



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan
we wskazaniach:
padaczka lekooporna,
przewlekły ból, w tym: ból w chorobie
nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.25.2023

Data ukończenia: 06.12.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 (nie dotyczy) 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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

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. z 2022 r., poz. 902) 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: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
AES	American Epilepsy Society
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności
AU DoH	Australian Department of Health
bd	brak danych
CBD	kannabidiol
CMG	leki na bazie konopi (ang. cannabis based medications)
EFIC	European Pain Federation
eOR	równoważny iloraz szans (ang. equivalent odds ratio)
ES	wielkość efektu (ang. effect size)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
IASP	International Association for the Study of Pain
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	niedostępny/nie dotyczy (ang. not available/not applicable)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	prawdopodobieństwo
p.o.	doustnie
PLC	placebo
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
s.c.	podskórnice (łac. sub cutis)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SM	stwardnienie rozsiane
TCPS	The Canadian Pain Society
THC	Δ 9-tetrahydrocannabinol
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
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	16
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	16
3.2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia.....	16
4. Interwencja oceniana	17
5. Opinie ekspertów klinicznych	18
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	19
7. Alternatywne technologie medyczne	21
8. Wskazanie dowodów naukowych	25
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	25
8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
8.3. Ograniczenia badań i analizy	32
8.4. Podsumowanie.....	33
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	34
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	34
11. Kluczowe informacje i wnioski	35
12. Źródła.....	38
13. Załączniki.....	40
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	40
13.1.1. Padaczka lekooporna	40
13.1.2. Przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy	42

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)
i znak pisma zlecającego

11.10.2023 r.
PLD.45340.2290.2023.AD

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkty leczniczne:

- Bedica, cannabis flos Bedica, susz, 14% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g;
- Bediol, cannabis flos Bediol, susz, 6,3% THC, 8% CBD, opakowanie à 5g;
- Bedrolite, cannabis flos Bedrolite, susz, 1%>THC, 9% CBD, opakowanie à 5g;
- Bedrocan, cannabis flos Bedrocan, susz, 22% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g;

z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

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

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

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

Analizowana technologia medyczna:

- Bedica, cannabis flos Bedica, susz, 14% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g;
- Bediol, cannabis flos Bediol, susz, 6,3% THC, 8% CBD, opakowanie à 5g;
- Bedrolite, cannabis flos Bedrolite, susz, 1%>THC, 9% CBD, opakowanie à 5g;
- Bedrocan, cannabis flos Bedrocan, susz, 22% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g;

Do finansowania we wskazaniach:

- padaczka lekooporna
- przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.10.2023 r., znak PLD.45340.2290.2023.AD (data wpływu do AOTMiT: 11.10.2023 r.), 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. 2022 poz. 463 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych:

- Bedica, cannabis flos Bedica, susz, 14% THC, 1% CBD, opakowanie à 5g;
- Bediol, cannabis flos Bediol, susz, 6,3% THC, 8% CBD, opakowanie à 5g;
- Bedrolite, cannabis flos Bedrolite, susz, 1% THC, 9% CBD, opakowanie à 5g;
- Bedrocan, cannabis flos Bedrocan, susz, 22% THC, 1% CBD, opakowanie à 5g;

sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, z późn. zm.).

Pismem z dnia 3 listopada 2023 roku, znak PLD.45340.2290.2023.3.AD Minister Zdrowia wniósł o zmianę wnioskowanego wskazania na:

- Padaczka lekooporna
- Przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10:G40.0 – Padaczka

Definicja

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej synchronizacji czynności komórek mózgu, co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych.

Zgodnie z najnowszym opracowaniem Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE, ang. International League Against Epilepsy) padaczka to choroba mózgu określana przez którykolwiek z następujących warunków:

- Wystąpienie przynajmniej 2 nieprovokowanych (lub odruchowych) epizodów napadowych w odstępie >24 godz.;
- Wystąpienie jednego napadu nieprovokowanego (lub odruchowego) oraz istniejące ryzyko nawrotu szacowane na przynajmniej 60% i podobne do ogólnego wskaźnika ryzyka wystąpienia kolejnych napadów po 2 nieprovokowanych napadach w okresie 10 lat obserwacji;
- Rozpoznanie zespołu padaczkowego (na podstawie obrazu klinicznego, encefalografii (EEG) i innych badań dodatkowych).

Z kolei padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. W definicji tej pojęcie odpowiedzi na leczenie rozumiane jest jako brak napadów drgawkowych w okresie 12 miesięcy lub w czasie odpowiadającym 3-krotności odstępu międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95% przedziałowi ufności) i w konkretnym przypadku, stosując oba kryteria, należy wybrać okres dłuższy.

Zarówno definicja padaczki, jak i padaczki lekoopornej zostały przyjęte przez Sekcję Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN).

Źródło: Szczeklik 2021; PTN 2020; Fisher 2014

Klasyfikacja

Od 2017 roku obowiązuje nowa klasyfikacja typów napadów padaczkowych (zastępująca wcześniejszą klasyfikację z 1981 r.) oraz nowa klasyfikacja padaczek (zastępująca klasyfikację z 1989 r.). Nowa klasyfikacja składa się z 3 poziomów i obejmuje typy napadów padaczkowych, typy padaczki oraz zespół padaczkowy.

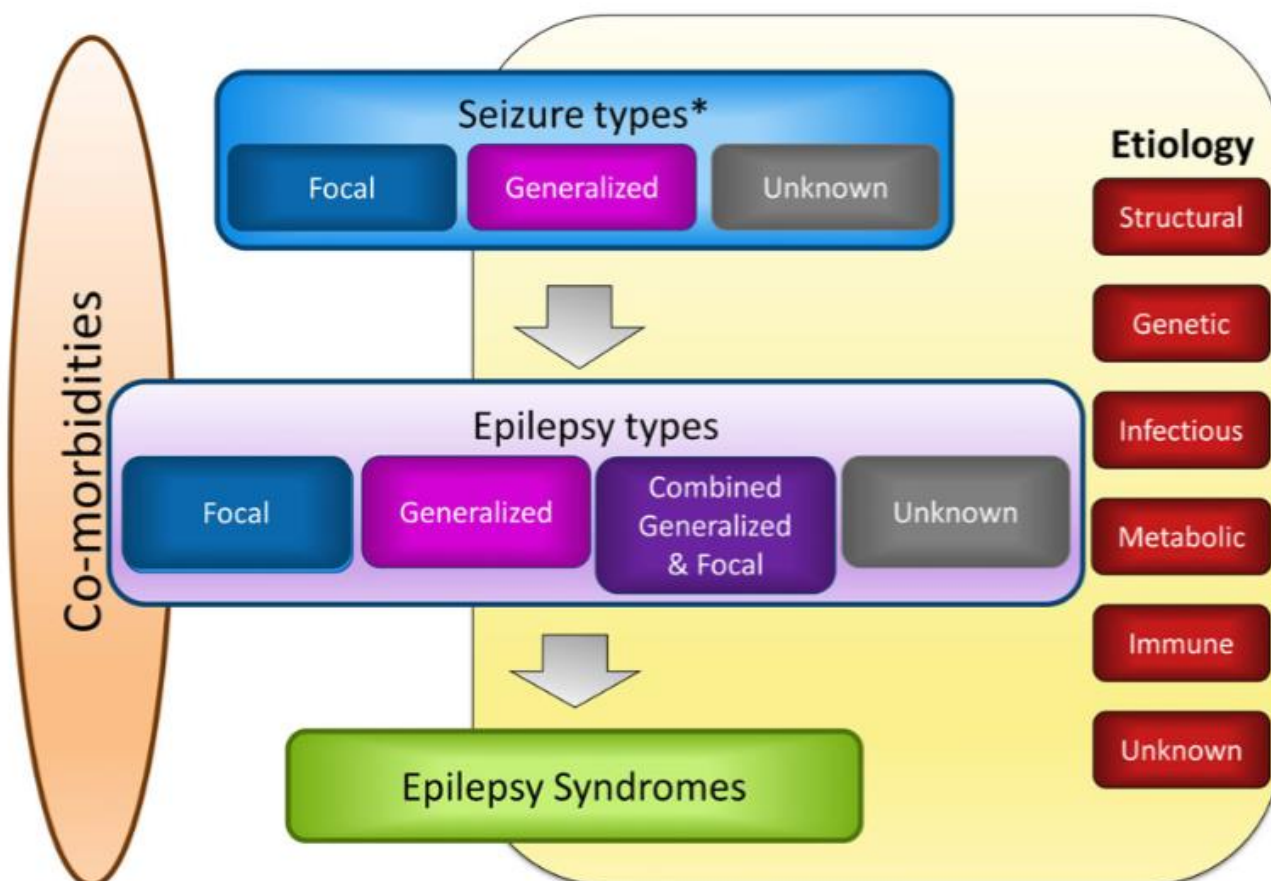
Pierwszy poziom wymaga ustalenia typu lub typów występujących napadów padaczkowych. Poszczególne typy napadów padaczkowych w zależności od charakteru jego początku dzieli się na:

- Ogniskowe (ang. Focal);
- Uogólnione (ang. Generalized);
- Nieokreślone (ang. Unknown).

Z kolei drugi poziom odnosi się do typu padaczki, który ustala się w zależności od występującego u pacjentach charakteru napadów padaczkowych. Wyróżnia się padaczki:

- Uogólnione (ang. Generalized) – wyzwolone jednoczasową, patologiczną czynnością mózgu (wyładowania obejmują cały mózg), w badaniu EEG zwykle występuje uogólniona aktywność iglic (ang. spike wave), diagnoza najczęściej stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego popartego wynikami badania EEG;
- Ogniskowe (ang. Focal) – w których czynność napadowa pojawia się jedynie w pewnej części mózgowia, następnie zanika lub wtórnie rozszerza się na całe mózgowie, powodując kliniczny napad padaczkowy wtórnie uogólniony. Mogą występować napady jednoogniskowe i wieloogniskowe dotyczące jednej półkuli mózgu. W badaniu EEG widoczne są zwykle ogniskowe wyładowania padaczkowe, diagnoza stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego popartego wynikami EEG,

- Mieszane (ang. Combined Generalized & Focal) – występowanie zarówno napadów ogniskowych, jak i uogólnionych. W zapisie EEG mogą występować zarówno uogólnione fale iglicowe, jak i ogniskowe wyładowania padaczkowe, jednak aktywność padaczkowa nie jest konieczna do postawienia diagnozy; przykładami mieszanych napadów padaczkowych jest zespół Draveta i zespół Lennox-Gastauta;
- Nieznane (ang. Unknown) – występowanie napadów padaczkowych bez możliwości określenia ich typów, co może wynikać z braku dostępu do EEG lub wyniki EEG są w normie.



Rysunek 1. Klasyfikacja padaczki [ILAE 2017]

Trzeci poziom klasyfikacji – zespół padaczkowy (ang. Epilepsy Syndromes) – oznacza zbiór cech, obejmujących określone typy napadów padaczkowych, zmiany w zapisie EEG i zmiany neuroobrazowe, które występują zazwyczaj wspólnie. Zespół padaczkowy wykazuje często swoiste cechy, np. charakterystyczny wiek zachorowania i ustąpienia zaburzeń, podobne czynniki wyzwalające, rokowanie lub współistniejące zaburzenia. Przykładem zespołu padaczkowego jest dziecięca padaczka nieświadomości (padaczka uogólniona), ustępująca samoistnie padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (padaczka ogniskowa) lub zespoły Draveta i Lennox-Gastauta.

Źródło: Szczeklik 2021; ILAE 2017; Fisher 2014

Epidemiologia

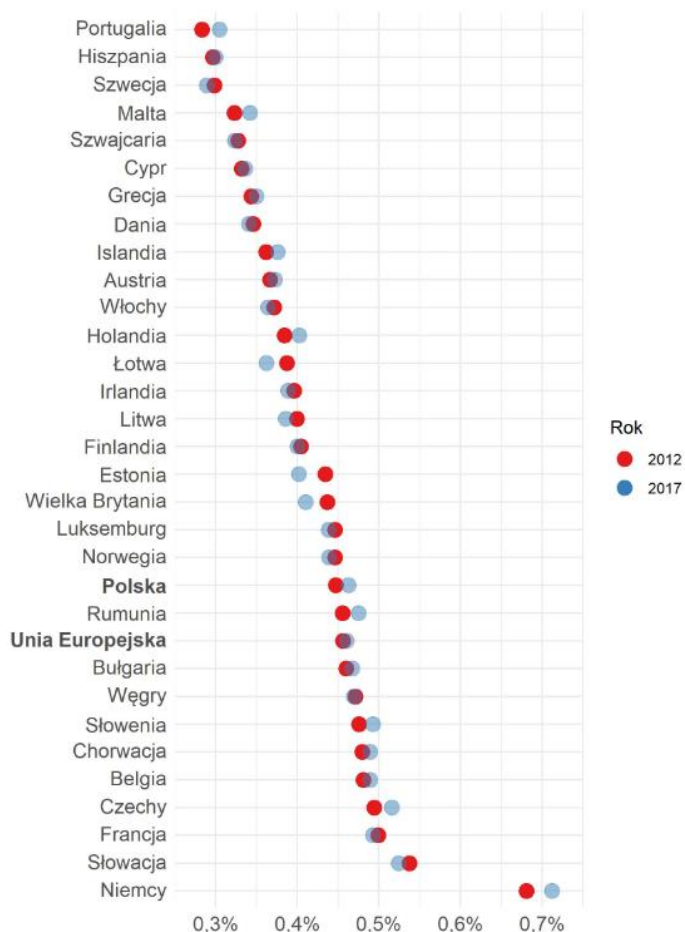
Populacja dorosłych

Dane światowe

Padaczka dotyczy około 50 milionów pacjentów na całym świecie. Stanowi ona niejednorodną grupę zaburzeń, dlatego brak jest dokładnych danych epidemiologicznych. Niedostateczna liczba badań epidemiologicznych wynika głównie również z faktu prowadzenia badań wśród małych grup populacyjnych. Szacuje się, że każdego roku diagnozowanych jest 5 mln przypadków – około 2,8 razy częściej w krajach o niskim i średnim dochodzie niż w krajach z wysokim dochodem. Największa liczba zachorowań odnotowywana jest wśród dzieci oraz osób w podeszłym wieku. Rozpowszechnienie padaczki opisuje się na poziomie 1000/100 000 osób. Przyjmuje się, że padaczka występuje u około 1% populacji. Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy międzynarodowych badań, współczynnik chorobowości szacowany jest na 6,38 na 1000 osób [95%CI: 5,57;

7,30], zaś współczynnik zapadalności na 61,44 na 100 000 osób [95%CI: 50,75; 74,38]. Padaczka rozpoznawana jest częściej u mężczyzn, niż u kobiet.

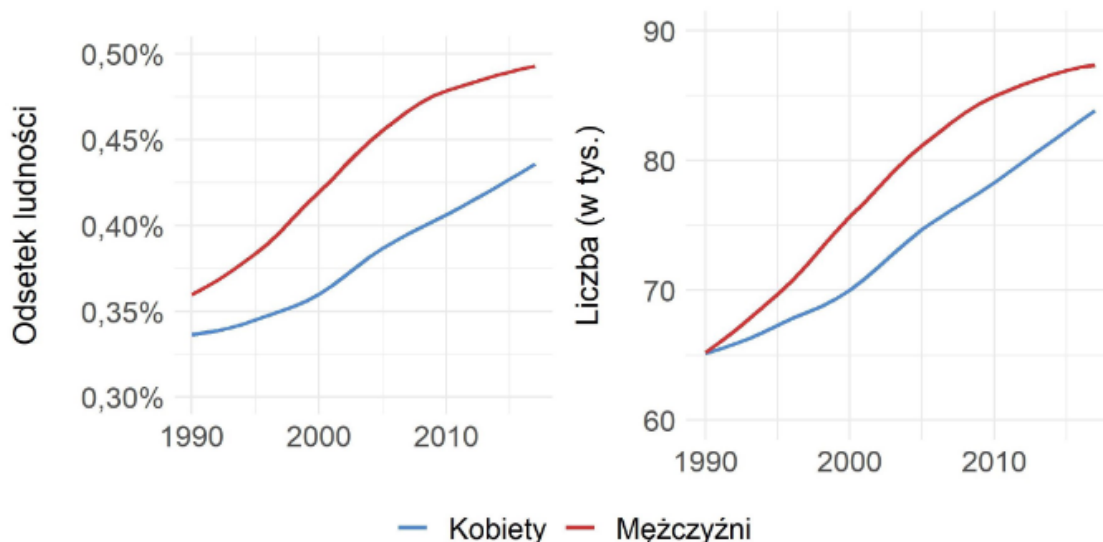
Według danych IHME (ang. Institute for Health Metrics and Evaluation) zawartych w raporcie NFZ 2020 największy odsetek chorych na padaczkę notuje się w Niemczech, Słowacji i Czechach, gdzie w 2017 roku chorowało >0,5% populacji.



