



Rekomendacja nr 2/2020

z dnia 29 stycznia 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
Pedanios, susz z konopi, 22% THC, <1% CBD, we wskazaniu:
fibromialgia u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami
przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami
przeciwbólowymi w tym opioidami**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu Pedanios, susz z konopi, 22% THC, <1% CBD, we wskazaniu: fibromialgia u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami.

Uzasadnienie rekomendacji

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

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ocenianego produktu we wskazaniu: fibromialgia u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami.

W ramach szerokiego wyszukiwania dowodów naukowych, dotyczącego stosowania jakichkolwiek kannabinoidów (w tym CBD, THC) w leczeniu fibromialgii odnaleziono kilka przeglądów systematycznych, przy czym w niniejszej analizie uwzględniono najnowsze publikacje, tj. przeglądy systematyczne Rocco 2018 i Stockings 2018.

Przegląd systematyczny Rocco 2018 dotyczy oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów jako alternatywy terapeutycznej dla pacjentów z fibromialgią. Do przeglądu włączono 2 badania RCT, podwójnie zaślepione dot. fibromialgii: Skrabek 2008 i Ware 2010. W badaniu Skrabek 2008 wykazano spadek bólu po zastosowaniu nabilonu (związek z grupy syntetycznych kannabinoidów, którego struktura i działanie zbliżone są do THC) w stosunku do placebo. Działania niepożądane występowały częściej w przypadku nabilonu niż placebo. Najczęstsze działania niepożądane: senność, suchość w ustach, zawroty głowy, ataksja. W badaniu Ware 2010 wykazano, iż nabilon miał większy wpływ na poprawę snu niż amitryptylina. W badaniu odnotowano 53 i 91 działań niepożądanych odpowiednio dla amitryptyliny i nabilonu uznanych za potencjalnie lub prawdopodobnie związane z lekiem.



Autorzy przeglądu Rocco 2018 nadmieniają we wnioskach, że nie jest jasne, czy kannabinoidy poprawiają objawy fibromialgii, ponieważ jakość dowodów z badań jest bardzo niska.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Stockings 2018 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów i konopi indyjskich we wskazaniu: ból przewlekły nienowotworowy (ang. *chronic non-cancer pain* CNCP), w tym pacjentów z fibromialgią. Pacjenci z CNCP otrzymujący kannabinoidy mieli 2,33 razy większe szanse na wystąpienie działań niepożądanych w porównaniu do placebo. Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono tylko w przypadku niewielu badań. Pacjenci otrzymujący kannabinoidy mieli wyższy odsetek poważnych zdarzenia niepożądanych w porównaniu do komparatorów, ale wynik ten nie był istotny statystycznie. W porównaniu z placebo u pacjentów stosujących kannabinoidy częściej występowały pojedyncze zdarzenia niepożądane takie jak: zawroty głowy, zaburzenia poznawcze oraz konfuzja i dezorientacja. Wnioski z badań autorzy przedstawili dla wszystkich badań łącznie dotyczących leczenia bólu przewlekłego nienowotworowego (CNCP). Autorzy konkludują, że wydaje się mało prawdopodobne, aby kannabinoidy były wysoce skutecznymi lekami w leczeniu CNCP.

Należy zaznaczyć, że w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych raportowano dane dla produktów zawierających konopie indyjskie, jednak nie we wszystkich badaniach włączonych do przeglądów systematycznych podawano informacje nt. proporcji THC/CBD. W przypadku badań, w których przedstawiono dane nt. proporcji THC/CBD, oceniane produkty nie zawierały podobnej proporcji THC/CBD jak analizowany produkt Pedanios. Zatem na podstawie dostępnych wyników badań nie jest możliwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego preparatu..

