



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Pedanium (susz z konopi, 22% THC, <1% CBD)
we wskazaniu: **fibromialgia**
u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami
przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami,
lekami przeciwbólowymi w tym opioidami

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.19.2019

Data ukończenia: 8 stycznia 2020 r.

Wykaz skrótów

ACR	Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (American College of Rheumatology)
AES	American Epilepsy Society
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. Best Supportive Care)
CBD	kannabidiol – organiczny związek chemiczny z grupy kannabinoidów
CNCP	ból przewlekły pochodzenia nienowotworowego (chronic non-cancer pain)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NNTB	number needed to treat to benefit
NNTH	number needed to treat to harm
OMC	Office for Medicinal Cannabis
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RP	Rada Przejrzystości
SSS	wskaźnik nasilenia objawów (Symptoms Severity Scale)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
THC	Δ^9 -tetrahydrocannabinol
Tp	specyficzne punkty o określonej lokalizacji („tender points”) ¹
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WPI	indeks bólu (Widespread Pain Index)

¹ Jednym z kluczowych objawów fibromialgii jest nadwrażliwość na ucisk miejsc określanych jako „tender points”

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2 Liczebność populacji	10
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Technologia oceniana – Pedanios	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	13
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	15
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	15
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	16
7. Wskazanie dowodów naukowych	19
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	19
7.2.1. Opis badań włączonych do analizy.....	19
7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	28
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 32	
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	32
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	32
9. Kluczowe informacje i wnioski	33
10. Źródła.....	35
11. Załączniki.....	36
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	36

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR) i znak pism zlecających	18.10.2019 PLD.46434.5572.2019.3.AD
--	--

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Pedanios, susz z konopi, 22% THC, <1% CBD

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 1373) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Pedanios, susz z konopi, 22% THC, <1% CBD

Do finansowania we wskazaniach:

- fibromialgia u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.10.2019 r., znak PLD.46434.5572.2019.3.AD, Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację 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.

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

Producentem ocenianego produktu jest firma 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: Aurora Nordic, Aurora Italia Srl i Aurora Polska².

² Aurora Europe: <https://www.auroramedicine.com/> (dane z dnia 18.12.2019 r.)

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Fibromialgia

Definicja

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

Etiologia

Etiologia choroby wzbudza wciąż kontrowersje. Jak w przypadku niemal wszystkich chorób reumatycznych jest nieznana. Charakterystyczne jest skojarzenie początku dolegliwości z różnymi czynnikami stresogennymi: endogennymi (głównie choroby endokrynologiczne, zapalne choroby reumatyczne, zaburzenia psychiczne) i egzogennymi (problemy socjalne, urazy, przeciążenia, zmiany pogody). Nieznany jest natomiast patomechanizm odczuwanych przez chorych bólów mięśniowo-stawowych. Brak spójnych dowodów na istnienie patologii tkankowej powoduje, że najnowsze prace koncentrują się na badaniu ośrodkowych mechanizmów powstawania bólu. Opisano między innymi nieprawidłowe zjawisko sumowania się bólu i tak zwanych sensytyzacji ośrodkowej, przejawiającej się nasiloną pobudliwością neuronów rogów tylnych rdzenia kręgowego w odpowiedzi na bodźce docierające do receptorów czuciowych. W rozwoju sensytyzacji ośrodkowej biorą udział mechanizmy neurochemiczne i różne neuroprzekaźniki, głównie substancja P. W ostatnich latach podkreśla się rolę cytokin w powstawaniu i modulowaniu nasilenia bólu. W surowicach chorych stwierdzano większe niż w grupach kontrolnych stężenie interleukiny 6 i 8 oraz przeciwciała dla receptora interleukiny 1. Cytokiny mogą modulować aktywność poszczególnych pięter osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, wpływając na funkcję współczulnego układu nerwowego oraz jakość snu.

Według części badaczy towarzyszenie objawów fibromialgii innej zdefiniowanej jednostce chorobowej upoważnia do rozpoznania tak zwanej fibromialgii wtórnej. Do chorób najczęściej współistniejących z fibromialgią należą choroby reumatyczne o podłożu zapalnym (toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, spondyloartropatie), inne choroby z zajęciem stawów (borelioza, sarkoidoza), niektóre choroby endokrynologiczne (niedoczynność lub nadczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc).

Nieznamość etiologii sprzyja spekulacjom dotyczącym patogenezы obserwowanych dolegliwości. Do najczęściej wymienianych należą przytoczone poniżej hipotezy:

- hipoteza zaburzeń snu wolnofalowego,
- hipoteza serotoninowa,
- hipoteza podłoża genetycznego.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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 okres 30–50 lat. Choroba rozpoznawana jest głównie w krajach uprzemysłowionych, na przykład w Stanach Zjednoczonych liczbę chorych szacuje się na około 6 mln. W Polsce nie przeprowadzono nigdy rzetelnych badań epidemiologicznych, lecz według wrywkowych danych odsetek chorych zbliżony jest do obserwowanego w krajach Europy Zachodniej. Jest wielce prawdopodobne, że fibromialgia jest częstsza, niż wynika to z nielicznych badań epidemiologicznych, a niedoszacowanie jest spowodowane nieznamością i bagatelizowaniem problemu lub wręcz niewiarą w istnienie takowej jednostki chorobowej. Tymczasem bieżące obserwacje lekarzy praktyków wskazują, że liczba chorych rośnie i może dalej się zwiększać wraz z postępowaniem cywilizacyjnym.

Obraz kliniczny i kryteria diagnostyczne

Objawy kliniczne fibromialgii są różnorodne, a ich nasilenie bardzo zmienne i uzależnione od rozmaitych endogennych (zaburzenia endokrynologiczne, infekcje, choroby psychiczne, reumatyczne i neurologiczne) i egzogennych (urazy, zimno, wilgoć, czynniki psychosocjalne) czynników stresujących.

Głównymi objawami fibromialgii uważanymi do niedawna za wystarczającą podstawę do rozpoznania są: uogólniony ból i bolesność na ucisk specyficznych punktów o ściśle określonej lokalizacji zwanych „tender points” (Tp).

Przewlekły ból z okresami zaostrzeń opisywany jest przez chorych w sposób bardzo dramatyczny i sugestywny. Często chorzy mają problem z wyróżnieniem najbardziej bolesnych regionów, lecz cierpliwie przeprowadzany wywiad pozwala to ustalić, a początkowa jego lokalizacja dotyczy najczęściej odcinka szyjnego lub lędźwiowego kręgosłupa, później obejmuje inne okolice, głównie plecy i przednią powierzchnię klatki piersiowej i grupy mięśni, zwłaszcza wspomagających duże stawy. Ból ma najczęściej charakter uogólniony („boli mnie każdy fragment ciała”). Intensywność odczuwanego bólu może zmieniać się w ciągu jednego lub kilku dni, co stwarza niekiedy problemy z rozpoznaniem. Charakterystyczny jest wzrost nasilenia bólu pod wpływem wysiłku fizycznego, co określa się w literaturze anglosaskiej terminem *exercise intolerance*. Zjawisko to, wynikające po części ze stałego zmęczenia, zniechęca do wykonywania jakiegokolwiek pracy i aktywności życiowej.

Drugim typowym objawem fibromialgii jest nadmierna wrażliwość na ucisk pewnych punktów zwanych Tp, a odpowiadających miejscom przyczepów ścięgien lub ich przebiegowi. Uważa się, że za zjawisko nadmiernej bolesności tych punktów odpowiada miejscowe zapalenie neurogenne wywołane uwolnieniem substancji P i innych neuromodulatorów, co prowadzi do zaburzeń mikrokrążenia i hiperalgezji. Wyróżnia się ponad 100 takich punktów, a około 20 uważa się za najbardziej czułe i swoiste w ustalaniu rozpoznania.

Kryteria diagnostyczne

Uogólniony ból i tkliwość punktowa nazywane objawami głównymi od 1990 roku stanowiły kryteria rozpoznania choroby według ACR (Tab. 1). Ze względu na liczne zastrzeżenia skierowane głównie do kryterium badania punktów tkliwych w praktyce klinicznej ACR zaproponowało w 2010 roku nową wersję kryteriów diagnostycznych, w których nie ma konieczności badania wrażliwości na ucisk punktów bolesnych (Tab. 2). Zaproponowane przez ACR nowe elementy kryteriów diagnostycznych to indeks bólu (WPI, *widespread pain index*), czyli obecność bolesnych obszarów ciała wskazanych przez pacjenta w ciągu ostatniego tygodnia oraz wskaźnik nasilenia objawów (SSS, *symptoms severity scale*) określający występowanie i natężenie takich objawów, jak zmęczenie, zaburzenie snu, oraz zaburzenia poznawcze (4-stopniowa skala 0–3 pkt.). Dodatkowo bierze się pod uwagę występowanie objawów somatycznych między innymi: bólu mięśniowego, zespołu jelita drażliwego, bólów głowy, depresji, zapań, nudności, gorączki, wymiotów, utraty apetytu, wrażliwości na światło, bolesnego oddawania moczu, wypadania włosów i innych. W zależności od liczby objawów somatycznych, które wystąpiły w ostatnim tygodniu przyznaje się od 0 do 3 punktów.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne fibromialgii (ACR 1990)

Kryteria
<p>I. Uogólniony ból w wywiadzie</p> <p>Definicja — ból uważany jest jako uogólniony przy spełnianiu wszystkich z poniższych: ból zlokalizowany jest po prawej oraz po lewej stronie ciała, powyżej i poniżej linii talii oraz w osi ciała (część szyjna kręgosłupa lub przednia powierzchnia klatki piersiowej lub część piersiowa kręgosłupa lub część lędźwiowa kręgosłupa)</p> <p>II. Ból w 11 z 18 punktów tkliwych podczas ucisku kciukiem lub palcem wskazującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - potylicy - symetrycznie, w okolicy przyczepów mięśni podpotylicznych - dolny odcinek szyi - symetrycznie, przestrzenie między wyrostkami poprzecznymi C5–C7 - trapezius - symetrycznie, punkt centralny na górnym brzegu mięśnia - supraspinatus - symetrycznie, w okolicy przyczepu mięśnia nad grzebieniem łopatkki, przy jej brzegu przyśrodkowym - II żebro - symetrycznie, bocznie od połączenia chrzęstno-kostnego i na górnej powierzchni - nadkłykiec boczny - symetrycznie, 2 cm dystalnie do nadkłykcia bocznego - okolica pośladkowa - symetrycznie, górno-boczny kwadrant, przedni fałd - krętarz większy - symetrycznie, tylna powierzchnia wyniosłości krętarza - kolano - symetrycznie, przyśrodkowo i proksymalnie do szpary stawowej

