

**Impieghi della Cannabis ad uno medico. Documento della Regione del Veneto**

A cura del Gruppo tecnico di lavoro istituito con Decreto del Segretario Regionale per la Sanità 14 maggio 2013, n. 40 e da ultimo aggiornato come segue, con Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 46 del 3.04.2018:

Gruppo Tecnico di lavoro

Dr.ssa Giovanna Scroccaro, Direttore UO Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici. Regione del Veneto (Coordinatore)

Dr.ssa Margherita Andretta, UOC HTA – Azienda Zero

Dott. Giovanni Berti, Farmacia Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

Dott. Gianni Bregola, Farmacia Ospedaliera Azienda ULSS 5 Polesana

Dott. Giuseppe Cicciù, rappresentante regionale Cittadinanzattiva

Dott. Franco Figoli, Nucleo Cure Palliative Azienda ULSS 7 Pedemontana

Dott. Umberto Gallo, SC Assistenza Farmaceutica Territoriale Azienda ULSS 6 Euganea

Prof. Bruno Bonetti, Neurologia – Azienda Ospedaliera Integrata di Verona

Dott. Roberto Leone, Farmacologia Clinica Università degli Studi di Verona

Dott. Marco Pianezzola, ULSS 2 Marca Trevigiana

Prof. Nicola Realdon, Dipartimento di Scienze del Farmaco – Università degli Studi di Padova

Dott. Enzo Valpione, MMG Azienda ULSS 6 Euganea

Dott. Giannantonio Zanata Santi, UOC Terapia del Dolore – ULSS 2 Marca Trevigiana

Segreteria

Direzione Farmaceutico - Protesica- Dispositivi medici

Supporto tecnico e metodologico

UOC HTA – Azienda Zero



e8ac4fbe



Premessa

La legge regionale 28 settembre 2012, n. 38 “Disposizioni relative alla erogazione dei medicinali e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche” [1] detta disposizioni generali sull'impiego di medicinali e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi, per finalità terapeutiche, da parte degli operatori e delle Strutture del Servizio Sanitario Regionale (SSR).

La Giunta regionale, tenuto conto del documento predisposto dal Gruppo Tecnico di lavoro appositamente istituito -giusta decreto del Segretario Regionale per la Sanita n. 40 del 14 maggio 2013-, in applicazione della predetta LR n. 38/2012, ha approvato, con delibera n. 2526 del 23.12.2014 [2], specifiche Linee di indirizzo per l'utilizzo di medicinali a base di cannabinoidi e relativi preparati galenici, stabilendo l'erogazione di quest'ultimi a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR) per i residenti in Veneto affetti da grave spasticità derivante da lesioni midollari e per i quali le terapie raccomandate non abbiano dimostrato efficacia.

Il decreto del Ministro della Salute 9 novembre 2015 “Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972”[3], riconoscendo al Ministero della Salute le funzioni di Organismo statale per la cannabis, ha individuato gli impieghi di cannabis ad uso medico, pur riconoscendo che i risultati degli studi sull'efficacia dell'uso medico nelle patologie indicate non sono conclusivi, che le evidenze scientifiche a supporto di tali indicazioni sono di qualità moderata o scarsa e che mancano, inoltre, dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio. Ha altresì precisato che l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati o hanno provocato effetti secondari non tollerabili o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali. Veniva altresì definito che “la rimborsabilità a carico del SSR è subordinata alle indicazioni emanate da parte delle Regioni o Province Autonome”.

La Giunta regionale con delibera n. 1428 del 15.9.2016 ha integrato, dopo una revisione della letteratura disponibile, gli impieghi delle preparazioni magistrali a base di cannabis a carico del SSR a favore dei cittadini residenti nel Veneto, in considerazione dell'intervenuto decreto ministeriale 9 novembre 2015, disponendo inoltre che tali preparazioni siano dispensate esclusivamente mediante distribuzione diretta da parte dell'Azienda ULSS di residenza del paziente [4].

Successivamente il decreto legge 16 ottobre 2017, n.148 “Disposizioni urgenti in materia finanziaria e per esigenze indifferibili”, convertito con modificazioni dalla legge 4 dicembre 2017, n. 172, al comma 6 dell'art. 18-quater ha stabilito che “le preparazioni magistrali a base di cannabis prescritte dal medico per la terapia contro il dolore ai sensi della legge 15 marzo 2010, n. 38, nonché per gli altri impieghi previsti dall'allegato tecnico al decreto del Ministero della salute 9 novembre 2015 (GU n. 279 del 30.11.2015), sono a carico del Servizio sanitario nazionale, nei limiti del livello del finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale standard cui concorre lo stato. Il medico può altresì prescrivere le predette preparazioni magistrali per altri impieghi, ai sensi dell'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 2, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94”. Pertanto, le preparazioni magistrali a base di cannabis, prescritte dal medico per la terapia del dolore, nonché per gli altri impieghi terapeutici previsti dall'allegato tecnico al decreto ministeriale sopra citato, sono a carico del Servizio sanitario nazionale.

Il medico, in ogni caso, può prescrivere preparazioni magistrali a base di cannabis per ulteriori impieghi terapeutici ai sensi delle norme generali (art. 5, Legge 8 aprile 1998, n. 94 “... recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria”) che



e8ac4fbc



disciplinano la prescrizione di preparazioni magistrali. Tali prescrizioni non prevedono il rimborso a carico del Servizio sanitario nazionale e sono, pertanto, a totale carico del cittadino.

Pertanto, alla luce della Legge sopra riportata, il Gruppo di lavoro ha effettuato una nuova revisione della letteratura mirata ad aggiornare le disposizioni regionali relative all'impiego di preparati magistrali a base di cannabis ad uso medico.

Il presente documento si compone di 4 parte così denominate:

A.1 - Evidenze scientifiche disponibili sulla efficacia e sicurezza della cannabis.

A.2 - Prescrizione, allestimento e dispensazione dei preparati magistrali a base di cannabis nella Regione del Veneto.

A.3 - Piano Terapeutico della Regione del Veneto per la prescrizione di preparati magistrali a base di cannabis a carico del SSN.