Ponadto ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak długoterminowych danych najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów w analizowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu: Pedanios, susz z konopi, 22% THC, <1% CBD, we wskazaniu: fibromialgia u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami, 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Fibromialgia umiejscowiona jest w grupie IX klasyfikacji chorób reumatycznych proponowanej przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (*American College of Rheumatology*, ACR) grupującej choroby określane mianem reumatyzmu tkanek miękkich. Etiologia choroby jest nieznaną. Głównymi objawami fibromialgii, nazywanej niekiedy zespołem bólowym, są przewlekły, uogólniony ból mięśniowo-stawowy oraz bolesność w typowych punktach, zwanych punktami uciskowymi (ang. *tender points*). Towarzyszą im zwykle liczne zaburzenia vegetatywne i funkcjonalne, wśród których najbardziej charakterystycznymi są zaburzenia snu, przewlekłe zmęczenie, nietolerancja wysiłku i objawy psychopatologiczne.

Choroba rozpoznawana jest u 2-4% populacji ogólnej, głównie u ludzi rasy białej. Według różnych źródeł od 6 do 10-krotnie częściej chorują kobiety. Największa częstość zachorowania przypada na wiek 30-50 lat. Choroba rozpoznawana jest głównie w krajach uprzemysłowionych, np. w Stanach

Zjednoczonych liczbę chorych szacuje się na ok. 6 mln. Brak jest dokładnych polskich danych epidemiologicznych dotyczących fibromialgii.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z najnowszymi europejskimi wytycznymi klinicznymi, postępowanie w przypadku fibromialgii powinno mieć na celu poprawę jakości życia oraz zrównoważenie korzyści i ryzyka leczenia. Terapia często wymaga podejścia wielodyscyplinarnego, łączenia nefarmakologicznych i farmakologicznych metod leczenia, dostosowanych do intensywności bólu, zmęczenia, zaburzeń snu oraz preferencji pacjenta i chorób współistniejących. Początkowe postępowanie powinno koncentrować się na terapiach nefarmakologicznych. Wśród opcji leczenia farmakologicznego wytyczne europejskie wymieniają: amitryptylinę (w małej dawce), duloksetynę lub milnacipran, tramadol, pregabalinę oraz cyklobenzaprynę. W wytycznych zaznaczono również, że nie odnaleziono w literaturze żadnych przeglądów dotyczących zastosowania kortykosteroidów, silnych opioidów, kannabinoidów i leków przeciwpsychotycznych. Niektóre rekomendacje nie zalecają stosowania silnych opioidów i kortykosteroidów u pacjentów z fibromialgią ze względu na brak dowodów odnośnie skuteczności ich działania i wysokiego ryzyka działań niepożądanych / uzależnienia zgłaszanych w poszczególnych badaniach.

Mając na uwadze, iż zlecenie dotyczy leczenia fibromialgii po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi, w tym opioidami, jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (ang. *Best Supportive Care*, BSC).

Opis wnioskowanego świadczenia

Nie odnaleziono szczegółowych danych dotyczących ocenianego produktu Pedanios na stronie internetowej podmiotu odpowiedzialnego.

Informacje dotyczące produktów zawierających kannabinoidy zaczerpnięto ze strony holenderskiej rządowej agencji *Office for Medicinal Cannabis* (OMC).

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

THC, blokując kanały wapniowe typu N, zmniejsza uwalnianie acetylocholiny w hipokampie, noradrenaliny z zakończeń nerwowych układu współczulnego, a także glutaminianów z neuronów hipokampa. Działanie psychoaktywne dronabinolu (syntetyczna forma delta-9-tetrahydrokannabinolu) jest efektem łączenia się z receptorami kannabinoidowymi.

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

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

- zaburzenia obejmujące spastyczność z bólem (stwardnienie rozsiane, urazy rdzenia kręgowego);

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

Wśród ww. wskazań do stosowania medycznej marihuany brak jest ocenianego wskazania.

Produkt Pedanios (susz z konopi) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w analizowanym wskazaniu.

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

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

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach analizy nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ocenianego produktu we wskazaniu: fibromialgia po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwzapadczkowymi sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami.

W ramach szerokiego wyszukiwania dowodów naukowych, dotyczącego stosowania kannabinoidów (w tym CBD, THC) w leczeniu fibromialgii odnaleziono 6 przeglądów systematycznych Rocco 2018, Walitt 2016, Fitzcharles 2016, Fitzcharles 2016a, Tsang 2016 oraz Lynch 2008. Należy zaznaczyć, iż we wszystkich ww. przeglądach systematycznych uwzględniono dwa badania dotyczące fibromialgii (Skrabek 2008 i Ware 2010). W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki i wnioski zawarte w najnowszym przeglądzie systematycznym Rocco 2018.