Tabela 2. Kryteria fibromialgii „nowe” (ACR 2010)

Kryteria (L/P — po lewej lub/i prawej stronie)	Rozpoznanie (pkt)
<p>1. Indeks bólu (WPI) (0–19 pkt)</p> <ul style="list-style-type: none"> - bark (L/P) - górne ramię (L/P) - dolne ramię (L/P) - żuchwa (L/P) - szyja - pośladek, krętarz (L/P) 	<p>WPI ≥ 7 i SSS ≥ 5 lub WPI 3-6 i SSS ≥ 9</p> <p>+ Obecność objawów ≥ 3 miesięcy + Brak innego wytłumaczenia występowania bólu</p>

<ul style="list-style-type: none"> - górna część kończyny dolnej (L/P) - dolna część kończyny dolnej (L/P) - górna część pleców - dolna część pleców - klatka piersiowa - brzuch <p>2. Wskaźnik nasilenia objawów (SSS) (0–12 pkt.)</p> <ul style="list-style-type: none"> - obecność i intensywność: <ul style="list-style-type: none"> • zmęczenia (0–3 pkt.) • zaburzeń poznawczych (0–3 pkt.) • zaburzeń snu (0–3 pkt.) - obecność objawów somatycznych (0–3 pkt.)* 	
---	--

*Objawy somatyczne uwzględniane w ocenie nasilenia fibromialgii: ból mięśni, zespół jelita drażliwego, zmęczenie/znużenie, problemy z pamięcią lub zapamiętywaniem, osłabienie mięśni, ból głowy, ból/skurcze brzucha, uczucie drętwienia/mrowienia, zawroty głowy, bezsenność, depresja, zaparcia, bóle nadbrzusza, nudności, nerwowość, bóle w klatce piersiowej, niewyraźne widzenie, gorączka, biegunka, suchość w ustach, swędzenie, świszczący oddech, objaw Raynauda, pokrzywka/dermografizm, dzwonienie w uszach, wymioty, zgaga, owrzodzenia w jamie ustnej, utrata/zmiana smaku, drgawki, uczucie suchych oczu, uczucie braku tchu, utrata apetytu, wysypka, nadwrażliwość na słońce, problemy ze słuchem, łatwe siniaczenie, wypadanie włosów, częstomocz, dyzuria, skurcze pęcherza moczowego

U chorych na fibromialgię nie stwierdza się w badaniach dodatkowych żadnych odchyśleń od stanu prawidłowego uzasadniających charakterystyczne dla choroby skargi. Zlokalizowane bóle mięśniowo-stawowe szczególnie u chorych w późniejszym wieku wynikają z towarzyszących zmian zwyrodnieniowych, najczęściej w obrębie kręgosłupa.

Leczenie

Wśród metod leczenia fibromialgii wyróżnić należy farmakoterapię, fizjoterapię, psychoterapię i metody alternatywne.

Farmakoterapia

Ze względu na charakter choroby naturalnym krokiem terapeutycznym wydaje się być włączanie leków przeciwbólowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Wśród tych pierwszych skuteczność wykazały jednak tylko pochodne tramadolu, prawdopodobnie ze względu na wpływ nie tylko na receptory opioidowe, ale także na niektóre receptory serotoninowe. Próby kliniczne z NLPZ wskazują na niewielką przydatność tej grupy leków, natomiast u części chorych ulgę przynosi skojarzenie analgetyków z lekami rozluźniającymi mięśnie. Najskuteczniejszą grupą leków są niewątpliwie preparaty antydepresyjne, zwłaszcza nowszej generacji. Należą do nich selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), na przykład fluoksetyna, paroksetyna czy citalopram, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (NSRI), na przykład wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipran, czy leki o działaniu noradrenergicznym i serotonergicznym (NaSSA), na przykład mirtazapiną. Ich stosowanie wymaga jednak doświadczenia ze strony lekarza i powinno być poprzedzone analizą profilu psychologicznego każdego pacjenta. W literaturze można znaleźć propozycje stosowania leków przeciwpadaczkowych (gabapentyna), pregabaliny czy potrzebę suplementacji witaminą D. U chorych z pierwotną fibromialgią brak uzasadnienia do stosowania glikokortykoidów.

Psychoterapia

Dość powszechne jest stosowanie różnych metod psychoterapii, które poza farmakoterapią i fizjoterapią są najskuteczniejszymi w leczeniu fibromialgii. Szczególnie polecaną metodą jest terapia poznawczo-behawioralna (cognitive behavioral therapy), lecz jej prowadzenie wymaga udziału bardzo dobrze wykwalifikowanej i doświadczonej kadry specjalistycznej.

Fizjoterapia

Powinna być nieodłącznym elementem planu leczenia chorych na fibromialgię. Optymalnym modelem jest skojarzenie łagodnych ćwiczeń usprawniających z krioterapią ogólnoustrojową, wyraźnie zmniejszającą nasilenie bólu.

Metody medycyny alternatywnej

W literaturze można spotkać doniesienia o zastosowaniu różnych metod medycyny alternatywnej (akupunktura, joga) lub diety zawierającej pokarmy bogate w tryptofan, prekursor serotoniny. Wyniki prac oceniających efekty tych metod są rozbieżne i niepotwierdzone wiarygodnymi badaniami klinicznymi.

Źródło: Samborski 2015

3.2 Liczebność populacji

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych, jednak do dnia przekazania opracowania na Posiedzenie Rady Przejrzystości nie otrzymano odpowiedzi.

Dane Ministerstwa Zdrowia

W toku postępowania analitycznego Agencja wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia o dane dotyczące liczby pacjentów, którzy uzyskali zgodę na import docelowy oraz na refundację produktów Pedanios oraz innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych w analizowanym wskazaniu, jednak do dnia przekazania opracowania na Posiedzenie Rady Przejrzystości nie otrzymano odpowiedzi.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – Pedanios

Status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 3. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu	Pedanios, susz z konopi, 22% THC, <1% CBD		
Skład jakościowy i ilościowy	Konopie składają się z suszonych kwiatostanów żeńskich rośliny Cannabis sativa/indica L. ssp, które są uprawiane i przetwarzane w standaryzowanych warunkach, w celu uzyskania produktu o stałym składzie. Konopie zawierają substancje należące do kannabinoidów, do których należą tetrahydrokannabinol (delta-9-tetrahydrokannabinol, THC) i kannabidiol (CBD). Skład: THC 22%, CBD <1%		
Postać farmaceutyczna	Suszone kwiaty		
Podmiot odpowiedzialny	Pedanios GmbH Eberhard-Roters-Platz 11 10965 Berlin, Niemcy	Aurora Deutschland GmbH Wilmersdorfer Straße 98/99 10629 Berlin, Niemcy	Aurora Cannabis Inc. 10355 Jasper Avenue #500 Edmonton, Alberta T5J1Y6, Kanada
Informacje dotyczące produktów zawierających kannabinoidy			
Wskazania dla produktów zawierających kannabinoidy	<p>Prowadzone są badania kliniczne z marihuaną lub kannabinoidami. W wielu przypadkach wyniki tych badań są niejednoznaczne. Jednak kilka badań pokazuje, że konopie mogą mieć działanie terapeutyczne w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia obejmujące spastyczność z bólem (stwardnienie rozsiane, urazy rdzenia kręgowego); • nudności i wymioty (wynikające z chemioterapii, radioterapii i terapii skojarzonej HIV i leków na zapalenie wątroby typu C); • ból przewlekły (w szczególności ból 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. <p>Doświadczenia pacjentów i lekarzy obejmują również znaczną liczbę innych wskazań.</p>		
Dawkowanie dla produktów zawierających kannabinoidy	<p>Dawkowanie jest ustalane indywidualnie. Dawka początkowa musi być niska. Skuteczna dawka jest często inna / niższa niż dawka powodująca psychologiczne skutki uboczne (z ang. „getting high”). Jeśli pacjent korzysta z wyższej dawki, dawkę konopi można zwiększyć powoli.</p> <p>Zalecane są dwie metody podawania: doustna i wziewna. Wdychanie konopi prowadzi do silniejszego i szybszego efektu terapeutycznego.</p> <p><u>Doustnie</u> Herbata: 1 szklankę (0,2 litra) herbaty wieczorem, na ciepło lub na zimno. Dzięki tej metodzie do około dwóch tygodni osiągnięty zostanie maksymalny efekt. Jeśli po około dwóch tygodniach wynik jest niezadowolający, pacjent może wypić jedną dodatkową filiżankę (0,2 litra) rano. Oleista zawiesina: kilka holenderskich aptek produkuje oleistą zawiesinę z konopi otrzymanych z OMC. Zaleca się stosowanie 1-2 kropli 2-3 razy dziennie (podjęzykowo).</p> <p><u>Wziewnie</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 1-2 razy dziennie. Wdychaj kilka razy, aż do osiągnięcia pożądanego efektu lub do wystąpienia psychologicznych skutków ubocznych. Odczekaj 5-15 minut po pierwszej inhalacji i zrób przerwę między inhalacjami. Przy stosowaniu metody inhalacji ważne jest, aby wziąć pod uwagę siłę konopi. Uważaj na dawkowanie, gdy zmieniasz jedną odmianę konopi na inną, zwłaszcza jeśli używasz konopi o wyższej zawartości tetrahydrokannabinolu. Przy wielokrotnym podawaniu konopi, osiągnięcie stanu równowagi trwa 2 tygodnie. Należy o tym pamiętać przy określaniu skuteczności leku.</p>		
Przeciwwskazania dla produktów zawierających kannabinoidy	Zażywanie konopi nie jest zalecane u pacjentów z predyspozycją do zaburzeń psychicznych. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze współistniejącymi problemami psychicznymi.		
Mechanizm działania	Kannabinoidy działają na receptory kannabinoidowe. Rozróżnia się dwa receptory: CB ₁ i CB ₂ . Pierwszy typ występuje głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, drugi rodzaj występuje obwodowo, zwłaszcza w komórkach układu immunologicznego i układzie pokarmowym.		

