowych była słaba.</p> <p>*Vickrey and Gloss. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 5;3:CD009270</p>

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

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów we wskazaniu:

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

w dniu 12 lipca 2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline, Embase i Cochrane Library. Dnia 31.07.2019 r. przeprowadzono aktualizację przeprowadzonego przeglądu.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Do przeglądu włączano najbardziej aktualne dowody naukowe (publikacje opublikowane po 2017 roku stanowiące aktualizację raportu AOTMiT OT.4311.14.2017). W przypadku odnalezienia najbardziej aktualnych (np. data publikacji 2019 rok) przeglądów systematycznych do analizy nie włączano badań, które zostały opublikowane w okresie objętym przeglądem systematycznym.

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

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci cierpiący na: <ul style="list-style-type: none"> ▪ padaczkę lekooporną ▪ padaczkę lekooporną w przebiegu zespołu Dravet ▪ wczesnodziecięcą encefalopatię padaczkową lekooporną 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Kannabinoidy.	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparator	Dowolny W przypadku braku dowodów porównujących interwencję z aktywnym leczeniem dopuszczano możliwość porównania z placebo lub BSC.	Nie zdefiniowano
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, W przypadku braku przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez kwalifikowano badania z niższego poziomu wiarygodności (badania randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, nierandomizowane badania obserwacyjne prospektywne i retrospektywne). W przypadku odnalezienia przeglądów systematycznych do analizy nie włączano badań, które zostały opublikowane w okresie objętym przeglądem systematycznym.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, ▪ badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane ▪ badania pogładowe i przeglądowe niesystematyczne, ▪ serie przypadków i opisy przypadków, ▪ publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, ▪ publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, ▪ doniesienia konferencyjne, ▪ listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim, opublikowane po 2017 roku	Nie zdefiniowano

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono aktualny przegląd systematyczny spełniający kryteria kwalifikacji do przeglądu:

Chen 2019 – przegląd systematyczny dot. oceny skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki stosowania kannabinoidów (CBD, Epidiolex) we wskazaniach: zespół Dravet oraz zespół Lennox-Gastauta.

Do opracowanie włączono także przegląd **Huestis 2019** dot. bezpieczeństwa stosowania kannabidiolu.

Komentarz AOTMiT

Oba zespoły włączone do przeglądu Chen 2019 (zespół Dravet oraz zespół Lennox-Gastauta) zalicza się do rzadko występujących, uwarunkowanych genetycznie encefalopatii przebiegających z padaczkami lekoopornymi. Jednocześnie należy zaznaczyć, że w żadnym z badań włączonych do przeglądu nie odniesiono się do omawianego preparatu (Bedrolite) we wskazaniach: wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) oraz padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.

Poniżej przedstawiono wyniki badania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Chen 2019

Metodyka

Przegląd systematyczny dot. oceny skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki stosowania kannabinoidów (CBD, Epidiolex) we wskazaniach: zespół Dravet (Dravet syndrome, DS) oraz zespół Lennox-Gastauta (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) w przebiegu padaczki lekoopornej. Przeszukano następujące bazy danych: Medline, Embase (do października 2018 r.).

Do przeglądu włączono serie badań GWPCARE (GWPCARE1, GWPCARE3, GWPCARE4) oceniające kannabinoidy u pacjentów w wieku od 1 do 30 lat (n = 162) z zespołami padaczkowymi opornymi na leczenie. Do badań włączono pacjentów z ponad 17 różnymi zaburzeniami napadowymi, w tym najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z DS (23%) i LGS (22%).

Każde z 3 badań to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo RCT z bazowym 4-tygodniowym okresem obserwacji, po którym następowało 14-tygodniowe leczenie (2 tygodnie zwiększonej dawki, 12 tygodni utrzymania) i 4-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa. Zarówno kannabidiol, jak i placebo były dostarczane w identycznych butelkach ze szkła bursztynowego o pojemności 100 ml i nie można było ich odróżnić wizualnie.

Pacjenci kwalifikowani do badania GWPCARE1 musieli przyjmować jeden lub więcej leków przeciwpadaczkowych i doświadczać co najmniej 4 drgawek padaczkowych podczas 28-dniowego podstawowego okresu obserwacji.

W przypadku badań GWPCARE4 i GWPCARE3 kwalifikowani pacjenci musieli otrzymywać od 1 do 4 leków przeciwpadaczkowych i doświadczać co najmniej 2 napadów padaczkowych na tydzień w ciągu 4 tygodniowego bazowego okresu obserwacji.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana pierwotnych napadów padaczkowych (tj. zmniejszenie częstość napadów padaczkowych w przebiegu DS i spadek napadów padaczkowych w przebiegu LGS). Drugorzędowym punktem końcowym była $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% redukcja pierwotnych napadów padaczkowych, redukcja ogółem napadów padaczkowych, zmniejszenie napadów innych niż pierwotne, ocena według „globalnej skali wrażenia zmiany opiekuna” (z ang. Caregiver Global Impression of Change Scale, CGIC) oraz analiza bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

RCT GWPCARE1

W próbie Devinsky i wsp. oceniano stosowanie CBD (n = 61) w dawce 20 mg/kg/dzień w 2 podzielonych dawkach w porównaniu z placebo (n = 59) u pacjentów (średnia wieku 9,8 lat [2,3-18,4 lat]) z DS. W obydwu ramionach pacjenci byli zbieżni pod względem demograficznym, zdrowotnym i przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych.

Średnia liczba jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych wyniosła 3 ± 1 i $2,9 \pm 1$ odpowiednio w grupie CBD i placebo. Najczęściej stosowane leki przeciwpadaczkowe to klobazam, walproinian, styrypentol, lewetyracetam i topiramet.

Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmniejszenie miesięcznej częstości pierwotnych napadów drgawkowych był znacząco zmniejszony w grupie CBD (mediana = -38,9%) w porównaniu z placebo (mediana = -13,3%). Skorygowana mediana różnicy między grupami wynosiła -22,8% (95%CI: -41,1; -5,4; P = 0,01). Drugorzędowy punkt końcowy: procentowa zmiana napadów padaczkowych ogółem (-19,2%; 95%CI: -39,25; -1,17; P = 0,03) była również istotna. Chociaż nie był to wynik statystycznie istotny, 43% pacjentów leczonych CBD w porównaniu do 27% pacjentów leczonych w grupie placebo [OR= 2,00 (95%CI: 0,93; 4,3; P = 0,08)], doświadczyło co najmniej 50% zmniejszenia częstości padaczkowych napadów drgawkowych, a 3 pacjentów w grupie CBD było wolnych od napadów w porównaniu z żadnym pacjentem z grupy placebo. Wynik w skali CGIC był istotny, 62% pacjentów z grupy CBD zgłaszało poprawę kondycji w porównaniu z 34% w grupie placebo (P = 0,02).

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; zżęczenia żołądkowo-jelitowe; gorączka; zakażenia górnych dróg oddechowych; zmniejszony apetyt i konwulsje. Większość pacjentów z sennością otrzymywała klobazam. Ponadto 10 pacjentów w grupie CBD zostało poddanych zmniejszeniu dawki z powodu działań niepożądanych, które następnie ustąpiły u 80% pacjentów. Poważne zdarzenia niepożądane zgłaszano częściej w grupie CBD (16%) w porównaniu z placebo (5%). Poważne zdarzenie niepożądane uważane za związane z CBD - znaczące podwyższenie wyników testów czynności wątroby (z ang. liver function tests LFT) - obserwowano częściej w grupie CBD, szczególnie w grupie leczonej jednocześnie walproinianami.

RCT GWPCARE4

W próbie Thiele i wsp. oceniano stosowanie CBD (n = 86) w dawce 20 mg/kg/dzień w 2 podzielonych dawkach w porównaniu z placebo (n = 85) jako terapię dodatkową u pacjentów (w wieku 2-55 lat) z LGS. Charakterystyka wyjściowa pacjentów między grupami była podobna, większość pacjentów była z populacji białej i w średnim wieku 15,4 ± 9,2 lat.

Mediana liczby towarzyszących leków przeciwpadaczkowych otrzymywanych podczas badania wyniosła 3 (zakres 1-5) w grupie CBD i 3 (zakres 1-4) w grupie placebo. Najczęściej otrzymywane leki przeciwpadaczkowe obejmowały klobazam, walproinian, lamotryginę, lewetyracetam i rufinamid.

Pierwotna miara wyniku procentowej zmiany w miesięcznej częstości napadów padaczkowych była znacząco zmniejszona w grupie CBD (mediana = -43,9% [IQR = -69,6 do -1,9]) w porównaniu z placebo (mediana = -21,8% [IQR = -45,7 do 1,7]). Szacowana różnica między grupami wynosiła -17,21% (95%CI: -30,32 do -4,09; P = 0,0135). CBD spowodowało znaczną poprawę we wszystkich wtórnych wynikach, z wyjątkiem 100% zmniejszenia pierwotnego typu napadów. Czterdzieści cztery procent pacjentów w grupie CBD doświadczyło ≥50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych w porównaniu z 24% w grupie otrzymującej placebo (OR = 2,57; 95%CI: 1,33 do 4,97; P = 0,0043). Wyniki w skali CGIC zostały znacząco poprawione u osób otrzymujących CBD (OR = 2,54; 95%CI: 1,5; 4,5; P = 0,0012).

Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w grupach CBD i placebo wyniosła odpowiednio 86% i 69%. Do najczęstszych działań niepożądanych należały senność, biegunka i wymioty, gorączka i zmniejszenie apetytu. Jednoczesne stosowanie klobazamu zwiększało ryzyko senności w obu grupach. Poważne zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie CBD (23%) w porównaniu z placebo (5%). Dwa poważne zdarzenia niepożądane uważane za związane z leczeniem to bezdech senny (1 pacjent) i zwiększone LFT (4 pacjentów). Zmniejszenie dawki rozwiązało działania niepożądane w większości przypadków. Obserwowane zwiększenie LFT występowało częściej u pacjentów otrzymujących walproinian.

RCT GWPCARE3

W próbie Devinsky i wsp. oceniano stosowanie dwóch dawek CBD (10 mg/kg/dzień [n = 73] i 20 mg/kg/dzień [n = 76] w 2 podzielonych dawkach) w porównaniu z placebo (n = 76) u pacjentów z LGS, w wieku od 2 do 55 lat. Wyjściowa charakterystyka między 3 grupami była podobna, głównie populacja biała o średnim wieku 15,6 lat. Mediana liczby jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych w każdej grupie wynosiła 3 (zakres 1-5 w grupie placebo i 10 mg/kg/dzień; zakres 0-5 w grupie 20 mg/kg/dzień). Do najczęściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych należały klobazam, walproinian, lamotrygina, lewetyracetam i rufinamid.

CBD w obu dawkach skutkowało znaczącą poprawą podstawowej miary wyniku, tj. mediany procentowego zmniejszenia miesięcznej częstości napadów padaczkowych. Pacjenci otrzymujący 20 mg/kg/dzień doświadczyli spadku o 41,9%, a pacjenci otrzymujący 10 mg/kg/dzień odnotowali spadek o 37,2%, w porównaniu z 17,2% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych w grupie placebo. W porównaniu z placebo, średni spadek w grupie 20 mg/kg/dzień wynosił -21,6% (95%CI: 6,7; 34,8; P = 0,005), a w grupie 10 mg/kg/dzień wynosił -19,2% (95%CI: 7,7; 31,2; P = 0,002). Drugorzędowa miara wyniku ≥50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych wystąpiło u 39% w grupie 20 mg/kg/dzień, 36% w grupie 10 mg/kg/dzień oraz 14% w grupie

placebo (OR dla grupy 20 mg mg/kg/dzień vs placebo, 3,85 [95% CI = 1,75 do 8,47; P <0,001]; dla grupy 10 mg/kg/dzień vs placebo, 3,27 [95%CI: 1,47; 7,26; P = 0,003]). Obie grupy doświadczyły znaczącego zmniejszenia objawów we wszystkich rodzajach napadów w porównaniu z placebo, wyniki CGIC były również znaczące przy 57% w grupie 20 mg/kg/dzień oraz 66% w grupie 10 mg/kg/dzień, w porównaniu z 44% w grupie placebo.

Działania niepożądane zgłaszano u 94% pacjentów w grupie 20 mg/kg/dzień w porównaniu z 84% w grupie 10 mg/kg/dzień i 72% pacjentów otrzymujących placebo, przy czym 89% zdarzeń niepożądanych oceniono jako łagodne lub o umiarkowanej ciężkości. Częstymi działaniami niepożądanymi były senność, biegunka, zakażenie górnych dróg oddechowych, zmniejszenie apetytu, gorączka i wymioty. Zwiększenie LFT obserwowano u 9% pacjentów, otrzymujących CBD, w porównaniu z 0% w grupie placebo, większość (79%) otrzymywała jednocześnie walproinian. Poważne zdarzenia niepożądane obserwowano u 33 pacjentów ogółem (13 w każdej grupie CBD w porównaniu do 7 w grupie placebo). Poważne zdarzenia niepożądane uznano za związane z leczeniem u 7 pacjentów otrzymujących CBD; zgłoszone ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały zwiększenie LFT, senność, letarg, zwiększone drgawki podczas odstawienia leków (1 pacjent), nie drgawkowy stan padaczkowy – ang. nonconvulsive status epilepticus (1 pacjent), zaparcia i nasilające się zapalenie pęcherzyka żółciowego (1 pacjent).

Wnioski

Badania włączone do przeglądu wykazały skuteczność CBD w zmniejszaniu częstości występowania pierwotnych napadów w okresie 14 tygodni w porównaniu z placebo, dostarczając przekonujących dowodów na rolę oczyszczonej, pochodzącej z roślin CBD w leczeniu DS i LGS. CBD wiązało się z kilkoma działaniami niepożądanymi, w szczególności sennością, biegunką, podwyższonym LFT i zmniejszonym apetytem. Za wiarygodnością badań przemawia metodyka, kryteria włączenia i punkty końcowe mające zastosowanie w praktyce. Dane te są jednak ograniczone przez źródło finansowania (producenci), brak konkretnych zaleceń związanych z przestrzeganiem leczenia, brak danych długoterminowych, brak jakościowych pomiarów wyników i nieprzedstawienia wyników innych niż dla populacji z DS i LGS. Badania opisujące długoterminowe wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oferują wstępne odpowiedzi na pytanie kliniczne: rola CBD w przebiegu padaczki lekoopornej. Badania te stanowią ramy dla solidnych badań potrzebnych do dalszego określenia roli terapeutycznej CBD.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmują działania niepożądane związane z układem pokarmowym (biegunka, wymioty, zmniejszenie apetytu / utrata masy ciała), senność i zwiększony poziom LFT. Chociaż istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących jednocześnie walproinian oraz w mniejszym stopniu klobazam, zwiększenie aktywności negatywnych działań niepożądanych może wystąpić u każdego pacjenta leczonego CBD. LFT należy monitorować na początku i po 1, 3 i 6 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a także wraz ze zmianami dawki lub zmianami leków, o których wiadomo, że wpływają na LFT. U pacjentów z podwyższoną wyjściową aktywnością aminotransferaz uzasadnione jest częstsze monitorowanie LFT. Jeśli stężenie aminotransferaz wątrobowych wzrasta do >3-krotności górnej granicy normy (GGN), przy jednoczesnym wzroście stężenia bilirubiny > 2 GGN lub jeśli poziom transaminaz wątrobowych jest >5-krotnie wyższy od górnej granicy normy, należy przerwać stosowanie CBD.

Samobójstwo to potencjalne ryzyko związane z lekami przeciwpadaczkowymi. W kluczowych badaniach klinicznych nie odnotowano jednak zgonów związanych z samobójstwem ani myśli samobójczych (skala ocen samobójstwa Columbia, z ang. Columbia Suicide Severity Rating Scale). Niemniej jednak, pacjenci powinni być monitorowani pod kątem ryzyka myśli samobójczych podczas przyjmowania CBD.

CBD nie wywiera stymulującego wpływu na receptory endokannabinoidowe, co tłumaczy jego minimalne efekty psychoaktywne lub euforyczne. W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach i ludziach uznano, że CBD ma niskie ryzyko nadużyć i nie ma ryzyka uzależnienia fizycznego.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

Dodatkowo do przeglądu włączono prospektywne badania oceniające efektywność kliniczną kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej – najważniejsze wyniki z badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Podsumowanie wybranych danych dostępnych w ramach „Expanded Access Program”

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

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Dawka CBD	Czas dawkowania	Skuteczność	Bezpieczeństwo	Działania niepożądane
		(przewlekły)]; średni wiek na początku 7,08 lat (3,92 do 8,5 lat); średni czas leczenia kannabidiolami od 19 do 33 dni (ostra faza) i od 3 do 87 mies. (faza przewlekła); 5/7 mężczyzna			średnia inicjacji po kannabidiolu 2,8; P = 0,002) Wyniki fazy ostrej (n = 2): Jeden na dwóch leczonych pacjentów miał całkowite zaprzestanie napadów Wyniki fazy przewlekłej (n = 5): <ul style="list-style-type: none"> 90,9% ± 18,9% redukcji całkowitych napadów po 4 tyg. 65,3% ± 29,3% redukcji całkowitej liczby napadów w 48 tyg. 		niezwiązane z kannabidiolem)
Hess et al	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie bez zaślepienia	Pacjenci ze stwardnieniem guzowatym (n = 18); średni wiek 14 lat (2-31 lat); 50% mężczyzn	Początkowa 5 mg/kg/d, podzielona na 2 dawki, maksymalnie do 25-50 mg/kg/d	Podstawowa obserwacja po 3 mies. leczenia; dane dostępne dla 12 mies. dla niektórych pacjentów	Ogólne wyniki: <ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie częstości napadów (mediana zmniejszenia częstości napadów: 48,8%) po 3 miesiącach leczenia Wskaźnik odpowiedzi po 3 miesiącach leczenia: 50% Kilku pacjentów doświadczyło braku napadów padaczkowych z powodu określonych typów napadów Częstość odpowiedzi większa u pacjentów jednocześnie leczonych klobazamem niż u pacjentów leczonych wyłącznie klobazamem 85,7% pacjentów z całkowitym opóźnieniem rozwoju doświadczyło poprawy w zakresie funkcji poznawczych, takich jak czujność, komunikacja werbalna, wokalizacja, dostępność poznawcza, połączenia emocjonalne i fizyczne Poprawa zachowania obserwowana u 66,7% pacjentów 	Nie oceniano	> 10%częstotliwości: <ul style="list-style-type: none"> Senność (44,4%) Ataksja (27,8%) Biegunka (22,2%) Pobudzenie (16,7%) Słaby sen (11,1%) Drażliwość (11,1%)
Devinsky et al	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie bez zaślepienia	Dzieci, młodsi i dorośli z mutacją genową w regionie CDKL5 (n= 20), Dup15q (n = 8), Aicardi (n = 19) i zespołem Doose'a (n = 8); 92% pacjentów <18 lat; 20% mężczyzn	Początkowa 5 mg/kg/d, podzielona na 2 dawki, maksymalnie do 25-50 mg/kg/d	48 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> Mediana miesięcznych drgawkowych napadów padaczkowych zmniejszyła się w 12 tyg. (51,4% zmniejszenie) i 48. tyg. (59,1% redukcji) w porównaniu z wartością wyjściową Łączna analiza wszystkich zespołów miała łączny efekt, który 	5 pacjentów wycofało się w 12 tyg. Ogółem 4 pacjentów wycofało się z powodu zdarzeń niepożądanych	<ul style="list-style-type: none"> Biegunka (29%) Senność (22%) Zmęczenie (22%) Stan padaczkowy (9%)