Rysunek 2. Odsetek osób chorych na padaczkę w wybranych krajach europejskich w latach 2012 i 2017 [opracowanie własne NFZ 2020 na podstawie danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)]

Dane krajowe

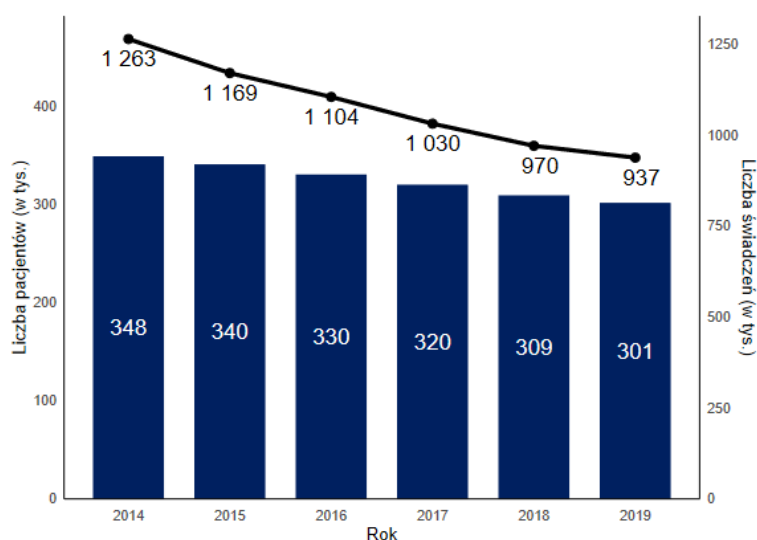
W Polsce szacuje się, że blisko 300-400 tys. osób choruje na padaczkę. Według danych IHME (ang. Institute for Health Metrics and Evaluation) zawartymi w raporcie NFZ 2020, w 2017 roku w Polsce na padaczkę chorowało 0,46% populacji, wartość ta była zbliżona do średniej państw Unii Europejskiej (rysunek 2). Ponadto zgodnie z szacunkami IHME, zawartymi w raporcie NFZ 2020, w latach 1990–2017 obserwowano stały wzrostowy trend liczby osób chorych na padaczkę, gdzie w 2017 r. schorzenie to dotyczyło łącznie 171,2 tys. osób.



G40 – Padaczka; G41 – Stan padaczkowy; Z82.0 – Obciążenie rodzinne padaczką i innymi chorobami układu nerwowego

Rysunek 3. Liczba osób chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w Polsce (1990-2017) jako odsetek ludności (lewy wykres) i w wartościach bezwzględnych (prawy wykres) wg płci [opracowanie własne NFZ 2020 na podstawie danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)]

Z kolei dane NFZ, obejmujące informacje o udzielonych świadczeniach zdrowotnych i liczbie zrealizowanych recept na leki przeciwpadaczkowe (LPP), wskazują na znacznie większą liczbę pacjentów z rozpoznaną padaczką w Polsce. Zgodnie z informacjami podanymi w raporcie NFZ z 2020 roku, w Polsce w 2019 roku udzielono świadczenia 301 tys. pacjentom z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego. 161,5 tys. osób skorzystało pomocy lekarzy specjalistów. 83 osoby miały zabieg wszczepienia stymulatora struktur głębokich mózgu. Według tych danych od 2014 roku obserwuje się spadkowy trend w liczbie pacjentów z rozpoznaną padaczką (rysunek 4). Trend ten potwierdzają również aktualniejsze dane, opublikowane w marcu bieżącego roku w raporcie eZDROWIE 2022, według którego liczba pacjentów którym udzielono świadczenie zdrowotne z rozpoznaniem głównym padaczki (G40 ICD-10) wynosiła w 2020 roku 268,9 tys. (w tym 225,6 tys. dorosłych), zaś od stycznia do listopada 2021 – 253,5 tys. (211,1 tys. dorosłych). Co najmniej jedną receptę na refundowany LPP w 2019 r. wykupiło 665,6 tys. osób, należy jednak pamiętać, że część analizowanych substancji może być stosowana w innych wskazaniach. Z danych przedstawionych w raporcie eZDROWIE 2022, spośród pacjentów wykupujących w 2019 r. LPP, 51% (338,1 tys. pacjentów) miało choć raz rozpoznanie padaczki lub stanu padaczkowego.



Rysunek 4. Liczba świadczeń (linia) oraz liczba pacjentów (słupki), którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu padaczkowego (w tys.) (2014-2019) [NFZ 2020]

Źródło: eZDROWIE 2022; Fiest 2017; Sánchez 2016; NFZ 2020

Populacja pediatryczna

Aktualnie padaczka występuje u ok. 0,5% populacji dzieci i młodzieży, a u ok. 3% dzieci chorych na padaczkę obserwuje się stany padaczkowe, czasem jako pierwszą manifestację choroby. U około 30% przypadków pierwszy napad występuje do 4 roku życia, w ok. 50% – do 11 roku życia, w 70% – do 14 r. ż., i w ok. 80% – do 20 r. ż. Około 5% dzieci prawdopodobnie doświadczy w przebiegu swojego życia jednego napadu drgawek uogólnionych. 16-38% populacji pacjentów pediatrycznych doświadczających stanów padaczkowych, ma zdiagnozowaną padaczkę.

Zapadalność na stan padaczkowy waha się od 9,9 do 41 przypadków na 100 000 osób rocznie.

Drgawki noworodkowe dotyczą szacunkowo 1-5 przypadków, przypadających na 1000 żywych urodzeń. Zdecydowanie częściej, bo 50-130/1 000 żywych urodzeń występują u wcześniaków. 85% z nich przyjmuje postać ostrych drgawek objawowych i wykazuje tendencję w kierunku samoograniczania.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie ekonomicznej Lee 2014, dane pochodzące z regionów europejskich (Szkocja, Walia, Niemcy, Hiszpania, Francja, Włochy i Szwajcaria) dotyczące dzieci (w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia), wskazują, iż napady drgawkowe występują ze częstością 0,32-1,26/miesiąc.

Źródło: AWA Buccolam¹

Rokowanie

Populacja dorosłych

W przypadku padaczki rokowanie w głównej mierze zależy od prawdopodobieństwa utrzymania braku napadów padaczkowych u pacjenta leczonego lekami przeciwpadaczkowymi. Niewiele wiadomo na temat naturalnego przebiegu nieleczonej choroby. Zwykle padaczka jest chorobą przebiegającą łagodnie, u większości chorych rokowanie jest dobre, a leczenie pozwala na pełną kontrolę napadów. U około 50% chorych ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu pierwszego leku przeciwpadaczkowego, niemniej u około 30% stwierdza się padaczkę lekooporną. Wczesna odpowiedź na leczenie jest ważnym pozytywnym czynnikiem prognostycznym długoterminowego rokowania. Do czynników negatywnych należą częste napady w momencie rozpoznania, niepełnosprawność intelektualna i etiologia objawowa padaczki.

Pomimo ogólnie dobrego rokowania związanego z napadami padaczki, z chorobą związane jest około 2–4 krotnie zwiększone ryzyko przedwczesnego zgonu w porównaniu z populacją ogólną. Roczna śmiertelność wśród osób z padaczką waha się od 1 do 8 na 100 tys. osób. Zwiększona śmiertelność często wynika z podłoża epileptogennego prowadzącego do napadów padaczkowych. Jednak częstą bezpośrednią przyczyną przedwczesnego zgonu jest napad padaczkowy, w szczególności stan padaczkowy (10%) oraz wypadki i obrażenia ciała związane z napadem (5%). Ponadto wśród chorych z padaczką częściej w porównaniu z populacją ogólną dochodzi do samobójstw. Ryzyko zgonu jest większe u pacjentów, u których nie udało się całkowicie opanować napadów.

Inną możliwą przyczyną zgonu u pacjentów z padaczką jest tzw. zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (SUDEP, ang. Sudden Unexpected Death in Epileptic Patients). Jest to nagła, niespodziewana, niezwiązana z urazem śmierć osoby chorej na padaczkę. Zespół ten występuje zwykle u osób w wieku pomiędzy 20. a 45. rokiem życia. Ogólne ryzyko SUDEP u pacjentów z padaczką wynosi 2%, niemniej wzrasta istotnie w przypadku chorych z padaczką lekooporną do nawet 10–17%, będąc główną bezpośrednią przyczyną zgonu w tej grupie chorych.

Źródło: Szczeklik 2021; Beghi 2015; Halczuk 2013; Lhatoo 2005;

Populacja pediatryczna

Ocenia się ogólnie, że padaczka ujawnia się u 16-56% dzieci z drgawkami noworodkowymi w wywiadzie. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia padaczki jest lekooporność DN. Ryzyko rozwoju padaczki u dzieci, u których napady ustąpiły w ciągu 48 godzin i nie wymagały zastosowania więcej niż dwóch leków przeciwpadaczkowych jest w zasadzie populacyjne. Zaburzenia stanu neurologicznego stwierdza się średnio u około połowy dzieci z DN. Ryzyko zgonów oceniane jest na 7% do 30%, w szczególności w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie.

Z kolei w przypadku padaczki u 70% dzieci rokowanie jest dobre, u 25% występują trudności w jej leczeniu, a u 5% padaczka ma charakter lekooporny. Badania dotyczące śmiertelności ostrych napadów objawowych są rzadkie.

¹ AWA Buccolam, nr BIP AOTMiT: 4/2022; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7636-4-2022-zlc> [dostęp: 06.12.2023 r.]

Jeśli po wprowadzeniu leczenia udaje się opanować występowanie napadów padaczkowych, zapis EEG normalizuje się, a dziecko rozwija się dobrze, można po 2–3 latach leczenia zastanowić się nad odstawieniem leków przeciwpadaczkowych. Wiadomo jednak, że u części pacjentów istnieje ryzyko nawrotu napadów. Dlatego decyzję o odstawieniu leków podejmuje się zawsze indywidualnie, nie wcześniej jednak niż po 2–3 letnim okresie wolnym od napadów. Według zaleceń Międzynarodowej Ligi Padaczkowej, o ustąpieniu padaczki mówimy w przypadku osób, u których występował zależny od wieku zespół padaczkowy, a które z upływem lat znalazły się poza grupą wiekową zagrożoną napadami, a także u osób chorych na padaczkę, które przez co najmniej 5 lat nie przyjmowały leków przeciwpadaczkowych i u których przez co najmniej 10 lat nie występowały napady padaczkowe.

Źródło: AWA Buccolam²

Klasyfikacja ICD-10:R52 – Ból niesklasyfikowany gdzie indziej

Ból nowotworowy

Definicja

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z rzeczywistym lub potencjalnie zagrażającym uszkodzeniem tkanek. Ból może powstawać w wyniku podrażnienia receptorów bólowych bądź obniżenia progu ich pobudliwości. Ból pojawić się może także jako konsekwencją uszkodzenia układu nerwowego. Ból u osób chorych na nowotwór obejmuje wszystkie rodzaje bólu, które pojawiają się w przebiegu choroby.

Biorąc pod uwagę miejsce powstania, ból dzielimy na:

- receptorowy (nocyceptywny) – spowodowany podrażnieniem receptorów bólu;
- przewodzeniowy – spowodowany uszkodzeniem nerwów obwodowych, korzeni nerwowych lub dróg wstępujących w rdzeniu kręgowym przewodzących ból;
- ośrodkowy – powstający w ośrodkach mózgu odpowiedzialnych za wrażenie bólu.

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

Ból przewlekły w odróżnieniu od ostrego charakteryzuje się brakiem pobudzenia układu współczulnego i endokrynnego, objawami depresyjnego nastroju, nadmiernej drażliwości i zdenerwowania. Do innych typowych cech bólu przewlekłego zaliczyć można: obniżone libido, zaburzenia snu, ociężałość psychoruchową, obniżony próg bólu, wzrost lub spadek apetytu [Szczeklik 2015].

Epidemiologia

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

Etiologia i patogeneza

Przyczyny bólu u chorego na nowotwór:

- nowotwór naciekający lub uciskający różne struktury albo jego powikłania (np. patologiczne złamanie kręgu wskutek przerzutu nowotworowego);
- wyniszczenie nowotworowe (częsta przyczyna bólu mięśniowo-powięziowego);
- leczenie onkologiczne (np. pleksopatie po radioterapii, zespoły bólowe po mastektomii, neuropatie po chemioterapii);
- choroby współistniejące (np. ból wieńcowy) [Szczeklik 2015].

² AWA Buccolam, nr BIP AOTMiT: 4/2022; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7636-4-2022-zlc> [dostęp: 06.12.2023 r.]

Ból neuropatyczny, w tym ból fantomowy

Definicja

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

Najczęściej występującymi postaciami bólu neuropatycznego są:

- neuropatia cukrzycowa – są to możliwe do potwierdzenia zmiany w obwodowym układzie nerwowym, do których dochodzi w przebiegu cukrzycy, gdy nie występują inne przyczyny uszkodzenia. Objawy występują w obrębie somatycznej lub autonomicznej części obwodowego układu nerwowego;
- neuropatia występująca po półpaścu – neuropatia jest wywołana infekcją i zapaleniem nerwów spowodowane przez wirus ospy wietrznej-półpaśca;
- zespół kanału nadgarstka – ucisk gałązki skórnej nerwu pośrodkowego w kanale nadgarstka, prowadzący do bolesnych parestezji kciuka i palca wskazującego (zaleca się leczenie operacyjne);
- dystrofia odruchowa współczulna – jest to zespół bólowy, który pojawia się po niewielkim urazie, do którego doszło w okolicach dużych stawów kończyn;
- kausalgia – zespół charakteryzujący się piekącym bólem i przeczuliwą najczęściej w obszarze ręki lub stopy, występujących po częściowym uszkodzeniu nerwu);
- ból fantomowy – ból towarzyszący wrażeniu istnienia amputowanej kończyny lub jej części;
- ból ośrodkowy – jest to ból, którego przyczyną jest uszkodzenie lub dysfunkcja OUN. Do bólu ośrodkowego należy również ból występujący w stwardnieniu rozsianym.

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

Epidemiologia

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

Ból w neuropatii cukrzycowej

Neuropatia cukrzycowa według badań przesiewowych, na które powołano się w Stępień 2015, występuje u 23% chorych na cukrzycę typu I i 32% chorych na cukrzycę typu II. Natomiast badania elektrofizyczne wskazują, iż odsetek chorych cierpiących z powodu tego typu neuropatii wynosi 82%. Ból neuropatyczny występuje u 85% chorych z neuropatią.

Ból w neuropatii po przebytych półpaścu

Według oszacowań przeprowadzonych na podstawie populacji województwa świętokrzyskiego w Albrecht 2015 zapadalność na półpaśiec w Polsce może wynosić średnio 338,8/100 000. Jest ona najwyższa w grupie osób > 50 r.ż. i wynosi 614,3/100 000. W tej grupie pacjentów najczęściej dochodzi również do powikłań. Ból dotyczy wszystkich chorych w pierwszym tygodniu choroby, jednak u większości chorych ustępuje. U połowy chorych po 60 r.ż. objawy bólowe trwają ponad 3 miesiące po ustąpieniu zmian skórnych. Ból ten jest bardzo dokuczliwy i może się utrzymywać przez wiele miesięcy lub lat. Według Dobrogowski 2011 neuralgia półpaścowa występuje u 9 – 14% chorych, którzy przebyli zakażenie. Według danych brytyjskich przytoczonych w ww. publikacji u 13,7% pacjentów obserwowano objawy neuralgii półpaścowej po 3 miesiącach.

Ból w odruchowej dystrofii współczulnej

Częstość występowania odruchowej dystrofii współczulnej jest różna. Na zespół ten cierpi około 27% pacjentów po udarze oraz od 28 do 44% pacjentów, u których doszło do złamania dalszego końca kości promieniowej.

Kausalgia

Kausalgia dotyka 1,5 – 13% osób po urazie. Często jest ona efektem postrzałowego uszkodzenia nerwów.

Ból fantomowy

Po amputacji kończyny na ból fantomowy cierpi od 60 do 80% pacjentów. Częściej z powodu bólu fantomowego cierpią dorośli niż dzieci. Z czasem u większości pacjentów objawy ustępują, u niewielkiego odsetka ból jest przewlekły i oporny na leczenie.

Ból neuropatyczny w chorobie nowotworowej

Częstość występowania nowotworowego bólu neuropatycznego jest trudna do oszacowania ze względu na trudności diagnostyczne.

