

## **Rekomendacja nr 15/2018**

**z dnia 26 lutego 2018 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
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  
rozszianym); algodystrofia; nudności i wymioty związane  
z chemioterapią; stwardnienie rozsiane**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktów:

- 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

we wskazaniach:

- padaczka lekooporna;
- przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy,
- spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozszianym,
- algodystrofia,
- nudności i wymioty związane z chemioterapią,
- stwardnienie rozsiane.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

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

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.

Autorzy odnalezionych przeglądów wskazywali, że ze względu na niewystarczający okres obserwacji w badaniach, długoterminowe bezpieczeństwo kannabinoidów pozostaje nieznane.

Zgodnie z odnalezioną charakterystyką wnioskowanych produktów mają one ściśle określoną zawartość kannabinoidów (THC – delta-9-tetrahydrokannabinol, CBD – kannabidiolu), którym to przypisuje się lecznicze działania marihuany. Natomiast w przypadku większości odnalezionych przeglądów systematycznych, a w tym badaniach klinicznych, nie odniesiono się do zawartości kannabinoidów w preparatach użytych w badaniach.

Dodatkowo należy wskazać, że zgodnie z informacją dołączaną do wnioskowanych produktów można je podawać w formie naparu bądź też za pomocą waporyzatora. Natomiast w przypadku odnalezionych przeglądów droga podania nie była jednolita np. w części badań pacjenci palili preparaty w celu uzyskania efektu terapeutycznego.

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.

## **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktów:

- 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;

na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

## **Problem zdrowotny**

### Padaczka lekooporna

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.

#### Ból nowotworowy

Ból w chorobie nowotworowej jest bólem przewlekłym o receptorowym i niereceptorowym mechanizmie powstawania. Może mieć charakter ostry, przewlekły lub przewlekły przebiegający z zaostrzeniami.

Ból przewlekły w odróżnieniu od ostrego charakteryzuje się brakiem pobudzenia układu współczulnego i endokrynnego, objawami depresyjnego nastroju, nadmiernej drażliwości i zdenerwowania. Do innych typowych cech bólu przewlekłego zaliczyć można: obniżone libido, zaburzenia snu, ociążałość psychoruchową, obniżony próg bólu, wzrost lub spadek apetytu.

Według Polskiej Unii Onkologii (PUO) 2013 ból nowotworowy dotyczy 75% chorych na zaawansowane nowotwory, co oznacza, iż problem ten w Polsce pojawia się rocznie u około 50–64 tys. chorych na nowotwory złośliwe. W Polsce żyje 200 tysięcy pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu bólów nowotworowych. Częstość występowania bólu zależy od rodzaju nowotworu, np. ból dotyczy 100% chorych z nowotworem trzustki, 20–69% pacjentów z chłoniakiem oraz 5–58% z białaczką.

#### Ból neuropatyczny, w tym ból fantomowy

Ból neuropatyczny jest to ból neurogenny, który występuje w neuropatiach, czyli chorobach nerwów obwodowych oraz jako efekt uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. W bólach neurogennych zawsze występują kliniczne objawy uszkodzenia nerwów i zazwyczaj przyczyna uszkodzenia jest znana.

Najczęściej występującymi postaciami bólu neuropatycznego są:

- neuropatia cukrzycowa – są to możliwe do potwierdzenia zmiany w obwodowym układzie nerwowym, do których dochodzi w przebiegu cukrzycy, gdy nie występują inne przyczyny uszkodzenia. Objawy występują w obrębie somatycznej lub autonomicznej części obwodowego układu nerwowego;
- neuropatia występująca po półpaścu – neuropatia jest wywołana infekcją i zapaleniem nerwów spowodowane przez wirus ospy wietrznej-półpaśca;
- zespół kanału nadgarstka – ucisk gałązki skórnej nerwu pośrodkowego w kanale nadgarstka, prowadzący do bolesnych parestezji kciuka i palca wskazującego (zaleca się leczenie operacyjne);

- dystrofia odruchowa współczulna – jest to zespół bólowy, który pojawia się po niewielkim urazie, do którego doszło w okolicach dużych stawów kończyn;
- kauzalgia – zespół charakteryzujący się piekącym bólem i przeculicą najczęściej w obszarze ręki lub stopy, występujących po częściowym uszkodzeniu nerwu);
- ból fantomowy – ból towarzyszący wrażeniu istnienia amputowanej kończyny lub jej części;
- ból ośrodkowy – jest to ból, którego przyczyną jest uszkodzenie lub dysfunkcja ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Do bólu ośrodkowego należy również ból występujący w stwardnieniu rozsianym.

W chorobie nowotworowej, również może występować ból neuropatyczny. Ból neuropatyczny jest również częstą dolegliwością występującą u chorych zakażonych wirusem HIV.

Ból neuropatyczny dotyczy 0,5 – 0,8% populacji ogólnej i 20% pacjentów leczonych w poradniach leczenia bólu.

### Spastyczność

Spastyczność jest zaburzeniem czuciowo-ruchowym, objawiającym się mimowolną, przerywaną lub stałą aktywacją mięśni.

Spastyczność występuje u chorych po udarach lub urazach mózgu, u dzieci z porażeniem mózgowym, w stwardnieniu rozsianym, w chorobach rdzenia kręgowego i urazach kręgosłupa, w których dochodzi do uszkodzenia rdzenia. Dokładne dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania spastyczności w populacji nie są znane. Spastyczność występuje u większości pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM). Dotyczy ona 18% pacjentów na początku choroby, natomiast w czasie trwania choroby może ujawnić się u 68 – 100% chorych .

### Algodystrofia

Zespół algodystroficzny (inna nazwa: zespół odruchowej dystrofii współczulnej - RSD, choroba Sudecka).

RSD to zespół chorobowy, który najczęściej rozwija się po zadziałaniu bodźca uszkadzającego. Zespół ten dotyczy głównie kończyn. Najczęściej poprzedza go uraz, inwazyjny zabieg np. operacja kręgosłupa lub choroba narządów wewnętrznych.

W przebiegu algodystrofii wyróżnia się kilka okresów (według Steinbrockera):

- Ostry- trwa zwykle 1-3 miesiące (ból, zaburzenia potliwości);
- Dystroficzny- może trwać 1-2 lata (ozieźbienie skóry, ból);
- Atroficzny- kilka lat (zanik skóry, zmiany kostne).

Algodystrofia jest rzadko występującym powikłaniem złamania kości oraz udaru. Pojawia się częściej w przebiegu złamania dalszego końca kości promieniowej (DKKP) (2-14%). Jeśli po 1-2 tygodniach od operacji lub urazu ręki utrzymuje się dokuczliwy ból spoczynkowy, obrzęk i ograniczenie ruchomości palców, to u ponad 90% z tych osób w ciągu miesiąca rozwinie się pełnoobjawowa algodystrofia.

### Nudności i wymioty związane z chemioterapią

Nudności i wymioty (NiW) związane z chemioterapią należą do najczęstszych powikłań leczenia przeciwnowotworowego. Postrzegane są przez chorych jako główne działanie niepożądane związane z planowaną chemioterapią i negatywnie wpływają na jakość życia. Utrzymujące się NiW mogą powodować zaburzenia wodno-elektrolitowe, przyczyniać się do opóźnień i redukcji należnych dawek leków, a w konsekwencji zmniejszać skuteczność leczenia przeciwnowotworowego.