Badanie	Metodyka	Populacja	Dawka CBD	Czas dawkowania	Skuteczność	Bezpieczeństwo	Działania niepożądane
					<p>był statystycznie istotny [$\chi^2 (2) = 19,4; P = 0,000061$]</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów obserwowane u 50% uczestników po 12 tyg. i 57% po 48 tyg. • Analiza post hoc wykazała zmniejszenie częstości napadów między wartością wyjściową a 12. tyg., ale nie między 12 i 48 tyg. • Leczeni pacjenci byli w stanie zmniejszyć dawki niektórych leków przeciwpadaczkowych: klobazam, kwas walproinowy, lewetyracetam i rufinamid 		<ul style="list-style-type: none"> • Infekcje układu oddechowego (5%)

Huestis 2019**Cel badania**

Opis działań niepożądanych (AEs) i toksyczności kannabidiolu (CBD) w odnalezionych przedklinicznych i klinicznych badaniach.

Metodyka

Do przeglądu włączono badania opisujące działania niepożądane lub toksyczność CBD zidentyfikowane w następujących bazach danych: PubMed, Cochrane Central i EMBASE z datą odcięcia styczeń 2019 r. Do przeglądu włączono także badania wykazujące korzystne efekty stosowania CBD.

Wyniki

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

Tabela 10. Działania niepożądane CBD w badaniach klinicznych na podstawie Huestis 2019

Charakterystyka badania	Charakterystyka pacjentów	Doustna dawka CBD	Jednoczesne podawanie innego leku	Zdarzenia niepożądane (AEs)	Badanie
Badania dot. chorób neurologicznych					
Raport rodziców: ankieta online	Wiek 2–16 lat; 18 pacjentów z zespołem Dravet, zespołem Lennox-Gastauta, zespołem Doose'a lub idiopatyczną padaczką	0.5–28.6 mg/kg/dzień (2 tygodni–12 miesięcy)	Nie raportowano	Umiarkowane (zdefiniowane jako: powodujące wystarczający dyskomfort, aby ograniczyć lub zakłócać codzienne czynności i mogące wymagać leczenia interwencyjnego): senność (37%), zmęczenie (16%)	Porter, Jacobson, 2013
Raport rodziców: ankieta online	Wiek 3–10 lat; 117 pacjentów z zespołem Dravet, zespołem Lennox-Gastauta lub drgawkami dziecięcymi	Mediana 4.3 mg/kg/dzień (6.8 miesiąca)	Klobazam, inne nieokreślone leki przeciwpadaczkowe	Zdarzenia niepożądane u 59% pacjentów; umiarkowane: zwiększony apetyt, przyrost masy ciała, senność	Hussain et al., 2015
Badanie otwarte, badanie rozszerzonego dostępu w 11 niezależnych ośrodkach leczenia epilepsji	Wiek 1–30; Pacjenci z padaczką oporną na leczenie; 162 pacjentów (33 z zespołem Draveta, 31 z zespołem Lennox-Gastauta)	2–5 mg/kg/dzień w dawce wzrastającej do momentu nietoleracji lub do maksymalnej dawki 25–50 mg/kg/dzień (12 tygodni)	Klobazam, walproinian	AE u 79% pacjentów (128/162); umiarkowane: senność, zmęczenie, letarg, uspokojenie, zmniejszenie lub zmiany apetytu, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmiany stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy; ciężkie: stan padaczkowy, drgawki, biegunka, utrata masy ciała, małopłytkowość, hiperamonemia, hepatotoksyczność	Devinsky et al., 2016
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej	Wiek 1–18 lat; 74 pacjentów z padaczką oporną na leczenie	1–20 mg/kg/dzień; 81% pacjentów (60/74) otrzymywało < 10 mg/kg, 19% (14/74) > 10 mg/kg (> 3 miesiące, średnia 6 miesięcy)	nie raportowano	Działania niepożądane zgłoszono u 47% pacjentów (34/74); umiarkowane: nasilenie napadów (5 pacjentów przerwało leczenie CBD z powodu nasilenia napadów), senność, zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, drażliwość	Tzadok et al., 2016
Randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą	Wiek 2–18 lat; 120 pacjentów z zespołem Dravet	20 mg/kg/dzień (14 tygodni)	Mediana 3 leków przeciwpadaczkowych (np: klobazam, walproinian)	AE u 93% pacjentów; umiarkowane: biegunka, utrata apetytu, letarg, zmęczenie, gorączka, drgawki, podwyższony poziom aminotransferazy, senność; ciężkie (10 pacjentów): podwyższony poziom	Devinsky et al., 2017

				aminotransferazy wątrobowej (n = 3), stan padaczkowy (n = 3)	
Randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą	Wiek 4–10; 34 pacjentów z zespołem Dravet	5, 10, or 20 mg/kg/dzień (4-tygodniowe leczenie wejściowe, 3-tygodniowe leczenie, 10-dniowa redukcja dawki i 4-tygodniowy okres obserwacji)	Klobazam, walproinian, lewetyracetam, topiramát, stiripentol	Pojawiające się w trakcie leczenia zdarzenia niepożądane) zgłoszone u 80% pacjentów z 5 mg / kg (8/10), 63% pacjentów z 10 mg / kg (6/8), 78% pacjentów z 20 mg / kg (7/9) , 86% pacjentów otrzymujących placebo (6/7); Umiarkowane: gorączka, senność, utrata apetytu, wymioty, ataksja, nieprawidłowe zachowanie, wysypka; Ciężkie: gorączka, wysypka grudkowo-plamista, podwyższona aktywność aminotransferaz	Devinsky et al., 2018
Randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą	Wiek 2–55; 225 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta	10 lub 20mg/kg/dzień (28 dni)	Inne nieokreślone leki przeciwpadaczkowe	AE u 84% pacjentów z 10 mg / kg (56/67), u 94% pacjentów z 20 mg / kg (77/82); umiarkowane: senność, zmniejszenie apetytu, biegunka, zakażenie górnych dróg oddechowych, gorączka, wymioty; ciężkie: podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AST), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT), podwyższone stężenie γ -glutamylotransferazy, senność, nasilone drgawki podczas zmniejszania dawki, bezdrgawkowy stan padaczkowy (ang. nonconvulsive status epilepticus), letarg, zaparcia, pogorszenie przewlekłego zapalenia pęcherzyka żółciowego	Devinsky et al., 2018
Randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą	Wiek 2–55; 171 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta	20mg/kg/dzień (14 tygodni)	Klobazam, walproinian, lamotrygina, lewetyracetam, rufinamid	Zdarzenia niepożądane u 62% pacjentów (53/86); umiarkowane: biegunka, senność, gorączka, zmniejszenie apetytu, wymioty; ciężkie: zwiększenie stężenia ALT, zwiększenie stężenia AST, zwiększenie stężenia γ -glutamylotransferazy	Thiele et al., 2018
Trwający program rozszerzonego dostępu (EAP)	Wiek 0,4–62 (średnio 13 lat); 607 pacjentów z padaczką oporną na leczenie	2-10 mg / kg / dzień, dawka zwiększona do maksymalnie 25-50 mg / kg / dzień; mediana czasu trwania 48 tygodni	Do 10, w tym klobazam, lamotrygina, topiramát, lewetyracetam, stiripentol, felbamat	AE u 88% pacjentów; umiarkowane: biegunka, senność, drgawki; ciężkie (33%): drgawki, stan padaczkowy, zaburzenia czynności wątroby (10%)	Szaflarski et al., 2018

Wnioski

W badaniach dotyczących leczenia takich schorzeń jak: zespoły Dravet i Lennox-Gastauta wykazano skuteczność terapii CBD. Na tej podstawie terapia CBD będzie prawdopodobnie także zalecana przez lekarzy w przypadku innych schorzeń. Jednak przed zastosowaniem terapii należy wziąć pod uwagę działania niepożądane i potencjalne interakcje między lekami, które CBD może powodować.