Skróty: **THC** – tetrahydrokannabinol, **CBD** – kannabidiol

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Dane Ministerstwa Zdrowia

W toku postępowania analitycznego Agencja wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia o dane dotyczące refundacji produktów Pedanios sprowadzanych w analizowanym wskazaniu, jednak do dnia przekazania opracowania na Posiedzenie Rady Przejrzystości nie otrzymano odpowiedzi.

Wcześniejsze oceny AOTMiT

Inne produkty zawierające kannabinoidy, które były przedmiotem oceny Agencji, to Bedrocan, Bediol, Bedica, Bedrolite i Bedrobinol:

- Bedrocan i Bediol, susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat), à 5 g we wskazaniu: padaczka lekooporna, giejak wielopostaciowy (BIP 79/2015³);
- Bediol oraz Bedrocan, susz z żeńskich kwiatów konopi (granulat), à 5 g we wskazaniu: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, spastyczność, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod (BIP 172/2016⁴);
- Bedica, opakowanie à 5g; Bediol, , opakowanie à 5g; Bedrolite, opakowanie à 5g; Bedrocan, opakowanie à 5g; Bedrobinol, opakowanie à 5g; we wskazaniach: padaczka lekooporna; przewlekły ból, w tym: w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy; spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym; algodystrofia; nudności i wymioty związane z chemioterapią; stwardnienie rozsiane (BIP 192/2017⁵).

Zarówno Stanowiska Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacje Prezesa AOTMiT były negatywne. W Rekomendacjach Prezesa AOTMiT, biorąc pod uwagę Stanowiska Rady Przejrzystości wskazano, iż dostępne dowody naukowe nie pozwalają w pełni na ocenę efektywności wnioskowanych technologii.

W 2019 r. produkt Bedrolite był oceniany czterokrotnie:

- Bedrolite we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogennej (BIP 124/2019⁶);
- Bedrolite we wskazaniu: wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CSCNA1A GRIN2A (EIEE42 FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem, topiramatem, klobazamem (BIP 133/2019⁷);
- Bedrolite we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena w ramach III linii leczenia (BIP 138/2019⁸);
- Bedrolite we wskazaniu: padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia (BIP 161/2019⁹).

Rada Przejrzystości wydała w powyższych 4 przypadkach stanowiska pozytywne, natomiast Rekomendacje Prezesa AOTMiT były negatywne – Prezes Agencji uważa, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

³ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4064-079-2015-zlc>

⁴ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4705-172-2016-zlc>

⁵ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5282-192-2017-zlc>

⁶ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6110-124-2019-zlc>

⁷ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6131-133-2019-zlc>

⁸ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6142-138-2019-zlc>

⁹ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6190-161-2019-zlc>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Ponieważ zlecenie dotyczy leczenia fibromialgia u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

5. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych, jednak do dnia przekazania opracowania na Posiedzenie Rady Przejrzystości nie otrzymano odpowiedzi.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W toku wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące leczenia fibromialgii:

- European League Against Rheumatism (EULAR) z 2017 r.,
- Canadian Rheumatology Association (CRA) z 2012 r.,
- Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) z 2012 r.

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne dla produktów zawierających kannabinoidy

Rekomendacje kliniczne					
	Rekomendacje	Poziom dowodów	stopień	Siła rekomendacji	Zgodność oceniających (%)
EULAR 2017	Optymalne zarządzanie wymaga szybkiej diagnozy. Pełne zrozumienie fibromialgii (FM) wymaga kompleksowej oceny bólu, funkcji i kontekstu psychospołecznego. Chorobę należy uznać za złożony i niejednorodny stan, w którym występuje nieprawidłowe przetwarzanie bólu i inne drugorzędne cechy. Ogólnie rzecz biorąc, zarządzanie FM powinien przyjąć formę stopniowanego podejścia.	IV	D	-	100
	Postępowanie w przypadku fibromialgii powinno mieć na celu poprawę jakości życia i zrównoważenie korzyści i ryzyka leczenia, które często wymaga podejścia wielodyscyplinarnego i 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.	IV	D	-	100
	Leczenie nefarmakologiczne				
	Ćwiczenia aerobowe i wzmacniające	1a	A	silna	100
	Terapia poznawczo-behawioralna	1a	A	słaba	100
	Terapie wieloskładnikowe	1a	A	słaba	93
	Zdefiniowane terapie fizyczne: akupunktura lub hydroterapia	1a	A	słaba	93
	Medytacyjne terapie ruchowe (qigong, joga, tai chi) i inne terapie redukujące stres	1a	A	słaba	71-73
	Leczenie farmakologiczne				
	Amitryptylina (w małej dawce)	1a	A	słaba	100
	Duloksetyna lub milnacipran	1a	A	słaba	100
	Tramadol	1b	A	słaba	100
	Pregabalina	1a	A	słaba	94
	Cyklobenzapryna	1a	A	słaba	75
<p><u>Ponadto nadmieniono, iż nie odnaleziono w literaturze żadnych przeglądów dot. zastosowania kortykosteroidów, silnych opioidów, kannabinoidów i leków przeciwpsychotycznych. Rekomendacje silnie nie zalecają (100% zgodności) stosowania silnych opioidów i kortykosteroidów u pacjentów z fibromialgią ze względu na brak dowodów odnośnie</u></p>					

	skuteczności ich działania i wysokiego ryzyka działań niepożądanych / uzależnienia zgłaszanych w poszczególnych badaniach.
CRA 2012	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lekarze powinni zidentyfikować najbardziej uciążliwe objawy, aby pomóc pacjentowi zapewniając adekwatne leczenie farmakologiczne. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być dostosowany do wszystkich objawów jednocześnie i może wymagać kombinacji leków, [poziom V, grade D]*. 2. Leczenie farmakologiczne należy rozpoczynać od małych dawek ze stopniowym i ostrożnym zwiększaniem dawki w celu zmniejszenia nietolerancji leków [poziom V, grade D]* z regularną oceną dotyczącą dalszej skuteczności i profilu działań niepożądanych. Należy wziąć pod uwagę, że działania niepożądane mogą wydawać się podobne do objawów fibromialgii [poziom V, konsensus]*. 3. Lekarze przepisujący leki na fibromialgię powinni być otwarci i świadomi szerokiego spektrum różnych środków dostępnych w leczeniu objawów choroby i nie powinni ograniczać leczenia do jednej kategorii leków [Poziom V, Konsensus]*. 4. Zgodnie ze zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia, acetonofen może być przydatny, u niektórych pacjentów, ale należy zwrócić uwagę na bezpieczne dawkowanie leku [poziom V, Konsensus]*. 5. W przypadku leków NLPZ, szczególnie w stanach towarzyszących, takich jak zapalenie kości i stawów, należy je stosować w najniższej dawce i przez najkrótszy okres czasu ze względu na możliwe poważne zdarzenia niepożądane [poziom V, grade RE]*. 6. Leczenie opioidami, zaczynając od słabego opioidu, takiego jak tramadol, powinno być zarezerwowane dla pacjentów z umiarkowanym do silnego bólu, który nie reaguje na inne sposoby leczenia [poziom II, grade D]*. 7. Odradza się intensywne stosowanie opioidów, a pacjenci, którzy nadal używają opioidów, powinni wskazywać na zmniejszenie bólu i poprawę innych funkcji. Pracownicy służby zdrowia powinni stale monitorować skuteczność, skutki uboczne lub nieprawidłowe zachowania związane z przyjmowaniem leków [poziom V, grade D]*. 8. <u>Podanie „lecniczego” kannabinoidu można rozważyć u pacjentów z fibromialgią, szczególnie w przypadku poważnych zaburzeń snu [poziom III, grade C]*.</u> 9. Wszystkie kategorie leków przeciwdepresyjnych, w tym TCA, SSRI i SNRI, mogą być stosowane w leczeniu bólu i innych objawów u pacjentów z fibromialgią [poziom I, grade A]*, opierając się na dostępnych dowodach dot. skuteczności, wiedzy lekarza, charakterystyki pacjenta i ze względu na profil działań niepożądanych [Poziom V, Konsensus]*. 10. Stosowanie leków przeciwdrgawkowych należy rozpocząć od najniższej możliwej dawki, a następnie stopniowo zwiększać dawkę, zwracając uwagę na zdarzenia niepożądane [poziom I, grade A]*. 11. Lekarze powinni być świadomi, że tylko pregabalina i duloksetyna zostały zatwierdzone przez Health Canada w zakresie leczenia objawów fibromialgii, wszystkie inne metody leczenia farmakologicznego stanowią leczenie off label [Poziom V, Konsensus]*.
AWMF 2012	<p><u>Rekomendacje nie odnoszą się do zastosowania kannabinoidów.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wytyczne zalecają AMT jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu, a duloksetynę jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, którzy nie tolerują AMT i mają współistniejące zaburzenia depresyjne. Wytyczne zalecają leczenie próbne przez co najmniej 6 miesięcy, a następnie, jeśli brak jest efektów przerwanie terapii. Zalecenie jest oparte na maksymalnym czasie trwania badania RCT dot. zastosowania AMT, duloksetyny i pregabaliny trwające 6 miesięcy. 2. W przypadku gdy leczenie AMT jest nie jest możliwe rekomendacje wskazują na możliwość zastosowania PGB (150 do 450 mg / dzień). 3. DLX (60 mg / dzień) jest zalecane u pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi, z zaburzeniami lękowymi lub bez nich. 4. Podanie fluoksetyny 20–40 mg / dzień lub paroksetyny 20–40 mg / dzień przez ograniczony czas można rozważyć w przypadku współistniejących zaburzeń depresyjnych / lękowych. 5. Cyklobenzapryna nie jest zalecana ze względu na brak licencji na jej stosowanie i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (konfuzja, zmiany skórne, toksyczne działania na wątrobę). 6. NSIADs nie są zalecane.

Jakość naukowych dowodów: I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją, II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych, IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów, V – opisy przypadków i przykłady kliniczne

Kategorie rekomendacji: A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce, B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce, C – wskazania określane indywidualnie, D – mało lub brak systematycznych dowodów empirycznych

NLPZ (NSIAD) – niesteroidowe leki przeciwzapalne, **AMT** – amitryptylina, **DLX** – duloksetyna, **TCA** – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, **SSRI** – selektywne inhibitory wychwyty serotoniny, **SNRI** – selektywne inhibitory wychwyty noradrenaliny

* klasyfikacja zgodna z Howick, J., Chalmers, I., Glasziou, P., Greenhalgh, T., Heneghan, C., Liberati, A., Moschetti, I., Phillips, B., Thornton, H., Goddard, O., Hodgkinson, M., *The Oxford 2011 Table of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.* <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Kanadyjskie wytyczne zalecają stosowanie farmakologicznych kannabinoidów, szczególnie u osób z zaburzeniami snu. Rekomendacje AWMF i EULAR nie odnoszą się do zastosowania kannabinoidów w leczeniu fibromialgii.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Pedanios, susz z konopi 22% THC, < 1% CBD we wskazaniu: fibromialgia po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.12.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Pedanios, Cannabis, Marijuana, Cannabinol, Cannabidiol, Kannabinoid, Fibromyalgia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla produktu Pedanios.