Badania Skrabek 2008 i Ware 2010 to badania RCT, podwójnie zaślepione:

- Skrabek 2008 – w badaniu uczestniczyło 40 pacjentów z fibromialgią. Porównywano nabilon (organiczny związek chemiczny z grupy syntetycznych kannabinoidów, którego struktura i działanie zbliżone są do THC) z placebo w zakresie oceny bólu mierzonego wg skali VAS;
- Ware 2010 – w badaniu uczestniczyło 31 pacjentów z przewlekłą bezsennością związaną z fibromialgią. Porównywano nabilon z amitryptyliną w zakresie liczby punktów z kwestionariusza McGill Pain oraz oceny jakości snu.

Ponadto do analizy włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Stockings 2018, dotyczący oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów i konopi indyjskich we wskazaniu: ból przewlekły nienowotworowy (ang. *chronic non-cancer pain*, CNCP). Do przeglądu Stockings 2018 włączono 9 zakończonych/opublikowanych badań dotyczących fibromialgii:

- Aggarwal 2009 – przegląd retrospektywny. Do przeglądu włączono 139 pacjentów, w tym 19 z fibromialgią. Interwencja: konopie indyjskie (*Cannabis sativa*). Czas trwania terapii od 11 dni do 8,31 lat;
- Chung 2009b – przegląd retrospektywny. Do przeglądu włączono 5 pacjentek z fibromialgią. Interwencja: nabilon (doustnie). Czas trwania terapii: 52 tygodnie;
- Fiz 2011 – badanie przekrojowe, w którym uczestniczyło 15 pacjentów z fibromialgią. Interwencja: konopie indyjskie (*Cannabis sativa*) - palone (11%); spożywane (46%); palone i spożywane (43%). Czas trwania terapii: 1-3 lata;
- Gerardi 2016 – badanie obserwacyjne, otwarte, w którym uczestniczyło 206 pacjentów, w tym 17 z fibromialgią. Interwencja: konopie indyjskie (*Cannabis sativa*) doustnie. Czas trwania terapii: 2 miesiące;
- Haroutiunian 2008 – badanie otwarte, w którym uczestniczyło 13 pacjentów, w tym 3 z fibromialgią. Interwencja: ekstrakt THC (doustny). Czas trwania terapii: 35,1 tygodni;
- Haroutiunian 2016 – badanie prospektywne, otwarte, w którym uczestniczyło 206 pacjentów, w tym 17 z fibromialgią. Interwencje: konopie indyjskie (*Cannabis sativa*) palone i podawane doustnie. Czas trwania terapii: 26 tygodni,
- Ko 2016 – opis przypadku 1 pacjenta z fibromialgią. Interwencja: konopie indyjskie (*Cannabis sativa*) wdychane w postaci pary, o zawartości 12% THC; 8% CBD. Czas trwania terapii: 60 dni;
- Schley 2006 – nie randomizowane badanie pilotażowe, w którym uczestniczyło 11 pacjentów z fibromialgią. Interwencja: ekstrakt THC (doustnie). Czas trwania terapii: 12 tygodni;
- Weber 2009 – badanie retrospektywne / wywiad, w którym uczestniczyło 32 pacjentów z fibromialgią. Interwencja: dronabinol (doustnie). Czas trwania terapii: 31 tygodni.