Ból ośrodkowy

Ból ośrodkowy może być wywołany przez uraz, krwotok, niedokrwienie lub stwardnienie rozsiane. Brak jest pełnych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowań na SM w Polsce. Przyjmuje się chorobowość od 45 do 120/100 tys. mieszkańców. Bóle neuropatyczne są częstym objawem w tej grupie chorych. Według szacunków około 2/3 chorych po urazach rdzenia kręgowego cierpi z powodu bólu, natomiast u 1/3 tych chorych ból jest bardzo silny. W innych doniesieniach wskazuje się, iż ból dotyczy 77-86% pacjentów z urazem rdzenia. Natomiast w przypadku uszkodzenia pnia mózgu i wyższych pięter OUN najczęściej wskazuje się, iż ból występuje u 1 - 11% pacjentów. W badaniu dotyczącym pacjentów po udarze mózgu ból w miesiącu po udarze występował u 32% chorych, natomiast po 16 miesiącach u 21%.

Ból neuropatyczny w zakażeniu HIV

Zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie Krajowego Centrum ds. AIDS www.aids.gov.pl w Polsce od 1985 r. do 31 marca 2016 r. liczba osób ogółem zakażonych wirusem HIV wyniosła 20 252, liczba chorych na AIDS wyniosła 3 363 osoby, natomiast 1 355 chorych zmarło. Częstość występowania bólu u chorych zakażonych HIV waha się w różnych badaniach od około 24% do około 93%. Należy zaznaczyć, iż u chorych występuje nie tylko ból neuropatyczny. Doświadczają oni również bólu związanego z samym zakażeniem, bólu związanym z leczeniem oraz występowaniem chorób współistniejących. Częstość występowania bólu neuropatycznego jest wyższa u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby.

Etiologia i patogeneza

W powstaniu bólu bierze udział układ współczulny. Powstanie bólu neuropatycznego wynika z procesów patologicznych pierwszego neuronu czuciowego. Nie każda neuropatia wiąże się jednak z obecnością bólu neuropatycznego. Co więcej ból neuropatyczny w różnych chorobach może powstawać w inny sposób, stąd w różny sposób pacjenci odpowiadają na leczenie.

Ból w neuropatii cukrzycowej

Źródłem bólu w neuropatii cukrzycowej jest uszkodzenie włókien nerwowych, które stanowią pierwszy neuron czuciowy dla bólu. Przyczyną uszkodzeń mogą być zaburzenia gospodarki węglowodanowej lub zmiany w śródbłonku naczyń krwionośnych nerwów. Rozwojowi dolegliwości bólowym mogą sprzyjać wysokie stężenia triglicerydów, mikroalbuminuria czy nefropatia.

Ból w neuropatii po przebytych półpaścu

Neuropatia jest wynikiem infekcji i zapalenia nerwów wywołanych przez wirusy. Ból neuropatyczny pojawiający się w wyniku zakażenia jest objawem uszkodzenia jedynie nerwów czuciowych.

Odruchowa dystrofia współczulna

Patomechanizm dystrofii nie jest poznany.

Kauzalgia

Kauzalgia pojawia się w wyniku urazowego uszkodzenia nerwu, najczęściej łokciowego, pośrodkowego, kulszowego lub promieniowego. Nerwy te biegną z tętnicami otoczonymi włóknami współczulnymi, które prawdopodobnie pełnią rolę w patomechanizmie bólu.

Ból fantomowy

Patomechanizm bólu fantomowego nie jest do końca poznany. Uraz nerwu powoduje morfologiczne, fizjologiczne i chemiczne zmiany w obrębie OUN i obwodowego układu nerwowego, które mogą wpływać na powstanie bólu. Udział w powstawaniu dolegliwości odgrywają również zmiany w rdzeniu kręgowym oraz czynniki nadrdzeniowe. Ten rodzaj bólu występuje częściej u osób w podeszłym wieku i u osób, u których ból występował przed amputacją.

Ból neuropatyczny w chorobie nowotworowej

W przypadku choroby nowotworowej dochodzi do uszkodzenia układu nerwowego poprzez ucisk lub naciekanie przez guz, w przebiegu zespołów paranowotworowych, po leczeniu onkologicznym oraz w przebiegu chorób towarzyszących.

Ból ośrodkowy

Przyczyną bólu ośrodkowego jest pierwotne uszkodzenie lub dysfunkcja OUN i zazwyczaj wiąże się z nieprawidłową wrażliwością na temperaturę i bodźce uszkodzające. Zespół bólowy pochodzących z okolic rdzenia kręgowego jest najczęściej wynikiem urazu. Na wyższych piętrach OUN ból często jest spowodowany krwotokiem lub niedokrwieniem. Ból ośrodkowy jest również wynikiem stwardnienia rozsianego (SM).

Ból neuropatyczny w zakażeniu HIV

Przyczyną bólu neuropatycznego mogą być niedobory immunologiczne, zakażenia oportunistyczne, wtórne nowotwory oraz toksyczność związana z leczeniem. U pacjentów chorych na AIDS często występuje neuropatia półpaścowa. U pacjentów z zaawansowaną postacią choroby ból neuropatyczny najczęściej jest wynikiem radikulopatii w przebiegu kiły, mononeuropatii związane z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna i neuropatie spowodowane leczeniem przeciwgruźliczym i antyretrowirusowym.

Obraz kliniczny

Ból neuropatyczny ma charakter ciągły, z nasilającymi się napadami bardzo silnego przeszywającego bólu. Ból ten chorzy opisują jako rwący, palący, piekący, kłujący i przeszywający. Objawom mogą również towarzyszyć kurcze mięśniowe. W przypadku złej kontroli bólu neuropatycznego u pacjentów mogą występować trudności ze snem, brak energii, senność, trudności z koncentracją, depresja, lęk i osłabiony apetyt.

Ból w neuropatii cukrzycowej

Objawami w neuropatii cukrzycowej są: nieprzyjemne odczuwanie bodźca drażniącego, drętwienie i mrowienie, kłucie i ból. Występuje ponadto pieczenie, allodynia i hiperalgezia. Początkowo objawy dotyczą stóp, a następnie dłoni. Objawy nasilają się w nocy oraz pod wpływem stresu. Objawom towarzyszy również osłabienie siły mięśniowej, osłabienie lub zniesienie uczucia wibracji, dotyku, bólu i temperatury.

Ból w neuropatii występującej po półpaści

Ból w neuropatii występującej po półpaści pojawia się nagle w obszarze ciała, który jest zaopatrywany czuciowo przez konkretny nerw. Może on wyprzedzać pojawienie się zmian skórnych. Ból ten jest ciągły i ulega wzmocnieniu w nocy. Może mu towarzyszyć ubytek czucia i allodynia. Ból ten może trwać do końca życia pacjenta, wpływając na zaburzenia snu, rozwój depresji i obniżenie jakości życia.

Odruchowa dystrofia współczulna

Odruchowa dystrofia współczulna przebiega w trzech fazach: ostrej (pierwsze dni tygodnie), podostrej (po kilku miesiącach) i atroficznej (po wielu miesiącach trwania bólu). W pierwszej fazie ból jest piekący, rwący i ulega nasileniu pod wpływem ruchu, emocji czy bodźców wzrokowych i słuchowych. W ostatniej fazie występują: osłabienie siły mięśniowej i unieruchomienie w stawie. Uszkodzona kończyna sinieje, staje się chłodna, a także dochodzi w niej do rozwoju osteoporozy. Pojawiają się również zaniki tkanki podskórnej i mięśniowej oraz powstają przykurcze. Chorobie towarzyszą zaburzenia emocjonalne i depresja.

Kauzalgia

Ból w kauzalгии może mieć różny stopień nasilenia. Może być on jedynie drażniący, lub tak silny, że uniemożliwia pacjentowi przyjmowanie posiłków i zaburza sen. W efekcie u chorego może dochodzić do zaburzeń psychologiczno-emocjonalnych i motywacyjnych. Choroba może trwać kilka miesięcy, a nawet wiele lat. W kończynie dochodzi do obrzęku, zaczerwienienia lub sinienia, a także nadmiernej potliwości. Skóra staje się cienka, a zmiany obejmują również tkankę kostną i stawy.

Ból fantomowy

Ból fantomowy może mieć różne nasilenie i różny charakter. Może być piekący, palący, strzelający, ściskający, miazdzący. Ból fantomowy może mieć charakter stały, stały z zaostrzeniami lub napadowy. Ból nasila się pod wpływem senności, lęku, zdenerwowania, bodźców termicznych i mechanicznych. Bólowi towarzyszą również objawy psychiczne.

Ból ośrodkowy

Miejsce występowania bólu jest związane z lokalizacją uszkodzenia mózgu lub rdzenia kręgowego. Ból może dotyczyć całej jednej strony ciała lub jej części, lub wszystkich części ciała poniżej pewnego poziomu, obu kończyn lub kończyny po jednej stronie ciała.

W przypadku bólu rdzeniowego ból pojawia się w ciągu pierwszych 6 miesięcy od urazu, a nawet później. Ból zazwyczaj jest palący, parzący, ściskający i kłujący. Towarzyszy mu często allodynia. U chorego mogą pojawiać się również parestezje i dyzestezje.

Ból wzgórzowy natomiast jest strzelający, kłujący i palący. Ból z czasem ulega nasileniu. Trwa on latami i może trwać do końca życia chorego. Bóle mięśniowo-szkieletowe w SM wiążą się najczęściej ze spastycznością, nieprawidłową postawą ciała związaną z niedowładem lub zaburzeniami kostno-stawowymi.

Ból neuropatyczny w zakażeniu HIV

Ból występujący w przebiegu zakażenia wirusem HIV charakteryzuje wielomejskowa lokalizacja. Chorzy mogą odczuwać ból głowy, bóle twarzoczaszki, jamy ustnej i gardła, mięśni stawów, kości, klatki piersiowej czy jamy brzusznej.

Źródło: Raport OT.4311.14.2017

3.2. Liczebność populacji

3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac na raporcie nie otrzymano opinii od ekspertów ankietowanych przez Analityków Agencji.

3.2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Z otrzymanych pismem PLD.45340.2290.2023.AD danych MZ wynika, że w okresie 01.01.2022 – 30.09.2023 łączna liczebność populacji (liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach) wyniosła:

- we wskazaniu padaczka lekooporna – 9 (w tym : 6 dla produktu Bedrolite ,1 dla produktu Bedica oraz 2 dla produktu Bedrocan);
- we wskazaniu przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, bólneuropatyczny, ból fantomowy – 1 (produkt Bedrocan);

4. Interwencja oceniana

Z uwagi na brak rejestracji na terenie Polski, nie ma dostępnych Charakterystyk Produktów Leczniczych Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan.

Produkty Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan (susze z konopi indyjskich) nie posiadają ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w latach 2016-2022 roku produkty te na podstawie uzyskanej zgody były sprowadzane z zagranicy w ramach importu docelowego. Refundacja dotyczyła preparatów wyłącznie we wskazaniu padaczka lekooporna.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac na raportem nie otrzymano opinii od ekspertów ankietowanych przez Analityków Agencji. Wraz z uzupełnieniem zlecenia Analitykom Agencji przekazano opinie pięciu ekspertów klinicznych uzyskane przez Ministerstwo Zdrowia.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *epilepsy, seizure, cannabis* oraz *pain, cannabis*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje
Padaczka lekooporna	
PTN, 2022 (Polskie Towarzystwo Neurologiczne) <i>Polska</i>	<u>Diagnostyka i leczenie padaczki</u> W dokumencie nie odniesiono się do stosowania produktów zawierających kannabinoidy w leczeniu padaczki.
PTE, 2019 (Polskie Towarzystwo Epileptologii) <i>Polska</i>	<u>Leczenie napadów padaczkowych u dorosłych</u> Kannabidiol wskazany jest jako opcja terapeutyczna w terapii dodanej trzeciej linii u chorych z rozpoznaniem zespołem Dravet lub zespołem Lennox-Gastauta)
NICE, 2022 (The National Institute for Health and Care Excellence) <i>Wielka Brytania</i>	<u>Leczenie w zespole Dravet</u> Terapia skojarzona klobazamu z kannabidiolem rekomendowana jest jako opcja w drugiej linii u pacjentów powyżej 2 roku życia, u których terapia skojarzona trzema produktami przeciwpadaczkowymi okazała się nieskuteczna. <u>Leczenie w zespole Lennox-Gastauta</u> Terapia skojarzona klobazamu z kannabidiolem rekomendowana jest jako opcja w trzeciej linii u pacjentów powyżej 2 roku życia, u których terapia skojarzona trzema produktami przeciwpadaczkowymi okazała się nieskuteczna.
AES, 2022 (American Epilepsy Society) <i>Stany Zjednoczone</i>	Stanowisko AES w sprawie marihuany jako leku dla pacjentów z napadami padaczkowymi <i>Chociaż istnieją doniesienia o pozytywnym wpływie konopi indyjskich lub innych pochodnych konopi indyjskich na napady padaczkowe, mogą one być niewiarygodne. Dowody naukowe na stosowanie samej marihuany w leczeniu padaczki są bardzo ograniczone. Brak obecnie danych pozwalających na rekomendację stosowania ww. produktów w leczeniu napadów padaczkowych.</i>
AU DoH 2017 (Australian Department of Health) <i>Australia</i>	Wytyczne dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki Leczenie padaczki za pomocą marihuany leczniczej lub kannabinoidów jest zalecane jedynie jako terapia dodana do innych leków przeciwpadaczkowych u pacjentów poniżej 25 r.ż. z głównym celem zmniejszenia częstotliwości napadów i poprawy ogólnej jakości życia. Nie ma wystarczających dowodów, aby przedstawić zalecenia dla dorosłych w wieku powyżej 25 lat. Ze względu na brak mocnych dowodów dotyczących dawkowania i konkretnych preparatów leczniczych z konopi indyjskich w leczeniu padaczki, zaleca się stosowanie CBD.
Przewlekły ból, ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy	
NICE 2021 (The National Institute for Health and Care Excellence) <i>Wielka Brytania</i>	Wytyczne dotyczące produktów leczniczych na bazie konopi indyjskich <u>Ból przewlekły</u> Nie należy oferować następujących leków w leczeniu przewlekłego bólu u dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> • nabilon • dronabinol • THC (delta-9-tetrahydrokannabinol) • połączenie kannabidiolu (CBD) z THC. Nie należy oferować CBD w leczeniu przewlekłego bólu u dorosłych poza badaniem klinicznym.
TCPS 2022 (The Canadian Pain Society) <i>Kanada</i>	Wytyczne leczenia przewlekłego bólu przez lekarzy rodzinnych <u>Ból w osteoartrozie</u> Rekomendowane jest unikanie terapii w przypadku których szkody przewyższają korzyści tj. kannabinoidy oraz opioidy. <u>Ból w dolnej części pleców</u> Rekomendowane jest unikanie terapii w przypadku których szkody przewyższają korzyści tj. kannabinoidy oraz opioidy. <u>Ból neuropatyczny</u> Ze względu na niejasne korzyści terapeutyczne stosowanie kannabinoidów może zostać przedyskutowane z pacjentem gdy standardowe interwencje nie przynoszą efektów. <i>Jakość dowodów na podstawie których wydano rekomendacje dotyczące stosowania kannabinoidów oceniono jako bardzo niską.</i>

<p>BMJ 2021 <i>Ogólnościowe</i></p>	<p>Medyczne konopie lub kannabinoidy w bólu przewlekłym: wytyczne praktyki klinicznej Panel ekspercki wydał słabą rekomendację aby zaoferować próbne leczenie nie-inhalowanej marihuany medyczną lub kannabinoidami jako terapii do danej do standardowej terapii (jeżeli nie jest wystarczająca) u pacjentów z chronicznym nowotworowym lub nienowotworowym bólem.</p>
<p>EFIC 2018 (European Pain Federation) <i>Europejskie</i></p>	<p>Stanowisko w sprawie właściwego stosowania leków na bazie konopi indyjskich i medycznej marihuany do leczenia bólu przewlekłego <u>Ból nowotworowy</u> Nabiximol oromucosal spray może być rozważany jako terapia dodana w przypadku bólu nowotworowego który nie jest odpowiednio zabezpieczony z wykorzystaniem opioidów lub innych analgetyków. <u>Przewlekły ból neuropatyczny</u> Leki na bazie konopi indyjskich mogą zostać rozważone w terapii trzeciego rzutu w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego. <u>Przewlekły ból inny niż nowotworowy i neuropatyczny</u> Leki na bazie konopi mogą być rozważane jeśli wszystkie standardowe metody leczenia zawiodły. Nie rekomendowane jest wykorzystywanie kwiatu konopi o zawartości THC powyżej 12,5%. Dawka konopi niezależnie od zawartości substancji nie powinna przekraczać jednej inhalacji cztery razy na dobę.</p>
<p>AU DoH 2017 (Australian Department of Health) <i>Australia</i></p>	<p>Wytyczne dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu nie nowotworowego przewlekłego bólu Nie ma wystarczających informacji, aby wydać zalecenie dotyczące roli marihuany leczniczej w leczeniu bólu związanego z zapaleniem stawów i fibromialgią. W oparciu o analizę różnych kannabinoidów, nabiximol może mieć umiarkowane działanie w niektórych stanach objawiających się przewlekłym bólem, przez ograniczony czas. Istnieją obawy dotyczące bezpieczeństwa kannabinoidów palonych lub waporyzowanych. Bezpieczniejsze jest dostarczanie produktów farmaceutycznych, takich jak nabiximol, dronabinol lub ekstrakty THC. Większość dowodów na stosowanie marihuany leczniczej w leczeniu przewlekłego bólu pochodzi z badań, w których kannabinoidy były interwencjami uzupełniającymi. Kannabinoidy nie powinny zastępować obecnie zatwierdzonych leków pierwszego rzutu w leczeniu bólu.</p>

Padaczka lekooporna

Terapia z wykorzystaniem kannabinoidów wymieniana jest jako opcja terapeutyczna u pacjentów w leczeniu zespołów Dravet oraz Lennox-Gastaut (PTE 2019, NICE 2022) lub napadów padaczkowych niezależnie od przyczyny (AU DoH 2017), u których standardowe terapie nie przynoszą efektów. Rekomendowane jest stosowanie kannabinoidów w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Wytyczne NICE wskazują na możliwość stosowania kannabinoidów w populacji pacjentów powyżej 2 roku życia. Zgodnie z wytycznymi AU DoH brak jest wystarczających dowodów aby zarekomendować stosowanie kannabinoidów w populacji powyżej 25 roku życia, jednakże wytyczne PTE rekomendują je w populacji dorosłych pacjentów.