7.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa kannabinoidów przedstawiono w rozdziale dotyczącym skuteczności klinicznej.

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opartą na:

1. informacjach dotyczących bezpieczeństwa na podstawie ChPL Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica, Bedrolite;
2. informacjach dotyczących bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sativex (aerazol do stosowania w jamie ustnej, zawierającego w jednym ml 27 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu oraz 25 mg kannabidiolu; zarejestrowanego we wskazaniu: łagodzenie objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność, a którzy wykazują klinicznie znamienne poprawę objawów związanych ze spastycznością we wstępnym etapie terapii);
3. informacjach odnalezionych na stronach internetowych URPL, EMA, FDA i WHO dotyczących bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica, Bedrolite;

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

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

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

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

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 tym czasie) użytkownika i wrażliwości użytkownika na efekty. Osoba może stać się „high” po użyciu marihuany. Zazwyczaj przybiera to formę euforii, która powoli zmienia się w przyjemne uczucie spokoju. Użytkownicy mogą również doświadczać innych efektów, gdy są „high”, takich jak uspokojenie, radość z napadami śmiechu, głodu, podwyższonej wrażliwości na percepcję koloru i muzyki, zmienionego poczucia czasu i przestrzeni oraz letargu. Te zmienione spostrzeżenia mogą również wywołać niepokój, panikę i dezorientację. Zgłaszane są również niepokój i bezsenność. Konopie indyjskie mogą czasami wywołać reakcję psychotyczną, charakteryzującą się urojeniami i halucynacjami. Ustalono związek między zażywaniem pochodnych konopi a schizofrenią, chociaż nie jest jasne, czy związek ten jest przyczynowy.

Możliwe fizyczne skutki uboczne marihuany to:

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

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

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

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

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sativex

W programie badań klinicznych nad produktem leczniczym Sativex, w badaniach z grupą kontrolną placebo oraz w długoterminowych otwartych badaniach wzięło do tej pory udział 1500 pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane, z czego niektórzy pacjenci stosowali do 48 rozpyleń aerozolu na dobę.

Najczęściej opisywane działania niepożądane podczas pierwszych czterech tygodni stosowania to zawroty głowy, które występowały głównie podczas początkowego okresu ustalania dawki oraz zmęczenie. Działania te były zazwyczaj łagodne do umiarkowanych i ustępowały w ciągu kilku dni nawet w trakcie kontynuacji leczenia. Kiedy przestrzegano zalecanego schematu ustalania dawki, liczba przypadków zawrotów głowy i zmęczenia w pierwszych czterech tygodniach była znacznie mniejsza.

Tabela 11. Częstość zdarzeń niepożądanych wykazujących prawdopodobny związek z produktem leczniczym Sativex w badaniach z grupą kontrolną placebo u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	-	zapalenie gardła
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	anoreksja (włącznie z utratą apetytu), zwiększony apetyt	-
Zaburzenia psychiczne	-	depresja, dezorientacja, dysocjacja, euforia	Halucynacje (nieokreślone, słuchowe, wzrokowe), omamy, paranoja, myśli samobójcze, percepcja urojeniowa*
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	amnezja, zaburzenia równowagi, zaburzenia uwagi, dyzartria, zaburzenia smaku, letarg, zaburzenia pamięci, senność	omdlenia
Zaburzenia oka	-	niewyraźne widzenie	-
Zaburzenia ucha i błędnik	-	zawroty głowy	-
Zaburzenia serca	-	-	kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	-	-	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	-	zaparcia, biegunka, suchość w ustach, zespół piekących ust, owrzodzenia jamy ustnej, nudności, dyskomfort w obrębie jamy ustnej, ból w jamie ustnej, wymioty	bóle w nadbrzuszu, przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej*, schorzenia błony śluzowej jamy ustnej, złuszczenia błony śluzowej jamy ustnej*, zapalenie jamy ustnej, przebarwienia zębów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	ból w miejscu podania, astenia, poczucie nienormalności, uczucie upojenia alkoholowego, złe samopoczucie	podrażnienia w miejscu podania
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	upadki	-

* opisane w długoterminowych badaniach otwartych

Źródło: ChPL Sativex <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29034> [dostęp: 23.07.2019].

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

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy, przeprowadzono przeszukanie kontrolne dnia 23.07.2019 r. na następujących stronach internetowych organizacji: EMA, FDA, URPL, WHO. Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatów zawierających kannabinoidy.

URPL

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy, w tym Bedrolite.

Odnaleziono informację, iż ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski preparatu Sativex (delta-9-tetrahydrocannabinolum + cannabidiolum) jest bezterminowa.

Źródło: [https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(q0tzbeejiit4ddesvl4l1oj\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=29034](https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(q0tzbeejiit4ddesvl4l1oj))/ProduktSzczegoly.aspx?id=29034) [dostęp: 23.07.2019 r.]

EMA

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków odnaleziono podsumowanie opinii na temat stosowania kannabinoidów w leczeniu zespołu Draveta.

Według EMA podmiot odpowiedzialny dostarczył wystarczających informacji, aby wykazać, że kannabidiol może powodować znaczącą korzyścią u pacjentów z zespołem Dravet, wczesne badania pokazują, że kannabidiol może zmniejszyć liczbę napadów u pacjentów pod warunkiem, że jest stosowany razem z dostępnym leczeniem.

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141339> [data dostępu 23.07.2019 r.]

Natomiast nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

FDA

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

Odnaleziono informację, iż do 4 lutego 2019 roku FDA nie zarejestrowała żadnego produktu zawierającego konopie w jakimkolwiek wskazaniu terapeutycznym. Jednocześnie FDA zatwierdziła jeden z produktów leczniczych będących pochodną konopii i trzy produkty związane z konopiami. Zatwierdzone produkty są dostępne tylko na receptę od licencjonowanego pracownika służby zdrowia.

FDA zatwierdziła Epidiolex, który zawiera oczyszczoną postać substancji leczniczej 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 konkretny produkt leczniczy jest bezpieczny i skuteczny do zamierzonego zastosowania.

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

Źródło: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-questions-and-answers#approved> [data dostępu 23.07.2019 r.]

WHO

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

7.4. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy klinicznej:

- Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla produktu Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite. susz, CBD 9% + THC < 1%). Wyszukane dane prezentują wyniki dla innych formułacji kannabidiolu.
- Nie odnaleziono dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa kannabidiolu w populacji zgodnej ze wskazaniem przedstawionym w Zleceniu MZ dla zespołu Dravet. Odnaleziono badania dotyczącą szerszej populacji.
- Nie odnaleziono dowodów dla wskazania: wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakoamidem, topiramatem i klobazamem, a także dla wskazania padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.
- Brak długoterminowych danych najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kannabidiolu w lekoopornej padaczce.
- W odnalezionym przeglądzie systematycznym Chen 2019 przedstawiono randomizowane badania kliniczne, w których porównywano kannabidiol z placebo. Brak jest porównania kannabidiolu z aktywnym komparatorem.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W odpowiedzi na pismo Agencji z dnia 5 lipca 2019 r. znak: OT.4311.10.2019.MR3 w sprawie przekazania danych dotyczących wniosków złożonych w latach 2016 – 2019 dotyczących refundacji w ramach importu docelowego produktu leczniczego zawierającego kannabinoidy Bedrolite we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet i wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna, w załączeniu do pisma Ministerstwa Zdrowia, znak PLD.46434.2049.2019.3.PG otrzymano dane dotyczące importu docelowego oraz liczby rozpatrzonych wniosków o refundację preparatu zawierającego kannabinoidy Bedrolite we wskazaniach zgodnych ze zleceniem MZ w latach 2016-2019.

Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016-2019 (niepełne dane za rok 2019, do lipca - data wpłynięcia do AOTMiT pism zlecających: 30.05.2019, 18.06.2019 i 24.07.2019) zrefundowano łącznie 1 293 opakowań (ponadto aktualnie 3 wnioski są rozpatrywane w toku na łączną liczbę 60 opakowań) preparatów zawierających kannabinoidy Bedrolite za łączną kwotę 186 501,38 PLN netto. Refundacja dotyczyła preparatów wyłącznie we wskazaniu padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet oraz wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna. Powyższa kwota dotyczy cen sprzedaży netto, z tego względu wydatki poniesione przez płatnika publicznego są wyższe niż przedstawione w otrzymanych danych (brak uwzględnienia marż detalicznych, ewentualnie marż hurtowych i podatku VAT). Z otrzymanych danych wynika, że średnia koszt poniesiony na refundację jednego opakowania zawierającego 5 g suszu wynosi ok 145 PLN netto. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Informacje przekazane wraz ze zleceniem MZ dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktów zawierających kannabinoidy Bedrolite w latach 2016-2019 z wyszczególnieniem wskazań

Rok	Wskazanie	Nazwa produktu	Liczba wniosków-refundacja (wpływ ogółem)	Liczba wniosków-refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych nr. PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań na podstawie wniosków o refundację	Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto]
2016	Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej	Bedrolite, Cannabis flos Bedrolite. susz., CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g	0	0	0	-	0,00
	Wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FEED) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakoamidem topiramatem i klobazamem		0	0	0	-	0,00
	Padaczka lekooporna		7	7	4	266	53 747,96
	Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet		1	1	1	9	1 212,36
	Wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna		2	2	2	12	2 424,72
2017	Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów,	Bedrolite, Cannabis flos Bedrolite. susz., CBD 9% + THC <	0	0	0	-	0,00