Szacuje się, że w różnym stopniu nasilenia NiW występują nawet u 70 % poddawanych chemioterapii. Częstość występowania i stopień nasilenia zależy od rodzaju stosowanej chemioterapii, dawki i drogi

podania leku, schematu leczenia oraz czynników zależnych od chorego (wiek, płeć, nadużywanie alkoholu, predyspozycje psychiczne).

### Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Powszechnie uważa się, że SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza. Na początku choroby najczęstsza jest postać z rzutami i remisjami, która przechodzi w postać wtórnie postępującą. Ponieważ choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, powodowana nią niesprawność stanowi duży problem społeczny.

Opieka nad chorym na SM jest złożona i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie jest znane leczenie przyczynowe. Terapia obejmuje:

- leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby;
- leczenie rzutów choroby, łagodzące ich następstwa;
- leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby.

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys., zaś roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 tys. osób. Stwardnienie rozsiane dotyka 2,5 mln osób na całym świecie, z czego około 500 tys. przypadków występuje w Europie, a około 400 tys. w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Ze względu na różnice w metodach diagnostycznych oraz konieczność stosowania w dużych populacjach subiektywnych klinicznych kryteriów rozpoznania SM, można uznać, że całkowita liczba przypadków choroby na danym terenie nie jest dokładna.

Zgodnie z oszacowaniami ekspertów około 16 tysięcy osób (43/100 tys. osób) mogłoby stosować leczenie immunomodulujące w Polsce.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych za technologie aktualnie stosowane wskazuje się:

- padaczka lekooporna – depakine chrono lub chronosphere, lewetiracetam, lakozamid, topiramát, wigabatryna;
- przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy – różne produkty lecznicze w tym pregabalina, leki przeciwdepresyjne;
- spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym – Sativex;
- algodystrofia – leki p-bólowe, fizjoterapia
- stwardnienie rozsiane – leki immunomodulujące i immunosupresyjne 1-szej i 2-giej linii.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkty Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol (susz z konopi indyjskich) granulát á 5 mg w ocenianych wskazaniach nie posiadają ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Wskazane produkty są sprowadzane zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września

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

Biorąc pod uwagę fakt, iż produkty zawierające kannabinoidy, wskazane w zleceniu MZ, nie są dopuszczone do obrotu jako produkt leczniczy, a także produkty te nie spełniają wymagań, określonych w art. 24 stawy 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 z dnia 7 lipca 2017 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1458) ziele konopi może stanowić surowiec farmaceutyczny, o którym mowa w art. 2 pkt 40 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, przeznaczony do sporządzania leków recepturowych, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

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

Informacje dotyczące medycznej marihuany zaczerpnięto ze strony holenderskiej rządowej agencji Office for Medicinal Cannabis (OMC), zgodnie z którą ma ona następujące wskazania:

- spastyczność/skurcze i bóle mięśni występujące w stwardnieniu rozsianym lub urazach rdzenia kręgowego.
- przewlekły ból (w szczególności pochodzenia neurogennego, np.: wynikający z uszkodzenia nerwów, bóli fantomowych, neuralgii nerwu trójdzielnego, lub przewlekłego bólu, pozostałego po półpaści).
- nudności i wymioty wywołane przez chemioterapię lub radioterapię w leczeniu raka, leczenie skojarzone w HIV/AIDS lub leki stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C.
- w opiece paliatywnej u chorych na nowotwory, między innymi w celu poprawy apetytu, zmniejszenia dolegliwości bólowych, przeciwdziałaniu nudności i utracie masy ciała.
- zespół Tourette'a.
- jaskra oporna na leczenie.

Produkty Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol są granulatem wytwarzanym z suszu konopi indyjskich. Konopie te zawierają substancje należące do kannabinoidów, do których należą dronabinol (delta-9-tetrahydrokannabinol, THC) i kannabidiol (CBD). Zawartość kannabinoidów zależy od konkretnej odmiany.

Kannabinoidy działają na receptory kannabinoidowe. Rozróżnia się dwa receptory: CB1 i CB2. Pierwszy typ występuje głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, drugi rodzaj występuje obwodowo, zwłaszcza w komórkach układu immunologicznego i układzie pokarmowym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które*

w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 17 przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu, w tym:

- Aviram 2017 –przegląd systematyczny i metaanaliza na temat skuteczności i bezpieczeństwa preparatów opartych na konopi (CBM) w leczeniu bólu przewlekłego i pooperacyjnego. W przeglądzie zostały uwzględnione wyniki 43 badań RCT (łącznie 2 437 pacjentów), z czego 24 badania RCT (łącznie 1 334 pacjentów) kwalifikowały się do metaanalizy. Większość włączonych badań wykazała umiarkowaną do wysokiej jakość dowodów;
- Häuser 2017 - Przegląd dotyczy stosowania kannabinoidów w terapii bólu i opiece paliatywnej. Włączono 11 przeglądów systematycznych (PS): 3 PS były wysokiej i 8 PS umiarkowanej jakości metodologicznej. 5 PS obejmowało ilościową analizę danych, natomiast 6 PS nie obejmowało analizy ilościowej z powodu niewystarczającej ilości danych i / lub ich jakości. Włączono również 2 prospektywne długoterminowe badania obserwacyjne z użyciem medycznej marihuany i 1 prospektywne badanie z użyciem sprayu THC/CBD;
- Häuser 2017(1) – podsumowanie przeglądów systematycznych (PS) dotyczących skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa leków na bazie pochodnych konopi w leczeniu chronicznego bólu (ból nienowotworowy i nowotworowy), u pacjentów w każdym wieku w porównaniu z placebo lub innymi lekami przeciwbólowymi ocenianymi we włączonych przeglądach systematycznych w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych (RCT). Włączono 10 przeglądów systematycznych. 4 z nich było wysokiej jakości metodologicznej, a 6 umiarkowanej;
- Nugent 2017 – celem przeglądu była ocena korzyści i ryzyka stosowania opartych na surowcach roślinnych preparatów konopnych stosowanych w leczeniu w przewlekłego bólu u dorosłych pacjentów. Do przeglądu włączono 13 przeglądów systematycznych oraz 62 badań pierwotnych;
- NASEM 2017 – przegląd mający na celu odnalezienie informacji na temat skuteczności stosowania kannabinoidów w różnych jednostkach chorobowych. Do publikacji włączono przeglądy systematyczne od 2011 r. i wysokiej jakości badania;
- Barnes 2016 – przegląd mający na celu odnalezienie informacji na temat skuteczności kannabinoidów w leczeniu spastyczności, w tym: spastyczności w stwardnieniu rozsianym; nudności i wymiotów związanych z chemioterapią;
- Rovare 2017 – przegląd 16 badań RCT, obejmujących 2 597 pacjentów, dot. stosowania kannabinoidów w terapii: spastyczności, w tym spastyczności w stwardnieniu rozsianym.;
- Wong 2017 – przegląd systematyczny 11 badań oceniających zastosowanie kannabinoidów w populacji dziecięcej w różnych wskazaniach medycznych, tj.: spastyczność (w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym); nudności i wymioty związane z chemioterapią; padaczka lekooporna/niekontrolowana; przewlekły ból w padaczce;
- Bowen 2017 – przegląd badań w celu odnalezienia randomizowanych, kontrolowanych badań badających skuteczność palenia marihuany w leczeniu bólów neuropatycznych

i spastyczności. Uwzględniono badania z pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym wpływu palenia marihuany na ból. Uwzględniono siedem badań oceniających korzyści terapeutyczne stosowania marihuany;