A.4 - Scheda della Regione del Veneto per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con preparati magistrali a base di Cannabis.



e8ac4fbe



A.1 - Evidenze scientifiche disponibili sulla efficacia e sicurezza della Cannabis

Revisione della letteratura – Cannabinoidi per finalità terapeutiche (aggiornato a novembre 2018)

1. Metodologia di ricerca e valutazione delle evidenze

È stato effettuato un aggiornamento della letteratura con lo scopo di identificare linee guida, revisioni sistematiche/metanalisi, studi clinici randomizzati controllati (RCT) rispondenti alle indicazioni del succitato Decreto Ministeriale e della Legge 172/2017. Nella revisione non è stato considerato l'impiego dei cannabinoidi nel trattamento della spasticità moderata-grave in pazienti affetti da sclerosi multipla, essendo per tale indicazione già rimborsata, a carico SSN, il medicinale di origine industriale Sativex[®] secondo le disposizioni dettate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

La ricerca è stata eseguita all'interno delle seguenti banche dati: NCG – National Clearinghouse Guidelines; PNLG – Piano Nazionale Linee Guida; NICE – National Institute of Clinical Excellence; Medline Pubmed search. È stata, inoltre, considerata l'opinione degli esperti del Gruppo di lavoro in merito alle linee guida di maggior utilizzo nella pratica clinica.

La letteratura reperita è stata valutata e selezionata considerando la seguente gerarchia di evidenza scientifica:

- 1) revisioni sistematiche/metanalisi;
- 2) studi randomizzati e controllati;
- 3) studi di coorte;
- 4) studi caso controllo;
- 5) serie di casi;
- 6) citazioni di casi clinici;
- 7) opinioni di esperti o di commissioni di esperti.

La valutazione qualitativa delle evidenze è stata condotta utilizzando la metodologia dell'Evidence Based Medicine (EBM) e dell'Health Technology Assessment (HTA) attribuendo ad ogni studio un livello di qualità "alto", "moderato", "basso" o "molto basso" considerando i diversi aspetti metodologici (disegno dello studio, presenza/assenza di bias nella conduzione, eterogeneità, trasferibilità e precisione nei risultati) [5-8].

2. Risultati

Esaminando le singole aree terapeutiche si evidenzia quanto segue:

- a) **Analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo, non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla.**

Giudizio.

Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore correlato a spasticità nei pazienti con sclerosi multipla sono complessivamente di qualità moderata in quanto gli studi presentano alcuni bias metodologici. Tali medicinali dovrebbero essere pertanto riservati solo ai pazienti che non rispondono o che risultano intolleranti alle terapie convenzionali ad oggi disponibili in commercio, come terapia aggiuntiva "add-on".



e8ac4fbe



Revisioni sistematiche/metanalisi/RCT

Il Guideline Development Subcommittee dell'American Academy of Neurology ha prodotto nel 2014 una revisione sistematica di 34 studi allo scopo di valutare l'efficacia dei cannabinoidi in pazienti affetti con condizioni neurologiche [9]. Nella spasticità associata a sclerosi multipla gli estratti orali di cannabinoidi sono ritenuti efficaci, nabiximolo e dronabinolo probabilmente efficaci nella riduzione delle misurazioni di esito riferite dal paziente. Nel dolore centrale o spasmi dolorosi (compreso dolore da spasticità, escluso il dolore neuropatico) l'estratto orale è ritenuto efficace, mentre nabiximolo e dronabinolo sono ritenuti essere probabilmente efficaci. In generale, gli Autori concludono che i rischi e i benefici dell'impiego di cannabinoidi in questa tipologia di pazienti debbano essere attentamente ponderati caso per caso.

La revisione di Koppel riporta 13 studi che hanno valutato l'efficacia dei cannabinoidi nel trattamento del dolore centrale o degli spasmi dolorosi. Tra questi viene citato lo studio CAMS (Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to Multiple Sclerosis) il quale ha valutato i possibili benefici dei cannabinoidi sulla spasticità e su altri sintomi [10]. Lo studio ha arruolato 630 pazienti con sclerosi multipla stabile che presentavano spasticità (di cui 419 associata a dolore) i quali sono stati randomizzati a ricevere estratti orali di cannabis, dronabinolo o placebo. Dopo 15 settimane non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i pazienti trattati con cannabinoidi e quelli del gruppo placebo in termini di spasticità, misurata mediante i punteggi della scala Ashworth (endpoint primario di efficacia). È stato, tuttavia, riscontrato un miglioramento della mobilità e nell'analgesia. In particolare, a 15 settimane una riduzione del dolore è stata osservata nel 50% dei pazienti del braccio dronabinolo, nel 46% di quelli del braccio estratti orali di cannabis e nel 30% del braccio che ha ricevuto placebo ($p=0.002$). Lo studio di estensione ha incluso 356 pazienti con dolore e 438 con spasmi muscolari [11]. A 12 mesi un miglioramento del dolore è stato riportato nel 28% dei pazienti del braccio dronabinolo, nel 31% di quelli del braccio estratti orali di cannabis e nel 23% del braccio che ha ricevuto placebo ($p=0.002$).

Nel 2017 è stato pubblicato uno studio che ha valutato l'efficacia di una formulazione orale di Δ^9 -tetraidrocannabinolo in pazienti affetti da sclerosi multipla progressiva [12]. Lo studio, condotto su 24 pazienti che presentavano anche spasticità moderata e dolore, era strutturato in due fasi: una fase di farmacocinetica e farmacodinamica, che aveva lo scopo di definire la dose efficace ottimale, e una fase di trattamento di 4 settimane (in parallelo, randomizzata e controllata con placebo) per determinare il profilo di sicurezza, tollerabilità ed efficacia del Δ^9 -tetraidrocannabinolo. Relativamente alla fase di trattamento, l'endpoint primario è stato valutato tramite il rapporto H/M (rapporto tra l'ampiezza massima del riflesso Hoffmann e la massima risposta, registrata sul muscolo soleo dopo stimolazione elettrofisiologica del nervo popliteo), mentre gli endpoint secondari valutati comprendevano la spasticità misurata mediante scala Ashworth, la spasticità soggettiva misurata mediante scala NRS, il dolore misurato mediante scala NRS e la misurazione della spasticità e del dolore su diario giornaliero compilato a casa dal paziente. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata in termini di spasticità misurata tramite il rapporto H/M e scala Ashworth. Nonostante non siano state osservate differenze significative nella variazione del dolore su scala NRS, un'analisi post hoc che ha incluso solo pazienti che all'inizio del trattamento presentavano dolore (17 pazienti), ha invece evidenziato una diminuzione significativa del dolore di 1.27 punti ($p=0.0439$) a favore del trattamento con Δ^9 -tetraidrocannabinolo. Una ulteriore analisi post hoc sui soli pazienti che all'inizio del trattamento presentavano spasticità (18 pazienti) ha evidenziato una diminuzione della spasticità, anche se non statisticamente significativa. Non è invece stato osservato alcun effetto significativo su dolore e spasticità, quando misurati a casa utilizzando il diario giornaliero.



e8ac4fbe



b) Analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo, non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesioni del midollo spinale.