Odnaleziono natomiast cztery rekomendacje NICE 2019 i CADTH 2011, 2017, 2019 – dot. stosowania preparatów zawierających kannabinoidy w leczeniu fibromialgii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Produkt leczniczy Pedanios nie był oceniany w AOTMiT.

Tabela 5. Rekomendacje refundacyjne dla produktów zawierających kannabinoidy

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2019	<p>Rekomendacja dotyczy następujących produktów: CBD w połączeniu z THC, sam THC, dronabinol i nabilon. <u>NICE zaleca, aby nie oferować CBD w leczeniu przewlekłego bólu u dorosłych, chyba że jest to część badania klinicznego.</u> Dorośli, którzy rozpoczęli stosowanie produktów leczniczych na bazie konopi indyjskich w celu leczenia przewlekłego bólu w NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia do momentu, gdy wraz z klinicystą NHS uznają, że należy przerwać leczenie.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Niektóre badania wykazały, że CBD zmniejszało przewlekły ból, ale efekt leczenia był niewielki (średnia poprawa o około 0,4 w skali od 0 do 10). Dowody nie wykazały, aby ilość opioidów u osób, którym przepisano marihuanę, zmniejszyła się. Analiza ekonomiczna (model ekonomiczny zawierający wiele wariantów) wykazał, że we wszystkich wariantach potencjalne korzyści z zażywania kannabinoidów były niewielkie w porównaniu z wysokimi kosztami.</p> <p>Brak jest dowodów na stosowanie samego CBD (jako czystego produktu lub zawierającego śladowe ilości THC). Zalecono, aby CBD nie było proponowane pacjentom, chyba że w ramach badań klinicznych. Ludzie, którzy cierpią na fibromialgię lub uporczywy, oporny na leczenie ból neuropatyczny, często przyjmują duże dawki leków przeciwbólowych przez długi czas. Leki te mogą powodować nudności, senność, zaburzenia nastroju i zmęczenie (u około 15%). <u>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.</u> Uzgodniono, że zostaną wydane zalecenia w celu zbadania klinicznej efektywności i opłacalności terapii.</p>
CADTH 2011, 2017, 2019	<p>Rekomendacja dotyczy zarówno fibromialgii jak i bólu nienowotworowego, bólu spastycznego związanego z MS i bólu kręgosłupa oraz bólu nowotworowego.</p> <p><u>Ograniczone dowody sugerują, że nabilon może być lepszy niż placebo w łagodzeniu przewlekłego bólu, ale jego względne korzyści w porównaniu z innymi lekami przeciwbólowymi nie zostały udowodnione.</u> Obecne wytyczne zalecają stopniowe zwiększanie dawki nabilonu w leczeniu bólu neuropatycznego, aż do uzyskania docelowej ulgi.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Dane z badań dot. powyżej wymienionych bólów wskazują, że nabilon statystycznie znacząco zmniejsza nasilenie bólu u pacjentów z przewlekłymi bólami nienowotworowymi. Ograniczone dowody z bezpośrednich badań sugerują, że nabilon nie był lepszy niż istniejący środek przeciwbólowy (dihydrokodeina i amitryptylina) w leczeniu bólu. U pacjentów z MS wykazano, że nabilon był bardziej skuteczny w leczeniu bólu związanego ze spastycznością w stosunku do placebo. <u>Na podstawie dostępnych dowodów nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności klinicznej nabilonu w leczeniu przewlekłego bólu.</u> Ogólnie nabilon był dobrze tolerowany w badanych, przy czym najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zawroty głowy, nudności i suchość w jamie ustnej. Obecne wytyczne oparte na dowodach zalecają stopniowe zwiększanie dawki nabilonu w leczeniu bólu neuropatycznego co tydzień co 0,5 mg, aż do uzyskania docelowej ulgi lub osiągnięcia maksymalnej dawki 1 mg dwa razy na dobę.</p> <p><u>W 2017 dodano informację, iż istnieją dowody na pewne pozytywne korzyści (np. poprawę 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.</u> Niemniej jednak badania mają kilka ograniczeń, a ich wyniki należy interpretować z ostrożnością. Potrzebne są dłuższe prospektywne badania w celu potwierdzenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nabilonu w leczeniu przewlekłego bólu. Nie zidentyfikowano żadnych opartych na dowodach wytycznych, które dawałyby zalecenia dotyczące stosowania nabilonu w leczeniu przewlekłego bólu.</p> <p><u>W up-date z 2019 autorzy stwierdzili, że dowody dotyczące skuteczności klinicznej nabilonu były niewystarczające, aby potwierdzić lub zaprzeczyć skuteczności jego stosowania. Istnieją jednak słabej jakości dowody potwierdzające,</u></p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p><u>iż stosowanie nabilonu jako terapii uzupełniającej trzeciej linii, jeśli jest on stosowany z innymi przepisnymi lekami przeciwbólowymi, szczególnie w przypadku bólu nowotworowego NP lub w leczeniu paliatywnym jest skuteczne.</u> W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania nabilonu, wydaje się, że jest on dobrze tolerowany z kilkoma zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak sedacja i zawroty głowy, ale jest to również oparte na ograniczonych dowodach. Aby właściwie ocenić skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo nabilonu w leczeniu przewlekłego bólu, konieczne są większe badania, szczególnie dotyczące nabilonu, o dłuższym czasie trwania.</p>

Nie odnaleziono rekomendacji dla produktu Pedanios. Odnaleziono natomiast rekomendacje NICE 2019 i CADTH 2011, 2017, 2019 – dot. stosowania preparatu kannabinoidów w leczeniu fibromialgii.

Rekomendacja NICE 2019 dotyczy następujących produktów: 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 zarówno fibromialgii jak i bólu nienowotworowego, bólu spastycznego związanego z MS i bólu kręgosłupa oraz bólu nowotworowego. W reformacjach CADTH 2011 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 rekomendacjach z 2017 dodano informację, iż istnieją dowody na pewne pozytywne korzyści (np. poprawę 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 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 przepisnymi lekami przeciwbólowymi szczególnie w przypadku bólu nowotworowego NP lub w leczeniu paliatywnym, jest skuteczne.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 9.12.2019 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

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

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z fibromialgią po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami*	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Kannabinoidy**	Nie ograniczono
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, W przypadku braku przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez kwalifikowano badania z niższego poziomu wiarygodności (badania randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, nierandomizowane badania obserwacyjne prospektywne i retrospektywne). W przypadku odnalezienia przeglądów systematycznych do analizy nie włączano badań, które zostały opublikowane w okresie objętym przeglądem systematycznym.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, ▪ badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane ▪ badania pogładowe i przeglądowe niesystematyczne, ▪ serie przypadków i opisy przypadków, ▪ publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, ▪ publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, <ul style="list-style-type: none"> ▪ doniesienia konferencyjne, ▪ listy do redakcji.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim, abstrakty oraz postery konferencyjne	Nie ograniczono

* do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączony wszystkie publikacje dotyczące pacjentów z fibromialgią

** w kryteriach włączenia nie zawężano interwencji do preparatu Pedanios gdyż jest to nazwa niespecyficzna

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

7.2.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań, opisów przypadków i innych publikacji dla preparatu Pedanios we wskazaniu: fibromialgia, u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami.

W związku z nie odnalezieniem badań spełniających kryteria włączenia do analizy poniżej przedstawiono podsumowanie wyników na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów w fibromialgii. Należy jednak pamiętać, że opisane poniżej badania nie dotyczą ocenianego produktu Pedanios. Dotyczą one wszystkich produktów leczniczych należących do grupy kannabinoidów.

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

- **Stockings 2018** – przegląd systematyczny z metaanalizą dot. oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów i konopi indyjskich we wskazaniu: ból przewlekły nienowotworowy (ang. chronic non-cancer pain (CNCP)).

Ponadto odnaleziono następujące publikacje:

- **Rocco 2018** - przegląd systematyczny, w którym uwzględniono dwa badania dotyczące fibromialgii (Skrabek 2008 i Ware 2010).
- **Walitt 2016** - przegląd systematyczny, w którym uwzględniono dwa badania dotyczące fibromialgii (Skrabek 2008 i Ware 2010).
- **Fitzcharles 2016** - przegląd systematyczny, w którym uwzględniono dwa badania dotyczące fibromialgii (Skrabek 2008 i Ware 2010).
- **Tsang 2016** - przegląd systematyczny, w którym uwzględniono dwa badania dotyczące fibromialgii (Skrabek 2008 i Ware 2010).
- **Lynch 2008** - przegląd systematyczny, w którym uwzględniono jedno badanie dotyczące fibromialgii (Skrabek 2008).
- **Fitzcharles 2016a** - przegląd systematyczny dotyczący skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa kannabinoidów w chorobach reumatycznych, w którym uwzględniono dwa badania dotyczące fibromialgii (Skrabek 2008 i Ware 2010).

Ponieważ we wszystkich wymienionych przeglądach zostały opisane te same publikacje, z tego względu zostaną przedstawione (oprócz przeglądu systematycznego z metaanalizą Stockings 2018) tylko wyniki zaprezentowane w najnowszym przeglądzie systematycznym Rocco 2018.

Stockings 2018

Metodyka

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

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Do przeglądu włączono 9 badań dot. fibromialgii: Aggarwal 2009, Chung 2009b, Fiz 2011, Gerardi 2016, Haroutiunian 2008, Haroutiunian 2016, Ko 2016, Schley 2006, Weber 2009, i 4 badania z bazy clinicaltrials.gov: Benrath J. (NCT00176163), Davidson E. (NCT01149018), Robinson D. (NCT03138460), Skrabek RQ. (NCT00699634).