- Amato 2016 – przegląd ukierunkowany na stosowanie kannabinoidów we wskazaniach: stwardnienie rozsiane, ból neuropatyczny. Do przeglądu włączono 43 badania (4 586 uczestników);
- Tafelski 2016 – przegląd ukierunkowany na stosowanie kannabinoidów we wskazaniu: nudności i wymioty związane z chemioterapią. Do przeglądu włączono 6 publikacji;
- Smith 2015 – przegląd ukierunkowany na stosowanie kannabinoidów we wskazaniu: nudności i wymioty związane z chemioterapią. Włączono do przeglądu 23 badania RCT;
- Parmar 2016 – w przeglądzie uwzględniono 68 publikacji dotyczących zastosowania, skuteczności i działań niepożądanych dronabinolu, nabiximoli, nabilonu i marihuany.
- Whiting 2015 – przegląd ukierunkowany na stosowanie kannabinoidów we wskazaniach: przewlekły ból; spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym; nudności i wymioty związane z chemioterapią. Trzyście badań dotyczyło nabiximoli, 4 THC, 5 badań nabilonu, 3 dla THC w sprayu stosowanym na śluzówkę jamy ustnej, 2 dronabinolu, 1 inhalacji marihuaną (2 dawki), 1 kapsułek z kwasem jodowym i 1 w przypadku doustnego podania THC. W jednej próbie porównano nabilon z amitryptyną, we wszystkich innych badaniach kannabinoidy porównywano z placebo.
- Deshpande 2015 – przegląd ukierunkowany na stosowanie kannabinoidów we wskazaniu: ból neuropatyczny. Do przeglądu włączono łącznie 6 randomizowanych kontrolowanych badań (N = 226 pacjentów); 5 z nich oceniało wykorzystanie marihuany medycznej w bólu neuropatycznym jako dodatek do innych współistniejących leków przeciwbólowych, w tym opioidów i leków przeciwdrgawkowych;
- Rog 2015 – przegląd ukierunkowany na stosowanie kannabinoidów we wskazaniu: stwardnienie rozsiane, nie podano szczegółowego opisu metodyki przeglądu;
- Gloss 2014 – przegląd mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kannabinoidów w monoterapii lub w ramach leczenia uzupełniającego u osób z padaczką. Uwzględniono cztery RCT, w których łącznie udział wzięło 48 pacjentów, z których każdy stosował kannabidiol.

Nie odnaleziono dowodów (w tym pierwotnych i wtórnych) efektywności klinicznej kannabinoidów we wskazaniach: ból fantomowy i algodystrofia.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- NNH - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*)
- NNT - 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*)
- OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

#### *Skuteczność*

#### Padaczka lekoooporna

Wong 2017 – łącznie 11 odnalezionych badań wskazuje na to, że kannabinoidy mogą mieć korzystny wpływ u dzieci z napadami padaczkowymi o różnej etiologii, w tym w terapii opornej na leczenie



padaczki (8 badań). Jednakże w większości odnalezionych badań nie było grupy kontrolnej, co zmniejsza siłę wniosków.

Gloss 2014 – autorzy przeglądu wskazują, że nie można obecnie wyciągnąć wiarygodnych wniosków nt. skuteczności kannabinoidów w leczeniu padaczki.

Barnes 2016 – w jednym z badań z udziałem 214 pacjentów, w tym 117 dzieci, wykazano, że mediana redukcji comiesięcznych napadów wyniosła 36,5%. 85% wszystkich rodziców dzieci biorących udział w badaniu zgłosiło zmniejszenie częstości napadów u dzieci, a 14% zgłosiło całkowitą redukcję napadów drgawkowych. W innym badaniu z 2016 r., w którym brało udział 74 pacjentów w wieku od 1 do 18 lat z oporną padaczką na co najmniej siedem leków przeciwpadaczkowych, w którym podawano medyczną obróbkę oleju konopnego przez co najmniej trzy miesiące (średnio sześć miesięcy), a wybrana formuła zawierała CBD i THC w stosunku 20: 1, rozpuszczona w oliwie z oliwek, większość dzieci (89%) zgłosiło zmniejszenie częstotliwości napadów. Osiemnaście procent zanotowało redukcję napadów o 75-100%, 34% o 50-75%, a 12% o 25-50%. Pięciu pacjentów (7%) zgłosiło zaostrzenie napadów, które doprowadziło do wycofania z badania.

#### Przewlekły ból, w tym: w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny

Aviram 2017 – autorzy przeglądu wskazują, że CBM mogą być skuteczne w leczeniu przewlekłym, w oparciu o ograniczone dane, głównie u pacjentów z bólem neuropatycznym.

Bowem 2017 - W pierwszym prospektywnym randomizowanym badaniu z kontrolą placebo badano wpływ marihuany na poprawę bólu neuropatycznego, jak również bólu wywołanego przez stymulację termiczną i wszelkie działania przeciw hiperalgezji. Badanie ograniczono do osób, które wcześniej miały kontakt z tetrahydrokannabinolem (THC) i bezpośrednio porównywano papierosy z konopi indyjskich sprzedawane z 3,56% THC z papierosami z placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym był subiektywny pomiar 24-godzinny ból u każdego pacjenta w skali VAS. Z góry ustalone kryteria istotnego klinicznie zmniejszenia bólu wyznaczono na poziomie 30%. Pacjentom pozwolono kontynuować stosowne uprzednio leki przeciwbólowe. Ogólnie, 52% osób stosujących marihuanę i 24% otrzymujących placebo miało klinicznie znaczące zmniejszenie bólu od początku do końca leczenia. Stosowanie marihuany dawało podobny efekt do placebo w długich testach stymulacji termicznej lub gorącej / kapsaicynowej wtórnej przeczulicy bólowej, ale zmniejszyły obszar bólu i bodźców von Freya w porównaniu z placebo. W kolejnym badaniu mediana różnicy w redukcji bólu wyniosła 3,3 punktu DDS (wielkość efektu 0,60;  $p = 0,016$ ). Chociaż ból został znacznie zmniejszony, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwbólowych nie zmniejszyło się podczas 5-dniowej fazy aktywnej.

W randomizowanej, podwójnie zaślepionej, kontrolowanej placebo próbie zbadano wpływ palenia marihuany na ból neuropatyczny. Porównywano 0%, 3,5% i 7% THC. Każdy dzień leczenia obejmował łącznie dziewięć wdechów w ciągu 3 godzin. Pierwszorzędnym punktem było zmniejszenie bólu mierzone za pomocą skali VAS. Mierzono także inną dynamikę bólu i doświadczenia po zażywaniu konopi, jak również zmiany progów bólu i oceny neurokognitywnej. Do badania włączono kandydatów ze złożonym regionalnym zespołem bólowym typu I, uszkodzeniem rdzenia kręgowego, neuropatią obwodową lub uszkodzeniem nerwu. Zarówno palenie marihuany z 3,5% i 7% THC zmniejszyło natężenie bólu w porównaniu z placebo, ale nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między 3,5% a 7% THC.