Rok	Wskazanie	Nazwa produktu	Liczba wniosków-refundacja (wpływ ogółem)	Liczba wniosków-refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych nr. PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań na podstawie wniosków o refundację	Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto]
	stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej	1%, opakowanie à 5 g					
	Wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem topiramatem i klobazamem		0	0	0	-	0,00
	Padaczka lekooporna		21	20	17	356	70 721,00
	Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet		3	3	1	57	11 517,42
	Wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna		2	1	2	86	1 212,36
2018	Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej	Bedrolite, Cannabis flos Bedrolite. susz., CBD 9% + THC < 1%, opakowanie à 5 g	0	0	0	-	0,00
	Wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem topiramatem i klobazamem		0	0	0	-	0,00
	Padaczka lekooporna		12	8	9	150	9 900,94
	Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet		2	0	1	8	0,00
	Wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna		8	4	6	89	9 092,70
2019	Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej	Bedrolite, Cannabis flos Bedrolite. susz., CBD 9% + THC < 1%, opakowanie à 5 g	1	0 (1 w toku)	1	20	0,00 (1 wniosek w toku)
	Wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po		1	0 (1 w toku)	1	20	0,00 (1 wniosek w toku)

Rok	Wskazanie	Nazwa produktu	Liczba wniosków-refundacja (wpływ ogółem)	Liczba wniosków-refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych nr. PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań na podstawie wniosków o refundację	Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto]
	nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem, topiramatem i klobazamem						
	Padaczka lekooporna		7	3 (1 w toku)	7	96	10 507,12
	Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet		1	0 (1 w toku)	1	20	0,00 (1 wniosek w toku)
	Wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna		8	4	7	164	16 164,80

Źródło: pismo Ministerstwa Zdrowia, znak PLD.46434.2049.2019.3.PG.

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

Tabela 13. Cena preparatów zawierających kannabinoidy wg danych OMC

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

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

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismami z dnia 23.05.2019 r., znak PLD.46343.2049.2019.3.PD (data wpływu do AOTMiT: 30.05.2019 r.); 17.06.2019 r., znak PLD.46434.2595.2019.2.PG (data wpływu do AOTMiT: 17.06.2019 r.) oraz z dnia 23.07.2019, znak: PLD.46434.3780.2019.1.PG, Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) oraz 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. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) 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 wskazaniach:

- padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej (pismo z 23.05.2019 r., znak: PLD.46343.2049.2019.3.PD);
- wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem topiramatem i klobazamem (pismo z 17.06.2019 r., znak: PLD.46434.2595.2019.2.PG);
- padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia (pismo z 23.07.2019, znak: PLD.46434.3780.2019.1.PG).

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

Dodatkowo, zgodnie z ustawą z dnia 7 lipca 2017 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) ziele konopi może stanowić surowiec farmaceutyczny, o którym mowa w art. 2 pkt 40 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, przeznaczony do sporządzania leków recepturowych, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

W ustawie wskazano, iż leki te będą wydawane z przepisu lekarza, jako zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe, o kategorii dostępności Rpw. Zaznaczono także, iż do leków tych nie stosuje się przepisów dla leków recepturowych przygotowanych z surowców farmaceutycznych tj. nie będą wydawane

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna

W wersji 2010 Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) padaczkę ujmuje się w kategorii rozpoznania G40 – Padaczka. Zgodnie z definicją WHO, padaczka jest przewlekłym zaburzeniem charakteryzującym się różnego typu nawracającymi napadami padaczkowymi. Drgawki mogą być spowodowane nagłym, zwykle krótkotrwałym, nadmiernym pobudzeniem neuronów.

Nie istnieje jednocześnie jedna, obowiązująca definicja padaczki lekoopornej. Jedną z przyjętych definicji pozwala na rozpoznanie tego typu padaczki, gdy zastosowanie trzech klasycznych i dwóch nowych, właściwych dla danego typu napadów, leków przeciwpadaczkowych (LPP) w wysokich, tolerowanych dawkach przez 2 lata nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego).

Zgodnie z inną definicją przyjmuje się, że oporność na leczenie farmakologiczne należy rozpoznać po stwierdzeniu nieskuteczności dwóch prawidłowo wybranych i odpowiednio stosowanych LPP (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym). W praktyce często zdarza się rzekoma lekooporność, gdy:

- chory był leczony nieskutecznie wieloma lekami, ale żadnego nie otrzymywał wystarczająco długo lub w odpowiednio dużych dawkach;
- chory nie przestrzegał przyjmowania przepisanych leków lub

- nieprawidłowe było rozpoznanie typu napadów i padaczki, prowadzące np. do wyboru skutecznego głównie w napadach u chorego mającego w rzeczywistości objawowe napady częściowe.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na 50-70/100 000. Częstość występowania w populacji wynosi ok. 1%. 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się <16 r.ż. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i zależy głównie od chorób naczyniowych mózgu (~50% przypadków padaczki >66. r.ż.) oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu, takich jak guz, uraz, udar, proces zwyrodnieniowy itp.). Wskaźnik występowania nowych zachorowań na padaczkę w Polsce wynosi 50 – 70 chorych na 100 tys.

Encefalopatie padaczkowe

Padaczki i encefalopatie padaczkowe to szeroka grupa zaburzeń, wśród których 80% ma podłoże genetyczne. W oparciu o rodzaje napadów, padaczki można podzielić na uogólnione, ogniskowe oraz encefalopatie padaczkowe.

Postępujące encefalopatie mogą prowadzić do stopniowej utraty funkcji ruchowych i poznawczych, współistniejącej z pogłębiającymi się zaburzeniami neurologicznymi.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów dotyczących postępowania terapeutycznego w padaczce lekoopornej / stosowania medycznej marihuany. Wyszukane dokumenty przedstawiają w większości stanowiska poszczególnych organizacji dotyczące stosowanie preparatów opartych na medycznej marihuanie w leczeniu padaczki.

Wytyczne AES 2019 wskazują, że CBD jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami zarówno w zespole Lennox-Gastaut (LGS), jak i zespole Dravet. Jednak badania wykazały również, że CBD ma więcej skutków ubocznych niż placebo i ujawniły wcześniej nierozpoznane interakcje lek-lek. Zauważono także, że dowody naukowe o podobnym poziomie nie istnieją obecnie w literaturze medycznej dla innych formułacji CBD.

TGA w 2017 r. wskazał, iż obecnie stosowanie medycznej marihuany powinno być rozważane tylko wtedy, gdy wypróbowano konwencjonalne metody leczenia, które okazały się nieskuteczne w leczeniu objawów pacjenta. Jak dotąd dostępnych jest niewiele wysokiej jakości dowodów na stosowanie medycznej marihuany w padaczce. Istnieją pewne dowody skuteczności dla CBD, gdy jest on stosowany jako terapia wspomagająca (terapia dodana do stosowanych leków przeciwpadaczkowych), jednak dane porównawcze z najlepszymi obecnie dostępnymi terapiami są niedostępne. TGA zaleca, aby rola CBD w leczeniu była terapią wspomagającą w padaczce lekoopornej, w której cztery lub pięć innych leków przeciwpadaczkowych nie kontrolowało padaczki.

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

W zaleceniach SIGN 2015 (zrewidowanych w 2018 r.), dot. leczenia padaczki u osób dorosłych, przedstawiono informację, iż przeglądy systematyczne badań RCT pod kątem stosowania tradycyjnej medycyny chińskiej i kannabinoidów prezentowały jedynie słabej jakości badania i ich autorzy doszli do wniosku, że nie ma wystarczających dowodów na poparcie zastosowania jednego z tych podejść w leczeniu padaczki.

W wytycznych NICE 2012 (zaktualizowanych w 2018 r.), w których przedstawiono możliwe opcje terapeutyczne w leczeniu padaczki z napadami ogniskowymi i zespołu Dravet, nie odniesiono się do stosowania preparatów opartych na medycznej marihuanie.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje negatywne CVZ 2017 i PHARMAC 2015 – dot. stosowania preparatu Sativex w terapii opornej na leczenie padaczki.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono aktualny przegląd systematyczny spełniający kryteria kwalifikacji do przeglądu: Chen 2019 – przegląd systematyczny dot. oceny skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki stosowania kannabinoidów (CBD, Epidiolex) we wskazaniach: zespół Dravet oraz zespół Lennox-Gastaut.

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

Do przeglądu włączono serie badań GWPCARE (GWPCARE1, GWPCARE3, GWPCARE4) oceniające kannabinoidy u pacjentów w wieku od 1 do 30 lat (n = 162) z zespołami padaczkowymi opornymi na leczenie. Do badań włączono pacjentów z ponad 17 różnymi zaburzeniami napadowymi, w tym najliczniejszą grupę

stanowili pacjenci z DS (23%) i LGS (22%). Dodatkowo do przeglądu włączono prospektywne badania oceniające efektywność kliniczną kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej – najważniejsze wyniki z badań przedstawiono w tabeli 10.