Giudizio.

Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore correlato a spasticità nei pazienti con lesioni del midollo spinale sono complessivamente di bassa qualità in quanto sono disponibili solamente pochi studi condotti verso placebo, su casistica limitata e follow-up breve. Tali medicinali dovrebbero essere pertanto riservati solo ai pazienti che non rispondono o sono intolleranti alle terapie convenzionali ad oggi disponibili in commercio, come terapia aggiuntiva "add-on".

Le evidenze nei pazienti affetti da lesioni al midollo spinale derivano principalmente da uno studio su 25 pazienti in tre fasi ciascuna della durata di 6 settimane (prima fase in aperto con impiego di THC orale su 22 pazienti, seconda fase in aperto con THC emulsionato rettale su 8 pazienti, terza fase in doppio cieco con impiego di THC orale vs placebo su 13 pazienti) il quale ha dimostrato una significativa riduzione della spasticità dal basale misurata con la Modified Ashworth Scale (MAS) nelle tre fasi di trattamento [13]. Nei pazienti che hanno ricevuto THC è stata riscontrata una riduzione significativa nell'intensità del dolore al giorno 1 della prima fase rispetto al basale ($p=0.047$), ma non sono state riscontrate variazioni significative rispetto al placebo ai giorni 8 e 43 della terza fase. Un ulteriore RCT pilota in doppio cieco, cross-over, condotto su 12 pazienti con spasticità da lesioni spinali, ha dimostrato un miglioramento significativo del punteggio Ashworth nel braccio trattato con nabilone rispetto a quello trattato con placebo [14].

c) Analgesia nel dolore neuropatico cronico, di grado moderato severo, non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

Giudizio.

Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore neuropatico cronico resistente alle terapie convenzionali sono complessivamente di qualità moderata/bassa. Diverse pubblicazioni presentano bias riferiti al disegno dello studio (studi controllati vs placebo), casistica limitata, eterogeneità in termini di tipologia dei cannabinoidi utilizzati, breve follow-up e dropout correlati alla comparsa di eventi avversi. Tutti gli Autori concordano in merito alla necessità di effettuare studi di più ampie dimensioni e di durata adeguata allo scopo di definire in modo chiaro il profilo di efficacia e sicurezza dei cannabinoidi nel lungo termine. Alla luce di quanto sopra esposto, l'impiego dei cannabinoidi può essere preso in considerazione in pazienti con dolore neuropatico cronico di grado moderato-severo, non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate dal paziente.

Revisioni sistematiche/metanalisi/RCT

Una revisione sistematica, pubblicata nel 2011, ha incluso 18 RCT, condotti a partire dal 2003, per un totale di 766 pazienti con dolore cronico non oncologico di varia natura, compreso quello di origine neuropatica [15]. 15 studi hanno dimostrato un effetto analgesico dei cannabinoidi (cannabis fumata, estratto oromucosale, nabilone, dronabinolo) statisticamente significativo rispetto al placebo. Secondo gli Autori gli



e8ac4fbc



effetti del trattamento sono risultati comunque di entità modesta con eventi avversi generalmente lievi e ben tollerati (vertigini, sonnolenza, cefalea, fatigue).

Nel 2015 è stato pubblicato un aggiornamento di questa revisione, che ha incluso gli studi pubblicati nel periodo 2010-2014 e che ha considerato 11 RCT per un totale di 1.185 pazienti affetti da dolore cronico non oncologico [16]. In 7 studi i cannabinoidi hanno mostrato un effetto analgesico migliore rispetto al controllo con effetti indesiderati di grado da lieve a moderato. I risultati sono da considerarsi in linea con quelli della revisione precedente: l'entità del beneficio apportato nella riduzione del dolore dei cannabinoidi è modesta ed equiparabile a quella di altri medicinali disponibili per il trattamento del dolore. Gli Autori riconoscono come limite principale la breve durata degli studi, la bassa numerosità dei pazienti inclusi e la modesta entità dell'effetto e concludono sulla necessità di condurre studi di maggiori dimensioni con adeguato follow-up per definire l'efficacia e la sicurezza, specialmente a lungo termine.

Una revisione sistematica, pubblicata nel 2015, ha analizzato i benefici e gli eventi avversi a seguito dell'impiego terapeutico di cannabinoidi [17]. Nella revisione sono stati selezionati RCT che hanno valutato l'uso di cannabinoidi per diverse indicazioni terapeutiche tra cui l'analgesia nel dolore cronico. Complessivamente sono stati selezionati 28 studi (27 verso placebo e uno verso amitriptilina) condotti su un totale di 2.454 pazienti con dolore cronico di diversa origine. Il numero medio di pazienti che ha ottenuto una riduzione del dolore di almeno il 30% è stato tendenzialmente maggiore nei bracci trattati con cannabinoidi rispetto al placebo (37% vs 31%; OR: 1.41 [95% CI, 0.99-2.00]; 8 studi di cui 7 con nabiximolo e uno con THC fumato). Le condizioni valutate erano dolore neuropatico di diversa origine (OR: 1.38 [95% CI, 0.93-2.03]; 6 studi) e dolore oncologico (OR: 1.41 [95% CI, 0.99-2.00]; 2 studi). Nabiximolo, rispetto al placebo, è stato associato a una maggiore riduzione media alla scala di valutazione numerica del dolore Numerical Rating Scale NRS 0-10 punti (WMD: -0.46 [95% CI, -0.80 to -0.11]; 6 studi), brief pain inventory-short form, severity composite index (WMD: -0.17 [95% CI, -0.50 to 0.16]; 3 studi), scala del dolore neuropatico (WMD: -3.89 [95% CI, -7.32 to -0.47]; 5 studi).