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

Zgodnie z wytycznymi NICE w leczeniu przewlekłego bólu nie należy stosować produktów zawierających THC w leczeniu przewlekłego bólu, a stosowanie CBD zalecane jest wyłącznie w ramach badania klinicznego. Wytyczne Canadian Pain Society wskazują, że w leczeniu bólu w osteoartrozie oraz bólu pleców potencjalne szkody wynikające ze stosowania kannabinoidów przewyższają potencjalne korzyści, jednakże warto rozważyć ich stosowanie w bólu neuropatycznym jeżeli standardowe terapie nie przynoszą korzyści.

Stosowanie kannabinoidów rekomendowane w leczeniu bólu nowotworowego (EFIC 2018, BMJ 2021) oraz nienowotworowego bólu przewlekłego (EFIC 2018, BMJ 2021, Au DoH 2017).

Zgodnie z wytycznymi EFIC 2018 nie rekomendowane jest wykorzystywanie kwiatu konopi o zawartości THC powyżej 12,5%.

7. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Listą Surowców Farmaceutycznych (<https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/registry/lsf>) na dzień 29.10.2023 dopuszczone do obrotu są 22 produkty zawierające ekstrakty konopi.

Zgodnie z opiniami części ekspertów, ankietowanych przez Ministerstwo Zdrowia (dr hab. n. med. Krystyny Szymańska oraz dr. hab. n. med. Ewy Emich-Widera), dostępne w obrocie na terytorium preparaty można uznać za technologie alternatywne dla produktów firmy Bedrocan, jednakże nie powinno się zmieniać preparatu który jest skuteczny u danego pacjenta. Inni eksperci (dr n. farm. Bożena Grimling, dr hab. n. med. Justyna Paprocka) wskazali że preparatów konopi nie można porównywać wyłącznie na podstawie stężenia THC/CBD (oraz ich stosunku). Ekspertki wskazały, że skuteczność ww. preparatów jest uzależniona również od zawartości pozostałych kannabinoidów oraz innych składników, tj. polifenole, flawonoidy, alkaloidy czy terpeny.

Tabela 2. Surowce farmaceutyczne zawierające CBD i/albo THC dopuszczone do obrotu w RP. Stan na dzień 29.10.2023.

Nazwa	Nazwa powszechnie stosowana	Moc	Nr pozwolenia	Ważność pozwolenia	Opakowania
Cannabis extractum normatum, THC 2%, CBD ≤1% CANPOLAND	<i>Cannabis extractum normatum</i>	-	30074	2027-08-01	10 ml, 05909991487171;30 ml, 05909991487164;
Cannabis extractum normatum THC 10 %, CBD<1%	<i>Cannabis extractum normatum</i>	-	30067	2026-11-25	1 butelka 5 g, 5906485674857;
Cannabis floris extractum normatum THC 10% CBD<1% PharmaCann	<i>Cannabis extractum normatum</i>	-	30070	2027-04-11	1 butelka 10 g, 05909991477400;
Cannabis floris extractum normatum THC 5%, CBD <1% PharmaCann	<i>Cannabis extractum normatum</i>	-	30071	2027-04-11	1 butelka 10 g, 05909991477394;
Cannabis flos Aurora THC 20%, CBD < 1%	<i>Cannabis sativa flos</i>	-	30086	2028-03-29	1 op. 10 g, 5909991510022;
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 1%, CBD 12%	<i>Cannabis sativa flos</i>	zawartość delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC): nie więcej niż 1% oraz kannabidiolu (CBD): 12% (nie mniej niż 10,8% i nie więcej niż 13,2%)	30044	2024-08-13	1 słoik 10 g, 5909991411893;
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 20%, CBD 1%	<i>Cannabis sativa flos</i>	zawartość delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC): 20% (nie mniej niż 18% i nie więcej niż 22%) oraz kannabidiolu (CBD): nie więcej niż 1%	30042	2024-08-13	1 słoik 10 g, 5909991411916;
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 22%, CBD 1%	<i>Cannabis sativa flos</i>	zawartość delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC): 22% (nie mniej niż 19,8% i nie więcej niż 24,2%) oraz kannabidiolu (CBD): nie więcej niż 1%	30043	2024-08-13	1 słoik 10 g, 5909991411909;
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 8%, CBD 8%	<i>Cannabis sativa flos</i>	zawartość delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC): 8% (nie mniej niż 7,2% i nie więcej niż 8,8%) oraz kannabidiolu (CBD): 8% (nie mniej niż 7,2% i nie więcej niż 8,8%)	30045	2024-08-13	1 słoik 10 g, 5909991411923;

Cannabis flos Aurora THC 22%, CBD <1%	<i>Cannabis sativa flos</i>	-	30087	2028-03- 29	1 op. 10 g, 5909991510039;
Cannabis flos, Canopy Growth THC 10%, CBD 7%	<i>Cannabis sativa</i>	o zawartości delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC): 10 % (nie mniej niż 9 % i nie więcej niż 11 %) oraz kannabidiolu (CBD): 7 % (nie mniej niż 6,3 % i nie więcej niż 7,7 %)	30052	2025-01- 13	1 poj. 10 g, 5909991421397; 1 poj. 5 g, 5909991421403;
Cannabis flos, Canopy Growth THC 20 %, CBD ≤ 0,5 %	<i>Cannabis sativa flos</i>		30068	2027-03- 11	1 pojemnik 5 g, 05909991474898; 1 pojemn k 15 g, 0590999147490;
Cannabis flos, Canopy Growth THC 8%, CBD 7%	<i>Cannabis sativa flos</i>	-	30069	2027-03- 11	1 pojemnik 5 g, 05909991474928; 1 pojemn k 15 g, 0590999147491;
Cannabis flos MEDEZIN 20% THC < 1% CBD	<i>Cannabis sativa flos</i>	-	30091	2028-07- 27	15 g, 5909991518325;
Cannabis flos ODI Pharma THC 20 %, CBD<1%	<i>Cannabis sativa flos</i>	-	30081	2028-01- 23	1 op. 10 g, 5909991505998;
Cannabis flos, Polfarmex S.A., THC 18 %, CBD ≤1 %	<i>Cannabis sativa flos</i>	-	30075	2027-09- 07	15 g, 5909991494414;
Cannabis flos S-LAB THC 18%, CBD ≤ 1%	<i>Cannabis sativa flos</i>	-	30072	2027-07- 01	15 g, 05909991487102;
Cannabis flos, S-LAB, THC 22%, CBD <1%	<i>Cannabis sativa flos</i>	-	30089	2028-06- 07	1 op. 15 g, 5909991515249;
Cannabis Flos, THC 17%, CBD< 1 % CANPOLAND	<i>Cannabis sativa flos</i>	-	30080	2028-01- 23	1 op. 5 g, 5909991506872; 1 op. 10 g, 5909991506865;
Cannabis flos THC 20%, CBD <1%	<i>Cannabis sativa flos</i>	-	30082	2028-03- 07	1 op. 5 g, 5909991502256; 1 op. 15 g, 5909991502270; 1 op. 100 g, 5909991502287; 1 op. 400 g, 5909991502263;
Cannabis Flos, THC 22%, CBD < 1%, CANPOLAND	<i>Cannabis sativa flos</i>	-	30079	2028-01- 23	1 op. 5 g, 5909991506889; 1 op. 10 g, 5909991506896;

Cannabis flos THC 22%, CBD <1%	<i>Cannabis sativa flos</i>	100g/100g	30083	2028-03-07	1 op. 5 g, 5909991502300; 1 op. 15 g, 5909991502317; 1 op. 100 g, 5909991502331; 1 op. 400 g, 5909991502324;
Cannabis flos, Tilray, THC 18 %, CBD 1%	<i>Cannabis sativa flos</i>	-	30073	2027-07-28	15 g, 05909991487157;
Cannabis sativa L., Red No 2	<i>Cannabis sativa flos</i>	zawartość delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC): 19% (nie mniej niż 17,1% i nie więcej niż 20,9%) oraz kannabidiolu (CBD): nie więcej niż 1%	30036	2023-10-23	1 op. 5 g, 5909991385965; 1 op. 10 g, 5909991385972;

Tabela 3. Zestawienie danych dotyczących refundacji w imporcie docelowym innych produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych w ramach importu docelowego (innych niż preparaty firmy Bedrocan) w analizowanych wskazaniach w okresie 01.01.2022 – 30.09.2023

Nazwa produktu leczniczego	Nazwa substancji czynnej	Postać, dawka	Cena za opakowanie jednostkowe w zł netto
Padaczka lekooporna			
Fycopma	<i>perampanelum</i>	tabletki á 2 mg	465,76 zł/ 28 tabletek
Fycopma	<i>perampanelum</i>	tabletki á 4 mg	493,71 zł/ 28 tabletek
Fycopma	<i>perampanelum</i>	tabletki á 6 mg	528,34 zł / 28 tabletek
Fycopma	<i>perampanelum</i>	tabletki á 8 mg	493,53 zł/ 28 tabletek
Fycopma	<i>perampanelum</i>	tabletki á 10 mg	493,71 zł / 28 tabletek
Fycopma	<i>perampanelum</i>	tabletki á 12 mg	493,71 zł / 28 tabletek
Fycopma	<i>perampanelum</i>	Syrop á 0,5 mg/ml	387,10 zł
Ospolot	<i>sultiamum</i>	tabletki á 50 mg	344,81 zł / 200 tabletek
Ospolot	<i>sultiamum</i>	tabletki á 200 mg	1 164,66 zł / 200 tabletek
PetnidanSaft	<i>ethosuximidum</i>	syrop á 50 mg/ml	158,31 zł / 250 ml
Taloxa	<i>felbamatum</i>	tabletki á 600 mg	2 241,64 zł / 100 tabletek
Taloxa	<i>felbamatum</i>	syrop á 230 ml	964,26 zł / 230 ml
Inovelon	<i>rufinamidum</i>	tabletki á 100 mg	42,60 zł / 10 tabletek
Inovelon	<i>rufinamidum</i>	tabletki á 200 mg	446,56 zł / 60 tabletek
Inovelon	<i>rufinamidum</i>	tabletki á 400 mg	886,15 zł / 60 tabletek
Inovelon	<i>rufinamidum</i>	zawiesina doustna á 40 mg/ml	822,84 zł / 1 butelka

Petinimid	<i>ethosuximidum</i>	syrop á 250mg/5 ml	77,29 zł /250 ml
Synacthen	<i>tetracosactidum</i>	ampułki á 0,25 mg/ml	77,34 zł /1 ampulka
Synacthen Depot	<i>tetracosactidum</i>	roztwór doiniekcji á 1 mg/ml	406,34 zł / 10 ampulek
Apydan	<i>oxcarbazepinum</i>	tabletki á 600 mg	526,45 zł /100 tabletek
Depamide	<i>valpromidum</i>	tabletki á 300 mg	23,53 zł /30 tabletek
Zarontin	<i>ethosuximidum</i>	syrop á 250 mg/5 ml	31,46 zł / 200 ml
Przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy			
-	-	-	-

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w latach 2021 – 2023 we wskazaniu padaczka lekooporna sprowadzane były także następujące produkty lecznicze i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: *Fycompa*, *Ospolot*, *PetnidanSoft*, *Taloxa*, *Inovelon*, *Peinimid*, *Synacthen*, *Synacthen Depot*, *Apydan*, *Depamide* oraz *Zarontin*. We wskazaniu przewlekły ból nie sprowadzono innych niż Bedrocan produktów.

Według odnalezionych wytycznych, leczenie przeciwpadaczkowe powinno być zindywidualizowane. Podstawą wyboru LPP powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Do najczęściej wymienianych leków w odnalezionych rekomendacjach w terapii skojarzonej leczenia padaczki w populacji dorosłych i dzieci należą: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, perampanel, lakozamid, walproniany, zonisamid i topiramát. Kannabinoidy umiejscawiane są dopiero po niepowodzeniu standardowych terapii w schematach dwu- lub trójlekowych. Jednakże zgodnie z opinią ekspercką prof. Barbary Błaszczuk uzyskaną w pracach nad raportem dot. *Fycompa* w leczeniu padaczki lekoopornej, kannabinoidy oraz dietę ketogenna stosuje się jako terapię wspomagającą i nie stanowią technologii alternatywnej dla perampanelu. Według otrzymanej opinii eksperckiej, do aktualnie stosowanych w tej populacji technologii medycznych (obok perampanelu) należą: lewetyracetam, brywaracetam, lakozamid, eslikarbazepina i topiramát.

Analitycy nie dysponowali opiniami ekspertów dotyczącymi stosowania kannabinoidów w leczeniu przewlekłego bólu. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi kannabinoidy stosowane powinny być u pacjentów dopiero po niepowodzeniu standardowo wykorzystywanych terapii przeciwbólowych.

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kannabinoidów we wskazaniu: padaczka lekooporna; przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy, w dniu 23.10.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline, Embase i Cochrane Library.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 13.1. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Z uwagi na aktualność dowodów, wyszukiwanie zawężono do artykułów opublikowanych po 2017 r. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

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

Tabela 4. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

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

8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego do raportu włączono badanie z najwyższego poziomu wiarygodności – przegląd parasolowy (kompilacja wyników wielu przeglądów systematycznych i metaanaliz):

- **Solmi 2023** – *umbrella review* dotyczący oceny powiązania między konopiami indyjskimi, kannabinoidami, lekami na bazie konopi indyjskich a zdrowiem człowieka w populacji zdrowej (w tym kierowców i ciężarnych kobiet) oraz w populacjach z przewlekłym bólem, stwardnieniem rozsianym, nieswoistym zapaleniem jelit, padaczką, zaburzeniami zdrowia psychicznego, demencją, chorobą Alzheimera i Parkinsona, psychozą oraz z nowotworami.