RCT GWPCARE1: Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmniejszenie miesięcznej częstości pierwotnych napadów drgawkowych był znacząco zmniejszony w grupie CBD (mediana = -38,9%) w porównaniu z placebo (mediana = -13,3%). Skorygowana mediana różnicy między grupami wynosiła -22,8% (95%CI: -41,1; -5,4; P = 0,01). Drugorzędowy punkt zdrowotny: procentowa zmiana napadów padaczkowych ogółem (-19,2%; 95%CI: -39,25; -1,17; P = 0,03) była również istotna. Chociaż nie był to wynik statystycznie istotny, 43% pacjentów leczonych CBD w porównaniu do 27% pacjentów leczonych w grupie placebo [OR= 2,00 (95%CI: 0,93; 4,3; P = 0,08)], doświadczyło co najmniej 50% zmniejszenia częstości padaczkowych napadów drgawkowych, a 3 pacjentów w grupie CBD było wolnych od napadów w porównaniu z żadnym pacjentem z grupy placebo. Wynik w skali CGIC był istotny, 62% pacjentów z grupy CBD zgłaszało poprawę kondycji w porównaniu z 34% w grupie placebo (P = 0,02).

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; zdiagnozowano żołądkowo-jelitowe; gorączka; zakażenia górnych dróg oddechowych; zmniejszony apetyt; i konwulsje. Większość pacjentów z sennością otrzymywała klobazam. Ponadto 10 pacjentów w grupie CBD zostało poddanych zmniejszeniu dawki z powodu działań niepożądanych, które następnie ustąpiły u 80% pacjentów. Poważne zdarzenia niepożądane zgłaszano częściej w grupie CBD (16%) w porównaniu z placebo (5%). Poważne zdarzenie niepożądane uważane za związane z CBD - znaczące podwyższenie wyników testów czynności wątroby (z ang. liver function tests LFT) - obserwowano częściej w grupie CBD, szczególnie w grupie leczonej jednocześnie walproinianami.

RCT GWPCARE4: Pierwotna miara wyniku procentowej zmiany w miesięcznej częstości napadów padaczkowych była znacząco zmniejszona w grupie CBD (mediana = -43,9% [IQR = -69,6 do -1,9]) w porównaniu z placebo (mediana = -21,8% [IQR = -45,7 do 1,7]). Szacowana różnica między grupami wynosiła -17,21% (95%CI: -30,32 do -4,09; P = 0,0135). CBD spowodowało znaczną poprawę we wszystkich wtórnych wynikach, z wyjątkiem 100% zmniejszenia pierwotnego typu napadów. Czterdzieści cztery procent pacjentów w grupie CBD doświadczyło $\geq 50\%$ zmniejszenia częstości napadów padaczkowych w porównaniu z 24% w grupie otrzymującej placebo (OR = 2,57; 95%CI: 1,33 do 4,97; P = 0,0043). Wyniki w skali CGIC zostały znacząco poprawione u osób otrzymujących CBD (OR = 2,54; 95%CI: 1,5; 4,5; P = 0,0012).

Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w grupach CBD i placebo wyniosła odpowiednio 86% i 69%. Do najczęstszych działań niepożądanych należały senność, biegunka i wymioty, gorączka i zmniejszenie apetytu. Jednoczesne stosowanie klobazamu zwiększało ryzyko senności w obu grupach. Poważne zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie CBD (23%) w porównaniu z placebo (5%). Dwa poważne zdarzenia niepożądane uważane za związane z leczeniem to bezdech senny (1 pacjent) i zwiększone LFT (4 pacjentów). Zmniejszenie dawki rozwiązało działania niepożądane w większości przypadków. Obserwowane zwiększenie LFT występowało częściej u pacjentów otrzymujących walproinian.

RCT GWPCARE3: CBD w obu dawkach skutkowało znaczącą poprawą podstawowej miary wyniku, tj. mediany procentowego zmniejszenia miesięcznej częstości napadów padaczkowych. Pacjenci otrzymujący 20 mg/kg/dzień doświadczyli spadku o 41,9%, a pacjenci otrzymujący 10 mg/kg/dzień odnotowali spadek o 37,2%, w porównaniu z 17,2% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych w grupie placebo. W porównaniu z placebo, średni spadek w grupie 20 mg/kg/dzień wynosił -21,6% (95%CI: 6,7; 34,8; P = 0,005), a w grupie 10 mg/kg/dzień wynosił -19,2% (95%CI: 7,7; 31,2; P = 0,002). Kluczowy drugorzędowa miara wyniku $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych wystąpiło u 39% w grupie 20 mg/kg/dzień, 36% w grupie 10 mg/kg/dzień oraz 14% w grupie placebo (OR dla grupy 20 mg mg/kg/dzień vs placebo, 3,85 [95% CI = 1,75 do 8,47; P <0,001]; dla grupy 10 mg/kg/dzień vs placebo, 3,27 [95%CI: 1,47; 7,26; P = 0,003]). Obie grupy doświadczyły znaczącego zmniejszenia objawów we wszystkich rodzajach napadów w porównaniu z placebo, wyniki CGIC były również znaczące przy 57% w grupie 20 mg/kg/dzień oraz 66% w grupie 10 mg/kg/dzień, w porównaniu z 44% w grupie placebo.

Działania niepożądane zgłaszano u 94% pacjentów w grupie 20 mg/kg/dzień w porównaniu z 84% w grupie 10 mg/kg/dzień i 72% pacjentów otrzymujących placebo, przy czym 89% zdarzeń niepożądanych oceniono jako łagodnej lub umiarkowanej ciężkości. Częstymi działaniami niepożdanymi były senność, biegunka, zakażenie górnych dróg oddechowych, zmniejszenie apetytu, gorączka i wymioty. Zwiększenie LFT obserwowano u 9% pacjentów, otrzymujących CBD, w porównaniu z 0% w grupie placebo, większość (79%) otrzymywała jednocześnie walproinian. Poważne zdarzenia niepożądane obserwowano u 33 pacjentów ogółem (13 w każdej grupie CBD w porównaniu do 7 w grupie placebo). Poważne zdarzenia niepożądane uznano za związane z leczeniem u 7 pacjentów otrzymujących CBD; zgłoszone ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały zwiększenie LFT, senność, letarg, zwiększone drgawki podczas odstawienia leków (1 pacjent),

nieulegający drgawkom stan padaczkowy (1 pacjent), zaparcia i nasilające się zapalenie pęcherzyka żółciowego (1 pacjent).

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmują działania niepożądane związane z układem pokarmowym (biegunka, wymioty, zmniejszenie apetytu / utrata masy ciała), senność i zwiększone LFT. Chociaż istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia u pacjentów otrzymujących jednocześnie walproinian oraz w mniejszym stopniu klobazam, może wystąpić zwiększenie aktywności u każdego pacjenta leczonego CBD. LFT należy monitorować na początku i po 1, 3 i 6 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a także wraz ze zmianami dawki lub zmianami leków, o których wiadomo, że wpływają na LFT. U pacjentów z podwyższoną wyjściową aktywnością aminotransferaz uzasadnione jest częstsze monitorowanie LFT. Jeśli stężenie aminotransferaz wątrobowych wzrasta do >3-krotności górnej granicy normy (GGN), przy jednoczesnym wzroście stężenia bilirubiny > 2 GGN lub jeśli poziom transaminaz wątrobowych jest >5-krotnie wyższy od górnej granicy normy, należy przerwać CBD.

Samobójstwo to potencjalne ryzyko związane z lekami przeciwpadaczkowymi. W kluczowych badaniach klinicznych nie odnotowano jednak zgonów związanych z samobójstwem ani myśli samobójczych (skala ocen samobójstwa Columbia, z ang. Columbia Suicide Severity Rating Scale). Niemniej jednak, pacjenci powinni być monitorowani pod kątem ryzyka myśli samobójczych podczas przyjmowania CBD.

CBD nie wywiera stymulującego wpływu na receptory endokannabinoidowe, tłumacząc jego minimalne efekty psychoaktywne lub euforyczne. W badaniach nad potencjalnymi nadużyciami na zwierzętach i ludziach CBD nie przyniosło korzyści i uznano, że ma niskie ryzyko nadużyć i nie ma ryzyka uzależnienia fizycznego.

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z otrzymanych od MZ danych wynika, że w latach 2016-2019 (niepełne dane za rok 2019, do lipca) zrefundowano łącznie 1 293 (ponadto aktualnie 3 wnioski są rozpatrywane w toku na łączną liczbę 60 opakowań) opakowań preparatów zawierających kannabinoidy Bedrolite za łączną kwotę 186 501,38 PLN netto. Refundacja dotyczyła preparatów wyłącznie we wskazaniu padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet oraz wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna. Powyższa kwota dotyczy cen sprzedaży netto, z tego względu wydatki poniesione przez płatnika publicznego są wyższe niż przedstawione w otrzymanych danych (brak uwzględnienia marż detalicznych i ewentualnie marż hurtowych). Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt poniesiony na refundację jednego opakowania zawierającego 5 g suszu wynosi ok 145 PLN netto. Na stronie internetowej Office for Medicinal Cannabis (OMC) odnaleziono informację, iż cena wszystkich preparatów zawierających kannabinoidy jest jednakowa i wynosi 29,00 € netto (bez 6% podatku VAT) za opakowanie zawierające 5 g suszu.