Una revisione sistematica, pubblicata nel 2015, ha esaminato 13 RCT (controllati vs placebo) pubblicati fra il 2003 e il 2013, che hanno valutato l'uso dei cannabinoidi per la riduzione dell'intensità del dolore cronico non oncologico come endpoint primario di efficacia [18]. La maggior parte di questi studi ha valutato l'impiego di cannabinoidi come terapia "add-on" e ha suggerito un possibile ruolo dei cannabinoidi nell'indurre un'analgesia efficace nel dolore neuropatico cronico refrattario ad altri trattamenti, pur riconoscendo la necessità di condurre ulteriori studi di qualità alta per definire sia la durata del trattamento, sia la migliore formulazione farmaceutica da utilizzare. A questo proposito, gli Autori ritengono che le nuove metodiche di somministrazione siano più sicure rispetto alla cannabis fumata; in particolare, lo spray oromucosale consentirebbe di ottenere livelli ematici più consistenti e una corretta titolazione per raggiungere livelli efficaci di analgesia, riducendo in tal modo il rischio di effetti indesiderati.

La quasi totalità degli studi nel dolore neuropatico cronico è stata condotta verso placebo e/o verso cannabinoidi a differente dosaggio o formulazione. L'unico studio verso comparator attivo è uno studio randomizzato, con disegno cross-over, in doppio cieco, della durata di tre mesi, pubblicato sul BMJ nel 2008. In questo studio nabilone è stato confrontato con diidrocodeina, un oppioide debole di classe II (scala OMS) impiegato nel trattamento del dolore cronico che gli Autori hanno ritenuto un buon comparator [19]. Lo studio, condotto su un totale di 96 pazienti affetti da dolore neuropatico cronico secondario a diverse situazioni cliniche, ha confrontato l'efficacia analgesica dei due medicinali: dopo sei settimane di trattamento, diidrocodeina ha mostrato una efficacia analgesica nel punteggio medio di riduzione del dolore della scala visuale analogica significativamente maggiore rispetto al nabilone. Considerando clinicamente



e8ac4fbc



rilevante una riduzione di 10 millimetri, 3 pazienti del braccio trattato con nabilone hanno raggiunto una risposta clinicamente rilevante vs 12 con diidrocodeina. L'entità della differenza riscontrata secondo gli Autori è lieve e nessuno dei due medicinali si è rivelato particolarmente efficace. Gli Autori stessi riconoscono che lo studio presenta alcuni limiti, tra cui l'elevata percentuale di dropout (33 pazienti su 96) e l'ampia eterogeneità delle tipologie cliniche della popolazione studiata. Inoltre, solo pochi pazienti erano affetti da dolore neuropatico centrale mentre la metà circa era affetto da dolore post traumatico o post chirurgico che, in base ai dati della letteratura, risulta meno responsivo al trattamento con cannabinoidi.

Lo studio sopra riportato [19] è stato incluso in una revisione pubblicata nel 2018 sul Database Cochrane, che ha valutato efficacia, tollerabilità e sicurezza dei prodotti a base di cannabinoidi nel trattamento del dolore neuropatico cronico in pazienti adulti [20]. Nella revisione sono stati inclusi 16 RCT (15 verso placebo e 1 verso diidrocodeina) in doppio cieco della durata di trattamento tra le 2 e 26 settimane e con almeno 10 partecipanti per ciascun braccio di trattamento, per un totale 1750 partecipanti. Il numero di pazienti che ha ottenuto un miglioramento del dolore di almeno il 50% è stato significativamente maggiore tra i trattati con cannabinoidi rispetto ai trattati con placebo (21% vs 17% $p=0,036$ – 1001 partecipanti, 8 studi: qualità delle evidenze bassa). Un maggior numero di pazienti ha abbandonato gli studi a causa di effetti avversi tra i trattati con cannabinoidi (10%) rispetto ai trattati con placebo (5%) ($p=0,00086$ – 1848 partecipanti, 13 studi: qualità delle evidenze moderata). La valutazione effettuata attraverso il Patient Global Impression of Change (PGIC), ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo nel 28% dei pazienti trattati con cannabinoidi rispetto ad un 22% di pazienti trattati con placebo ($p=0,023$ – 1092 partecipanti, 6 studi: qualità delle evidenze molto bassa). Eventi avversi seri si sono verificati nel 7% dei pazienti trattati con cannabinoidi rispetto al 5% di pazienti trattati con placebo (1876 partecipanti, 13 studi: qualità delle evidenze bassa). In merito allo studio verso diidrocodeina valgono le considerazioni sopra riportate. Gli Autori concludono che i potenziali benefici derivanti dall'utilizzo di cannabinoidi, in pazienti con dolore neuropatico cronico, potrebbero essere superati dai potenziali effetti avversi.

Linee guida

Le prime linee guida per il trattamento del dolore neuropatico pubblicate dalla Federazione Europea delle Società Neurologiche (EFNS) risalgono al 2006 e, successivamente, sono state aggiornate nel 2010 alla luce delle ulteriori evidenze pubblicate a partire dal 2005 [21]. Queste linee guida raccomandano nel dolore neuropatico centrale come prima linea: pregabalin, amitriptilina e gabapentin, come seconda linea tramadolo e seconda/terza linea gli oppioidi forti. I cannabinoidi trovano una loro applicazione nel dolore centrale da sclerosi multipla o nel dolore neuropatico periferico, in caso di fallimento terapeutico di altri trattamenti. In particolare, le linee guida riportano che i cannabinoidi si sono mostrati efficaci nel dolore correlato a sclerosi multipla, nonostante in uno studio, nella fase di estensione in aperto (fino a 3 anni), il 90% dei pazienti aveva manifestato eventi avversi quali vertigini, sedazione, fatigue ed effetti gastrointestinali.

Le linee guida dalla Canadian Pain Society, aggiornate nel 2014 a seguito della revisione sistematica degli studi pubblicati, raccomandano come prima linea per trattamento del dolore neuropatico il gabapentin/pregabalin, gli antidepressivi triciclici e gli inibitori della ricaptazione serotonina-noradrenalina [22] e come seconda linea il tramadolo e gli analgesici oppioidi a rilascio controllato (dolore di grado da moderato a severo). Le linee guida raccomandano l'impiego di cannabinoidi come terza linea di trattamento e concludono rilevando come l'impiego di questi farmaci richieda uno stretto monitoraggio della terapia, generalmente più costosa rispetto ad altre alternative.



d) Analgesia nel paziente oncologico sintomatico con dolore cronico, di grado moderato severo, non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

Giudizio.

Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore oncologico resistente alla terapia con oppioidi sono complessivamente di qualità moderata/bassa. La strategia terapeutica di riferimento nel trattamento del dolore neoplastico è quella proposta dall'OMS che per il dolore moderato e severo prevede rispettivamente l'utilizzo di oppioidi deboli e forti nonché di farmaci adiuvanti che, nel contesto del dolore oncologico, possono contribuire all'ottenimento di una adeguata analgesia. Sulla base dei dati di letteratura, l'impiego dei cannabinoidi può essere preso in considerazione in pazienti con dolore cronico moderato-severo, non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

Revisioni sistematiche/metanalisi/RCT

Le evidenze derivano principalmente da RCT condotti su pazienti con neoplasia avanzata e dolore refrattario alla terapia analgesica con oppioidi [23-28]. Sono, tuttavia disponibili sia studi più datati (condotti in un minore numero di pazienti) [29] sia studi di tipo osservazionale [30].

In un RCT, in doppio cieco, 360 pazienti con cancro avanzato e dolore di grado da moderato a severo, resistente agli oppioidi, sono stati randomizzati a ricevere placebo oppure nabiximolo, come terapia "add-on", a basso dosaggio (1-4 spruzzi/die), medio (6-10 spruzzi/die) o alto (11-16 spruzzi/die) [23]. Per ciascuno dei 263 pazienti che hanno concluso lo studio sono stati misurati, nelle cinque settimane di trattamento, i parametri relativi al grado di dolore, disturbi del sonno, umore e qualità della vita. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dalla risposta analgesica, definendo come risposta positiva una riduzione del dolore medio rilevato negli ultimi tre giorni della 5^a settimana $\geq 30\%$ rispetto al dolore medio rilevato al basale (misurazione effettuata con la scala Numerical Rating Scale – NRS 0-10 punti). Lo studio non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i trattati con nabiximolo e quelli con placebo in relazione all'endpoint primario di efficacia. Un'ulteriore analisi ha valutato le differenze nella percentuale di pazienti che raggiungevano un miglioramento del dolore di qualsiasi grado (0-100%): la percentuale di soggetti che ha riferito una riduzione del dolore di qualsiasi entità rispetto al basale è risultata superiore nei bracci trattati con nabiximolo rispetto al placebo ($p=0.035$) con differenze statisticamente significative solo nel gruppo a basso ($p=0.008$) e medio dosaggio ($p=0.039$). Gli eventi avversi sono risultati più frequenti nel gruppo che ha ricevuto l'alto dosaggio.

In un altro RCT, in doppio cieco, della durata di due settimane, 177 pazienti con neoplasia avanzata e dolore da moderato a severo (punteggio ≥ 4 su scala NRS) in trattamento con oppioidi sono stati randomizzati a ricevere, come "add-on", un estratto di THC:CBD, un estratto di THC oppure placebo [24]. 144 soggetti hanno portato a termine lo studio. L'analisi ha rilevato un miglioramento significativo nella riduzione del dolore dal basale, misurato con la scala numerica NRS, nel gruppo THC:CBD rispetto a placebo (-1.37 vs -0.69; $p=0.014$). Il gruppo che ha ricevuto solo THC non ha mostrato variazioni significative rispetto a placebo (-1.01 vs -0.69; $p=0.24$). Il doppio dei pazienti del braccio THC:CBD rispetto ai trattati con placebo ha ottenuto una riduzione $> 30\%$ del punteggio NRS dal basale. L'estensione in aperto su 43 pazienti ha



e8ac4fbc



concluso che l'impiego a lungo termine di THC:CBD è stato generalmente ben tollerato senza perdita di efficacia per quanto riguarda l'analgesia [25].

In un ulteriore RCT, in doppio cieco, 56 pazienti con carcinoma testa-collo sottoposti a radioterapia sono stati randomizzati a ricevere nabilone o placebo. Il nabilone è stato somministrato il giorno antecedente il primo trattamento radioterapico al dosaggio di 0,5 mg. Tale dosaggio è stato mantenuto per tutta la prima settimana. Dalla seconda settimana la dose è stata aumentata a 0,5 mg due volte al giorno. A partire dalla terza settimana fino alla fine del trattamento radioterapico, la dose è stata aggiustata fino ad un massimo di 1 mg due volte al giorno. Durante il trattamento l'uso concomitante di antiemetici (metoclopramide) e analgesici (acetaminofene/codeina, idromorfone, fentanyl transdermico) era permesso. Il follow-up totale è stato di 9-11 settimane [26]. Lo studio non ha dimostrato alcuna differenza significativa nella riduzione del dolore (valutato su scala VAS) tra il gruppo trattato con nabilone e quello trattato con placebo. Lo studio non ha visto soddisfatto nemmeno l'endpoint primario di miglioramento della qualità della vita (valutata con questionario EORTC QLQ-C30), con una differenza non significativa rispetto al placebo. Non sono stati tuttavia evidenziati gravi effetti indesiderati dovuti al trattamento con nabilone. Oltre alla popolazione in studio già limitata, una forte limitazione dello studio è stato l'alto numero di dropout: 9 nel gruppo con nabilone e 15 nel gruppo placebo. La differenza del numero di pazienti che hanno abbandonato lo studio, a favore del trattamento con nabilone, non è stata tuttavia considerata significativa.

Un recente articolo ha preso in considerazione due RCT (in doppio cieco, multicentrici e controllati con placebo) che hanno valutato l'efficacia di Sativex[®] in pazienti con cancro avanzato e dolore cronico (valore compreso tra 4 e 8 su scala NRS) non controllato nonostante la terapia con oppioidi [27]. In entrambi gli studi, il trattamento con farmaci analgesici è stato continuato a dosi costanti. Nel primo RCT, 399 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Sativex[®] o placebo. Sativex[®] è stato somministrato come singolo spray serale il primo giorno, con successiva titolazione della durata di 2 settimane, aumentando di 1 spray/die fino al raggiungimento di un massimo di 10 spray/die. Il trattamento è poi proseguito alla dose titolata per altre 3 settimane.

L'endpoint primario era rappresentato dal miglioramento medio percentuale del dolore rilevato alla fine del trattamento rispetto al dolore rilevato al basale (misurazione effettuata con scala NRS). Alla fine del trattamento i pazienti trattati con Sativex[®] hanno avuto un miglioramento medio percentuale rispetto al basale del 7.2% contro 9.5% del gruppo trattato con placebo (p=ns). Tra gli endpoint secondari, Sativex[®] è stato associato ad un maggiore senso generale di benessere, con una differenza significativa rispetto al placebo alla terza settimana (p=0.041), alla quinta settimana (p=0.022) e all'ultima visita (p=0.022) quando la valutazione era effettuata tramite questionario SGIC (Subject Global Impression of Change); alla quinta settimana (p=0.037) quando la valutazione era effettuata tramite questionario PGIC (Physician Global Impression of Change).