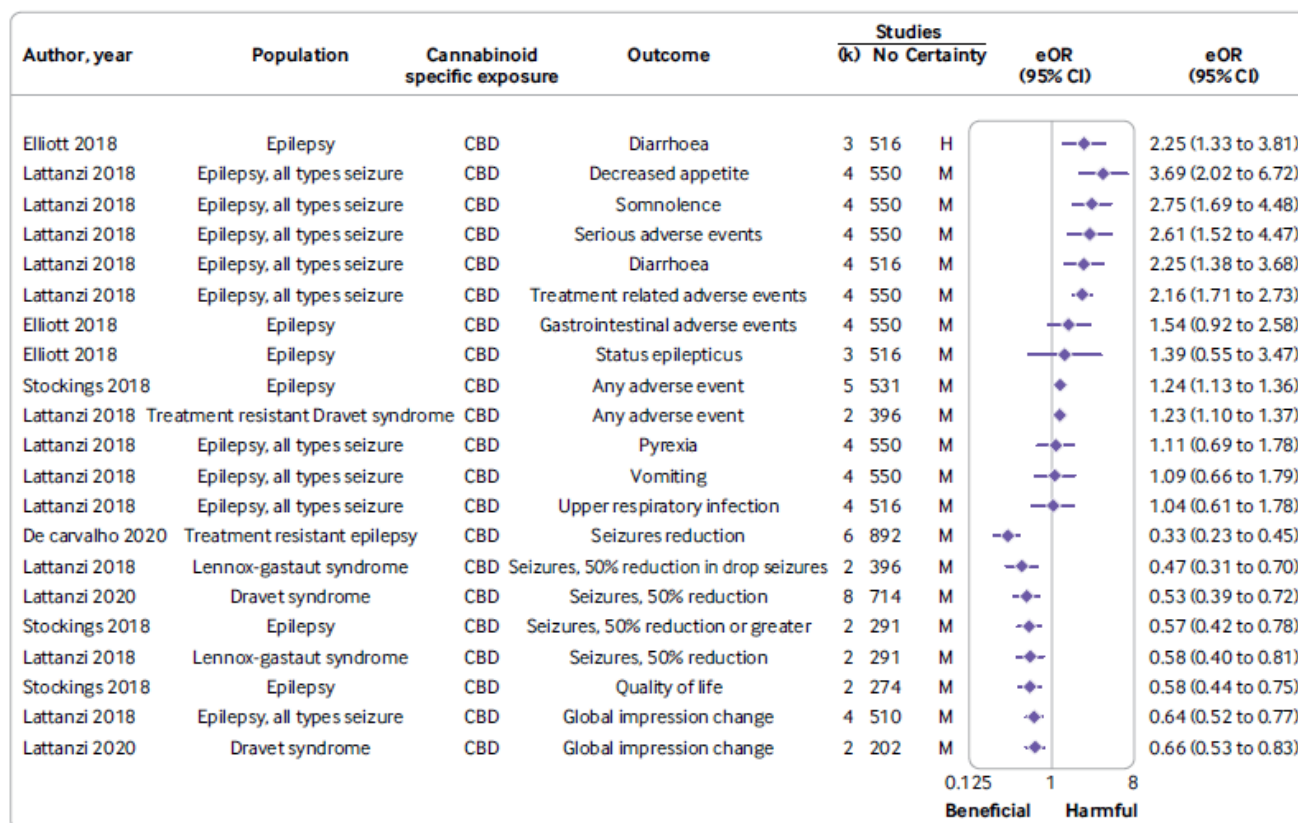
Z powyższego opracowania wtórnego w ramach niniejszego raportu opisano wyniki dla populacji w największym stopniu odpowiadającej przedmiotowej populacji, tj. z mieszanym przewlekłym bólem oraz dla populacji

z padaczką. Odstąpiono od prezentowania wyników dla pozostałych populacji. W przypadku uwzględnionych w ramach *umbrella review* badań dotyczących terapii kannabinoidami w populacji z przewlekłym bólem, włączone badania dotyczyły wyłącznie populacji dorosłych. W odniesieniu do analizowanych w ramach przeglądu parasolowego badań w populacji z padaczką, włączone dowody dotyczyły zarówno populacji dzieci, młodzieży lub dorosłych.

Tabela 5. Charakterystyka badania Solmi 2023 (umbrella review)

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski autorów
<p>Solmi 2023 <i>Konflikt interesów: wszyscy autorzy wypełnili deklarację konfliktów, wykazano konflikt</i></p>	<p>Przegląd metaanaliz badań obserwacyjnych (tj. badań kliniczno-kontrolnych i badań kohortowych) oraz randomizowanych badań, w których opisano wszelkie wyniki związane ze stosowaniem marihuany medycznej i kannabinoidów. W pracy autorzy kierowali się wytycznymi PRIOR i PRISMA 2020 (dostosowując PRISMA do specyfiki <i>umbrella review</i>). Przeszukano bazy PubMed, Embase i PsycINFO oraz Cochrane z datą odcięcia 9 lutego 2022. Wykluczano przeglądy systematyczne bez metaanalizy, metaanalizy czynników ryzyka stosowania kannabinoidów, metaanalizy wyłącznie badań przekrojowych, zbiorcze analizy badań zidentyfikowanych bez systematycznych poszukiwań oraz badania indywidualne.</p> <p>Do artykułu włączono 101 metaanaliz (dotyczących badań obserwacyjnych = 50, dot. badań RCT = 51), z oceną w skali AMSTAR 2: wysoka jakość – 33, umiarkowana – 31, niska – 32 lub krytycznie niska – 5).</p> <p>Najczęstszą terapią ocenianą we włączonych metaanalizach był kannabidiol (n=7), podczas gdy w pozostałych rozważano różne kombinacje konopi indyjskich, kannabinoidów, tetrahydrokannabinolu i leków na bazie konopi indyjskich, w tym nabiximoli, dronabinolu, nabilonu, lewonantradolu i CT3. Ogółem zidentyfikowano 364 unikalne „związki” metaanalityczne dotyczące akceptowalności lub tolerancji zdarzeń niepożądanych (n=213), wyników psychiatrycznych lub psychologicznych (n=54), wyników związanych z bólem (n=39), wyników dotyczących funkcji poznawczych (n=20), euforii (n=5), jakości życia (n=5) i innych (n=28).</p> <ul style="list-style-type: none"> Populacja z mieszanymi przewlekłymi stanami bólowymi: W ramach oceny mieszanych przewlekłych stanów bólowych (ang. mixed chronic pain conditions) włączono łącznie 9 metaanaliz (Stockings, 2018; Wang, 2021; Wong, 2020; Mucke, 2018; Andreae, 2015; Spanagel, 2021; Sainsbury, 2021; Allende-Salazar, 2017; Gazendam, 2020), w których oceniano łącznie 34 „związków” (ang. „associations”). Populacja z padaczką: W ramach oceny padaczki włączono 4 metaanalizy (Elliott 2018, Stockings 2018, Lattanzi, 2018, De Carvalho 	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki w populacji z mieszanymi przewlekłymi stanami bólowymi (dorośli): Wśród 34 „związków” w tejże populacji terapia na bazie marihuany medycznej lub kannabinoidów powodowała <u>zmniejszenie bólu o 30%</u> (eOR = 0,59 (95% CI: 0,37-0,93 – metaanaliza Stockings 2018), ale w przypadku <u>łagodzenia bólu</u> nie zaobserwowano żadnego efektu (nie udało się obliczyć eOR), średnia różnica -0,09 (95% CI: -0,30-0,10 – metaanaliza Wang 2021). Dodatkowo siedem korzystnych efektów zostało zaobserwowanych, w tym <u>skuteczność przeciwbólowa</u> (n=5, metaanaliza Wong 2020), <u>redukcja bólu</u> (n=1, metaanaliza Andreae 2015) i <u>zmiana w punktacji bólu</u> (n=1, metaanaliza Stockings 2018). Nie można było potwierdzić korzystnego wpływu na ogólne <u>wrażenie pacjenta znacznie lub bardzo znacznie poprawione</u> (n=1, metaanaliza Mucke 2018) i <u>50% redukcję bólu</u> (n=1, metaanaliza Mucke 2018). Obserwowano dwa inne „związki” związane ze działaniami niepożądanymi, obejmujące niepokój psychiczny (n=1, metaanaliza Mucke 2018) i odstawienie leku z powodu zdarzeń niepożądanych (n=1, metaanaliza Mucke 2018). W przypadku pozostałych „związków” stwierdzono niski (n=17) lub bardzo niski (n=3) poziom jakości dowodów. Szczegóły znajdują się na rysunku 6 oraz w tabeli 7, gdzie pogrubionym kolorem zaznaczono badania, które wspomniano w tekście. Wyniki w populacji z padaczką (dorośli i dzieci): Spośród 46 „związków” w tej populacji, w jednym badaniu wykazano, iż terapia kannabidiolem istotnie częściej powodowała <u>biegunke</u> (eOR = 2,25 (95% CI: 1,33-3,81), badanie Elliott 2018), ale nie miała wpływu na <u>zaburzenia snu</u> (ES = -0,29 (95% CI: -0,88-0,30), badanie Elliott 2018). Dowody o umiarkowanej pewności wskazują na siedem szkodliwych skutków stosowania kannabinoidów, a mianowicie <u>pojawienia się dowolnego zdarzenia niepożądanego</u> (n=2, badanie Stockings 2018 i Lattanzi 2018), <u>zmniejszenia apetytu</u> (n=1, badanie Lattanzi 2018), <u>biegunki</u> (n=1, badanie Lattanzi 2018), <u>poważnych zdarzeń niepożądanych</u> (n=1, badanie Lattanzi 2018), <u>senności</u> (n=1, badanie Lattanzi 2018), <u>zdarzenia</u> 	<p>W przypadku potencjału terapii na bazie konopi indyjskich, czy kannabidiolu, leki te były skuteczne w zmniejszaniu napadów w niektórych postaciach padaczki u dzieci i dorosłych, w tym w zespole Lennox-Gastaut, zespole Draveta lub innych rodzajach padaczki. Leki na bazie konopi indyjskich okazały się być skuteczne w leczeniu bólu i spastyczności w stwardnieniu rozsianym, a także w leczeniu bólu przewlekłego w różnych schorzeniach oraz w opiece paliatywnej, choć nie były pozbawione działań niepożądanych.</p> <p>Co ważne, u pacjentów z przewlekłym bólem, skutki długotrwałego stosowania kannabinoidów nadal wymagają dalszych badań, ponieważ obecne wyniki pochodzą jedynie z krótkoterminowych randomizowanych badań kontrolowanych.</p> <p>Podsumowując, dostępne dowody potwierdzają, że stosowanie konopi indyjskich wiąże się z pogorszeniem zdrowia psychicznego i funkcji poznawczych, zwiększa ryzyko wypadków samochodowych i może mieć szkodliwy wpływ na potomstwo, jeśli są stosowane w czasie ciąży. Należy unikać stosowania konopi indyjskich u młodzieży i młodych dorosłych (w okresie, w którym nadal następuje rozwój układu nerwowego), a także u kobiet w ciąży i kierowców.</p> <p>Z drugiej strony kannabidiol można uznać za potencjalną korzystną opcję leczenia padaczki w różnych grupach wiekowych w celu zmniejszenia liczby napadów. Można również rozważyć leki na bazie konopi indyjskich w leczeniu przewlekłego bólu w różnych stanach, takich jak stwardnienie rozsiane, spastyczność w stwardnieniu rozsianym, nudności i wymioty u osób z mieszanymi schorzeniami oraz poprawy jakości snu w przypadku raka.</p> <p>Pozostałe powiązania między konopiami indyjskimi a wynikami zdrowotnymi nie są poparte zbieżnymi lub przekonującymi dowodami.</p> <p>Przed ewentualnym włączeniem omawianej terapii do wytycznych klinicznych należy wziąć pod uwagę odpowiednią dawkę w celu uzyskania korzyści, stosunek ryzyka do korzyści, porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z istniejącymi opcjami leczenia oraz opracowanie informacji</p>

	<p>2020), w których oceniano łącznie 34 „związki” (ang. „associations”).</p> <p>„Związki” definiowano jako powiązanie pomiędzy terapią czy to z użyciem kannabinoidów czy marihuany medycznej, a wynikami dla konkretnego punktu końcowego. Analizę wykonano w następujący sposób. Wyodrębniono wielkości efektów poszczególnych badań uwzględnionych w każdej metaanalizie, obliczając łączne wielkości efektów (ES, ang. effect size) i 95% przedziały ufności, przy użyciu modeli efektów losowych. Następnie zmodyfikowano poszczególne początkowe wielkości efektów przedstawione w oryginalnych pracach, aby przedstawić porównywalne szacunki (tj. równoważny iloraz szans, ang. equivalent odds ratio, eOR).</p>	<p><u>niepożądanego</u> <u>związanego</u> <u>z</u> <u>leczeniem</u> (n=1, badanie Lattanzi 2018).</p> <p>Dowody o umiarkowanej pewności wskazują 10 korzystnych efektów stosowania kannabinoidów: <u>redukcja napadów</u> (n=7, badania Lattanzi 2020, Stockings 2018, Elliott 2018, De Carvalho 2020), <u>poprawa w skali ogólnego wrażenia w ocenie pacjenta</u> (n=2, badanie Lattanzi 2018) i <u>jakość życia</u> (n=1, Stockings 2018).</p> <p>Dowody o umiarkowanej pewności nie pozwoliły na stwierdzenie, że terapia kannabinoidami powoduje działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (n=1), wpływa na jakość życia dzieci (n=1), stan padaczkowy (n=1), infekcję górnych dróg oddechowych (n=1), wymioty (n=1), czy gorączkę (n=1).</p> <p>Dla pozostałych „związków” przedstawiono dowody o niskiej pewności (n=16) lub bardzo niskiej (n=3).</p> <p>Szczegóły znajdują się na rysunku 5 oraz w tabeli 6, gdzie pogrubionym kolorem zaznaczono badania, które wspomniano w tekście.</p>	<p>dla pacjenta na temat potencjalnych zdarzeń niepożądanych.</p>
--	--	---	---



Rysunek 5. Dane naukowe o umiarkowanej i wysokiej pewności zgodnie z Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) dotyczące stosowania leków na bazie konopi indyjskich u osób chorych na padaczkę. Wyniki są podane w kolejności malejącej według poziomu dowodów i wielkości efektu; podane są tylko „związki”, dla których dostępny był eOR. eOR – równoważny iloraz szans; H – wysoki; M – umiarkowany [Solmi 2023]

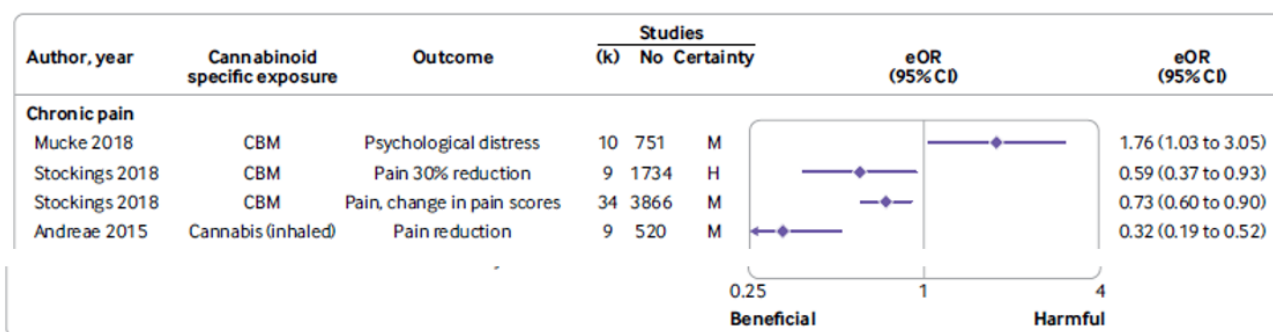
Tabela 6. Tabela 7. Wyniki metaanaliz dotyczących stosowania marihuany medycznej i kannabinoidów w populacji z padaczką [Solmi 2023]

Autor, rok	Populacja	Terapia	Punkt końcowy/Wynik	B	N	ES (95% CI)	p	Q	eOR (95% CI)
Elliott, 2018	Padaczka (C)	CBD	Biegunka	3	516	2.25 (1.33, 3.81)	<0.005	M	2.25 (1.33, 3.81)
Elliott, 2018	Padaczka (C)	CBD	Zakłócenia snu	3	516	-0.29 (-0.88, 0.30)	>0.05	M	NA
Elliott, 2018	Padaczka (C)	CBD	Napady padaczkowe, zmniejszenie częstotliwość	3	516	-20.18 (-27.40, -12.96)	<0.005	M	NA, korzyść
Elliott, 2018	Padaczka (C)	CBD	Redukcja napadów toniczno-klonicznych	3	321	-26.67 (-39.04, -14.30)	<0.005	M	NA, korzyść
Stockings, 2018	Padaczka (C/A)	CBD	Dowolne zdarzenie niepożądane	5	531	1.24 (1.13, 1.36)	0.01<p<0.05	H	1.24 (1.13, 1.36)
Lattanzi, 2018	Oporny na leczenie zespół Draveta, Lennox-Gastaut (C)	CBD	Dowolne zdarzenie niepożądane	2	396	1.23 (1.10, 1.37)	0.005	H	1.23 (1.10, 1.37)
Lattanzi, 2018	Padaczka oporna na leczenie (Ado, A)	CBD	Dowolna częstotliwość napadów	3	516	19.94 (11.79, 28.08)	<0.005	H	NA, korzyść
Lattanzi, 2018	Padaczka oporna na leczenie (Ado, A)	CBD	Częstość napadów drgawkowych	3	16	20.54 (12.56, 28.52)	<0.005	H	NA, korzyść
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Zmniejszony apetyt	4	550	3.69 (2.02, 6.72)	<0.005	H	3.69 (2.02, 6.72)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Biegunka	4	516	2.25 (1.38, 3.68)	<0.005	H	2.25 (1.38, 3.68)
Elliott, 2018	Padaczka (C)	CBD	Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	4	550	1.54 (0.92, 2.58)	>0.05	H	1.54 (0.92, 2.58)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Zmiana w skali ogólnego wrażenia w ocenie pacjenta	4	510	1.57 (1.30, 1.91)	<0.005	H	0.64 (0.52, 0.77)
Lattanzi, 2020	Zespół Draveta (C)	CBD	Zmiana w skali ogólnego wrażenia w ocenie pacjenta	2	202	1.51 (1.21, 1.89)	<0.005	CL	0.66 (0.53, 0.83)
Stockings, 2018	Padaczka (C/A)	CBD	Jakość życia	2	274	1.73 (1.33, 2.26)	0.01<p<0.05	M	0.58 (0.44, 0.75)
Elliott, 2018	Padaczka (C)	CBD	Jakość życia	3	516	0.60 (-2.60, 3.90)	>0.05	H	NA
De Carvalho, 2020	Padaczka oporna na leczenie (C, A)	CBD	Redukcja napadów	6	892	3.08 (2.22, 4.27)	<0.005	H	0.33 (0.23, 0.45)
Stockings, 2018	Padaczka (C/A)	CBD	Napad, zmniejszenie o 50% lub więcej	2	291	1.74 (1.24, 2.30)	0.01<p<0.05	H	0.57 (0.42, 0.78)
Lattanzi, 2020	Zespół Draveta, Lennox-Gastaut (C)	CBD	Napad, redukcja o 50%.	8	714	1.87 (1.39, 2.52)	<0.005	M	0.53 (0.39, 0.72)
Lattanzi, 2018	Zespół Draveta, Lennox-Gastaut (C)	CBD	Napad, redukcja o 50%.	2	291	1.75 (1.23, 2.48)	<0.005	CL	0.58 (0.40, 0.81)