Charakterystykę badań i wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Bezpieczeństwo

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 (OR 5,52, 95% CI 4,47 do 6,83), zaburzenia poznawcze (OR 5,67, 95% CI 2,72 do 11,79) oraz konfuzja i dezorientacja (OR 5,35, 95% CI 2,31 do 12,39).

Wnioski autorów

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

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 brak jest danych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa 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. Jest mało prawdopodobne, aby kannabinoidy były stosowane w monoterapii w leczeniu CNCP.

Tabela 7. Charakterystyka i wyniki badań uwzględnione w przeglądzie Stockings 2018

ID badania Kraj	Rodzaj badania	Wielkość populacji Wiek: średnia (SD) Mężczyźni %	Rodzaj bólu	Wskazania	Klasyfikacja kannabinoidów **	Czas trwania terapii	Dawka (dolna i górna granica)	Punkt końcowy	Ocena metodologii GRADE / RoB
				Miejsce w hierarchii terapeutycznej					Analiza
Aggarwal 2009 (USA)	Retrospektywny przegląd	N: 139 Wiek: NR Mężczyźni: 63%	CNCP - mieszany (Zespoły bólu mięśniowo-powięziowego (n = 114); zespoły bólu neuropatycznego (n = 89); dyskogeny ból pleców (n = 72); ból zwyrodnieniowy stawów (n = 37); zespoły bólu ośrodkowego (n = 32); fibromialgia (n = 19) ; ból trzewny (n = 14); uszkodzenie rdzenia kręgowego (n = 8); reumatoidalne zapalenie stawów (n = 6); ból neuropatyczny cukrzycowy (n = 5); ból złośliwy (n = 5); ból fantomowy (n = 1)); Ból neuropatyczny HIV (n = 1))	Wskazania: NR Miejsce w hierarchii terapeutycznej: NR Dodatkowe interwencje: NR	konopie indyjskie (Cannabis sativa)	11 dni do 8,31 lat (badania od bardzo krótkich do długoterminowych)	NR	Redukcja bólu o 50%: Nie oceniono Redukcja bólu o 30%: Nie oceniono Intensywność bólu: Brak korzyści	Niskie / Krytyczne ryzyko NR
Chung 2009b (Kanada)	Retrospektywny przegląd	N: 5 Wiek: NR Mężczyźni: 0%	F bromialgia	Wskazania: działanie przeciwbólowe, pomagające zasnąć Miejsce w hierarchii terapeutycznej: główna Dodatkowe interwencje: N/A	Nabilone (doustnie) *	52 tygodnie (długookresowe badanie)	NR	Redukcja bólu o 50%: Nie oceniono Redukcja bólu o 30%: Nie oceniono Intensywność bólu: Nie zgłoszono	Niskie / niejasne ryzyko NR
Fiz 2011 (Hiszpania)	Badanie przekrojowe	N: 56 Wiek: 50 (10,02)	F bromialgia	Wskazania: przeciwbólowe; jakość życia oparta na zdrowiu; sen; zmiana w funkcjonowaniu	konopie indyjskie (Cannabis sativa) (palone (11%); spożywane (46%); palone i	1-3 lata (badanie długoterminowe)	NR	Redukcja bólu o 50%: Nie oceniono	Bardzo niskie / Krytyczne ryzyko NR

		Mężczyźni: 5,35%		Miejsce w hierarchii terapeutycznej: adiuwant Dodatkowe interwencje: leki przeciwdepresyjne; środki przeciwbólowe; opioidy; NLPZ; przeciwłękowe; miorelaksanty; nasenne	spożywane (43%)			Redukcja bólu o 30%: Nie oceniono Intensywność bólu: znaczące zmniejszenie, pozytywny efekt	
Gerardi 2016 (Włochy)	Obserwacyjne, badanie otwarte	N: 15 Wiek: NR Mężczyźni: 13,3 %	F bromialgia	Wskazania: przeciwbólowe; zmęczenie; zaburzenia snu; przeciwłękowe; antydepresyjne Miejsce w hierarchii terapeutycznej: adiuwant Dodatkowe interwencje: Pregabalina (n = 2); Duloksetyna (n = 7); Amitryptylina (n = 1); Tramadol (n = 4); Tapentadol (n = 2); Inne SNRI (n = 2); Inne opioidy (n = 3); Benzodiazepina (n = 4)	konopie indyjskie (Cannabis sativa) doustnie	2 miesiące (krótkookresowe badanie)	NR (60mg- 120mg)	Redukcja bólu o 50%: Nie oceniono Redukcja bólu o 30%: Nie oceniono Intensywność bólu: znaczące zmniejszenie, pozytywny efekt	Bardzo niskie / Niejasne ryzyko NR
Haroutiunian 2008 (Izrael)	badanie otwarte	N: 13 Wiek: 46 (17) Mężczyźni: 53,8%	CNCP (Dyskopatia szyjki macicy (n = 2); ból dolnej części pleców promieniujący na nogę (n = 4); ból stawów i ból brzucha z powodu choroby zapalnej jelit (n = 1); złożony zespół ból regionalnego (n = 1); fibromialgia (n = 3) ; neuralgia nerwu trójdzielonego (n = 1); rozłany, niespecyficzny ból kości (n = 1))	Wskazania: przeciwbólowe Miejsce w hierarchii terapeutycznej: adiuwant Dodatkowe interwencje: opioidy; NLPZ; paracetamol; przeciwdrgawkowe przeciwneuropatyczne: leki przeciwdepresyjne: leki przeciwneuropatyczne	Ekstrakt THC (doustny)	35,1 tygodni,(badanie długoterminowe)	NR (10mg- 15mg)	Redukcja bólu o 50%: Nie oceniono Redukcja bólu o 30%: Nie oceniono Intensywność bólu: Brak korzyści	Niskie / Krytyczne ryzyko NR
Haroutiunian 2016 (Izrael)	Badanie prospektywne, otwarte	N: 206 Wiek: 51,2 (15,4)	CNCP (Ból mięśni / stawów (n = 45); uszkodzenie nerwów obwodowych i polineuropatia (n = 41); ból korzeniowy dolnej	Wskazania: przeciwbólowy Miejsce w hierarchii terapeutycznej: adiuwant	konopie indyjskie (Cannabis sativa) palone i podawane doustnie	26 tygodni	1,42g	Redukcja bólu o 50%: Nie oceniono	Umiarkowane / Poważne ryzyko Inne: kontynuacja

		Mężczyźni: 62%	części pleców (n = 39); fibromialgia (n = 17) ; zlokalizowany ból mięśniowo-szkieletowy (n = 14); ból nowotworowy (n = 14); ból głowy / ból twarzy (n = 9); uszkodzenie nadręgowo (n = 7); ból fantomowy (n = 6); ból brzucha z powodu choroby zapalnej jelit (n = 6); uszkodzenie rdzenia kręgowego (n = 3); pleksopatia (n = 2); uszkodzenie nerwów i mięśni (n = 1); bolesny toczeń rumieniowaty układowy (n = 1); martwica jałowa (n = 1))	Dodatkowe interwencje: opioidy				Redukcja bólu o 30%: Nie oceniono Intensywność bólu: znaczące zmniejszenie, pozytywny efekt	obserwacji wyjściowej
Ko 2016 (Kanada)	Opis przypadku	N: 1 Wiek: 57 Mężczyźni: 100%	F bromialgia	Wskazania: przeciwbólowy Miejsce w hierarchii terapeutycznej: adjuwant Dodatkowe interwencje: Nabilon 0,25 mg; pregabalina; ibuprofen; omeprazol; baklofen; klonazepam	konopie indyjskie (Cannabis sativa) wdychane w postaci pary	60 dni (krótkookresowe badanie)	12% THC; 8% CBD	Redukcja bólu o 50%: Nie oceniono Redukcja bólu o 30%: Nie oceniono Intensywność bólu: Brak korzyści	Bardzo niskie / Poważne ryzyko NR
Schley 2006 (Niemcy)	Nie randomizowane badanie pilotażowe	N: 11 Wiek: 43 (12) Mężczyźni: 25%	F bromialgia	Wskazania: przeciwbólowy Miejsce w hierarchii terapeutycznej: terapia główna Dodatkowe interwencje: N/A	Ekstrakt THC (doustnie)	12 tygodni (krótkookresowe badanie)	NR (2,5 mg-15 mg)	Redukcja bólu o 50%: brak korzyści Redukcja bólu o 30%: Nie oceniono Intensywność bólu: znaczące zmniejszenie, pozytywny efekt	Niskie / Krytyczne ryzyko Inne: wyniki dotyczą tylko pacjentów, którzy ukończyli badanie

Weber 2009 (Niemcy)	Retrospektywne / wywiad	N: 32 Wiek: 55 (13) Mężczyźni: 37,9%	F bromialgia	Wskazania: przeciwbólowy Miejsce w hierarchii terapeutycznej: adjuwant Dodatkowe interwencje: NLPZ; inhibitory COX2; paracetamol; metamizol; opioidy; leki przeciwdepresyjne; leki przeciwdrgawkowe	Dronabinol (doustnie) *	31 tygodni, (badanie długoterminowe)	7.5mg	Redukcja bólu o 50%: Nie oceniono Redukcja bólu o 30%: Nie oceniono Intensywność bólu: znaczące zmniejszenie, pozytywny efekt	Niskie / poważne ryzyko NR
------------------------	----------------------------	--	--------------	---	----------------------------	--	-------	--	---

* wskazuje, że kannabinoid był lekiem

** brak danych nt. zawartości/proporcji THC/CBD w publikacji

IBD – choroba zapalna jelit

ITT – zamiar leczenia

NR – nie zgłoszono

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

RoB – ryzyko błędu systematycznego (risk of bias)

Tabela 8. Trwające badania i badania, których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane

Trwające badania i badania, których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane					
Identyfikator badania i szacunkowe zakończenie	Projekt badania (status)	Tytuł i cel badania	Wiek uczestników	Interwencja i komparator	Punkty końcowe
Benrath J. (NCT00176163) Przewidywany termin zakończenia: maj 2009 r.	Równoległe RCT (zakończone, niepublikowane wyniki)	Tytuł: „Supporting effect of Dronabinol on behavioral therapy in F bromialgia and Chronic Back Pain” Cel: wpływ jednoczesnego zastosowania leku Dronabinol (kannabinoidu) na skuteczność terapii behawioralnej. Przypuszcza się, że połączenie terapii behawioralnej i dronabinolu będzie najbardziej skuteczne w usuwaniu pamięci bólu. ”	Pacjenci spełniający kryteria diagnostyczne dotyczące fibromialgii i / lub przewlekłego bólu pleców z czasem trwania bólu przekraczającym 3 miesiące. Wiek: 18-70 lat	Interwencja: Dronabinol + terapia behawioralna Komparator: - Placebo + terapia behawioralna - Ty ko terapia behawioralna - Standardowa terapia medyczna	I rządowe - upośledzenie spowodowane bólem II rządowe: - intensywność bólu - funkcjonowanie fizyczne i stan emocjonalny oceniane za pomocą kwestionariuszy - subiektywna ocena poprawy poprzez zastosowanie terapii - subiektywna ocena skuteczności terapii - zadowolenie z leczenia ocenione przez pacjenta
Davidson E. (NCT01149018) Przewidywany termin zakończenia: październik 2012 r.	Równoległe RCT, (wyniki nieznanne, niepublikowane)	Tytuł: „Efficacy trial of oral tetrahydrocannabinol in patients with fibromyalgia”.	Pacjenci ze zdiagnozowaną fibromialgią zgodnie z kryteriami ACR.	Interwencja: tetrahydrokannabinol (doustny roztwór THC w stężeniu 5 mg / 0,2 ml.	I rządowe: znacząca zmiana całkowitego wyniku w kwestionariuszu wpływu

		Cel: ocena skuteczności doustnego tetrahydrokannabinolu u pacjentów cierpiących na fibromialgię	Wiek: ≥ 18 lat	Schemat dawkowania: 5 mg 2-4 razy / dzień, jeśli pacjent toleruje) Komparator: Placebo (doustnie - podawana oliwa z oliwek. Dawka: 0,2 ml 2-4 razy dziennie, jeśli pacjent toleruje)	fibromialgii (FIQ) [w przebiegu 8 tygodni] II rządowe:- znacząca zmiana w kwestionariuszu Brief Pain Inventory dot. nasileniu bólu [w przebiegu 8 tygodni]
Robinson D. (NCT03138460) Przewidywany termin zakończenia: 1 stycznia 2020 r.	Case-crossover (rekrutacja)	Tytuł: „Analysis of orthopedic patients' response to new pain modulating substances and drugs” Cel: Zebranie danych o wynikach zgłaszanych przez pacjenta (PRO) podczas leczenia różnymi metodami łagodzenia bólu (leki lub inne substancje).	Pacjenci z przewlekłym bólem pochodzenia ortopedycznego (tj. ból dolnej części pleców, fibromialgia i zapalenie stawów) leczeni przez co najmniej rok bez powodzenia. Wiek: ≥ 18 lat	Interwencja: Konopie indyjskie	I rządowe: Brief pain inventory score (BPI) [2 lata]
#Skrabek RQ. (NCT00699634) Przewidywany termin zakończenia: kwiecień 2011 r.	Równoległe RCT (zakończone, niepublikowane wyniki)	Tytuł: Nabilone for the treatment of phantom limb pain. Cel: „Celem badania jest przeprowadzenie randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanego placebo, oceniającego korzyść nabilonu w leczeniu bólu i poprawie jakości życia u pacjentów z fantomowym bólem kończyn.”	Pacjenci z opornym na leczenie bólem fantomowym zdiagnozowanym przez specjalistę medycyny rehabilitacyjnej. Wiek: 18-70 lat	Interwencja: Nabilone Komparator: niejasne	I rządowe: Visual Analogue Scale for Pain [2, 4 i 6 tygodni] II rządowe: - skala dot. lęku i stresu depresyjnego [2, 4 i 6 tygodni] - skala jakości snu Groningen (Groningen Sleep Quality Scale) [2, 4 i 6 tygodni] - SF-36 [2, 4 i 6 tygodni] - częstość fantomowego bólu kończyn [2, 4 i 6 tygodni]

w publikacji w tabeli z opisem badań zaznaczono, iż badanie Skrabek 2008 dotyczy leczenia pacjentów z fantomowym bólem kończyn, natomiast w bibliografii zamieszczono tytuł publikacji dotyczący leczenia pacjentów z fibromialgią.

Rocco 2018**Metodyka**

Przegląd systematyczny dot. oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów jako alternatywy terapeutycznej dla pacjentów z fibromialgią. Przeszukano bazę danych Epistemonikos skupiającą przeglądy z: MEDLINE, Embase, Cochrane (nie podano daty odcięcia wyników).

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Do przeglądu włączono 2 badania RCT, podwójnie zaślepienie dot. fibromialgii: Skrabek 2008 i Ware 2010.

Tabela 9. Opis badań włączonych do przeglądu Rocco 2018

Badanie	Populacja:	Interwencja:	Komparator:	Punkty końcowe	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa
Skrabek 2008 Czas badania: 8 tygodni	40 pacjentów z fibromialgią	Kannabinoidy (nabilone) Dawkowanie nabilonu: rozpoczęto od 0,5 mg przed snem przez 1 tydzień, a następnie zwiększono do 0,5 mg dwa razy na dobę. Następnie dawka nabilonu mogła być zwiększona do 0,5 mg i 1 mg przed snem po 1 tygodniu, a następnie do 1 mg dwa razy dziennie po kolejnym tygodniu.	Placebo	Ból mierzony skalą VAS	<u>Skuteczność</u> VAS: spadek bólu po zastosowaniu nabilonu (średnia różnica od wartości wyjściowej -20,4 mm, p <0,02) w stosunku do placebo Jakość wyników wg. skali GRADE: bardzo niska <u>Bezpieczeństwo</u> Działania niepożądane występowały częściej w przypadku nabilonu niż placebo Najczęstsze działania niepożądane: senność, suchość w ustach, zawroty głowy, ataksja Jakość wyników wg. skali GRADE: wysoka
Ware 2010 Badanie typu crossover Czas badania: 10 tygodni	31 pacjentów z przewlekłą bezsennością związaną z fibromialgią	Kannabinoidy (nabilone) Dawkowanie nabilonu: dawkami początkowymi były odpowiednio nabilon 0,5 mg i amitryptylina 10 mg przed snem. Jeśli wskazano, dawka została podwojona po 1 tygodniu	Amitryptylina	I rzędowy punkt: liczba punktów z kwestionariusza McGill Pain Questionnaire II rzędowy punkt: jakość snu	<u>Skuteczność</u> Nabilon miał większy wpływ na poprawę snu niż amitryptylina (średnia różnica -3,25, 95% CI - 5,26 do -1,24). Jakość wyników wg. skali GRADE: bardzo niska <u>Bezpieczeństwo</u> 53 i 91 działań niepożądanych odpowiednio dla amitryptyliny i nabilonu uznanych za potencjalnie lub prawdopodobnie związane z lekiem. Najczęstsze działania niepożądane: zawroty głowy, nudności, suchość w ustach, senność, zaparcia, bezsenność, wymioty Jakość wyników wg. skali GRADE: wysoka

Jakość wyników wg. skali GRADE: wysoka - badania bardzo dobrze wskazują prawdopodobny efekt. Prawdopodobieństwo, że efekt będzie zasadniczo inny, jest niewielkie, bardzo niska - badania nie zapewniają wiarygodnego wskazania prawdopodobnego efektu. Prawdopodobieństwo, że efekt będzie zasadniczo inny, jest bardzo duże.

Wnioski autorów publikacji Rocco 2018

Nie jest jasne, czy kannabinoidy poprawiają objawy fibromialgii, ponieważ jakość dowodów z badań jest bardzo niska.

7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowanych technologii medycznych przedstawiono w rozdziale dotyczącym skuteczności klinicznej 7.2.

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opartą na:

1. wynikach przeglądu bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów (Wang 2008, Volkow 2014) włączonym dodatkowo do analizy;
2. Dokumentu wydanego przez Australijskie ministerstwo zdrowia 2017 dotyczącej zastosowania kannabinoidów w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego.
3. Informacji odnalezionych na stronie internetowej The Office for Medicinal Cannabis (OMC) - Holenderską Agendą, która zajmuje się formalnymi kwestiami obrotu konopiami wykorzystywanymi w celach leczniczych.
4. Informacjach odnalezionych na stronach internetowych URPL, EMA, FDA i WHO dotyczących bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie przeglądu Wang 2008 i Volkow 2014

W przeglądzie Wang 2008 uwzględniono 1 publikację Wade 2003 dotyczącą leczenia kannabinoidami pacjentów z bólem neuropatycznym, a w przeglądzie Volkow 2014 nie zdefiniowano populacji.

Tabela 10. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania marihuany leczniczej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Wang 2008 Źródło finansowania: the Canadian Institutes of Health Research	Cel: stworzenie bazy opublikowanych danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wynikających z medycznego stosowania kannabinoidów Synteza wyników: jakościowa i ilościowa	Populacja: brak danych; Interwencja: kannabinoidy; Punkty końcowe: zdarzenie niepożądane; Metodyka: RCT; Przeszukiwane bazy: MEDLINE via Ovid (styczeń 1966 – październik 2007), PsycINFO (styczeń 1967 – październik 2007) oraz EMBASE (styczeń 1980 – październik 2007); Kryteria wykluczenia: badania odnoszące się do zdarzeń niepożądanych wynikających ze stosowania kannabinoidów w skojarzeniu z innymi lekami, oceniających syntetyczne kannabinoidy; Język publikacji: angielski, francuski, hiszpański, niemiecki.	Włączone badania i wyniki: 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 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 (RR=1.04, 95% CI: 0.78; 1.39). Senność była najczęstszym łagodnym zdarzeniem niepożądanym występującym w grupie przyjmującej kannabinoidy (714 [15.5%]). Wnioski: Krótkotrwałe stosowanie medycznych kannabinoidów wydaje się zwiększać ryzyko wystąpienia łagodnych zdarzeń niepożądanych. Ryzyko związane z długotrwałym stosowaniem kannabinoidów nie jest dobrze opisane w literaturze.
Volkow 2014 Źródło finansowania: National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda	Cel: przegląd aktualnego stanu wiedzy związanej z niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi rekreacyjnego palenia marihuany, koncentrujący się na tych obszarach, dla których dowody są najsilniejsze.	Populacja: brak danych; Interwencja: kannabinoidy; Punkty końcowe: zdarzenie niepożądane; Metodyka: epidemiologiczne, przedkliniczne i opublikowane dane Język publikacji: brak danych	Używanie marihuany wiązało się ze znaczącymi działaniami niepożądanymi. Marihuana, podobnie jak inne narkotyki, może prowadzić do uzależnienia. Zatrucie marihuaną może zakłócać funkcje poznawcze (np. pamięć i postrzeganie czasu) i funkcję motoryczną (np. koordynację), co może powodować niepożądane konsekwencje (np. wypadki drogowe). Powtarzające się używanie marihuany w okresie dojrzewania może spowodować długotrwałe zmiany w funkcjonowaniu mózgu, które mogą wpływać na rozwój intelektualny, zawodowy i społeczny. Jednak wpływ narkotyków (legalnych lub nielegalnych) na indywidualne zdrowie poszczególnych osób determinują nie tylko właściwości farmakologiczne, ale także ich dostępność i społeczna akceptowalność. Zalegalizowanie marihuany może być związane z wzrostem jej użycia, a także, odpowiednio wzrostem liczby osób u których wystąpią negatywne konsekwencje zdrowotne. Niekorzystne skutki krótkotrwałego i długotrwałego lub intensywnego stosowania marihuany Skutki krótkotrwałego użycia:

		<ul style="list-style-type: none"> - upośledzona pamięć krótkotrwała, utrudniająca naukę i zapamiętywanie informacji; - upośledzona koordynacja ruchowa, zaburzająca umiejętności prowadzenia pojazdu i zwiększająca ryzyko urazów i wypadków; - upośledzona ocena, zwiększająca ryzyko lekkomyślnych zachowań seksualnych, które ułatwiają przekazywanie chorób przenoszonych drogą płciową; - w dużych dawkach, paranoja i psychoza; <p>Skutki długotrwałego lub intensywnego użytkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzależnienie (około 9% użytkowników ogółem, 17% tych, którzy zaczynają używać w wieku dojrzewania i 25 do 50% tych, którzy są codziennymi użytkownikami);* - upośledzony rozwój mózgu;* - słabsze wyniki w szkole, co jest związane z zwiększonym prawdopodobieństwem rezygnacji ze szkoły;* - upośledzenie funkcji poznawczych;* - zmniejszone zadowolenie z życia i osiągnięć (określone na podstawie subiektywnych i obiektywnych środków w porównaniu z ocenami w populacji ogólnej);* - objawy chronicznego zapalenia oskrzeli; - zwiększone ryzyko przewlekłych zaburzeń psychicznych (w tym schizofrenii) u osób z predyspozycjami do takich zaburzeń.
--	--	--

*Efekt jest silnie związany z początkowym używaniem marihuany we wczesnym okresie dojrzewania.

Zgodnie z opinią autorów przeglądu, krótkotrwałe stosowanie kannabinoidów zwiększa ryzyko wystąpienia łagodnych działań niepożądanych, natomiast brak jest wiarygodnych danych dotyczących stosowania marihuany leczniczej długotrwałe. Należy zaznaczyć, że omawiany przegląd obejmował pacjentów z szerokim zakresem wskazań.

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)

Istnieje pięć rodzajów marihuany leczniczej dostępnej w aptekach: Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica i Bedrolite, każdy o innym składzie i sile działania.

Produkt Bedrocan zawiera ok. 22% THC i <1% CBD, zawartość THC i CBD jest podobna do wnioskowanego produktu Pedanios.

Kannabinoidy lecznicze są ogólnie dobrze tolerowane przez pacjentów. Działania niepożądane występują głównie w wyższych dawkach lub w połączeniu z innymi substancjami wzmacniającymi działania niepożądane (np. alkohol). Działania niepożądane zwykle ustępują w ciągu kilku godzin od zastosowania. Często stosowane są niskie dawki kannabinoidów, dlatego działania niepożądane występują stosunkowo rzadko.

Kannabinoidy mogą wywoływać niekorzystne psychologiczne skutki, które mogą się znacznie różnić i zależeć od ilości kannabinoidów, sposobu używania, doświadczenia pacjenta z konopiami, nastroju w chwili zażywania

i osobniczej wrażliwości na efekty. W rzadkich przypadkach kannabinoidy mogą wywoływać reakcję psychiatryczną charakteryzującą się złudzeniami i halucynacjami. Istnieje związek między stosowaniem konopi indyjskich a schizofrenią, w którym ważną rolę odgrywają predyspozycje genetyczne.

W wysokich dawkach kannabinoidy mogą powodować odurzenie (ang. „high”). Jest to uczucie euforii, które powoli zamienia się w przyjemne uczucie spokoju i wyciszenia. Inne możliwe skutki uboczne to relaksacja, wybuchy śmiechu, głód, większa wrażliwość na bodźce takie jak kolory i muzyka, senność i zniekształcone poczucie czasu i przestrzeni. Konopie indyjskie mogą również zaburzać czas reakcji. Jest to szczególnie powszechne podczas pierwszych dwóch godzin po inhalacji lub pierwszych czterech godzin po spożyciu. Zmieniony stan świadomości może wywoływać u pacjentów lęk, panikę i dezorientację. A u pacjentów, którzy nie czują się dobrze przed zastosowaniem, negatywny nastrój może się pogorszyć. Pacjenci zgłaszali również odczuwanie niepokoju i bezsenność. Fizyczne działania niepożądane kannabinoidów obejmują tachykardię, niedociśnienie ortostatyczne, ból głowy, zawroty głowy, uczucie gorąca i zimna w dłoniach i stopach, zaczerwienienie, pieczenie oczu, zmniejszenie napięcia mięśniowego i suchość w ustach. Palenie marihuany może również prowadzić do podrażnienia dróg oddechowych.

Uzależnienie

Nie wiadomo, czy istnieje jakakolwiek zależność związana z terapeutycznym zastosowaniem kannabinoidów leczniczej, a uzależnieniem. Uważa się, że uzależnienie jest niezwykle rzadkie, jeśli kannabinoidy są stosowane wyłącznie terapeutycznie. Uważa się, że długotrwałe i intensywne zażywanie konopi wpływa odwracalnie na funkcje poznawcze. W niektórych przypadkach zażywanie konopi indyjskich może powodować uzależnienie. Pacjenci stosujący przewlekłe wysokie dawki, po odstawieniu mogą doświadczyć fizycznych objawów abstynencyjnych, takich jak łagodne formy niepokoju, drażliwość, bezsenność i nudności.

Źródło: Ministry of Health, Welfare and Sports, Office of Medicinal Cannabis, Holandia, grudzień 2019
<https://english.cannabisbureau.nl/documents/circulars/2018/07/03/summary-of-product-characteristics> [dostęp: 19.12.2019 r.]

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

URPL

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy, w tym Pedanios. Odnaleziono informację, iż na terytorium Polski dopuszczany do obrotu jest preparat Sativex (delta-9-tetrahydrocannabinolum + cannabidiolum).

[https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(qxfqko4ebtip3ftbobyial4\)\)/Rejestr.aspx?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results](https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(qxfqko4ebtip3ftbobyial4))/Rejestr.aspx?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results) [dostęp: 19.12.2019 r.]

EMA

Produkt leczniczy Pedanios nie został zarejestrowany przez EMA, jednakże odnaleziono EPAR dot. stosowania kannabinoidów (produkt Epidyolex) 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.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to: senność, zmniejszenie łaknienia, biegunka, gorączka, zmęczenie i wymioty. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania kannabidiolu w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wymieniono w tabeli poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W ramach każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w porządku malejącym według stopnia nasilenia.

Tabela 11. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie płuca, zapalenie oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosogardła, zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszone łaknienie
	Często	Zwiększenie łaknienia

Zaburzenia psychiczne	Często	Rozdrażnienie, bezsenność, agresja, nietypowe zachowanie, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
	Często	Letarg, ślinotok, drżenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności GGT, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

Zródło: ChPL Epidyolex https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 19.12.2019].

FDA

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kannabinoidy.

FDA zatwierdziła Epidiolex, który zawiera oczyszczoną postać substancji leczniczej CBD do leczenia napadów związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta lub zespołem Dravet u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Oznacza to, że FDA doszła do wniosku, że ten konkretny produkt leczniczy jest bezpieczny i skuteczny do zamierzonego zastosowania.

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

<https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process> [dostęp 19.12.2019].

WHO

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

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W toku prac analitycznych, zwrócono się do MZ z prośbą o przesłanie informacji/zestawienia dotyczącego 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). Do dnia przekazania opracowania na Posiedzenie Rady Przejrzystości nie otrzymano odpowiedzi.

Na stronie internetowej Office for Medicinal Cannabis (OMC) odnaleziono informację, iż cena wszystkich (dostępnych) preparatów zawierających kannabinoidy (w tym Bedrocan, który zawiera 22% THC podobnie jak Pedanios) jest jednakowa i wynosi 29,00 € netto (bez 6% podatku VAT) za opakowanie zawierające 5 g suszu.

Tabela 12. Cena preparatów zawierających kannabinoidy wg danych OMC

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

Zródło: <https://english.cannabisbureau.nl/medicinal-cannabis/types-of-medicinal-cannabis> data dostępu 8.01.2020 r.].

Zlecenie MZ nie precyzuje jednak wielkości opakowania ani kodu EAN/numeru GTIN produktu Pedanios. Natomiast zgodnie z informacjami odnalezionymi w opracowaniu Agencji nr OT.4311.12.2019¹⁰ produkt leczniczy „Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 22%, CBD 1%”, posiadający kod EAN 5909991411909, to słoik zawierający 10 g suszu. W związku z czym nie można jednoznacznie określić wielkości ani ceny wnioskowanego opakowania produktu Pedanios.

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

W toku przygotowania opracowania nie uzyskano odpowiedzi od ekspertów, które umożliwiłyby oszacowanie wielkości populacji docelowej.

¹⁰ Bedrolite (produkt zawierający kannabinoidy) we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 18.09.2019 r.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 18.10.2019 r., znak PLD.46434.5572.2019.3.AD, Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację 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.

Problem zdrowotny

Objawami głównymi fibromialgii (nazywanej niekiedy zespołem bólowym) są przewlekły, uogólniony ból mięśniowo-stawowy oraz bolesność w typowych punktach zwanych punktami uciskowymi (tender points). Towarzyszą im zwykle liczne zaburzenia wegetatywne i funkcjonalne, wśród których najbardziej charakterystycznymi są zaburzenia snu, przewlekłe zmęczenie, nietolerancja wysiłku i objawy psychopatologiczne.

Rekomendacje kliniczne

W toku wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące leczenia fibromialgii: European League Against Rheumatism (EULAR) 2017, Canadian Rheumatology Association (CRA) 2012, Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) 2012.