Nel secondo RCT, tutti i pazienti sono stati trattati con Sativex[®] e la randomizzazione è avvenuta successivamente solo nel gruppo di pazienti (n=206) che si è dimostrato responsivo alla terapia, ovvero con un miglioramento del dolore di almeno il 15% misurato su scala NRS. L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione del dolore medio rilevato alla fine del trattamento rispetto al dolore rilevato al basale (misurazione effettuata con scala NRS). In entrambi i gruppi di trattamento si è verificato un peggioramento del valore medio del dolore. Il punteggio è aumentato in media da 3.2 a 3.7 nel gruppo di trattamento con Sativex[®] e da 3.1 a 3.6 nel gruppo placebo (p=ns). Anche tra gli endpoint secondari non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i due gruppi di trattamento.

In un RCT pubblicato nel 2018 [28], in doppio cieco, multicentrico e controllato con placebo, 397 pazienti con cancro avanzato e dolore cronico (valore compreso tra 4 e 8 su scala NRS) non controllato nonostante le



e8ac4fbc



terapie con oppioidi sono stati randomizzati a ricevere Sativex® (199 pazienti) o placebo (198 pazienti). Sativex® è stato somministrato come singolo spray serale il primo giorno, con successiva titolazione della durata di 2 settimane, aumentando di 1 spray/die fino al raggiungimento di un massimo di 10 spray/die. Il trattamento è poi proseguito alla dose titolata per altre 3 settimane.

L'endpoint primario era rappresentato dal miglioramento medio percentuale del dolore rilevato alla fine del trattamento rispetto al basale (misurazione effettuata con la scala NRS). Il miglioramento del dolore è stato del 10.7% nel gruppo Sativex® e del 4.5% nel gruppo placebo, con una differenza non significativa.

Linee guida

Le Linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) per la Terapia del Dolore in Oncologia, aggiornate al 2018, riportano che la strategia terapeutica di riferimento nel trattamento del dolore neoplastico è quella proposta nel 1986 dall'OMS (Analgesic Ladder) [31]. Tale scala prevede l'utilizzo di FANS o paracetamolo in presenza di un dolore lieve (farmaci del primo gradino), di "oppioidi deboli" per il dolore lieve-moderato (farmaci del secondo gradino, in associazione o meno a farmaci del primo) e "oppioidi forti" per il dolore moderato-severo (farmaci del terzo gradino, in associazione o meno a farmaci del primo). La stessa linea guida prevede, in tutti i gradini, l'impiego di farmaci adiuvanti che, nel contesto del dolore oncologico, possono contribuire all'ottenimento di una adeguata riduzione del dolore.

A partire dal 2016, le Linee guida AIOM per la Terapia del Dolore in Oncologia fanno riferimento anche ai cannabinoidi. Le Linee guida 2018 citano una revisione sistematica che ha messo in evidenza "l'*opioid-sparing effect*" dei cannabinoidi [32]. Diciassette dei 19 studi preclinici valutati hanno fornito evidenza degli effetti sinergici dalla co-somministrazione di oppioidi e cannabinoidi, mentre solo uno dei 9 studi clinici identificati ha fornito prove di qualità molto bassa. La meta-analisi degli studi pre-clinici ha indicato che la dose efficace mediana di morfina somministrata in associazione con delta-9-tetraidrocannabinolo è 3.6 volte inferiore, rispetto alla dose efficace mediana della sola morfina. Studi clinici prospettici controllati di alta qualità sono necessari per determinare l'effetto di riduzione oppioidi dei cannabinoidi nell'uso terapeutico quotidiano.

Le linee guida riportano anche una revisione sistematica della letteratura sull'uso dei cannabinoidi nel dolore da cancro pubblicata nel 2017 che ha individuato 8 RCT, tutti controllati con placebo, su un totale di 681 pazienti. Cinque studi sono stati condotti negli anni '70 e 3 negli anni 2000. Gli studi più datati riguardano il tetraidrocannabinolo (THC) o suoi analoghi, mentre i più recenti il Sativex®, anche se lo studio di Lynch è condotto su pazienti con dolore neuropatico persistente post chemioterapia quindi su dolore indotto da trattamento oncologico e non dalla malattia. Evidenze di bassa qualità suggeriscono che il THC e analoghi non rappresentino un analgesico efficace nel dolore da cancro. Da non sottovalutare la frequenza e la severità degli effetti collaterali. Per quanto riguarda il Sativex®, gli studi riportano una diminuzione del dolore sebbene abbiano anch'essi un alto rischio di bias.

- e) **Effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, resistente ai trattamenti convenzionali.**

Giudizio.

Le evidenze a supporto dell'impiego per questa indicazione terapeutica sono di qualità bassa e provengono, nella quasi totalità dei casi, da studi di piccole dimensioni e con follow-up breve, in cui i cannabinoidi non sono stati confrontati con le migliori alternative attualmente utilizzate nella pratica clinica e raccomandate dalle linee guida nazionali e internazionali. L'unico studio verso un 5-HT3 antagonista nella prevenzione



e8ac4fbc



dell'emesi ritardata ha ritenuto comparabile l'efficacia di dronabinolo e ondansetron, mentre la terapia combinata non è risultata più efficace delle monoterapie.

Revisioni sistematiche/metanalisi/RCT

La revisione sistematica del JAMA pubblicata nel 2015 [17] ha incluso 28 studi sui cannabinoidi (nabilone, dronabinolo, nabiximolo, levonantradol e THC) nel trattamento di nausea e vomito indotti da chemioterapia: 20 verso un solo controllo attivo, 5 verso placebo e 3 verso placebo e un controllo attivo. I comparator utilizzati sono stati proclorperazina (n=15), clorpromazina (n=2), domperidone (n=2), alizapride (n=1), idrossizina (n=1), metoclopramide (n=1) e ondansetron (n=1). 23 studi presentavano un alto rischio di bias mentre per i rimanenti 5 studi il rischio di bias non era ben definito. Tutti gli studi hanno suggerito un beneficio maggiore nei pazienti trattati con cannabinoidi rispetto al controllo, ma non sempre le differenze rilevate sono risultate statisticamente significative. Gli Autori hanno concluso che le evidenze a supporto di questa indicazione sono da ritenersi di bassa qualità.