W kolejnym badaniu sprawdzano efekt palenia kannabinoidów (6% i 9,4%) w leczeniu pourazowego lub pooperacyjnego bólu neuropatycznego. W badaniu podawano jedną inhalację 3 razy / dobę. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w średnim dziennym natężeniu bólu, a uczestnicy zgłaszali poprawę postrzegania czasu snu przy podawaniu większej dawki. Badanie nie wykazało poprawy nastroju, jakości życia, mobilności ani samoopieki.

Häuser 2017 – kluczowe wnioski autorów przeglądu to:

- istnieją organiczne dowody popierające użycie aerozolu zawierającego THC/CBD w terapii przewlekłego bólu neuropatycznego;
- zgodnie z kryteriami jakości EBM istniejące dowody dla kannabinoidów są niewystarczające dla wskazań: utrata apetytu u pacjentów onkologicznych lub cierpiących na HIV/AIDS, fibromialgia, choroba Leśniowskiego-Crohna, ból mięśniowo-szkieletowy, reumatoidalne zapalenie stawów, przewlekłe zapalenie trzustki oraz ból związany z chorobą nowotworową;
- stosowanie kannabinoidów w terapii bólu i opiece paliatywnej powinno być traktowane jako jednostkowe badania kliniczne (individual therapeutic trials), z wyjątkiem użycia kannabinoidów w przewlekłym bólu neuropatycznym;
- stosowanie kannabinoidów w terapii bólu może powodować istotne zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym (np. zawroty głowy) i psychiczne zdarzenia niepożądane (np. konfuzja, psychoza);
- zatwierdzenie stosowania medycznej marihuany, jako produktu dostępnego na receptę w Niemczech, zostało przeprowadzone, pomimo niespełnienia warunków EMA dla produktów przeznaczonych do stosowania w terapii bólu (przynajmniej dwa kontrolowane badania z odpowiednią mocą testu oraz czasem trwania minimum 12 tygodni).

Hauser 2017 (1) – autorzy przeglądu wskazali, że wyniki odnalezionych publikacji nie pozwalają na wyciągnięcie wniosku, czy któryś z dostępnych leków na bazie pochodnych konopi indyjskich powinien być preferowany na podstawie wyników skuteczności i bezpieczeństwa i jaka jest jego optymalna dawka uwzględniająca skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo. Dodatkowo autorzy wskazują, że leki na bazie konopi niewątpliwie wzbogacają możliwości terapeutyczne leczenia przewlekłych dolegliwości bólowych. W dalszym ciągu należy przeprowadzać rygorystyczne badania nad lekami na bazie konopi, aby dostarczyć dowodów spełniających standardy opieki klinicznej w XXI wieku.

Nugent 2017 – autorzy przeglądu wskazują, że preparaty konopne mogą łagodzić ból neuropatyczny, u niektórych pacjentów. Jednakże istnieją niewystarczające dowody dla innych rodzajów bólu. Ograniczone dowody sugerują, że wśród pacjentów stosujących konopie istnieje zwiększone prawdopodobieństwo zdarzeń niepożądanych związanych ze zdrowiem psychicznym.

Amato 2016 – w przypadku intensywnego bólu wyniki dwóch badań krzyżowych (71 pacjentów) wskazywały na korzyść konopi: MD -0,78 (95% CI: -1,17; -0,39). W przypadku wskaźnika niepełnosprawności, wyniki pochodzące z jednego badania krzyżowego (48 pacjentów) nie wskazywały na różnice pomiędzy konopiami i placebo: MD -2,00 (95% CI: - 4,32; 0,32), podczas gdy wyniki pochodzące z jednego równoległego badania (125 pacjentów) wskazywały na korzyść konopi: MD - 5.85 (95% CI: -9.60; -2,10).

W przypadku minimalnej punktacji bólu wyniki dwóch badań krzyżowych (39 pacjentów) nie wykazały różnicy między konopiami indyjskimi a placebo: SMD -0,36 (95% CI -0,80 do 0,09). W przypadku zmniejszenia o ponad 30% bólu neuropatycznego wyniki nie wykazały żadnej różnicy (455 pacjentów): MD 1,39 (95% CI 0,92 do 2,09); podczas gdy wyniki trzech badań krzyżowych (93 pacjentów) wskazywały na skuteczność marihuany: MD 1,65 (95% CI 1,01 do 2,70).

Barnes 2016 – autorzy przeglądu wskazali, że ze względu na wykorzystanie wielu różnych preparatów i ich zastosowanie w wielu różnych rodzajach bólu, istnieją trudności w podsumowaniu badań dotyczących skuteczności kannabinoidów. Jednakże odnalezione dowody z badań o dobrej jakości wskazują, że nabilon, dronabinol, nabiximole i palona marihuana są skuteczne w leczeniu/przyniesieniu ulgi w różnych rodzajach bólu.

Parmar 2016 – autorzy przeglądu wskazali, że we wszystkich odnalezionych publikacjach wykazano, że zastosowanie nabiximoli, nabilonu, palonej marihuany i dronabinolu zmniejszało odczuwalny ból neuropatyczny różnego pochodzenia u pacjentów. Skuteczność doustnie podanej marihuany była

wykazana we wszystkich publikacjach oprócz jednej. Natomiast, wykazano, iż marihuana podawana doustnie była nieskuteczna w leczeniu bólu pooperacyjnego.

Deshpande 2015 – wszystkie badania wykazały statystycznie istotną korzyść pod względem ulgi w bólu u pacjentów stosujących marihuane. W 2 badaniach oceniano jakość życia, jednakże była ona nieistotna statystycznie. Autorzy przeglądu wskazują, że istnieją dowody na pozytywne efekty stosowania medycznej marihuany w niskiej dawce w opornym na leczenie bólu neuropatycznym w połączeniu z tradycyjnie stosowanymi środkami przeciwbólowymi. Jednak badania były prowadzone przez krótki okres, pacjenci otrzymywali różne dawki delta-9- tetrahydrokannabinolu. Wyniki z badań wskazują, że w krótkim okresie podawane dawki marihuany były dobrze tolerowane. Jednakże długoterminowe skutki psychoaktywne i neurokognitywne działania marihuany medycznej pozostają nieznane. Lekarze decydujący się przepisać medyczną marihuanę pacjentom powinni zachować ostrożność, zwłaszcza u osób z cukrzycą.

Whiting 2015 – czynniki powodujące przewlekły ból były zróżnicowane między badaniami i obejmowały: ból neuropatyczny (12 badań), 3 dla bólu związanego z rakiem, 3 dla neuropatii obwodowej cukrzycowej, 2 dla fibromialgii, 2 dla neuropatii czuciowej związana z HIV i 1 badanie dla każdego z nich następujących wskazań: ból refrakcyjny spowodowany SM lub innym stanem neurologicznym, ból w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów, ból w przypadku nienowotworowych chorób, ból centralny (niesprecyzowany), ból wywołany chemioterapią. Szansa uzyskania redukcji bólu co najmniej o 30% była większa 41% u pacjentów otrzymujących kannabinoidy w porównaniu z placebo (OR= 1,41 [95% CI: 0,99; 2,00]). W badaniu oceniającym palenie THC szansa ta była ponad trzykrotnie wyższa (OR=3,43 [95% CI: 1,03; 11,48]). W badaniach oceniających ból neuropatyczny szansa poprawy była wyższa o 38% (OR=1,38 [95% CI: 0,93; 2,03]; 6 prób), a w bólu nowotworowy szansa była wyższa o 41% (OR=1,41 [95% CI: 0,99; 2,00]; 2 próby). Nie było wyraźnych różnic między zmniejszeniem dolegliwości bólowych w przypadku zastosowania nabiximoli w porównaniu z placebo. Nie było różnicy w wynikach dotyczących poprawy jakości życia mierzonych za pomocą EQ-5D pomiędzy nabiximolami a placebo.

#### Spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym

Barnes 2016 – zgodnie z wnioskami autorów istnieją dowody dobrej jakości wskazujące na skuteczność nabiximoli w leczeniu spastyczności w stwardnieniu rozsianym. We wszystkich analizowanych badaniach wykazano antyspastyczne działanie nabiximoli w porównaniu do placebo bądź komparatorów. W jednym z badań z 2012 roku przeprowadzonym w 22 ośrodkach w Wielkiej Brytanii u pacjentów ze stabilnym stwardnieniem rozsianym i spastycznością wykazano, że zmniejszenie sztywności mięśni po 12 tygodniach leczenia było niemal dwukrotnie wyższe w przypadku ekstraktu z konopi niż w przypadku placebo. Ponadto, autorzy nie zgłosili żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa zastosowania kannabinoidów. W innym badaniu wykazano, że u 37 z 50 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 90% przepisanej dawki kannabinoidów, zaobserwowano znaczną poprawę w częstotliwości występowania skurczów. Działania niepożądane wydawały się stosunkowo niewielkie.

Bowen 2017 – w badaniu z 2012 r. porównano palenie marihuany (4% THC) z placebo na zmiany w spastyczności. W badanej grupie uczestników spastyczność, mierzona zmodyfikowanym wynikiem skali Ashwortha, została zmniejszona średnio o 2,74 (95% przedział ufności 2,20-3,14) w porównaniu do placebo. Odczuwalny wynik bólu poprawił się średnio o 8,27 punktu w porównaniu z placebo.

NASEM 2017 – na podstawie dowodów pochodzących z randomizowanych badań włączonych do przeglądów systematycznych stwierdzono, że wyciąg z konopi indyjskich podawany doustnie, nabiximole i doustnie podawane THC są skuteczne w zmniejszaniu spastyczności zgłaszanych przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przy czym efekt ich działania wydaje się być umiarkowany. Z drugiej strony istnieją ograniczone dowody na pozytywny wpływ kannabinoidów na spastyczność mierzoną przez klinicystę. Nie ma natomiast wystarczających dowodów na poparcie lub odrzucenie

hipotezy, że kannabinoidy są skuteczne w leczeniu spastyczności u pacjentów z porażeniem rdzenia kręgowego, głównie ze względu na brak opublikowanych badań.

Rovare 2017 – Dowody umiarkowanej jakości wskazywały na brak istotnego statystycznie spadku częstości spastyczności i częstotliwość skurczów.

Wong 2017 – w ramach przeprowadzonego przeglądu w retrospektywnym przeglądzie Kuhlen opisano wpływ dronabinolu w leczeniu 12 dzieci ze spastycznością oporną na leczenie, związaną z zaburzeniami rozwojowymi. Roztwór dronabinolu podawany dwa razy dziennie zmniejszał częstość spastyczności. Leczenie było kontynuowane przez medianę 181 dni. W opisie przypadku Lorenz zgłoszono, że dronabinol zmniejszał spastyczność u małego dziecka z chorobą neurodegeneracyjną.

Parmar 2016 – we wszystkich odnalezionych publikacjach wykazano, że nabiximole (sativex), nabilon, doustnie podana marihuana były skuteczne w leczeniu spastyczności. Podobnie było w przypadku dronabinolu z wyjątkiem jednego sprzecznego abstraktu dotyczącego stosowania dronabinolu w leczeniu postępującego SM.

Whiting 2015 – w odnalezionych badaniach wykazano, że stosowanie kannabinoidów było związane z poprawą w zakresie spastyczności, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej w większości badań. Nie było wyraźnych różnic w wynikach w zależności od rodzaju zastosowanych kannabinoidów. Kannabinoidy (nabiximole, dronabinol, THC / CBD) były związane z większą średnią poprawą w skali Ashwortha dla porównania spastyczności z placebo, chociaż wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (WMD = -0,12 [95% CI, -0,24 do 0,01], 5 prób). Kannabinoidy (nabilon i nabiximole) również były powiązane z wyższą średnią oceną zmniejszenia spastyczności ocenianą za pomocą numerycznych skal ocen (średnia różnica, -0,76 [95% CI, -1,38 do -0,14]; 3 próby). Średnia liczba pacjentów, którzy zgłosili poprawę była większa w przypadku przyjmowania nabiximoli niż placebo (OR = 1,44 [95% CI, 1,07 do 1,94]; 3 próby).

#### Nudności i wymioty związane z chemioterapią

NASEM 2017 – zgodnie z wnioskami autorów istnieją dowody, że doustne preparaty THC nabilonu i dronabinolu wykazują wyższą skuteczność w porównaniu z placebo i równoważną skuteczność w porównaniu z konwencjonalnie stosowanymi lekami w redukcji nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią. Wykazano, że skuteczność dronabinolu jest równoważna skuteczności ondansetronu, stosowanego w przypadku nudności i wymiotów. Brak jest porównania z obecnie szeroko stosowanymi inhibitorami neurokininy-1. Pomimo licznych pojedynczych doniesień o korzyściach z zastosowania marihuany podawanej wziewnie bądź doustnie nie ma dobrej jakości randomizowanych badań oceniających ich skuteczność. W żadnym z badań nie analizowano skuteczności kannabidiolu lub marihuany wzbogaconej w kannabidiol w leczeniu mdłości i wymiotów wywołanych chemioterapią.

Wong 2017 – zgodnie z wnioskami autorów istnieją dowody wysokiej jakości wskazujące na skuteczność kannabinoidów w terapii przeciwwymiotnej dzieci poddawanych leczeniu chemoterapeutycznemu. W przeglądzie Cochrane Smith i wsp. dla 23 dorosłych wskazano, że kannabinoidy są skuteczniejsze niż placebo i mają podobne działanie do konwencjonalnych leków przeciwwymiotnych w leczeniu nudności i wymiotów związanych z chemioterapią.

Barnes 2016 – zgodnie z wnioskami autorów wykazano, że skuteczność kannabinoidów stosowanych w leczeniu nudności i wymiotów związanych z chemioterapią jest tak samo skuteczne jak zastosowanie konwencjonalnych środków przeciwwymiotnych. Kannabinoidy mogą być stosowane jako leczenie wspomagające, które można rozważyć u osób poddawanych chemioterapii, u których występują wymioty o umiarkowanym lub wysokim nasileniu, a którzy nie reagują na inne leki przeciwwymiotne.

Tafelski 2016 – zgodnie z wnioskami autorów istnieją umiarkowane dowody dotyczące skuteczności kannabinoidów w porównaniu z placebo i konwencjonalnymi środkami przeciwwymiotnymi. Z powodu braku wystarczającej liczby RCT porównywanie ostatnio zatwierdzonych leków łagodzących objawy

nudności i wymiotów w chemioterapii, takich jak antagoniści 5-HT3 lub antagoniści receptora NK1, obecnie nie ma wystarczających dowodów aby wyciągnąć wnioski dotyczące skuteczności porównania kannabinoidów z innymi lekami.

Połączone dane z sześciu przeglądów wykazały, że NNT dla kannabinoidów wynosi 4 w porównaniu z placebo lub konwencjonalnie stosowanymi lekami. Z drugiej strony NNH w porównaniu z placebo lub konwencjonalnie stosowanymi lekami wynosiła 6.