W badaniach włączonych do analizy stosowano następujące skale medyczne:

- VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) – analogowa, wizualna skala oceny nasilenia bólu. Skala ma postać linijki o długości 10 cm. Pacjent wskazuje nasilenie bólu w skali od 0 (zupełny brak bólu) do 10 (najsilniejszy wyobraźalny ból). Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu;
- *McGill Pain Questionnaire* – kwestionariusz oceny bólu McGill opracowany w celu oceny ilościowej i jakościowej doznań bólowych. Jest to kwestionariusz wielowymiarowy, który pozwala na określenie emocjonalnego aspektu doznań pacjenta, umożliwiając całościową ocenę stanu pacjenta z uwzględnieniem elementów funkcjonowania psychicznego. Pozwala również nadzorować przebieg leczenia pacjenta z bólem przewlekłym, włącznie ze zmianami emocjonalnymi. Kwestionariusz zawiera 78 przymiotników (podzielonych na 4 kategorie i 20 grup), odnoszących się do sensorycznego, emocjonalnego i poznawczego ocenego aspektu doznań bólowych. Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne;
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich.

Skuteczność

Rocco 2018

Skrabek 2008 – w badaniu raportowano istotne statystycznie zmniejszenie bólu wg skali VAS po zastosowaniu nabilonu w stosunku do placebo (średnia różnica od wartości wyjściowej wynosiła -20,4 mm, $p < 0,02$).

Ware 2010 – w badaniu wykazano, że nabilon miał istotnie statystycznie większy wpływ na poprawę snu niż amitriptylina (średnia różnica -3,25; 95%CI -5,26 do -1,24).

Według autorów przeglądu nie jest jasne, czy kannabinoidy redukują objawy fibromialgii, ponieważ jakość dowodów z badań jest bardzo niska.

Stockings 2018

W odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego intensywności bólu wyniki badań uwzględnionych w przeglądzie były niejednoznaczne. Znaczące zmniejszenie intensywności bólu i pozytywny efekt stosowania kannabinoidów odnotowano w badaniach: Fiz 2011, Gerardi 2016, Haroutiunian 2016, Schley 2006, Weber 2009. W badaniu Chung 2009b nie zgłoszono zmian w zakresie intensywności bólu. Natomiast w badaniach Aggarwal 2009, Haroutiunian 2008 i Ko 2016 raportowano brak korzyści w odniesieniu do zmiany intensywności bólu po zastosowaniu kannabinoidów.

W badaniach nie oceniono redukcji bólu o 50% i 30%.

Wnioski z badań autorzy przedstawili dla wszystkich badań łącznie dotyczących leczenia bólu przewlekłego nienowotworowego (CNCP).

Według autorów przeglądu, wydaje się mało prawdopodobne, aby kannabinoidy były wysoce skutecznymi lekami w leczeniu CNCP. Istnieją dowody o umiarkowanej do wysokiej jakości potwierdzające stosowanie nabixsimoli w celu osiągnięcia zmniejszenia bólu jako leczenia wspomagającego w bólu związanym ze stwardnieniem rozsianym. Jednak NNTB (*number needed to treat to benefit*) było wysokie a NNTH (*number needed to treat to harm*) niskie, z wysokim odsetkiem rezygnacji z powodu działań niepożądanych. Ponadto autorzy przeglądu wskazują, że brak jest danych dotyczących długoterminowej skuteczności stosowania kannabinoidów. Odnalezione dowody wskazują, że kannabinoidy są tylko minimalnie skuteczne w poprawie innych ważnych domen u osób z CNCP, takie jak funkcjonowanie emocjonalne i fizyczne. W opinii autorów przeglądu jest mało prawdopodobne, aby kannabinoidy były stosowane w monoterapii w leczeniu CNCP.

Bezpieczeństwo

Rocco 2018

Skrabek 2008 – Zgodnie z wynikami badania działania niepożądane występowały częściej w przypadku nabilonu niż placebo. Najczęstsze działania niepożądane to: senność, suchość w ustach, zawroty głowy, ataksja.

Ware 2010 – w badaniu odnotowano 53 i 91 działań niepożądanych odpowiednio dla amitryptyliny i nabilonu uznanych za potencjalnie lub prawdopodobnie związane z lekiem. Najczęstsze działania niepożądane to: zawroty głowy, nudności, suchość w ustach, senność, zaparcia, bezsenność, wymioty.

Stockings 2018

Pacjenci z CNCP otrzymujący kannabinoidy mieli 2,33 razy większe szanse na wystąpienie działań niepożądanych w porównaniu do placebo.

Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono tylko w przypadku niewielu badań. Pacjenci otrzymujący kannabinoidy mieli wyższy odsetek poważnych zdarzenia niepożądanych w porównaniu do komparatorów, ale wynik ten nie był istotny statystycznie.

W porównaniu z placebo u pacjentów stosujących kannabinoidy istotnie statystycznie częściej występowały pojedyncze zdarzenia niepożądane takie jak: zawroty głowy (ponad 5-krotnie większa szansa wystąpienia zawrotów głowy, OR=5,52, 95%CI 4,47 do 6,83), zaburzenia poznawcze (ponad 5-krotnie większa szansa wystąpienia zaburzeń poznawczych, OR=5,67, 95%CI 2,72 do 11,79) oraz konfuzja i dezorientacja (ponad 5-krotnie większa szansa wystąpienia konfuzji i dezorientacji, OR=5,35, 95%CI 2,31 do 12,39).

Według autorów brak jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie przeglądu Wang 2008

Wang 2008 – Do analizy włączono 31 badań, w tym 23 RCT oraz 8 badań obserwacyjnych dotyczących medycznego stosowania kannabinoidów. W 23 RCT, mediana stosowania kannabinoidów wynosiła 2 tygodnie (zakres od 8 godzin do 12 miesięcy).

łącznie raportowano 4779 zdarzeń niepożądanych. Większość z tych zdarzeń niepożądanych (4615 [96,6%]) nie była zdarzeniami poważnymi. Wśród 164 poważnych zdarzeń niepożądanych, najczęstszym był nawrót stwardnienia rozsianego (21 [12,8%]), wymioty (16 [9,8%]) oraz infekcji dróg moczowych (15 [9,1%]). Zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie prawie 2 razy częściej wśród pacjentów stosujących kannabinoidy niż w grupach kontrolnych (RR=1,86, 95%CI: 1.57; 2.21). Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Senność była najczęstszym łagodnym zdarzeniem niepożądany występującym w grupie przyjmującej kannabinoidy (714 [15,5%]).

Krótkotrwałe stosowanie medycznych kannabinoidów wydaje się zwiększać ryzyko wystąpienia łagodnych zdarzeń niepożądanych. Ryzyko związane z długotrwałym stosowaniem kannabinoidów nie jest dobrze opisane w literaturze.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie publikacji Australijskiego ministerstwa zdrowia 2017

W publikacji przeanalizowano 53 badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa kannabinoidów w CNCP. Zaznaczono, iż nie ma wystarczających informacji, aby sformułować zalecenia dotyczące roli kannabinoidów w leczeniu bólu związanego z zapaleniem stawów i fibromialgią.

Zaznaczono, iż kannabinoidy były dobrze tolerowane przez pacjentów z CNCP, zwłaszcza przez pacjentów przyjmujących je przez ograniczony czas, jednak pacjenci, którzy otrzymywali kannabinoidy częściej wycofywali się z badań z różnych powodów, w tym z powodu zdarzeń niepożądanych. Pacjenci z CNCP, którzy otrzymywali kannabinoidy, mieli dwukrotnie większe prawdopodobieństwo na wycofanie się z jakiegokolwiek powodu niż pacjenci, którzy otrzymywali placebo i 3,34 razy większe prawdopodobieństwo wycofania się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Pacjenci CNCP otrzymujący placebo częściej rezygnowali z uczestnictwa w badaniach z powodu braku skuteczności niż pacjenci otrzymujący kannabinoidy. W dokumencie zaznaczono, iż negatywne skutki długotrwałego stosowania kannabinoidów są słabo poznane. Aby zbadać ten problem, niezbędne są długoterminowe badania.

W odniesieniu do działań niepożądanych wykazano, że pacjenci z CNCP stosujący kannabinoidy mieli 2,3-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 2,5-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Na ww. wyniki największy wpływ miały wyniki z pojedynczych badań dotyczących dronabinolu i ekstraktów THC:CBD. Poważne zdarzenia niepożądane zgłaszano tylko w kilku badaniach. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zawroty głowy, nudności, senność, wpływ na nastrój, wpływ na funkcje poznawcze i uwagę.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie *The Office for Medicinal Cannabis (OMC)*

Zawartość THC i CBD w produkcie Pedanios jest podobna do produktu Bedrocan (ok. 22% THC i <1% CBD). Produkt Bedrocan jest jednym z pięciu rodzajów marihuany leczniczej dostępnej w aptekach: Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica i Bedrolite, każdy o innym składzie i sile działania.