Lo studio verso ondansetron, pubblicato nel 2007 [33], ha valutato l'efficacia di dronabinolo in monoterapia e in associazione con ondansetron verso il solo ondansetron e verso placebo nella prevenzione dell'emesi ritardata in 64 pazienti che ricevevano un regime chemioterapico moderatamente/altamente emetogeno. L'endpoint primario era rappresentato dall'incidenza di risposta totale (TR, definita come l'assenza di vomito e conati, intensità di nausea < 5 mm nella Visual Analog Scale (VAS) e assenza di ricorso a farmaci di salvataggio). La percentuale di TR è stata simile con dronabinolo (54%), ondansetron (58%) e con l'associazione dronabinolo + ondansetron (47%) rispetto al placebo (20%). L'assenza di nausea è stata significativamente maggiore nei gruppi che hanno ricevuto un trattamento attivo [dronabinolo (71%), ondansetron (64%) e dronabinolo + ondansetron (53%)] rispetto al gruppo placebo (15%, p<0,05). Le intensità di nausea e vomito/conati sono risultate inferiori nel gruppo dronabinolo. Gli Autori ritengono comparabile l'efficacia di dronabinolo e ondansetron per il trattamento dell'emesi ritardata; la terapia di combinazione non è risultata invece più efficace delle monoterapie. Un limite di questo studio è costituito dalla bassa numerosità dei pazienti arruolati.

Un recente lavoro pubblicato nel 2015 sul Database Cochrane ha incluso 23 RCT, la maggior parte con disegno cross-over, condotti nel periodo 1975-1991, con medicinali a base di estratti di cannabis al fine di valutarne la loro azione antiemetica in pazienti adulti che ricevevano diversi regimi di chemioterapia moderatamente o altamente emetogena [34]. Le conclusioni del lavoro evidenziano che, negli studi verso placebo, i pazienti trattati con cannabinoidi presentano rispetto al controllo una significativa riduzione nella frequenza di episodi di emesi (3 studi; 168 pazienti; RR = 5,7; IC 95% 2,6-12,6; qualità delle evidenze bassa) oppure assenza completa di nausea e vomito (3 studi; 288 pazienti; RR = 2,9; IC 95% 1,8-4,7; qualità delle evidenze moderata). Negli studi verso proclorperazina non sono state riscontrate differenze significative tra i due bracci nella percentuale di pazienti che ha riportato assenza di nausea (5 studi: 258 partecipanti; RR = RR 1.5; 95% CI 0.67 to 3.2; qualità delle evidenze bassa), assenza di vomito (studi: 209 partecipanti; RR 1.11; 95% CI 0.86 to 1.44; qualità delle evidenze moderata) o completa assenza di nausea e vomito (4 studi; 414 partecipanti; RR 2.0; 95% CI 0.74 to 5.4; qualità delle evidenze bassa). Le evidenze verso metoclopramide, domperidone e clorpromazina sono minori, basate su pochi studi di piccole dimensioni.

Un più recente RCT in doppio cieco (più ampiamente descritto nel paragrafo relativo all'analgesia nel paziente oncologico con dolore cronico) non ha dimostrato alcuna differenza significativa tra il gruppo di trattati con nabilone e quelli trattati con placebo nel miglioramento della nausea [26].



e8ac4fbe



Una revisione pubblicata nel 2016 sul Database Cochrane ha incluso 34 RCT che hanno confrontato l'utilizzo, nel trattamento di nausea e vomito indotto da chemioterapia, di diversi antiemetici, di cannabinoidi o di benzodiazepine verso placebo o altre sostanze attive, in pazienti oncologici di età inferiore ai 18 anni [35]. Dei 34 RCT inclusi, solo 4, pubblicati nel periodo 1979 - 1987, hanno confrontato i cannabinoidi (tetraidrocannabinolo e nabilone) con altri antiemetici (proclorperazina, metoclopramide, domperidone). I 4 RCT considerati hanno prodotto risultati differenti: 2 RCT [36] hanno evidenziato beneficio del tetraidrocannabinolo rispetto a proclorperazina e metoclopramide nel controllo della nausea e del vomito; 1 RCT [37] ha mostrato un miglioramento con nabilone rispetto a domperidone nella riduzione della nausea (punteggio di gravità della nausea: 1.5 rispetto a 2.5, $p=0.01$ su una scala da 0 (nessuna) a 3 (peggiore)); 1 RCT (il più grande e più recente) [38] non ha dimostrato alcun beneficio del nabilone verso proclorperazina nel controllo dell'emesi. I principali effetti avversi sono stati sonnolenza, capogiri, alterazione dell'umore e aumento dell'appetito. Gli Autori hanno concluso che, nonostante i cannabinoidi possano essere efficaci, portano spesso ad effetti indesiderati e pertanto non vengono considerati tra le possibili opzioni terapeutiche.

Linee guida

Le Linee guida italiane AIOM 2018 [39] non considerano i cannabinoidi tra le possibili opzioni terapeutiche e raccomandano invece positivamente l'impiego di diverse altre strategie.

Le Linee guida del National Comprehensive Cancer Network 2018 considerano i cannabinoidi tra le terapie aggiuntive nel trattamento di nausea e vomito di tipo breakthrough [40].

f) Effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da HIV/AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard.

Giudizio.

Per questa condizione clinica, non sono attualmente pubblicati dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio e va riconosciuto che esistono già in commercio valide alternative terapeutiche.

Revisioni sistematiche/metanalisi/RCT

Relativamente all'HIV/AIDS, la revisione Cochrane pubblicata nel 2013 [41] che ha analizzato 7 RCT con l'obiettivo di valutare l'efficacia dei cannabinoidi in termini di variazioni di peso corporeo e stimolazione dell'appetito in pazienti con HIV, evidenzia risultati contrastanti. Gli Autori concludono che, ad oggi, sono assenti solidi dati a supporto del profilo di efficacia e sicurezza per questa indicazione, opinione condivisa anche dalla revisione sistematica pubblicata su JAMA [17]. Tra i limiti principali si evidenzia la bassa numerosità e il breve follow-up. Infine, è opportuno sottolineare che per la sindrome anoressia/cachessia da AIDS esistono già in commercio valide alternative terapeutiche, tra cui meggestrolo acetato e medrossiprogesterone acetato.