Smith 2015 – zgodnie z publikacją pacjenci, którzy otrzymali kannabinoidy wykazali pięciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo całkowitego braku wymiotów i trzykrotnie wyższe prawdopodobieństwo całkowitego braku nudności i wymiotów w porównaniu z placebo. W przypadku porównywania kannabinoidów z innymi konwencjonalnymi środkami przeciwwymiotnymi brak było statystycznie istotnych różnic.

Whiting 2015 – wszystkie badania wskazane w przeglądzie sugerowały większą korzyść z leczenia kannabinoidami w porównaniu z zarówno aktywnymi komparatorami, jak i placebo, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

#### Stwardnienie rozsiane

Amato 2016 – zgodnie z publikacją w przypadku spastyczności zaobserwowano różne wyniki w zależności od skali zastosowanej do oceny wyniku. W porównaniu z placebo, w skali Ashwortha (5 równoległych badań, 1 216 pacjentów) nie zaobserwowano różnic: MD -0,1 (95% CI: - 0,26; 0,07); podczas gdy za pomocą Numerical Rating Scale (NRS) (trzy równoległe próby, 860 pacjentów), uzyskane wyniki wskazywały na korzyść konopi: MD -0,28 (95% CI: -0,52; -0,03). W tym samym porównaniu marihuana nie poprawiała jakości snu mierzonej skalą NRS (2 równoległe próby, 676 pacjentów): MD 0,40 (95% CI: -0,30; 1,09).

Rog 2015 – autorzy przeglądu wskazują, że obecnie wyniki dużych prób klinicznych dla stosowania kannabinoidów w stwardnieniu rozsianym, nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Przyszłe próby kliniczne będą wymagały starannej selekcji pacjentów i rozważenia odpowiednich punktów końcowych, za pomocą których można określić, który kannabinoid: syntetyczny czy roślinny, stosowany w monoterapii czy w skojarzeniu z innymi preparatami, w jakiej dawce, będzie najskuteczniejszy i bezpieczny. W związku z tym wymagane jest przeprowadzenie kolejnych prób klinicznych.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Padaczka lekooporna

Gloss 2014 – w czterech włączonych do przeglądu badaniach oceniano drugorzędowe punkty końcowe, dot. profilu bezpieczeństwa. Żaden z pacjentów nie cierpiał na niekorzystne skutki uboczne.

Barnes 2016 – większość badań klinicznych potwierdza, że leczenie kannabinoidami jest dobrze tolerowane, a skutki uboczne stosowania kannabinoidów w różnych preparatach mają na ogół charakter łagodny. Kannabinoidy były dość dobrze tolerowane, a objawy niepożądane zgłaszane u 10% pacjentów to głównie: senność, zmniejszenie apetytu, biegunka, zmęczenie i drgawki (choć ta ostatnia mogła być po prostu częścią trwającej epilepsji). W przypadku dzieci rodzice zgłaszali, że działania niepożądane były dobrze tolerowane, a niektóre "skutki uboczne" miały pozytywny efekt, w tym: poprawa snu (53%), czujności (71%) i nastroju (63%). U dzieci stosujących kannabinoidy podawane doustnie obserwowano również poprawę w zachowaniu i czujności, komunikacji, zdolności motorycznych i snu. Do najczęstszych działań niepożądanych, należały: senność, zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i drażliwość prowadzące do wycofania się z badania.

##### Przewlekły ból, w tym: w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny

Aviram 2017 – w ponad połowie badań włączonych do przeglądu raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w trakcie badań. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane (AE)

dotyczyły ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i układu żołądkowo-jelitowego. AE analizowano w podziale na poszczególne układy. Wyniki wskazały znacznie wyższą szkodliwość CBM w stosunku do placebo we wszystkich uwzględnionych układach, z wyjątkiem układu mięśniowo-szkieletowego i sercowego.

Bowem 2017 – liczba zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia była niewielka, ale odnotowano statystycznie istotny wzrost negatywnych skutków wśród grupy stosującej marihuanę, w szczególności: lęk, sedację, dezorientację i zawroty głowy. Upośledzenie neuropsychologiczne było większe u pacjentów stosujących 7% THC aniżeli 3,5%. W jednym badaniu zauważono wzrost lęku bądź depresji, co zostało zbadane przez kwestionariusz jakości życia EQ-5D.

Häuser 2017 – leczenie preparatami konopi wiąże się z efektami ubocznymi ze strony ośrodkowego układu nerwowego i zaburzeniami psychicznymi.

Nugent 2017 – zgodnie z 11 przeglądami systematycznymi oraz 32 badaniami pierwotnymi, u pacjentów stosujących preparaty konopne obserwuje się zwiększone ryzyko: wypadków drogowych, symptomów psychotycznych oraz krótkotrwałych zaburzeń poznawczych. Chociaż nie obserwowano działań niepożądanych związanych z układem oddechowym u młodszych pacjentów, dowody na temat większości działań niepożądanych związanych z natężonym lub długoterminowym stosowaniem konopi oraz w populacji osób starszych są niewystarczające.

Amato 2016 – w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa włączone badania uwzględniały wiele zdarzeń niepożądanych, większość z nich miała niską lub umiarkowaną ciężkość. W przypadku najpoważniejszych działań niepożądanych (tj. działań niepożądanych dotyczących OUN, depresji i dezorientacji) nie zaobserwowano różnic między konopiami indyjskimi a placebo. Częstość występowania ogólnych zaburzeń psychicznych była wyższa w grupach konopi indyjskich, ale wyniki pochodziły tylko z dwóch niewielkich badań (92 uczestników). Ponadto, częstość dysocjacji była wyższa w grupach otrzymujących konopie indyjskie, a żadne badania nie uwzględniały rozwoju nadużywania lub uzależnienia.

Barnes 2016 – większość badań klinicznych potwierdza, że leczenie kannabinoidami jest dobrze tolerowane, a skutki uboczne stosowania kannabinoidów w różnych preparatach mają na ogół charakter łagodny.

Metaanaliza wykazała, że 6,9% pacjentów stosujących kannabinoidy przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych w porównaniu z 2,2% pacjentów otrzymujących placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych, które wystąpiły w co najmniej dwóch badaniach należały: nudności, zwiększone osłabienie, zmiana zachowania lub nastroju lub jedno i drugie, myśli samobójcze, zawroty głowy lub objawy wazowagalne lub oba, zmęczenie, uczucia odurzenia.

Zgłaszano również psychozę, dysfориę (ogólne niezadowolenie, niepokój), niepokój był na ogół związany z wyższymi stężeniami THC, ale te efekty uboczne nie były typowe dla analizowanych badań. Preparaty o wysokim THC miały bardziej psychoaktywne skutki uboczne aniżeli inne preparaty. Duszność i napady padaczkowe były mniej powszechne w grupie leczonej kannabinoidami niż placebo lub aktywnym komparatorem. Dane z literatury sugerują, że zażywanie pochodnych konopi indyjskich może się wiązać z rozwojem psychozy, szczególnie jeśli pacjent ma genetyczną predyspozycję do psychozy. Autorzy podkreślają, że prawdopodobnie THC jest głównym kannabinoidem, który wywołuje schizofrenię i psychozę. Z drugiej strony CBD jest znany jako anty-psychotyczny środek i może pełnić rolę terapeutyczną w leczeniu psychoz. Niektóre badania wykazały wpływ kannabinoidów na koncentrację i pamięć. Istnieją udokumentowane umiarkowane dowody wpływu kannabinoidów na deficyty w pamięci przy czym efekt ten był zależny od dawki. Istnieją także dowody na to, że składniki THC w konopiach indyjskich mają bardziej negatywne działanie neurokognitywne aniżeli preparaty z konopi indyjskich o stosunkowo wysokiej zawartości CBD. Jednakże badanie Vachova i wsp. 2014 nie wykazało żadnych długoterminowych negatywnych efektów na funkcje poznawcze po prawie rocznym stosowaniu nabiximoli u 121 pacjentów w porównaniu do placebo, u pacjentów z SM.