Lattanzi, 2018	Zespół Lennox-Gastaut (C)	CBD	Napady padaczkowe, zmniejszenie o 50% napadów padaczkowych	2	396	2.13 (1.44, 3.17)	<0.005	H	0.47 (0.31, 0.70)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Poważne zdarzenia niepożądane	4	550	2.61 (1.52, 4.47)	<0.005	H	2.61 (1.52, 4.47)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Senność	4	550	2.75 (1.69, 4.48)	<0.005	H	2.75 (1.69, 4.48)
Elliott, 2018	Padaczka (C)	CBD	Stan padaczkowy	3	516	1.39 (0.55, 3.47)	>0.05	H	1.39 (0.55, 3.47)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	4	550	2.16 (1.71, 2.73)	<0.005	H	2.16 (1.71, 2.73)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Zakażenie górnych dróg oddechowych	4	516	0.96 (0.56, 1.64)	>0.05	H	1.04 (0.61, 1.78)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Wymioty	4	550	0.92 (0.56, 1.51)	>0.05	H	1.09 (0.66, 1.79)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Gorączka	4	550	1.11 (0.69, 1.78)	>0.05	H	1.11 (0.69, 1.78)
Lattanzi, 2018	Zespół Lennox-Gastaut (C)	CBD	Akceptowalność przez pacjenta	2	396	5.42 (1.10, 26.76)	0.01<p<0.05	M	5.42 (1.10, 26.76)
Lattanzi, 2018	Oporny na leczenie zespół Draveta Lennox-Gastaut (C)	CBD	Napady padaczkowe, zmiana wyjściowej częstotliwości napadów	3	516	17.41 (0.95, 33.88)	0.01<p<0.05	H	NA, korzyść
Lattanzi, 2018	Zespół Lennox-Gastaut (C)	CBD	Tolerancja	2	396	6.60 (1.38, 31.42)	0.01<p<0.05	M	6.60 (1.38, 31.42)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Zmęczenie	3	325	1.45 (0.20, 10.57)	>0.05	H	1.45 (0.20, 10.57)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Zwiększona aktywność aminotransferaz	4	550	11.88 (3.77, 37.44)	<0.005	M	11.88 (3.77, 37.44)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Sedacja	4	205	4.88 (0.92, 25.93)	>0.05	H	4.88 (0.92, 25.93)
Stockings, 2018	Padaczka (w każdym wieku)	CBD	Napad, całkowite uwolnienie	3	306	6.17 (1.50, 25.32)	0.01<p<0.05	H	0.16 (0.04, 0.67)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	4	550	6.93 (1.92, 24.92)	<0.005	M	6.93 (1.92, 24.92)
Lattanzi, 2018	Zespół Lennox-Gastaut (C)	CBD	Zmniejszony apetyt	2	396	3.21 (1.56, 6.60)	<0.005	M	3.21 (1.56, 6.60)
Lattanzi, 2018	Oporny na leczenie zespół Draveta, Lennox-Gastaut (C)	CBD	Biegunka	2	396	1.93 (1.05, 3.52)	0.01<p<0.05	M	1.93 (1.05, 3.52)
Lattanzi, 2018	Zespół Lennox-Gastaut (C)	CBD	Gorączka	2	396	0.93 (0.54, 1.61)	>0.05	M	0.93 (0.54, 1.61)
Lattanzi, 2018	Zespół Lennox-Gastaut (C)	CBD	Senność	2	396	2.56 (1.35, 4.83)	<0.005	M	2.56 (1.35, 4.83)
Lattanzi, 2018	Zespół Lennox-Gastaut (C)	CBD	Infekcje górnych dróg oddechowych	2	396	0.86 (0.46, 1.59)	>0.05	M	0.86 (0.46, 1.59)

Lattanzi, 2018	Zespół Lennox-Gastaut (C)	CBD	Wymioty	2	396	0.71 (0.41, 1.24)	>0.05	M	0.71 (0.41, 1.24)
Elliott, 2018	Padaczka (C)	CBD	Wymioty	4	550	1.00 (0.92, 1.96)	>0.05	H	1.00 (0.92, 1.96)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Wycofanie się z dowolnego powodu	4	NA	3.54 (1.55, 8.12)	<0.005	M	3.54 (1.55, 8.12)
Lattanzi, 2018	Zespół Lennox-Gastaut (C)	CBD	Napady padaczkowe, zmniejszenie liczby napadów o 50%	1	171	1.76 (1.0, 2.88)	0.01<p<0.05	H	0.57 (0.35, 0.93)
Lattanzi, 2018	Zespół Lennox-Gastaut (C)	CBD	Napady, 50% zmniejszenie liczby napadów nieatonicznych	1	156	1.62 (1.09, 2.43)	0.01<p<0.05	H	0.62 (0.41, 0.92)
Lattanzi, 2018	Padaczka, napady wszelkiego rodzaju	CBD	Wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych	4	NR	5.59 (1.67, 16.73)	<0.005	M	5.59 (1.67, 16.73)

B – liczba włączonych badań do danej metaanalizy; N – liczba przypadków uwzględniona w danej metaanalizy; ES – wielkość efektu (ang. effect size); p – prawdopodobieństwo; Q -jakość badania (ang. quality); M – średnia jakość (ang. medium); H – wysoka jakość (ang. high); L – niska jakość (ang. low); eOR – równoważny iloraz szans, ang. equivalent odds ratio); MD – średnia różnica (ang. mean difference); CMG – leki na bazie konopi (ang. cannabis based medications); CBD – kannabidiol; THC – tetrahydrokannabinol; C- populacja pediatryczna (ang. children); Ado – populacja młodzieży (ang. adolescents); A – populacja dorosłych (ang. adults);



Rysunek 6. Dane naukowe o umiarkowanej i wysokiej pewności zgodnie z Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) dotyczące stosowania leków na bazie konopi indyjskich w populacji z przewlekłym bólem. Wyniki są podane w kolejności malejącej według poziomu dowodów i wielkości efektu; podane są tylko „związki”, dla których dostępny był eOR. eOR – równoważny iloraz szans; H – wysoki; M – umiarkowany [Solmi 2023]

Tabela 7. Wyniki metaanaliz dotyczących stosowania marihuany medycznej i kannabinoidów w populacji z mieszanymi przewlekłymi stanami bólowymi [Solmi 2023]

Autor, rok	Populacja	Terapia	Punkt końcowy/ Wynik	B	N	ES (95% CI)	p	Q	eOR (95% CI)
Stockings, 2018	Mieszany ból (przewlekły, nienowotworowy)	CBM	Redukcja bólu o 30%	9	1734	1.70 (1.08, 2.68)	0.01<p<0.05	M	0.59 (0.37, 0.93)
Wang, 2021	Mieszany ból (przewlekły)	CBM / kannabinoidy	Ułga w bólu	4	1359	-0.09 (-0.30, 0.10)	>0.05	H	NA
Wong, 2020	Mieszany ból (przewlekły, nienowotworowy)	Kannabinoidy (na błonę śluzową)	Skuteczność analgetyczna	14	1767	-0.44 (-0.67, -0.21)	<0.005	L	NA, korzyść
Wong, 2020	Ból mieszany neuropatyczny w stwardnieniu rozsianym)	Kannabinoidy	Skuteczność analgetyczna	11	1258	-0.67 (-0.97, -0.37)	<0.005	L	NA, korzyść
Wong, 2020	Mieszany ból (przewlekły, nienowotworowy)	Kannabinoidy	Skuteczność analgetyczna	38	3382	-0.63 (-0.82, -0.44)	<0.005	L	NA, korzyść

Wong, 2020	Mieszany ból (przewlekły, nienowotworowy)	Kannabinoidy (doustnie)	Skuteczność analgetyczna	11	735	-0.75 (-1.14, -0.35)	<0.005	L	NA, korzyść
Wong, 2020	Mieszany ból (przewlekły, nienowotworowy, nieneuropatyczny)	Kannabinoidy	Skuteczność analgetyczna	8	729	-0.61 (-1.01, -0.22)	<0.005	L	NA, korzyść
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły neuropatyczny)	CBM	Redukcja bólu o 50%	9	1001	0.06 (-0.01, 0.12)	>0.05	H	NA
Andreae, 2015	Ból (przewlekły neuropatyczny)	Konopie medyczne (wziewnie)	Redukcja bólu	9	520	3.14 (1.90, 5.18)	<0.005	L	0.32 (0.19, 0.52)
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	CBM	Zmniejszenie bólu o 30%, odpowiedź	11	1586	0.09 (0.03, 0.15)	0.005<p<0.01	H	NA, korzyść
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły neuropatyczny)	CBM	Ogólne wrażenia pacjenta – znaczna/ bardzo znaczna poprawa	6	1090	0.10 (-0.00, 0.19)	>0.05	H	NA
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły neuropatyczny)	CBM	Niepokój psychiczny	10	751	-0.31 (-0.61, -0.01)	0.01<p<0.05	H	1.76 (1.03, 3.05)
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły neuropatyczny)	CBM	Wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych	16	1778	0.04 (0.02, 0.07)	<0.005	H	NA, szkodliwy
Stockings, 2018	Mieszany ból (przewlekły, nienowotworowy)	CBM	Ból, zmiana w ocenie bólu	34	3866	-0.17 (-0.28, -0.05)	<0.005	H	0.73 (0.60, 0.90)
Wong, 2020	Mieszany ból (ból przewlekły, nienowotworowy)	Kannabinoidy (wziewnie)	Skuteczność analgetyczna	8	468	-1.06 (-1.56, -0.55)	<0.005	L	NA, korzyść
Wong, 2020	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	Kannabinoidy	Skuteczność analgetyczna	25	2060	-0.74 (-0.94, -0.54)	<0.005	L	NA, korzyść
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	CBM	Każde zdarzenie niepożądane	7	1356	0.20 (0.10, 0.30)	<0.005	H	NA, szkodliwy
Spanagel, 2021	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	CBM, THC/CBD	Zmniejszony apetyt	9	948	0.70 (0.42, 1.17)	>0.05	H	0.70 (0.42, 1.17)
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	CBM	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia	9	1284	0.02 (-0.10, 0.30)	>0.05	H	0.96 (0.67, 1.39)
Sainsbury, 2021	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	THC/CBD	Intensywność bólu, zmniejszenie o 30% w stosunku do wartości wyjściowej	2	371	1.75 (1.16, 2.65)	<0.005	L	0.57 (0.38, 0.86)
Sainsbury, 2021	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	THC	Intensywność bólu, zmniejszenie o 30% w stosunku do wartości wyjściowej	6	213	1.98 (1.48, 2.62)	<0.005	L	0.51 (0.38, 0.67)
Sainsbury, 2021	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	CBM, THC/CBD	Intensywność bólu, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	6	196	-8.67 (-11.50, -5.84)	<0.005	L	NA, korzyść I
Wang, 2021	Ból mieszany (przewlekły ból)	CBM	Ulgą w bólu	27	3939	-0.98 (-1.47, -0.49)	<0.005	H	NA, korzyść I

Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	CBM	Ból, średnia intensywność	17	1837	-0.35 (-0.60, -0.09)	0.005<p<0.01	H	0.53 (0.33, 0.84)
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny nowotworowy)	CBM	Poważne zdarzenia niepożądane	11	968	0.06 (0.01, 0.10)	0.01<p<0.05	H	NA, szkodliwy
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	CBM	Poważne zdarzenia niepożądane	13	1876	0.01 (-0.01, 0.03)	>0.05	H	NA
Spanagel, 2021	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	THC	Zaburzenia snu	13	1100	1.12 (0.79, 1.57)	>0.05	H	1.12 (0.79, 1.57)
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	CBM	Specyficzne skutki uboczne	11	1305	0.38 (0.17, 0.58)	<0.005	H	NA, szkodliwy
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	CBM	Szczególne działania niepożądane zaburzenia psychiczne	11	1314	0.10 (0.06, 0.16)	<0.005	H	NA, szkodliwy
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	CBM	Wycofanie się z powodu braku skuteczności	9	1576	0.00 (-0.02, 0.01)	>0.05	H	NA
Allende-Salazar, 2017	Ból mieszany (przewlekły ból nowotworowy)	CBM	Zmniejszenie bólu o 30%, odpowiedź	15	1788	1.27 (1.12, 1.44)	0.01<p<0.05	L	0.79 (0.6, 0.89)
Gazendam, 2020	Ból operacyjny	CBM	Wynik w skali bólu	6	678	-0.90 (-1.69, -0.10)	0.01<p<0.05	L	NA, korzyść
Sainsbury, 2021	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	CBM, THC/CBD	Ból, różnica po leczeniu	2	77	1.00 (-19.14, 21.15)	>0.05	L	NA
Mucke, 2018	Ból mieszany (przewlekły ból neuropatyczny)	CBM	Problemy ze snem	1	1386	-0.44 (-0.83, -0.05)	0.01<p<0.05	H	2.22 (1.09, 4.49)

B – liczba włączonych badań do danej metaanalizy; N – liczba przypadków uzględniona w danje metaanalizie; ES – wielkość efektu (ang. effect size); p – prawdopodobieństwo; Q -jakość badania (ang. quality); M – średnia jakość (ang. medium); H – wysoka jakość (ang. high); L – niska jakość (ang. low); eOR – równoważny iloraz szans, ang. equivalent odds ratio); CMG – leki na bazie konopi (ang. cannabis based medications); CBD – kannabidiol; THC – tetrahydrokannabinol; NA – niedostępny/nie dotyczy (ang. not available/not applicable);

8.3. Ograniczenia badań i analizy

Ograniczenie jakości badania:

- Włączone metaanalizy do przeglądu parasolowego dotyczyły stosowania kannabidiolu oraz różnych kombinacji konopi indyjskich, kannabinoidów, tetrahydrokannabinolu i leków na bazie konopi indyjskich, w tym nabiximoli, dronabinolu, nabilonu, lewonantradolu i CT3. Zatem postacie terapeutyczne uwzględnione w badaniach nie odpowiadają w 100% prezentacjom leku będącymi przedmiotami niniejszego raportu;
- Włączone do przeglądu badania dotyczące chorych z padaczką dotyczyły populacji dzieci, młodzieży i dorosłych, podczas gdy badania w populacji z przewlekłym bólem dotyczyły wyłącznie dorosłych, a więc mogą nie odpowiadać w 100% wnioskowanej populacji;
- W przeglądzie uwzględniono systematyczne opracowania wtórne o zróżnicowanej jakości w ocenie AMSTAR2 – od wysokiej (33 publikacje), przez umiarkowaną (31 badań), do niskiej (32 publikacje) i krytycznie niskiej (5 publikacji). Należy pamiętać, że narzędzie do krytycznej oceny przeglądów systematycznych AMSTAR2 pozwala na wyselekcjonowanie publikacji o najwyższej jakości – uchybienie w domenie krytycznej skutkuje obniżeniem oceny przeglądu systematycznego do jakości „niskiej”;

Ograniczenie jakości analizy:

- Ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów została wykonana w oparciu o dowód wtórny, co stanowi pewne ograniczenie ze względu na możliwość pominięcia dowodów naukowych, które zostały pominięte lub opublikowane po dacie wykonania przeglądu systematycznego we włączonych opracowaniach wtórnych. Niemniej jednak ocenę przeprowadzono w oparciu o dowód naukowy z najwyższego poziomu wiarygodności dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa, tj. przegląd parasolowy;
- Ponadto interpretując wyniki przeglądów należy zwrócić uwagę na niejednorodność włączonych badań co powoduje trudności przy ich porównywaniu. W przypadku metaanalizy również na ograniczenia związane z modelowaniem (m.in. różne definicje dla punktów końcowych czy niewielka liczebność uwzględnionych pacjentów);
- Niemniej jednak należy mieć na uwadze, iż metodyka przeglądu polegała na wyodrębnieniu wielkość efektu z poszczególnych badań wykazanych w każdej metaanalizie, następnie ponownie obliczając zbiorczą wielkość efektu i 95% przedziały ufności, korzystając z modeli efektów losowych. Przekształcono pierwotne wielkości efektu lub zmodyfikowano kierunek powiązań przedstawionych w pracach źródłowych, aby przedstawić porównywalne szacunki (tj. równoważny iloraz szans, eOR). Heterogeniczność sprawdzono za pomocą statystyk I² i Tau. Obliczono 95% przedziały ufności. Sprawdzono również błąd efektu małego badania (tj. czy mniejsze badania wygenerowały większy efekt w porównaniu z większymi badaniami). Oszacowano także poziom istotności. Autorzy zaznaczyli, iż przeprowadzono analizę wrażliwości. Ponadto uwzględniona w badaniach populacja była szeroka, a więc liczba przypadków w całej populacji włączonych badań może nie odzwierciedlać rzeczywistej częstości występowania danych przypadków. Podsumowując, należy z ostrożnością podejść do prezentowanych wyników;

8.4. Podsumowanie

W ramach przeglądu systematycznego do raportu włączono badanie z najwyższego poziomu wiarygodności – przegląd parasolowy Solmi 2023. Wyniki przeglądu wskazują, iż leki na bazie konopi indyjskich, czy kannabidiolu, były skuteczne w zmniejszaniu napadów w niektórych postaciach padaczki u dzieci i dorosłych, w tym w zespole Lennox-Gastauta czy zespole Draveta. Leki na bazie konopi indyjskich okazały się być skuteczne w leczeniu bólu przewlekłego w różnych schorzeniach oraz w opiece paliatywnej, choć nie były pozbawione działań niepożądanych. Wykazano, iż w populacji z przewlekłym bólem terapia na bazie marihuany medycznej lub kannabinoidów powodowała zmniejszenie bólu o 30% (eOR = 0,59; 95% CI: 0,37 do 0,93). Obserwowano również skuteczność przeciwbólową, ogólną redukcję bólu i zmiany w punktacji bólu. Niemniej jednak dane o umiarkowanej pewności wskazywały na działania niepożądane, obejmujące niepokój czy odstawienie leku z powodu zdarzeń niepożądanych. W odniesieniu do populacji z padaczką, dowody o umiarkowanej pewności wskazywały na skuteczność stosowania kannabinoidów polegającą na redukcji napadów, poprawę w skali ogólnego wrażenia w ocenie pacjenta i jakości życia. Niemniej, terapia kannabidiolem istotnie częściej powodowała biegunkę (eOR = 2,25; 95% CI: 1,33 do 3,81). Ponadto obserwowano pojawienie się dowolnego zdarzenia niepożądanego, zmniejszenie apetytu, pojawienie się poważnego zdarzenia niepożądanego, senność i pojawienie się zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest oparcie oceny analizowanych produktów o dowód wtórny, co do którego zachodzi możliwość, iż nie zawiera wszystkich dostępnych dowodów naukowych, które nie zostały włączone lub zostały opublikowane po dacie wykonania przeglądu systematycznego w opracowaniach wtórnych. Niemniej jednak ocenę przeprowadzono w oparciu o dowód naukowy z najwyższego poziomu wiarygodności dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa, tj. przegląd parasolowy. Do innych ograniczeń można zaliczyć fakt, iż analizowana populacja we włączonym badaniu może nie odpowiadać w 100% wnioskowanej populacji. Ponadto włączone metaanalizy do przeglądu parasolowego dotyczyły stosowania kannabidiolu oraz różnych kombinacji konopi indyjskich, kannabinoidów, tetrahydrokanabinolu i leków na bazie konopi indyjskich, w tym nabiximoli, dronabinolu, nabilonu, lewonantradolu i CT3, więc postaci terapeutyczne uwzględnione w badaniach nie odpowiadają w 100% prezentacjom leku będącymi przedmiotami niniejszego raportu.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia produkty firmy Bedrocan sprowadzany jest z zagranicy na zasadzie importu docelowego. Zgodnie z pismem MZ PLD.45340.2290.2023.AD z dnia 11 października 2023, w latach 2022-2023 sprowadzono łącznie 528 opakowań produktów we wskazaniu padaczka lekooporna za łączną kwotę 321 193,71 zł. We wskazaniu przewlekły ból sprowadzono 102 opakowania za łączną kwotę 167 003,58 zł.

Poniższa tabela przedstawia dane wskazane przez MZ.

Tabela 8. Zestawienie – import docelowy środków spożywczych we wskazaniach: padaczka lekooporna oraz Przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy (w okresie 01.01.2022-30.09.2023)

Produkt	Liczba wniosków (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESEL	Liczba sprowadzonych opakowań	Cena za opakowanie	Łączna kwota zgód na refundację (zł netto)
Padaczka lekooporna					
Bedrolite	13	6	411	464,82 zł / 5 g	191 041,02
Bedica	2	1	48	357,91 zł / 5 g	17 179,68
Bedrocan	6	2	69	1 637,29 zł / 5 g	112 973,01
Bediol	Brak	Brak	Brak	Brak	brak
Przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy					
Bedrocan	3	1	102	1 637,29 zł / 5 g	167 003,58

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 11.10.2023 r., znak PLD.45340.2290.2023.AD (data wpłynięcia do AOTMiT: 11.10.2023 r.), 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. 2022 poz. 463 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych:

- Bedica, cannabis flos Bedica, susz, 14% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g;
- Bediol, cannabis flos Bediol, susz, 6,3% THC, 8% CBD, opakowanie à 5g;
- Bedrolite, cannabis flos Bedrolite, susz, 1%>THC, 9% CBD, opakowanie à 5g;
- Bedrocan, cannabis flos Bedrocan, susz, 22% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g;

srowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, z późn. Zm.).

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna

Padaczka jest przewlekłym zaburzeniem charakteryzującym się różnego typu nawracającymi napadami padaczkowymi. Drgawki mogą być spowodowane nagłym, zwykle krótkotrwałym, nadmiernym pobudzeniem neuronów.

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

Ból nowotworowy

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z rzeczywistym lub potencjalnie zagrażającym uszkodzeniem tkanek. Ból może powstawać w wyniku podrażnienia receptorów bólowych bądź obniżenia progu ich pobudliwości. Ból pojawić się może także jako konsekwencja uszkodzenia układu nerwowego. Ból u osób chorych na nowotwór obejmuje wszystkie rodzaje bólu, które pojawiają się w przebiegu choroby.

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

Ból neuropatyczny, w tym ból fantomowy

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

Najczęściej występującymi postaciami bólu neuropatycznego są:

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

- kaulalgia – zespół charakteryzujący się piekącym bólem i przeczulicą najczęściej w obszarze ręki lub stopy, występujących po częściowym uszkodzeniu nerwu);
- ból fantomowy – ból towarzyszący wrażeniu istnienia amputowanej kończyny lub jej części;
- ból ośrodkowy – jest to ból, którego przyczyną jest uszkodzenie lub dysfunkcja OUN. Do bólu ośrodkowego należy również ból występujący w stwardnieniu rozsianym.

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

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

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Padaczka lekooporna

Terapia z wykorzystaniem kannabinoidów wymieniana jest jako opcja terapeutyczna u pacjentów w leczeniu zespołów Dravet oraz Lennox-Gastauta (PTE 2019, NICE 2022) lub napadów padaczkowych niezależnie od przyczyny (AU DoH 2017), u których standardowe terapie nie przynoszą efektów. Rekomendowane jest stosowanie kannabinoidów w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Wytyczne NICE wskazują na możliwość stosowania kannabinoidów w populacji pacjentów powyżej 2 roku życia. Zgodnie z wytycznymi AU DoH brak jest wystarczających dowodów aby zarekomendować stosowanie kannabinoidów w populacji powyżej 25 roku życia, jednakże wytyczne PTE rekomendują je w populacji dorosłych pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi kannabinoidy stosowane są po niepowodzeniu standardowych terapii w schematach dwu- lub trójlekowych.

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

Zgodnie z wytycznymi NICE w leczeniu przewlekłego bólu nie należy stosować produktów zawierających THC w leczeniu przewlekłego bólu, a stosowanie CBD zalecane jest wyłącznie w ramach badania klinicznego. Wytyczne Canadian Pain Society wskazują, że w leczeniu bólu w osteoartrozie oraz bólu pleców potencjalne szkody wynikające ze stosowania kannabinoidów przewyższają potencjalne korzyści, jednakże warto rozważyć ich stosowanie w bólu neuropatycznym jeżeli standardowe terapie nie przynoszą korzyści.

Stosowanie kannabinoidów rekomendowane w leczeniu bólu nowotworowego (EFIC 2018, BMJ 2021) oraz nienowotworowego bólu przewlekłego (EFIC 2018, BMJ 2021, Au DoH 2017).

Zgodnie z wytycznymi EFIC 2018 nie rekomendowane jest wykorzystywanie kwiatu konopi o zawartości THC powyżej 12,5%.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi kannabinoidy stosowane powinny być u pacjentów dopiero po niepowodzeniu standardowo wykorzystywanych terapii przeciwbólowych.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego do raportu włączono badanie z najwyższego poziomu wiarygodności – przegląd parasolowy (kompilacja wyników wielu przeglądów systematycznych i metaanaliz): Solmi 2023 – *umbrella review* dotyczący oceny powiązania między konopiami indyjskimi, kannabinoidami, lekami na bazie konopi indyjskich a zdrowiem człowieka w populacji zdrowej (w tym kierowców i ciężarnych kobiet) oraz w populacjach z przewlekłym bólem, stwardnieniem rozsianym, nieswoistym zapaleniem jelit, padaczką, zaburzeniami zdrowia psychicznego, demencją, chorobą Alzheimera i Parkinsona, psychozą oraz z nowotworami. Z powyższego opracowania wtórnego w ramach niniejszego raportu opisano wyniki dla populacji w największym stopniu odpowiadającej przedmiotowej populacji, tj. z mieszanym przewlekłym bólem oraz dla populacji z padaczką. Odstąpiono od prezentowania wyników dla pozostałych populacji. W przypadku uwzględnionych w ramach *umbrella review* badań dotyczących terapii kannabinoidami w populacji z przewlekłym bólem, włączone badania dotyczyły wyłącznie populacji dorosłych. W odniesieniu do analizowanych w ramach przeglądu parasolowego badań w populacji z padaczką, włączone dowody dotyczyły zarówno populacji dzieci, młodzieży lub dorosłych. Wyniki przeglądu wskazują, iż leki na bazie konopi indyjskich, czy kannabidiolu, były skuteczne w zmniejszaniu napadów w niektórych postaciach padaczki u dzieci i dorosłych, w tym w zespole Lennox-Gastauta czy zespole Draveta. Leki na bazie konopi indyjskich okazały się być skuteczne w leczeniu bólu przewlekłego w różnych schorzeniach oraz w opiece paliatywnej, choć nie były pozbawione działań niepożądanych. Wykazano, iż w populacji z przewlekłym bólem terapia na bazie marihuany medycznej lub kannabinoidów powodowała zmniejszenie bólu o 30% (eOR = 0,59; 95% CI: 0,37-0,93). Obserwowano również skuteczność przeciwbólową, ogólną redukcję bólu i zmiany w punktacji bólu. Niemniej jednak dane o umiarkowanej pewności wskazywały na działania niepożądane, obejmujące niepokój czy odstawienie leku

z powodu zdarzeń niepożądanych. W odniesieniu do populacji z padaczką, dowody o umiarkowanej pewności wskazywały na skuteczność stosowania kannabinoidów polegającą na redukcji napadów, poprawę w skali ogólnego wrażenia w ocenie pacjenta i jakości życia. Niemniej, terapia kannabidiolem istotnie częściej powodowała biegunkę (eOR = 2,25; 95% CI: 1,33-3,81). Ponadto obserwowano pojawienie się dowolnego zdarzenia niepożądanego, zmniejszenie apetytu, pojawienie się poważnego zdarzenia niepożądanego, senność i pojawienie się zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest oparcie oceny analizowanych produktów o dowód wtórny, co do którego zachodzi możliwość, iż nie zawiera wszystkich dostępnych dowodów naukowych, które nie zostały włączone lub zostały opublikowane po dacie wykonania przeglądu systematycznego w opracowaniach wtórnych. Niemniej jednak ocenę przeprowadzono w oparciu o dowód naukowy z najwyższego poziomu wiarygodności dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa, tj. przegląd parasolowy. Do innych ograniczeń można zaliczyć fakt, iż analizowana populacja we włączonym badaniu może nie odpowiadać w 100% wnioskowanej populacji. Ponadto włączone metaanalizy do przeglądu parasolowego dotyczyły stosowania kannabidiolu oraz różnych kombinacji konopi indyjskich, kannabinoidów, tetrahydrokannabinolu i leków na bazie konopi indyjskich, w tym nabiximoli, dronabinolu, nabilonu, lewonantradolu i CT3, więc postaci terapeutyczne uwzględnione w badaniach nie odpowiadają w 100% prezentacjom leku będącymi przedmiotami niniejszego raportu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z otrzymanych pismem PLD.45340.2290.2023.AD danych MZ wynika, że w okresie 01.01.2022 – 30.09.2023 łączna liczebność populacji (liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach) wyniosła:

- we wskazaniu padaczka lekooporna – 9 (w tym : 6 dla produktu Bedrolite ,1 dla produktu Bedica oraz 2 dla produktu Bedrocan);
- we wskazaniu przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy – 1 (produkt Bedrocan);

Zgodnie z pismem MZ PLD.45340.2290.2023.AD z dnia 11 października 2023, w latach 2022-2023 sprowadzono łącznie 528 opakowań produktów we wskazaniu padaczka lekooporna za łączną kwotą 321 193,71 zł. We wskazaniu przewlekły ból sprowadzono 102 opakowania za łączną kwotą 167 003,58 zł.

Opinie ekspertów

Analitycy Agencji zwrócili się do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano opinii żadnego z ekspertów.

Wraz z uzupełnieniem zlecenia Analitykom Agencji przekazano opinie 5 ekspertów klinicznych uzyskane przez Ministerstwo Zdrowia.

Zgodnie z opiniami dr. hab. n. med. Ewy Emich-Widery oraz dr. hab. med. Sławomir Krocza stosowanie kannabinoidów w zespołach tj. Dravet, Dosego, Lennox-Gastaut czy w przebiegu encefalopatii mitochondrialnej może być zasadne.

Zgodnie z opiniami części ekspertów (dr. hab. n. med. Krystyny Szymańska oraz dr. hab. n. med. Ewy Emich-Widera) dostępne w obrocie na terytorium preparaty można uznać za technologie alternatywne dla produktów firmy Bedrocan, jednakże nie powinno się zmieniać preparatu który jest skuteczny u danego pacjenta. Inne ekspertki (dr. n. farm. Bożena Grimling, dr. hab. n. med. Justyna Paprocka) wskazali że preparatów konopi nie można porównywać wyłącznie na podstawie stężenia THC/CBD (oraz ich stosunku). Ekspertki wskazały, że skuteczność ww. preparatów jest uzależniona również od zawartości pozostałych kannabinoidów oraz innych składników, tj. polifenole, flawonoidy, alkaloidy czy terpeny.