Kanadyjskie wytyczne zalecają stosowanie farmakologicznych kannabinoidów, szczególnie u osób z zaburzeniami snu. Rekomendacje AWMF i EULAR nie odnoszą się do zastosowania kannabinoidów w leczeniu fibromialgii

Alternatywne technologie medyczne

Ponieważ zlecenie dotyczy leczenia fibromialgii u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań, opisów przypadków i innych publikacji dla preparatu Pedanios we wskazaniu: fibromialgia, u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami.

W związku z nie odnalezieniem badań spełniających kryteria włączenia do analizy poniżej przedstawiono podsumowanie wyników na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów w fibromialgii. Należy jednak pamiętać, że opisane poniżej badania nie dotyczą ocenianego produktu Pedanios. Dotyczą one wszystkich produktów leczniczych należących do grupy kannabinoidów.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono aktualny przegląd systematyczny z metaanalizą spełniający kryteria kwalifikacji do przeglądu: Stockings 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą dot. oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów i konopi indyjskich we wskazaniu: ból przewlekły nienowotworowy (ang. chronic non-cancer pain (CNCP)).

Stockings 2018

Przegląd systematyczny z metaanalizą dot. oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów i konopi indyjskich we wskazaniu: ból przewlekły nienowotworowy (ang. chronic non-cancer pain (CNCP)). Przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, Embase, PsycINFO, CENTRAL i clinicaltrials.gov (do lipca 2017r.) Do przeglądu włączono 9 badań dot. fibromialgii: Aggarwal 2009, Chung 2009b, Fiz 2011, Gerardi 2016, Haroutiunian 2008, Haroutiunian 2016, Ko 2016, Schley 2006, Weber 2009 i 4 badania z bazy clinicaltrials.gov: Benrath J. (NCT00176163), Davidson E. (NCT01149018), Robinson D. (NCT03138460), Skrabek, R. Q. (NCT00699634). 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 (OR 5,52, 95% CI 4,47 do 6,83), zaburzenia poznawcze (OR 5,67, 95% CI 2,72 do 11,79) oraz konfuzja i dezorientacja (OR 5,35, 95% CI 2,31 do 12,39). Wnioski z badań autorzy przedstawili dla wszystkich badań łącznie dotyczących

leczenia bólu przewlekłego nienowotworowego (CNCP). Wydaje się mało prawdopodobne, aby kannabinoidy były wysoce skutecznymi lekami w leczeniu CNCP. Istnieją dowody o umiarkowanej do wysokiej jakości potwierdzające stosowanie nabilonolu w celu osiągnięcia zmniejszenia bólu jako leczenia wspomagającego w bólu związanym ze stwardnieniem rozsianym. Jednak NNTB było wysokie a NNTH niskie, z wysokim odsetkiem rezygnacji z powodu działań niepożądanych. Ponadto brak jest danych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa 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. Jest mało prawdopodobne, aby kannabinoidy były stosowane w monoterapii w leczeniu CNCP.

Ponadto odnaleziono następujące przeglądy systematyczne: Rocco 2018, Walitt 2016, Fitzcharles 2016, Tsang 2016, Lynch 2008 w którym uwzględniono dwa badania dotyczące fibromialgii (Skrabek 2008 i Ware 2010).

Ponieważ we wszystkich wymienionych przeglądach zostały opisane te same publikacje, z tego względu przedstawione zostały tylko wyniki zaprezentowane w najnowszym przeglądzie systematycznym Rocco 2018.

Rocco 2018

Przegląd systematyczny dot. oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów jako alternatywy terapeutycznej dla pacjentów z fibromialgią. Przeszukano bazę danych Epistemonikos skupiającą przeglądy z : MEDLINE, Embase, Cochrane (nie podano daty odcięcia wyników). Do przeglądu włączono 2 badania RCT, podwójnie zaślepienie dot. fibromialgii: Skrabek 2008 i Ware 2010. W badaniu Skrabek 2008 wykazano spadek bólu po zastosowaniu nabilonu (średnia różnica od wartości wyjściowej -20,4 mm, p <0,02) 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 (średnia różnica -3,25, 95% CI -5,26 do -1,24). 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.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dla produktu Pedanios. Odnaleziono natomiast rekomendacje NICE 2019 i CADTH 2011, 2017, 2019 – dot. stosowania preparatu kannabinoidów w leczeniu fibromialgii.

Rekomendacja NICE 2019 dotyczy następujących produktów: 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. Nadmienia 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 zarówno fibromialgii jak i bólu nienowotworowego, bólu spastycznego związanego z MS i bólu kręgosłupa oraz bólu nowotworowego. W reformacjach CADTH 2011 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 rekomendacjach z 2017 dodano informację, iż istnieją dowody na pewne pozytywne korzyści (np. poprawę 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 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 NP lub w leczeniu paliatywnym, jest skuteczne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W toku przygotowania opracowania nie uzyskano odpowiedzi od ekspertów, które umożliwiłyby oszacowanie wielkości populacji docelowej. Nie otrzymano także danych od MZ dotyczących refundacji/ceny produktów Pedanios oraz innych produktów dla pacjentów z rozpoznaniem fibromialgii.

10. Źródła

Badania wtórne	
Fitzcharles 2016a	Fitzcharles MA, Baerwald C et al. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. <i>Arthritis Care & Research</i> Vol. 68, No. 5, May 2016, pp 681–688
Fitzcharles 2016	Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. <i>Schmerz</i> . 2016 Feb;30(1):47-61.
Lynch 2015	Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. <i>J Neuroimmune Pharmacol</i> . 2015 Jun;10(2):293-301.
Rocco 2018	Rocco M, Rada G. Are cannabinoids effective for fibromyalgia? <i>Medwave</i> . 2018 Feb 14;18(1):e7154. https://www.medwave.cl/link.cgi/English/Updates/Epistemonikos/7153.act
Stockings 2018	Stockings E, Campbell G. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. <i>Pain</i> . 2018 Oct;159(10):1932-1954.
Tsang 2016	Tsang CC, Giudice MG. Nabilone for the Management of Pain. <i>Pharmacotherapy</i> . 2016 Mar;36(3):273-86.
Volkow 2014	Volkow ND, Baler RD. Adverse health effects of marijuana use. <i>N Engl J Med</i> . 2014 Jun 5;370(23):2219-27.
Wade 2003	Wade DT, Robson P, House H, et al. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. <i>Clin Rehabil</i> 2003;17:21-9.
Walitt 2016	Walitt B, Klose P et al. Cannabinoids for fibromyalgia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2016 Jul 18;7:CD011694.
Wang 2008	Wang T, Collet JP. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. <i>CMAJ</i> . 2008 Jun 17;178(13):1669-78.
Yanes 2019	Yanes JA, McKinnell ZE. Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression. <i>Exp Clin Psychopharmacol</i> . 2019 Aug;27(4):370-382.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMF 2012	Sommer C, Häuser W et al. Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms. <i>Schmerz</i> 2012 · 26:297–310.
CADTH 2011	Nabilone for Chronic Pain Management: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines 2011 https://cadth.ca/nabilone-chronic-pain-management-review-clinical-effectiveness-safety-and-guidelines [dostęp: 19.12.2019 r.]
CADTH 2017	Nabilone for Chronic Pain Management: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. https://www.cadth.ca/nabilone-chronic-pain-management-review-clinical-effectiveness-and-guidelines-update [dostęp: 19.12.2019 r.]
CADTH 2019	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 143). [May 2015]. Revised 2018. https://www.sign.ac.uk/assets/sign143_2018.pdf [dostęp: 19.12.2019 r.]
CRA 2012	Fitzcharles MA, Ste-Marie PA et al. Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome https://rheum.ca/resources/publications/canadian-fibromyalgia-guidelines/ [dostęp: 19.12.2019 r.]
EULAR 2017	Macfarlane GJ, Kronisch C et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2017 Feb;76(2):318-328.
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Cannabis-based medicinal products Clinical guideline. Published: 11 November 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ng144 [dostęp: 19.12.2019 r.]
Pozostałe publikacje	
Samborski 2015	Samborski W. Fibromialgia — aktualne zasady rozpoznawania choroby, nowe propozycje dotyczące patogenezy i leczenia. <i>Forum Reumatol</i> . 2015, Vol. 1, No 1, 5–11.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Medline (data wyszukiwania: 09.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cannabis[Title/Abstract]	16 124
#2	Cannabis [MeSH Terms]	8 752
#3	THC[Title/Abstract]	6 789
#4	THC[MeSH Terms]	6 804
#5	CBD[Title/Abstract]	6 528
#6	CBD[MeSH Terms]	0
#7	cannabidiol[MeSH Terms]	1 439
#8	cannabidiol[Title/Abstract]	2 464
#9	cannabinoid[Title/Abstract]	15 293
#10	cannabinoid[MeSH Terms]	13 491
#11	tetrahydrocannabinol[Title/Abstract]	6 738
#12	tetrahydrocannabinol[MeSH Terms]	6 804
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	44 881
#14	Fibromyalgia[Title/Abstract]	9 926
#15	Fibromyalgia[MeSH Terms]	8 175
#16	#14 OR #15	11 298
#17	#13 AND #16	56

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase (data wyszukiwania: 09.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp cannabis/ or exp cannabidiol/ or exp cannabinoid/ or exp tetrahydrocannabinol/	57 423
#2	Cannabis.ab,kw,ti.	21 513
#3	cannabidiol.ab,kw,ti.	3 094
#4	cannabinoid.ab,kw,ti.	19 973
#5	tetrahydrocannabinol.ab,kw,ti.	6 577
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	67 446
#7	Fibromyalgia.ab,kw,ti.	16 542
#8	exp fibromyalgia/	19 618
#9	#7 OR #8	21 102
#10	#9 AND #6	289

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 09.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Cannabis):ti,ab,kw	2 272
#2	MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees	296
#3	(cannabidiol):ti,ab,kw	509
#4	MeSH descriptor: [Cannabidiol] explode all trees	112
#5	(cannabinoid):ti,ab,kw	975

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees	758
#7	(tetrahydrocannabinol):ti,ab,kw	903
#8	(THC):ti,ab,kw	995
#9	(CBD):ti,ab,kw	786
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3 805
#11	(fibromyalgia):ti,ab,kw	2 734
#12	MeSH descriptor: [Fibromyalgia] explode all trees	1 200
#13	#11 OR #12	2 734
#14	#10 AND #13	15