Z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono szczegółowych informacji nt. produktu Pedanios, informacje dotyczące bezpieczeństwa kannabinoidów zaczerpnięto ze strony holenderskiej rządowej agencji *Office for Medicinal Cannabis (OMC)*, która zajmuje się formalnymi kwestiami obrotu konopiami wykorzystywanymi w celach leczniczych (produkty Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica i Bedrolite).

W ChPL ww. produktów zawierających kannabinoidy przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa kannabinoidów odpowiednio w zakresie:

- specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności

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

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

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

- działań niepożądanych

Psychologiczne skutki uboczne marihuany mogą znacznie różnić się i zależą od wielu czynników: ilości używanej konopi, metody podawania oraz wcześniejszych doświadczeń pacjenta z konopiami indyjskimi i stanem osobniczym (w tym stanem umysłu danej osoby w tym czasie) użytkownika i wrażliwości użytkownika na efekty. Osoba może stać się „high”

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

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

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

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

URPL

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

EMA

Produkt leczniczy Pedanios nie został zarejestrowany przez EMA.

Natomiast odnaleziono raport EMA (*European public assessment report*, EPAR) dot. stosowania kannabinoidów (produkt Epidyolex, kannabidiol, CBD) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Zgodnie z podsumowaniem profilu bezpieczeństwa dla produktu Epidyolex, najczęściej występujące działania niepożądane to: senność, zmniejszenie łaknienia, biegunka, gorączka, zmęczenie i wymioty. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferaz.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

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

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

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

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

WHO

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń przedstawionej analizy należą następujące kwestie:

- Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla produktu Pedanios (susz z konopi, 22% THC, <1% CBD) we wskazaniu: fibromialgia, po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami.
- W ramach odnalezionych przeglądów systematycznych raportowano dane dla produktów zawierających konopie indyjskie, jednak nie we wszystkich badaniach włączonych do przeglądów systematycznych podawano informacje nt. proporcji THC/CBD. W przypadku badań, w których przedstawiono dane nt. proporcji THC/CBD, oceniane produkty nie zawierały podobnej proporcji THC/CBD jak analizowany produkt Pedanios. Zatem na podstawie dostępnych wyników badań nie jest możliwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego preparatu.
- Brak jest długoterminowych danych najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów w analizowanym wskazaniu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Brak jest danych dotyczących refundacji w imporcie docelowym produktu leczniczego Pedanios (susz z konopi, 22% THC, <1% CBD) we wskazaniu: fibromialgia (u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami).

Producentem ocenianego produktu jest firma Aurora Deutschland (wcześniej pod nazwą Pedanios GmbH) z główną siedzibą w Niemczech, która jest (od 2018 r.) częścią koncernu Aurora Cannabis Inc. z główną siedzibą w Kanadzie. Aktualnie oprócz Aurora Deutschland na terenie Europy zarejestrowane są także produkty: Aurora Nordic, Aurora Italia Srl i Aurora Polska.

W zleceniu Ministra Zdrowia nie sprecyzowano wielkości opakowania ani kodu EAN/numeru GTIN produktu Pedanios. Zgodnie z odnalezionymi informacjami produkt leczniczy „Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 22%, CBD 1%”, posiadający kod EAN 5909991411909, to słoik zawierający 10 g suszu. Mając na uwadze powyższe nie można jednoznacznie określić wielkości ani ceny wnioskowanego opakowania produktu Pedanios.