12. Źródła

Problem zdrowotny	
Beghi 2015	Beghi E, Giussani G, Sander JW. (2015) The natural history and prognosis of epilepsy. <i>Epileptic Disorders</i> 17(3):243–253.
eZDROWIE 2022	Zdrowe dane. Świadczenia z rozpoznaniem padaczki, Warszawa. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/swiadczenia-z-rozpoznaniem-padaczki [dostęp: 14.06.2022].
Fiest 2017	Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. (2017) Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. <i>Neurology</i> 88(3):296–303.
Fisher 2014	Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, i in. (2014) ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. <i>Epilepsia</i> 55(4):475–482.
Halczuk 2013	Halczuk I., komentarz do artykułu "Nagły niespodziewany zgon w padaczce: mechanizmy, częstość występowania oraz zapobieganie". <i>Neurologia Praktyczna</i> 2013; 1(70): 33-36.
ILAE 2017	Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y, i in. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. <i>Epilepsia</i> 58(4):512–521.
Lhato 2005	Lhato SD, Sander JWAS. (2005) Cause-Specific Mortality in Epilepsy. <i>Epilepsia</i> 46(s11):36–39.
NFZ 2020	NFZ o zdrowiu Padaczka. Warszawa https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka?modSingleId=37688 [dostęp: 13.06.2022]
Sánchez 2016	Sánchez, S.; Rincon, F. Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. <i>J. Clin. Med.</i> 2016, 5, 71.
Szczeklik 2021	Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2021.
Rekomendacje kliniczne	
AES, 2022	AES Position Statement on Cannabis as a Treatment for Patients with Epileptic Seizures. https://aesnet.org/about/about-aes/position-statements/aes-position-statement-on-cannabis-as-a-treatment-for-patients-with-epileptic-seizures . [dostęp: 06.12.2023]
AU DoH 2017	Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of chronic non-cancer pain in Australia. Australian Government, Department of Health and Aged Care, Therapeutic Goods Administration. [dostęp: 06.12.2023]
AU DoH 2017	Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of epilepsy in paediatric and young adult patients in Australia. Australian Government, Department of Health and Aged Care, Therapeutic Goods Administration. [dostęp: 06.12.2023]
BMJ 2021	Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. <i>BMJ</i> 2021;374:n2040. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.n2040
EFIC 2018	Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krceviski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, Perrot S, Schäfer M, Wells C, Brill S. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. <i>Eur J Pain.</i> 2018 Oct;22(9):1547-1564. doi: 10.1002/ejp.1297. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30074291.
NICE 2022	Epilepsies in children, young people and adults. Guidance NG217. National Institute for Health and Care Excellence 2022. http://www.nice.org.uk/guidance/ng217 [dostęp: 06.12.2023]
NICE, 2021	Cannabis-based medicinal products. Guidance NG144. National Institute for Health and Care Excellence 2021. http://www.nice.org.uk/guidance/ng144 [dostęp: 06.12.2023]
PTE, 2019	Jędrzejczak, Joanna et al., 2019. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. <i>J. Epileptol.</i> (wyd. kraj.). 2019. Vol. 27, p. 5–12.
PTN, 2022	Diagnostyka i leczenie padaczki — wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Rejda K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M. et al. <i>Pol. Przegl. Neurol</i> 2020;16(3):129-144. DOI: 10.5603/PPN.2020.0022
TCPS 2022	Korownyk CS, Montgomery L, Young J, Moore S, Singer AG, MacDougall P, Darling S, Ellis K, Myers J, Rochford C, Taillefer MC, Allan GM, Perry D, Moe SS, Ton J, Kolber MR, Kirkwood J, Thomas B, Garrison S, McCormack JP, Falk J, Dugré N, Sept L, Turgeon RD, Paige A, Potter J, Nickonchuk T, Train AD, Weresch J, Chan K, Lindblad AJ. PEER simplified chronic pain guideline: Management of chronic low back, osteoarthritic, and neuropathic pain in primary care. <i>Can Fam Physician.</i> 2022 Mar;68(3):179-190. doi: 10.46747/cfp.6803179. PMID: 35292455; PMCID: PMC9833192.

Badania wtórne	
Allende-Salazar 2017	Allende-Salazar RF, Rada G. Are cannabinoids an effective treatment for chronic non-cancer pain? <i>Medwave</i> 2017;17(Suppl2):e6972. doi:10.5867/medwave.2017.6972
Andreae 2015	Andreae MH, Carter GM, Shaparin N, et al. Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. <i>J Pain</i> 2015;16:1221-32. doi:10.1016/j.jpain.2015.07.009
de Carvalho Reis 2020	de Carvalho Reis R, Almeida KJ, da Silva Lopes L, de Melo Mendes CM, Bor-Seng-Shu E. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsy Behav</i> 2020;102:106635. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106635
Elliott 2018	Elliott J, DeJean D, Clifford T, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. <i>Epilepsia</i> 2019;60:6-19. Doi: 10.1111/epi.14608
Gazendam 2020	Gazendam A, Nucci N, Gouveia K, Abdel Khalik H, Rubinger L, Johal H. Cannabinoids in the Management of Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Cannabis Cannabinoid Res</i> 2020;5:290-7. doi:10.1089/can.2019.0079
Lattanzi 2018	Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Trinka E, Silvestrini M. Efficacy and safety of adjunctive cannabidiol in patients with Lennox–Gastaut syndrome: a systematic review and meta-analysis. <i>CNS Drugs</i> 2018;32:905-16. Doi: 10.1007/s40263-018-0558-9
Mucke 2018	Mücke M, Weier M, Carter C, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. <i>J Cachexia Sarcopenia Muscle</i> 2018;9:220-34. doi:10.1002/jcsm.12273
Sainsbury 2021	Sainsbury B, Bloxham J, Pour MH, Padilla M, Enciso R. Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis. <i>J Dent Anesth Pain Med</i> 2021;21:479-506. doi:10.17245/jdapm.2021.21.6.479
Solmi 2023	Solmi, M., De Toffol, M., Kim, J. Y., Choi, M. J., Stubbs, B., Thompson, T., Firth, J., Miola, A., Croatto, G., Baggio, F., Michelon, S., Ballan, L., Gerdle, B., Monaco, F., Simonato, P., Scocco, P., Ricca, V., Castellini, G., Fornaro, M., Murru, A., ... Dragioti, E. (2023). Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. <i>BMJ (Clinical research ed.)</i> , 382, e072348. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072348
Spanagel 2021	Spanagel R, Bilbao A. Approved cannabinoids for medical purposes - Comparative systematic review and meta-analysis for sleep and appetite. <i>Neuropharmacology</i> 2021;196:108680. doi:10.1016/j.neuropharm.2021.108680
Stockings 2018	Stockings E, Campbell G, Hall WD, et al. 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;159:1932-54. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000001293
Wang 2021	Wang L, Hong PJ, May C, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. <i>BMJ</i> 2021;374:n1034. doi:10.1136/bmj.n1034
Wong 2021	Wong SSC, Chan WS, Cheung CW. Analgesic effects of cannabinoids for chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. <i>J Neuroimmune Pharmacol</i> 2020;15:801-29. doi:10.1007/s11481-020-09905-y

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

13.1.1. Padaczka lekooporna

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data wyszukiwania: 23.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(systematic review or meta-analysis).pt.	0
2	meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/	638387
3	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf.	406963
4	((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf.	18755
5	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf.	56338
6	(data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf.	51075
7	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf.	13751
8	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf.	48317
9	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf.	20693
10	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf.	18507
11	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.	757917
12	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.	757917
13	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	461450
14	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	31353
15	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf.	26316
16	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf.	16357
17	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf.	7628
18	(meta-analysis or systematic review).ti,ab,kf.	499412
19	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf.	260
20	umbrella review*.ti,ab,kf.	1748
21	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	32
22	(multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	21
23	(multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	27
24	or/1-23	1015274
25	exp refractory epilepsy/	2095
26	Epileps*.ti,ab,kw.	191498
27	Refractory.ti,ab,kw.	264506
28	Intractable.ti,ab,kw.	49199
29	Resistant.ti,ab,kw.	679264
30	27 or 28 or 29	965494
31	26 and 30	37228
32	25 or 31	37891
33	exp cannabidiol/	9086
34	exp dronabinol/	9674
35	33 or 34	16490
36	Dronabinol.ti,ab,kw.	733
37	Tetrahydrocannabinol.ti,ab,kw.	11340
38	THC.ti,ab,kw.	13877
39	Cannabidiol.ti,ab,kw.	7335
40	CBD.ti,ab,kw.	17331
41	36 or 37 or 38 or 39 or 40	33348

42	35 or 41	38388
43	24 and 32 and 42	70
44	limit 43 to yr="2017 -Current"	67

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 23.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	202
#2	Epileps*:ti,ab,kw	8470
#3	Refractory:ti,ab,kw	22191
#4	Intractable:ti,ab,kw	2293
#5	Resistant:ti,ab,kw	26657
#6	#3 or #4 or #5	48920
#7	#2 and #6	1989
#8	#1 or #7	1989
#9	MeSH descriptor: [Cannabidio] explode all trees	341
#10	MeSH descriptor: [Dronabinol] explode all trees	905
#11	#9 or #10	1102
#12	Dronabinol:ti,ab,kw	1081
#13	Tetrahydrocannabinol:ti,ab,kw	1209
#14	THC:ti,ab,kw	1439
#15	Cannabidiol:ti,ab,kw	1123
#16	CBD:ti,ab,kw	1497
#17	#12 or #13 or #15 or #16	2914
#18	#11 or #17	2914
#19	#8 and #18	65

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data wyszukiwania: 23.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR "meta analy*"[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR "met analy*"[tw] OR "integrative research"[tiab] OR "integrative review*"[tiab] OR "integrative overview*"[tiab] OR "research integration*"[tiab] OR "research overview*"[tiab] OR "collaborative review*"[tiab] OR "collaborative overview*"[tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR "systematic review*"[tiab] OR "technology assessment*"[tiab] OR "technology overview*"[tiab] OR "technology appraisal*"[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR "comparative efficacy"[tiab] OR "comparative effectiveness"[tiab] OR "outcomes research"[tiab] OR "indirect comparison*"[tiab] OR "Bayesian comparison"[tiab] OR (("indirect treatment"[tiab] OR "mixed-treatment"[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR "systematic overview*"[tiab] OR "methodological overview*"[tiab] OR "methodologic overview*"[tiab] OR "methodological review*"[tiab] OR "methodologic review*"[tiab] OR "quantitative review*"[tiab] OR "quantitative overview*"[tiab] OR "quantitative syntheses*"[tiab] OR "pooled analy*"[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR "hand search*"[tiab] OR "meta-regression*"[tiab] OR metaregression*[tiab] OR "data syntheses*"[tiab] OR "data extraction"[tiab] OR "data abstraction*"[tiab] OR "mantel haenszel"[tiab] OR peto[tiab] OR "der-simonian"[tiab] OR dersimonian[tiab] OR "fixed effect*"[tiab] OR "multiple treatment comparison"[tiab] OR "mixed treatment meta-analys*"[tiab] OR "umbrella review*"[tiab] OR (("multiple paramet*"[tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR (("multi-paramet*"[tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ((multiparameter*[tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journa] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journa] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journa] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]	665,194
2	"Drug Resistant Epilepsy"[Mesh]	3,974
3	Epileps*[tiab]	133,290
4	Refractory[tiab]	158,922

5	Intractable[tiab]	35,810
6	Resistant[tiab]	540,469
7	#4 or #5 or #6	718,756
8	#3 and #7	23,278
9	#2 or #8	23,952
10	"Cannabidiol"[Mesh]	3,365
11	"Dronabinol"[Mesh]	8,406
12	#10 or #11	10,537
13	Dronabinol[tiab]	472
14	Tetrahydrocannabinol[tiab]	9,237
15	THC[tiab]	9,778
16	Cannabidiol[tiab]	5,705
17	CBD[tiab]	10,635
18	#13 or #14 or #15 or #16 or #17	22,477
19	#12 or #18	24,429
20	#1 and #9 and #19	35
21	#1 and #9 and #19 (from 2017 - 2023)	34

13.1.2. Przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data wyszukiwania: 23.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(systematic review or meta-analysis).pt.	0
2	meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/	638387
3	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf.	406963
4	((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf.	18755
5	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf.	56338
6	(data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf.	51075
7	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf.	13751
8	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf.	48317
9	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf.	20693
10	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf.	18507
11	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.	757917
12	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.	757917
13	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	461450
14	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	31353
15	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf.	26316
16	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf.	16357
17	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf.	7628

18	(meta-analysis or systematic review).ti,ab,kf.	499412
19	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf.	260
20	umbrella review*.ti,ab,kf.	1748
21	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	32
22	(multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	21
23	(multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	27
24	or/1-23	1015274
25	exp chronic pain/	78111
26	exp neuralgia/	125861
27	exp phantom pain/ or exp phantom limb/	3086
28	exp cancer pain/	23779
29	Pain.ti,ab,kw.	1163961
30	Chronic.ti,ab,kw.	1982139
31	Phantom.ti,ab,kw.	68493
32	Nauropathic.ti,ab,kw.	0
33	Cancer.ti,ab,kw.	3059510
34	Oncolog*.ti,ab,kw.	384112
35	30 or 31 or 32 or 33 or 34	5124410
36	29 and 35	304593
37	25 or 26 or 27 or 28 or 36	426783
38	exp cannabidiol/	9086
39	exp dronabinol/	9674
40	38 or 39	16490
41	Dronabinol.ti,ab,kw.	733
42	Tetrahydrocannabinol.ti,ab,kw.	11340
43	THC.ti,ab,kw.	13877
44	Cannabidiol.ti,ab,kw.	7335
45	CBD.ti,ab,kw.	17331
46	41 or 42 or 43 or 44 or 45	33348
47	40 or 46	38388
48	24 and 37 and 47	291
49	limit 48 to yr="2017 -Current"	203

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data wyszukiwania: 23.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR "meta analy*"[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR "met analy*"[tw] OR "integrative research"[tiab] OR "integrative review*"[tiab] OR "integrative overview*"[tiab] OR "research integration*"[tiab] OR "research overview*"[tiab] OR "collaborative review*"[tiab] OR "collaborative overview*"[tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR "systematic review*"[tiab] OR "technology assessment*"[tiab] OR "technology overview*"[tiab] OR "technology appraisal*"[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR "comparative efficacy"[tiab] OR "comparative effectiveness"[tiab] OR "outcomes research"[tiab] OR "indirect comparison*"[tiab] OR "Bayesian comparison"[tiab] OR ("indirect treatment"[tiab] OR "mixed-treatment"[tiab]) AND comparison*[tiab] OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR "systematic overview*"[tiab] OR "methodological overview*"[tiab] OR "methodologic overview*"[tiab] OR "methodological review*"[tiab] OR "methodologic review*"[tiab] OR "quantitative review*"[tiab] OR "quantitative overview*"[tiab] OR "quantitative syntheses*"[tiab] OR "pooled analy*"[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR "hand search*"[tiab] OR "meta-regression*"[tiab] OR metaregression*[tiab] OR "data syntheses*"[tiab] OR "data extraction"[tiab] OR "data abstraction*"[tiab] OR "mantel haenszel"[tiab] OR peto[tiab] OR "der-simonian"[tiab] OR	665,194

	dersimonian[tiab] OR "fixed effect"[tiab] OR "multiple treatment comparison"[tiab] OR "mixed treatment meta-analys*[tiab] OR "umbrella review"[tiab] OR (("multiple paramet*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR (("multi-paramet*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ((multiparameter*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journa] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journa] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journa] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]	
2	"Chronic Pain"[Mesh]	22,975
3	"Neuralgia"[Mesh]	24,927
4	"Phantom Limb"[Mesh]	2,087
5	"Cancer Pain"[Mesh]	2,379
6	Pain[tiab]	785,715
7	Chronic[tiab]	1,421,348
8	Phantom[tiab]	49,726
9	Neuropathic[tiab]	36,574
10	Cancer[tiab]	2,206,477
11	Oncolog*[tiab]	217,327
12	#7 or #8 or #9 or #10 or #11	3,700,096
13	#6 and #12	203,834
14	#2 or #3 or #4 or #5 or #13	218,923
15	"Cannabidiol"[Mesh]	3,365
16	"Dronabinol"[Mesh]	8,406
17	#15 or #16	10,537
18	Dronabinol[tiab]	472
19	Tetrahydrocannabinol[tiab]	9,237
20	THC[tiab]	9,778
21	Cannabidiol[tiab]	5,705
22	CBD[tiab]	10,635
23	#18 or #19 or #20 or #21 or #22	22,477
24	#17 or #23	24,429
25	#1 and #14 and #24	119
26	#1 and #14 and #24 (from 2017 - 2023)	92

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 23.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees	4282
#2	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	2239
#3	MeSH descriptor: [Phantom Limb] explode all trees	179
#4	MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees	468
#5	Pain:ti,ab,kw	233814
#6	Chronic:ti,ab,kw	179019
#7	Phantom:ti,ab,kw	1154
#8	Neuropathic:ti,ab,kw	5398
#9	Cancer:ti,ab,kw	198533
#10	Oncolog*:ti,ab,kw	32179
#11	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	378856
#12	#5 and #11	56114
#13	#1 or #2 or #3 or #4 or #12	57020
#14	MeSH descriptor: [Cannabidio] explode all trees	341
#15	MeSH descriptor: [Dronabinol] explode all trees	905
#16	#14 or #15	1102
#17	Dronabinol:ti,ab,kw	1081
#18	Tetrahydrocannabinol:ti,ab,kw	1209
#19	THC:ti,ab,kw	1439
#20	Cannabidiol:ti,ab,kw	1123
#21	CBD:ti,ab,kw	1497
#22	#17 or #18 or #19 or #20 or #21	3142
#23	#16 or #22	3142
#24	#13 and #23	292