Parmar 2016 – zawroty głowy i senność były najczęstszymi niepożądanymi skutkami opisanymi w badaniach dotyczących wszystkich trzech leków na bazie pochodnych konopi. Ponadto zgłaszano niepożądane działania związane z OUN. Niepożądane efekty powszechnie występujące po zastosowaniu wszystkich trzech leków obejmowały euforię, dezorientację, uczucie odurzenia, uspokojenie, dysforia, halucynacje, i paranoję. Ponadto zgłaszano również działania niepożądane związane z układem krążenia, w tym niedociśnienie tętnicze i niedociśnienie ortostatyczne.

Deshpande 2015 – nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, jednakże stosowanie marihuany było związane z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo w każdym z badań. Neurokognitywne działania niepożądane, takie jak problemy z uczeniem się, pamięcią i deficyty psychomotoryczne występowały częściej u pacjentów stosujących marihuanę, nawet jeśli była ona stosowana przez krótki okres i w małych dawkach, ale były one krótkotrwałe i dobrze tolerowane. Długoterminowe konsekwencje zastosowania marihuany medycznej wciąż pozostają nieznane.

Whiting 2015 – stosowanie kannabinoidów wiązało się z dużo większym ryzykiem jakiegokolwiek AE, poważnych AE, wycofania z badania z powodu AE i pewnej liczby specyficznych AE (zawroty głowy, suchość w ustach, nudności, zmęczenie, senność, euforia, wymioty, dezorientacja, utrata równowagi i halucynacje). Nie przeprowadzono badań długoterminowych oceniających AE dla kannabinoidów.

#### Spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym

Bowen 2017 – w badaniu nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, ale odnotowano, że uczestnicy wycofali się z badania z powodu odczuwania zmęczenia i zawrotów głowy.

NASEM 2017 – zgodnie z wnioskami autorów istnieją znaczne dowody na statystyczne powiązanie między zażywaniem konopi indyjskich a rozwojem schizofrenii lub innych psychoz, z najwyższym ryzykiem wśród osób często zażywającym kannabinoidy.

Istnieją umiarkowane dowody na statystyczne powiązanie między zażywaniem marihuany a:

- nasilonymi objawami manii i hipomanii u osób z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej;
- niewielkim zwiększeniem ryzyka rozwoju zaburzeń depresyjnych;
- zwiększoną częstością występowania myśli i prób samobójczych z większą częstością występowania wśród osób regularnie zażywających kannabinoidy;
- zwiększoną częstością samobójstw;
- zwiększoną częstością występowania lęku.

Istnieją ograniczone dowody na związek między paleniem marihuany a zmniejszeniem produkcji kilku cytokin zapalnych u zdrowych osób.

Rovare 2017 – zgodnie z wynikami przeglądu nastąpił wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: zawroty głowy, senność, nudności.

#### Nudności i wymioty związane z chemioterapią

Tafelski 2016 – wykazano, iż stosowanie kannabinoidów jest mniej bezpieczne i gorzej tolerowane w porównaniu do placebo czy konwencjonalnie stosowanych leków. Autorzy zaznaczają, że na podstawie przeanalizowanych badań kannabinoidy nie powinny być zalecane jako terapia pierwszego lub drugiego rzędu. Niektóre wytyczne zalecają stosowanie kannabinoidów jako trzecią linię leczenia jednak z powodu braku wystarczających danych trudno jest określić profil ich bezpieczeństwa.

Smith 2015 – zgodnie z wnioskami autorów mimo że, niektórzy uczestnicy sześciokrotnie częściej się wycofali z badania ze względu na niepożądane zdarzenie związane z przyjmowaniem kannabinoidów, inni uczestnicy częściej wycofywali się z powodu braku skuteczności związanej z zastosowaniem

placebo. Uczestnicy preferowali kannabinoidy aniżeli placebo. W przypadku badań porównujących kannabinoidy z innymi lekami uczestnicy badań byli trzy lub cztery razy bardziej skłonni do wycofania się z powodu efektów niepożądanego związanych z kannabinoidami niż prochlorperazyną. Zawroty głowy, dysforia, "uczucie odlotu" i uspokojenie występowały częściej u pacjentów stosujących kannabinoidy. W szczególności zawroty głowy były częstsze u pacjentów stosujących kannabinoidy w porównaniu z metoklopramidem i domperidonem. Jednakże uczestnicy preferowali kannabinoidy aniżeli konwencjonalne środki przeciwwymiotne. Może istnieć dodatkowa korzyść z podawania kannabinoidów wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi, ale brak jest wystarczających danych, aby wyciągnąć ostateczne wnioski.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy jest fakt, iż przedstawione badania nie odnoszą się do konkretnych preparatów oraz zawartości THC oraz CBD. Dlatego też nie ma możliwości ocenić skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych preparatów. Dodatkowo, nie odnaleziono dowodów (w tym pierwotnych i wtórnych) efektywności klinicznej kannabinoidów we wskazaniach: ból fantomowy i algodystrofia.

Ponadto należy wskazać, że zgodnie z informacją dołączaną do wnioskowanych produktów można je podawać w formie naparu bądź też za pomocą waporyzatora. Natomiast w przypadku odnalezionych przeglądów droga podania nie była jednolita np. w części badań pacjenci palili preparaty w celu uzyskania efektu terapeutycznego.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).*

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

Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016-2017 (niepełne dane za rok 2017 - data wpłynięcia do AOTMiT pisma zlecającego: 30.11.2017) zrefundowano łącznie 1 243 opakowań preparatów zawierających kannabinoidy za łączną kwotę 260 400 PLN netto. Refundacja dotyczyła preparatów wyłącznie we wskazaniu padaczka 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 średnia koszt poniesiony na refundację jednego opakowania zawierającego 5 g suszu wynosi 209,50 PLN netto.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

W raporcie AOTMiT dotyczącym oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktów Bedrocan i Bediol (THC+CBD), susz z żeńskich kwiatów konopi we wskazaniach: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność wskazano, iż w 2016 roku wydano zgodę na sprowadzenia łącznie 37 opakowań preparatów zawierających kannabinoidy w terapii bólu nowotworowego oraz 6 opakowań preparatów zawierających kannabinoidy w terapii spastyczności. Produkty te nie były refundowane.

Z danych MZ otrzymanych do niniejszego zlecenia wynika, że łącznie w latach 2016-2017 (niepełne dane za rok 2017 - data wpłynięcia do AOTMiT pisma zlecającego: 30.11.2017) 83 pacjentów (liczba unikalnych nr. PESEL we wnioskach) złożyło wniosek o sprowadzenie z zagranicy preparatów zawierających kannabinoidy w omawianych wskazaniach, na łączną liczbę 1390 opakowań.