10. Źródła

Badania wtórne i pierwotne

- Chen 2019** Chen JW, Blackmer AB. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Annals of Pharmacotherapy* 2019;53(6):603-11.
- Devinsky 2016** Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:270-278.
- Devinsky 2018** Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav.* 2018;86:131-137.
- Gofshteyn 2017** Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, et al. Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol.* 2017;32:35-40.
- GWPCARE1** Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376:2011-2020. doi:10.1056/NEJMoa1611618
- GWPCARE3** Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al; GWPCARE3 Study Group. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:1888-1897.
- GWPCARE4** Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391:1085-1096. doi:10.1016/S0140-6736(18)30136-3.
- Hess 2016** Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2016;57:1617-1624.
- Huestis 2019** Huestis MA, Solimini R, Pichini S, et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol.* 2019 Jun 3.
- Hussain 2015** Hussain, S.A.; Zhou, R.; Jacobson, C.; Weng, J.; Cheng, E.; Lay, J.; Hung, P.; Lerner, J.T.; Sankar, R. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav.*, 2015, 47, 138-141.
- Porter 2013** Porter, B.E.; Jacobson, C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2013, 29, 574-577.
- Rosenberg 2017** Rosenberg EC, Louik J, Conway E, Devinsky O, Friedman D. Quality of life in childhood epilepsy in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsia.* 2017;58:e96-e100.
- Szaflarski 2018** Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: expanded access program results. *Epilepsia.* 2018;59:1540-1548
- Szaflarski 2018** Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, et al; UAB CBD Program. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study [published online August 9, 2018]. *Epilepsy Behav.*
- Thiele 2018** Thiele, E.A.; Marsh, E.D.; French, J.A.; Mazurkiewicz-Beldzinska, M.; Benbadis, S.R.; Joshi, C.; Lyons, P.D.; Taylor, A.; Roberts, C.; Sommerville, K.; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018, 391, 1085-1096
- Tzadok 2016** Tzadok, M.; Uliei-Siboni, S.; Linder, I.; Kramer, U.; Epstein, O.; Menascu, S.; Nissenkorn, A.; Yosef, O.B.; Hyman, E.; Granot, D.; Dor, M.; Lerman-Sagie, T.; Ben-Zeev, B. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience. *Seizure.* 2016, 35, 41-44

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAN 2015** Fife TD, Moawad H, Moschonas C, Shepard K, Hammond N. Clinical perspectives on medical marijuana (cannabis) for neurologic disorders. *Neurol Clin Pract.* 2015 Aug;5(4):344-351. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549715/pdf/NEURCLINPRACT2014009076.pdf> [dostęp: 02.08.2019 r.]
- AES 2019** American Epilepsy Society. AES Position Statement on Cannabis as a Treatment for Patients with Epileptic Seizures. Updated February 19, 2019. https://www.aesnet.org/sites/default/files/file_attach/42981132_cannabis_position_statement_updated_2_19.19.pdf [dostęp: 02.08.2019 r.]
- CVZ 2017** Zorginstituut Nederland. Verkenning naar mogelijke herbeoordeling medicinale cannabis. 6 november 2017. <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/adviezen/2017/11/06/herbeoordeling-medicinale-cannabis-geen-verzekerde-zorg/Verkenning+naar+mogelijke+herbeoordeling+medicinale+cannabis.pdf> [dostęp: 30.07.2019]
- NICE 2012** National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. Published: 11 January 2012. Last updated April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813> [dostęp: 02.08.2019 r.]
- PHARMAC 2015** Pharmaceutical Management Agency. PTAC meeting held on 13 & 14 August 2015. <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2015-08.pdf> [dostęp: 30.07.2019 r.]
- SIGN 2015** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 143). [May 2015]. Revised 2018. https://www.sign.ac.uk/assets/sign143_2018.pdf [dostęp: 02.08.2019 r.]
- TGA 2017** Therapeutic Goods Administration. Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of epilepsy in paediatric and young adult patients in Australia Version 1. December 2017. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/guidance-use-medicinal-cannabis-treatment-epilepsy-paediatric-and-young-adult-patients-australia.pdf> [dostęp: 01.08.2019 r.]

Pozostałe publikacje

- Białecka 2005** Białecka M, Hnatyszyn G, Bielicka-Cymerman J, et al., Znaczenie polimorfizmu genu MDR-1 w patogenezie i leczeniu padaczki lekoopornej, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2005; 39, 6: 476–481
- ChPL Bedrolite** Ministry of Health, Welfare and Sports, Office of Medicinal Cannabis, Holandia, maj 2019 <https://english.cannabisbureau.nl/documents/circulars/2018/07/03/summary-of-product-characteristics> [dostęp: 25.07.2019 r.]
- ChPL Sativex** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Rejestr Produktów Leczniczych. ChPL Sativex <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29034> [dostęp 23.07.2019].
- EMA 2014** European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome. EMA, 2014. : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141339> [data dostępu 23.07.2019 r.]
- FDA 2019** U.S. Food and Drug Administration. FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products: Questions and Answers. FDA 2019. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-questions-and-answers#approved> [data dostępu 23.07.2019 r.]
- Helbig 2016** Helbig I., Tayoun AA.: Understanding Genotypes and Phenotypes in Epileptic Encephalopathies. *Mol Syndromol.* 2016; 7: 172–181.
- Hoffman-Zacharska 2017** Hoffman-Zacharska D. Encefalopatie padaczkowe – diagnostyka następnej generacji. *Neurol Dziec* 2017; 26, 52: 75-83. <https://neurologia-dziecieca.pl/nd00.php?id=396&lang=pl> [dostęp 26.07.2019]
- Jędrzejczak 2008** Jędrzejczak J., Klasyfikacja padaczek i napadów padaczkowych, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A
- Kurkowska-Jastrzębska 2005** Kurkowska Jastrzębska I., Pilip S, Niedzielska K et al., Padaczka lekooporna a czynniki genetyczne, *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2005(1): 25-31.
- McTague 2016** McTague A., Howell KB., Cross JH., et al.: The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016; 15: 304–316.
- Raport AOTMiT Nr: OT.4311.14.2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Produkty zawierające kannabinoidy: Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol, we wskazaniach: padaczka lekooporna; przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy; spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym; algodystrofia; nudności i wymioty związane z chemioterapią; stwardnienie rozsiane. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.14.2017. AOTMiT, Warszawa 24 stycznia 2018 r.
- Szczekliak 2013** Niedzielska K, Czapiński P, Padaczka w: *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
- Szczekliak 2015** Gajewski i wsp., *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2015
- WHO** <http://www.who.int/topics/epilepsy/en/> [dostęp 26.07.2019]

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Medline (data wyszukiwania: 12.07.2019 r.)