Odnosząc się dostępnych informacji nt. cen produktów zawierających kannabinoidy, na stronie internetowej holenderskiej rządowej jednostki zajmującej się produkcją marihuany na celów zarówno medycznych jak i naukowych (*Office for Medicinal Cannabis OMC*) odnaleziono informację, iż cena wszystkich preparatów zawierających kannabinoidy (Bedrobinol; Bedrocan, który zawiera 22% THC podobnie jak Pedanios; Bedica; Bediol; Bedrolite) jest jednakowa i wynosi 29,00 € netto (bez 6% podatku VAT) za opakowanie zawierające 5 g suszu.

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

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Należy podkreślić, iż brak jest danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania preparatów zawierających kannabinoidy w omawianym wskazaniu. Zatem odstąpiono od oszacowań wpływu refundacji wnioskowanego produktu na wydatki płatnika publicznego.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia fibromialgii:

- European League Against Rheumatism (EULAR) 2017 (Europa);
- Canadian Rheumatology Association (CRA) 2012 (Kanada);
- Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) 2012 (Niemcy).

Rekomendacje AWMF i EULAR nie odnoszą się do zastosowania kannabinoidów w leczeniu fibromialgii. Kanadyjskie wytyczne wskazują, że podanie kannabinoid można rozważyć u pacjentów z fibromialgią, szczególnie w przypadku poważnych zaburzeń snu.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianego produktu Pedanios.

Odnaleziono natomiast cztery rekomendacje dotyczące stosowania innych preparatów zawierających kannabinoidy w leczeniu fibromialgii:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 (Anglia);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2011, 2017, 2019 (Kanada).

Rekomendacja NICE 2019 dotyczy produktów zawierających: CBD w połączeniu z THC, sam THC, dronabinol i nabilon. NICE zaleca, aby nie oferować CBD w leczeniu przewlekłego bólu u dorosłych, chyba że jest to część badania klinicznego. Nadmieniamy także, że produkty lecznicze na bazie marihuany mogą potencjalnie oferować dodatkowe korzyści dla tej grupy, na przykład poprzez umożliwienie im

opieki w warunkach ambulatoryjnych, a nie szpitalnych lub poprzez zmniejszenie ogólnego zużycia opioidów.

Rekomendacje CADTH 2011, 2017, 2019 dotyczą nabilonu w leczeniu fibromialgii oraz bólu nienowotworowego, bólu spastycznego związanego ze stwardnieniem rozsianym, bólu kręgosłupa i bólu nowotworowego. W reformacji z 2011 r. wskazano, że istnieją ograniczone dowody sugerujące, iż nabilon może być skuteczniejszy aniżeli placebo w łagodzeniu przewlekłego bólu, ale jego względne korzyści w porównaniu z innymi lekami przeciwbólowymi nie zostały udowodnione. W rekomendacji z 2017 r. dodano informację, iż istnieją dowody na pewne pozytywne korzyści (np. poprawę w zakresie bólu, lęku i snu) nabilonu w porównaniu z placebo lub w porównaniu z innymi środkami przeciwbólowymi (tj. amitryptylina na fibromialgię i ibuprofen na bóle głowy związane z nadużywaniem leków), u pacjentów z rakiem lub bólem innym niż nowotworowy. W up-date z 2019 r. autorzy stwierdzili, że dowody dotyczące skuteczności klinicznej nabilonu były niewystarczające, aby potwierdzić lub zaprzeczyć skuteczności jego stosowania. Istnieją jednak słabej jakości dowody potwierdzające, iż stosowanie nabilonu jako terapii uzupełniającej w trzeciej linii, jeśli jest on stosowany z innymi przepisanyymi lekami przeciwbólowymi szczególnie w przypadku bólu nowotworowego lub w leczeniu paliatywnym, jest skuteczne.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.10.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5572.2019.3.AD) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Pedanios, susz z konopi, 22% THC, <1% CBD, we wskazaniu: fibromialgia u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 2/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Pedanios (susz z konopi, 22% THC, <1% CBD), sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego we wskazaniu: fibromialgia u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Pedanios (susz z konopi, 22% THC, <1% CBD), sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego we wskazaniu: fibromialgia u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami.
2. Raport nr OT.4311.19.2019 „Pedanios (susz z konopi, 22% THC, <1% CBD) we wskazaniu: fibromialgia u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami”. Data ukończenia: 8 stycznia 2020 r.