Z otrzymanych danych wynika, że liczba składanych wniosków o import docelowy i liczba pacjentów stosujących preparaty zawierające kannabinoidy rośnie. Brak jest danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji kwalifikujących się do stosowania preparatów zawierających kannabinoidy w omawianych wskazaniach.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### Stwardnienie rozsiane (SM)

Według najnowszych wytycznych Canadian Pain Society 2017 kannabinoidy są zalecane, jako trzecia linia leczenia bólu związanego z SM. Rekomendacje Therapeutic Goods Administration (TGA) 2017 podkreślają, że istnieją pewne dowody na to, że ekstrakty dronabinolu lub THC mogą skutecznie zmniejszać ból związany ze stwardnieniem rozsianym, jednakże brak jest dowodów wykazujących pozytywny wpływ kannabinoidów na zmniejszenie postępu lub aktywności SM. American Academy of Neurology 2014 i zalecenia polskich ekspertów rekomendują preparat Sativex w celu uzyskania poprawy w zakresie spastyczności i bólu. Natomiast rekomendacje NICE 2014 nadmieniają, że bezpośrednie strategie neuroprotektoryjne (na przykład zastosowanie tetrahydrokannabinolu) okazały się nieskuteczne w leczeniu wtórnie postępującego SM. Według wytycznych stosowanie marihuany może być zasadne w określonych przypadkach (np. niepowodzenie leczenia standardowego), a decyzję o leczeniu podejmuje lekarz w porozumieniu z pacjentem.

#### Padaczka lekooporna

Najnowsze wytyczne Therapeutic Goods Administration (TGA) 2017 wskazują, że leczenie padaczki wyciągami z konopi leczniczych lub kannabinoidów zalecane jest tylko jako leczenie wspomagające - to znaczy, oprócz istniejących leków przeciwpadaczkowych. Australian National Council on Drugs 2014 wskazują, że kannabinoidy mogą mieć potencjalne działanie przeciwdrgawkowe i przeciwnowotworowe, ale badania kliniczne w tym zakresie są w fazie wstępnej bądź też wyniki tych badań są niejednoznaczne. Podobnie American Epilepsy Society 2014 podkreślają, że obecnie brakuje silnych dowodów naukowych dotyczących stosowania marihuany. Jednakże nadmieniają, że brak informacji nie oznacza, że marihuana jest nieefektywna w leczeniu epilepsji.

#### Przewlekły ból, ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy

Najnowsze wytyczne Therapeutic Goods Administration (TGA) 2017 podkreślają, że zastosowanie kannabinoidów w leczeniu bólu różnego pochodzenia prowadziło do zmniejszenia bólu w odczuciu pacjenta. Canadian Pain Society 2017 zalecają kannabinoidy jako trzecią linię leczenia. Według rekomendacji wydanych przez Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych w 2010 r., kannabinoidy stosowane na śluzówkę jamy ustnej (syntetyczne analogi) posiadają dowody klasy A na

skuteczność leczenia bólu neuropatycznego różnego pochodzenia. W tej samej publikacji kannabinoidy wymienione są jako alternatywa w leczeniu bólu neuropatycznego w stwardnieniu rozsianym, której zastosowanie można rozważyć po wyczerpaniu innych metod leczenia. Rekomendacje Cancer Care Ontario's wskazują, że obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować kannabinoidy w pierwszej lub drugiej linii terapii leczenia bólu w chorobie nowotworowej, ale ich zastosowanie może odgrywać ważną rolę w walce z opornym na leczenie bólem neuropatycznym. Według rekomendacji NICE z tego samego roku, leczenia ekstraktem Cannabis sativa nie należy rozpoczynać bez konsultacji ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia bólu.

#### Spastyczność, w tym spastyczność w SM

Polskie rekomendacje z 2013 roku dot. terapii spastyczności podkreślają skuteczność działania kannabinoidów, wskazując, że ponad 50% leczonych pacjentów osiąga więcej niż 30% poprawę w zakresie spastyczności, bólu i objawów ze strony dolnych dróg moczowych (dane dla preparatu Sativex). Wytyczne Therapeutic Goods Administration (TGA) 2017 nadmieniają, że istnieją dowody (choć niekonsekwentne), że nabiximole i inne wyciągi THC:CBD mogą zmniejszać spastyczność mięśni i poprawiać jakość życia pacjenta (poziom dowodów C). Rekomendacje AAN 2014 wskazują na skuteczność niektórych preparatów zawierających kannabinoidy w redukcji objawów spastyczności odczuwanych przez pacjenta i bólu w przebiegu stwardnienia rozsianego. Natomiast NICE 2014 z uwagi na fakt, że terapia lekiem Sativex jest nieopłacalna kosztowo, nie rekomenduje tej metody leczenia u pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni kannabinoidami.

#### Algodystrofia

Odnaleziono tylko jedne rekomendacje dotyczące ww. wskazania: Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association 2013, które wskazują, że istnieje dużo dowodów na efektywność kannabinoidów w leczeniu bólu, jednakże brak jest badań potwierdzających ich skuteczność w leczeniu algodystrofii.

#### Nudności i wymioty związane z chemioterapią

Wszystkie odnalezione rekomendacje dot. leczenia nudności i wymiotów związanych z chemioterapią zalecają stosowanie kannabinoidów. Wytyczne Therapeutic Goods Administration (TGA) 2017 podkreślają, że wszystkie objawy raka i leczenia przeciwnowotworowego (np. nudności, wymioty, zaburzenia nastroju, zmęczenie, utrata masy ciała) uległy znacznemu polepszeniu po rozpoczęciu terapii kannabinoidami. Podobnie National Comprehensive Cancer Network 2014. Canadian Pain Society 2017 nadmieniają, że obecnie nabilon jest zatwierdzony/zalecany w Kanadzie do stosowania u pacjentów z nudnościami i wymiotami związanymi z chemioterapią.

#### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną odnoszącą się do finansowania ze środków publicznych produktów zawierających kannabinoidy w omawianych wskazaniach.

Zorginstituut Nederland (CVZ) 2017 – zgodnie z jej wnioskami produkty zawierające kannabinoidy nie są obecnie refundowane i w opinii CVZ brak jest podstaw, aby dokonać zmiany bieżącego stanu rzeczy ze względu na niską lub średnią jakość dowodów naukowych. Instytut nie uważa za użyteczne rozpatrzenie każdego z omawianych wskazań osobno. Obecna dostępność preparatów zawierających kannabinoidy poprzez Office for Medicinal Cannabis <sup>1</sup>(OMC), przez który pacjenci mogą nabywać preparaty za pełną odpłatnością, nie powinna ulec zmianie.

Dodatkowo CVZ zwraca uwagę, że w odniesieniu do stosowania marihuany w lecznictwie doprecyzowania wymaga/konieczne są:

---

<sup>1</sup> Office for Medicinal Cannabis (OMC) – jest to rządowa jednostka zajmująca się produkcją marihuany na celów zarówno medycznych jak i naukowych

- kwestia optymalnej postaci preparatów zawierających kannabinoidy – tabletki, granulat, 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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.11.2017 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLD.46434.5718.2017.AP, PLD.46434.5718.2017.2.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa 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 na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu 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

### **Piśmiennictwo**

1. 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
2. Raport nr OT.4311.14.2017. 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.