Search	Query	Items found
#25	Search (((((((Epileptic encephalopathies[Title/Abstract] OR (((("Epilepsy"[Mesh]) OR ((Epileps*[Title/Abstract] OR Aura*[Title/Abstract])) OR ((Seizure*[Title/Abstract] AND (((Disorder[Title/Abstract] OR Epileptic[Title/Abstract] OR Single[Title/Abstract])))))) AND (((((((Cannabis[Title/Abstract] OR Cannabis flos[Title/Abstract] OR THC[Title/Abstract] OR CBD[Title/Abstract] OR Cannabinol[Title/Abstract] OR Cannabidiol[Title/Abstract])) OR "Medical Marijuana"[Mesh] OR "Cannabis"[Mesh] OR cannabis flos Bedrolite[Title/Abstract] OR Bedrolite[Title/Abstract] OR ((Tetrahydrocannabinol[Title/Abstract] OR cannabidiol[Title/Abstract])))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((("Epilepsy"[Mesh]) OR ((Epileps*[Title/Abstract] OR Aura*[Title/Abstract])) OR ((Seizure*[Title/Abstract] AND (((Disorder[Title/Abstract] OR Epileptic[Title/Abstract] OR Single[Title/Abstract])))))) AND (((((((Cannabis[Title/Abstract] OR Cannabis flos[Title/Abstract] OR THC[Title/Abstract] OR CBD[Title/Abstract] OR Cannabinol[Title/Abstract] OR Cannabidiol[Title/Abstract])) OR "Medical Marijuana"[Mesh] OR "Cannabis"[Mesh] OR cannabis flos Bedrolite[Title/Abstract] OR Bedrolite[Title/Abstract] OR ((Tetrahydrocannabinol[Title/Abstract] OR cannabidiol[Title/Abstract])))) AND (((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])) AND systematic[Title/Abstract]))))	24
#24	Search (((((((Epileptic encephalopathies[Title/Abstract] OR (((("Epilepsy"[Mesh]) OR ((Epileps*[Title/Abstract] OR Aura*[Title/Abstract] OR ((Seizure*[Title/Abstract] AND (((Disorder[Title/Abstract] OR Epileptic[Title/Abstract] OR Single[Title/Abstract])))))) AND (((((((Cannabis[Title/Abstract] OR Cannabis flos[Title/Abstract] OR THC[Title/Abstract] OR CBD[Title/Abstract] OR Cannabinol[Title/Abstract] OR Cannabidiol[Title/Abstract])) OR "Medical Marijuana"[Mesh] OR "Cannabis"[Mesh] OR cannabis flos Bedrolite[Title/Abstract] OR Bedrolite[Title/Abstract] OR ((Tetrahydrocannabinol[Title/Abstract] OR cannabidiol[Title/Abstract])))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))	9
#23	Search (((((((Epileptic encephalopathies[Title/Abstract] OR (((("Epilepsy"[Mesh]) OR ((Epileps*[Title/Abstract] OR Aura*[Title/Abstract] OR ((Seizure*[Title/Abstract] AND (((Disorder[Title/Abstract] OR Epileptic[Title/Abstract] OR Single[Title/Abstract])))))) AND (((((((Cannabis[Title/Abstract] OR Cannabis flos[Title/Abstract] OR THC[Title/Abstract] OR CBD[Title/Abstract] OR Cannabinol[Title/Abstract] OR Cannabidiol[Title/Abstract])) OR "Medical Marijuana"[Mesh] OR "Cannabis"[Mesh] OR cannabis flos Bedrolite[Title/Abstract] OR Bedrolite[Title/Abstract] OR ((Tetrahydrocannabinol[Title/Abstract] OR cannabidiol[Title/Abstract])))) AND (((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])) AND systematic[Title/Abstract]))	19
#22	Search ((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])	156213
#21	Search (((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])) AND systematic[Title/Abstract])	180842
#20	Search (((((((Epileptic encephalopathies[Title/Abstract] OR (((("Epilepsy"[Mesh]) OR ((Epileps*[Title/Abstract] OR Aura*[Title/Abstract] OR ((Seizure*[Title/Abstract] AND (((Disorder[Title/Abstract] OR Epileptic[Title/Abstract] OR Single[Title/Abstract])))))) AND (((((((Cannabis[Title/Abstract] OR Cannabis flos[Title/Abstract] OR THC[Title/Abstract] OR CBD[Title/Abstract] OR Cannabinol[Title/Abstract] OR Cannabidiol[Title/Abstract])) OR "Medical Marijuana"[Mesh] OR "Cannabis"[Mesh] OR cannabis flos Bedrolite[Title/Abstract] OR Bedrolite[Title/Abstract] OR ((Tetrahydrocannabinol[Title/Abstract] OR cannabidiol[Title/Abstract]))	480
#19	Search (Epileptic encephalopathies[Title/Abstract] OR (((("Epilepsy"[Mesh]) OR ((Epileps*[Title/Abstract] OR Aura*[Title/Abstract] OR ((Seizure*[Title/Abstract] AND (((Disorder[Title/Abstract] OR Epileptic[Title/Abstract] OR Single[Title/Abstract]))))))	173758
#13	Search Epileptic encephalopathies[Title/Abstract]	595
#10	Search (((("Epilepsy"[Mesh]) OR ((Epileps*[Title/Abstract] OR Aura*[Title/Abstract])) OR ((Seizure*[Title/Abstract] AND (((Disorder[Title/Abstract] OR Epileptic[Title/Abstract] OR Single[Title/Abstract]))))))	173721
#9	Search (((((((Cannabis[Title/Abstract] OR Cannabis flos[Title/Abstract] OR THC[Title/Abstract] OR CBD[Title/Abstract] OR Cannabinol[Title/Abstract] OR Cannabidiol[Title/Abstract])) OR "Medical Marijuana"[Mesh] OR "Cannabis"[Mesh] OR cannabis flos Bedrolite[Title/Abstract] OR Bedrolite[Title/Abstract] OR ((Tetrahydrocannabinol[Title/Abstract] OR cannabidiol[Title/Abstract]))	31303
#8	Search ((Cannabis[Title/Abstract] OR Cannabis flos[Title/Abstract] OR THC[Title/Abstract] OR CBD[Title/Abstract] OR Cannabinol[Title/Abstract] OR Cannabidiol[Title/Abstract]))	25540
#7	Search "Medical Marijuana"[Mesh]	889
#6	Search "Cannabis"[Mesh]	8453
#5	Search cannabis flos Bedrolite[Title/Abstract]	0
#4	Search Bedrolite[Title/Abstract]	4
#3	Search ((Tetrahydrocannabinol[Title/Abstract] OR cannabidiol[Title/Abstract]))	7658

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase (data wyszukiwania: 12.07.2019 r.)

# ▲	Searches	Results
1	(Tetrahydrocannabinol or cannabidiol).ab,kw,ti.	7789
2	Bedrolite.ab,kw,ti.	5
3	cannabis flos Bedrolite.ab,kw,ti.	0
4	exp cannabis/	27837
5	exp medical cannabis/	1667

6	(Cannabis or Cannabis flos or THC or CBD or Cannabinol or Cannabidiol).ab,kw,ti.	34788
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	50787
8	exp epilepsy/	197315
9	(Epileps* or Aura* or (Seizure* and Disorder*)).ab,kw,ti.	178363
10	Epileptic encephalopathies.ab,kw,ti.	1046
11	8 or 9 or 10	251265
12	7 and 11	1297
13	limit 12 to meta analysis	26
14	limit 12 to "systematic review"	57
15	13 or 14	69

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane (data wyszukiwania 12.07.2019 r.)

ID	Search	Hits
#1	Tetrahydrocannabinol or cannabidiol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1093
#2	Bedrolite:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#3	cannabis flos Bedrolite:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees	292
#5	MeSH descriptor: [Medical Marijuana] explode all trees	13
#6	Cannabis or Cannabis flos or THC or CBD or Cannabinol or Cannabidiol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3092
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	3166
#8	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2195
#9	(Epileps* or Aura* or (Seizure* and Disorder*)).ab,kw,ti.	9944
#10	(Epileptic encephalopathies).ab,kw,ti.	14
#11	#8 or #9 or #10	10004
#12	#7 and #11	93
#13	limit 7 to "cochrane review"	1
#14	limit 7 to "other review"	0

Strategie wyszukiwania publikacji - aktualizacja

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Medline (data wyszukiwania: 31.07.2019 r.)

Search	Query	Items found
#1	Search (((((((Epileptic encephalopathies[Title/Abstract] OR (((("Epilepsy"[Mesh] OR ((Epileps*[Title/Abstract] OR Aura*[Title/Abstract]) OR ((Seizure*[Title/Abstract] AND (((Disorder[Title/Abstract] OR Epileptic[Title/Abstract] OR Single[Title/Abstract]))) AND (((((((Cannabis[Title/Abstract] OR Cannabis flos[Title/Abstract] OR THC[Title/Abstract] OR CBD[Title/Abstract] OR Cannabinol[Title/Abstract] OR Cannabidiol[Title/Abstract]))) OR "Medical Marijuana"[Mesh] OR "Cannabis"[Mesh] OR cannabis flos Bedrolite[Title/Abstract] OR Bedrolite[Title/Abstract] OR (((Tetrahydrocannabinol[Title/Abstract] OR cannabidiol[Title/Abstract]))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))) OR (((((((Epileptic encephalopathies[Title/Abstract] OR (((("Epilepsy"[Mesh] OR ((Epileps*[Title/Abstract] OR Aura*[Title/Abstract]) OR ((Seizure*[Title/Abstract] AND (((Disorder[Title/Abstract] OR Epileptic[Title/Abstract] OR Single[Title/Abstract]))) AND (((((((Cannabis[Title/Abstract] OR Cannabis flos[Title/Abstract] OR THC[Title/Abstract] OR CBD[Title/Abstract] OR Cannabinol[Title/Abstract] OR Cannabidiol[Title/Abstract]))) OR "Medical Marijuana"[Mesh] OR "Cannabis"[Mesh] OR cannabis flos Bedrolite[Title/Abstract] OR Bedrolite[Title/Abstract] OR (((Tetrahydrocannabinol[Title/Abstract] OR cannabidiol[Title/Abstract]))) AND (((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]) AND systematic[Title/Abstract])))	24

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase (data wyszukiwania: 31.07.2019 r.)

#▲	Searches	Results
1	(Tetrahydrocannabinol or cannabidiol).ab,kw,ti.	7862
2	Bedrolite.ab,kw,ti.	5
3	cannabis flos Bedrolite.ab,kw,ti.	0
4	exp cannabis/	28014
5	exp medical cannabis/	1702
6	(Cannabis or Cannabis flos or THC or CBD or Cannabinol or Cannabidiol).ab,kw,ti.	35070
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	51138
8	exp epilepsy/	198235
9	(Epileps* or Aura* or (Seizure* and Disorder*)).ab,kw,ti.	179263
10	Epileptic encephalopathies.ab,kw,ti.	1055
11	8 or 9 or 10	252540
12	7 and 11	1316
13	limit 12 to meta analysis	26
14	limit 12 to "systematic review"	62
15	13 or 14	74

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane (data wyszukiwania 31.07.2019 r.)

ID	Search	Hits
#1	Tetrahydrocannabinol or cannabidiol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1093
#2	Bedrolite:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#3	cannabis flos Bedrolite:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees	292
#5	MeSH descriptor: [Medical Marijuana] explode all trees	13
#6	Cannabis or Cannabis flos or THC or CBD or Cannabinol or Cannabidiol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3092
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	3166
#8	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2195
#9	(Epileps* or Aura* or (Seizure* and Disorder*)).ab,kw,ti.	9944
#10	(Epileptic encephalopathies).ab,kw,ti.	14
#11	#8 or #9 or #10	10004
#12	#7 and #11	93
#13	limit 7 to "cochrane review"	1
#14	limit 7 to "other review"	0

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań wtórnych dot. kannabinoidów do przeglądu systematycznego