Un RCT in doppio cieco con disegno crossover ha valutato l'efficacia di dronabinolo verso placebo su 25 pazienti affette da anoressia nervosa da almeno 5 anni, in aggiunta alla terapia di base [42]. Le pazienti hanno ricevuto dronabinolo o placebo per 4 settimane, al quale è seguito un periodo di wash out e successivamente il cross-over. Nel corso della terapia con dronabinolo le pazienti hanno evidenziato un incremento di 0,73 kg ($p<0.01$) rispetto al placebo senza manifestare importanti effetti indesiderati.



e8ac4fbe



Un più recente RCT in doppio cieco (più ampiamente descritto nel paragrafo relativo all'analgesia nel paziente oncologico con dolore cronico), condotto su 56 pazienti con carcinoma testa-collo sottoposti a radioterapia e randomizzati a ricevere nabilone o placebo, non ha dimostrato alcuna differenza significativa tra i 2 gruppi di trattamento nel migliorare l'appetito [26]. Le variazioni di peso nei pazienti di entrambi i gruppi si sono dimostrate simili. Non sono stati tuttavia evidenziati gravi effetti indesiderati dovuti al trattamento con nabilone.

Linee guida

Le linee guida AIOM, aggiornate al 2018, hanno valutato le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi nella cachessia neoplastica e riportano una raccomandazione negativa debole (grado di evidenza B) [43]. Le linee guida evidenziano che due studi randomizzati di fase III hanno dimostrato l'inefficacia di tale farmaco nel migliorare il peso corporeo, l'appetito e la qualità di vita. In particolare, il primo studio [44] ha reclutato 243 pazienti affetti da neoplasie in stadio avanzato e perdita di peso di cui 164 hanno completato il trattamento: l'analisi "intention-to-treat" non ha dimostrato differenze significative tra i bracci trattati con estratti di cannabis, THC e placebo in relazione a parametri come il miglioramento dell'appetito o della qualità di vita. Il secondo studio [45] ha randomizzato 469 pazienti affetti da neoplasia in stadio avanzato a ricevere dronabinolo vs megestrolo acetato vs l'associazione dei due farmaci. Una percentuale maggiore di pazienti nel braccio megestrolo acetato ha riportato un miglioramento dell'appetito (75% vs 49%; $p=0.0001$) e di aumento di peso $\geq 10\%$ dal basale (11% vs 3%; $p=0.02$) rispetto al dronabinolo. Nei pazienti che hanno ricevuto l'associazione dei due farmaci non è stato evidenziato un beneficio aggiuntivo rispetto al solo megestrolo.

g) Effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali.

Giudizio.

Per questa patologia non esistono dati a supporto di un favorevole rischio/beneficio per i cannabinoidi in pazienti resistenti alle terapie convenzionali.

Solo uno studio condotto in 6 pazienti con disegno cross-over, incluso nella revisione JAMA 2015 [17] ha confrontato THC 5 mg, cannabidiolo (20 mg), cannabidiolo (40 mg) spray oromucosale con placebo mostrando una riduzione temporanea della pressione intraoculare con THC [46, 47]. Tuttavia questo studio non è stato condotto in pazienti resistenti a terapie convenzionali.

h) Riduzione dei movimenti involontari del corpo e della faccia nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.

Giudizio.

Per questa condizione clinica, ad oggi non esistono dati sufficienti a supporto di un favorevole rischio/beneficio per i cannabinoidi.

La revisione sistematica pubblicata sulla rivista JAMA 2015 [17] ha incluso due piccoli studi controllati verso placebo condotti in 12 e 24 pazienti. I dati sono suggestivi di un miglioramento delle manifestazioni ticchose, ma i risultati sono fortemente inficiati dalla bassa numerosità campionaria [48-51].



Negli anni 2016-2017 sono stati pubblicati dei case report relativi a 4 pazienti di età compresa tra i 16 e i 26 anni, affetti da forme gravi della sindrome di Tourette, caratterizzate da forti tic motori e vocali, e nei quali i trattamenti standard non hanno ottenuto risultati [52-54]. In tutti i casi, si sono osservate riduzioni dal 70% fino al 90% delle manifestazioni ticcose, che hanno portato ad un miglioramento delle condizioni generali dei pazienti. In nessun caso sono stati osservati effetti avversi gravi riconducibili al trattamento con cannabinoidi. In due casi è stato utilizzato Sativex[®] (2 spray per 2 volte al giorno [52], o 3 spray per 3 volte al giorno [53]), mentre negli altri due sono stati valutati Bedrocan (0,1 g/die poi aumentato a 0,6 g/die) e dronabinolo (3x8 gocce/die – 16,8 mg) [54]. I diversi Autori concludono che l'utilizzo dei cannabinoidi deve essere preso in considerazione in caso di inefficacia di trattamenti standard ed in pazienti che presentano forme gravi e complesse della sindrome di Tourette. Proprio per la particolarità delle condizioni cliniche dei pochi pazienti considerati, risulta difficile estendere i risultati osservati.



e8ac4fbc



i) Terapia del dolore.**Giudizio.**

Nella terapia del dolore di tipo oncologico, neuropatico, da sclerosi multipla, lesioni midollo valgono le osservazioni precedentemente riportate. Nella terapia del dolore diverso da quello sopra riportato (ad es. associato a fibromialgia o artrite reumatoide) o nel trattamento del dolore acuto, le evidenze sono di bassa qualità e attualmente insufficienti per poter trarre delle conclusioni e raccomandare l'utilizzo di cannabinoidi.

Una revisione sistematica pubblicata nel 2016 ha valutato efficacia, tollerabilità e sicurezza dei cannabinoidi nel trattamento del dolore cronico associato a malattie reumatiche (artrite reumatoide, osteoartrite, fibromialgia e dolore cronico spinale) [55]. La revisione ha incluso 4 RCT, della durata di almeno 2 settimane per un totale di 159 pazienti per i quali le terapie convenzionali non si erano rivelate efficaci: 3 RCT hanno confrontato nabilone verso placebo (n=2 studi) e verso amitriptilina (n=1) e 1 RCT ha confrontato THC/CBD verso placebo. Gli Autori hanno concluso che la bassa quantità e qualità dei dati disponibili di efficacia, tollerabilità e sicurezza non permette di raccomandare l'uso dei cannabinoidi nelle tipologie di dolore considerate.

Due degli RCT sopra riportati condotti su pazienti con fibromialgia sono stati inclusi nella revisione pubblicata nel 2016 sul Database Cochrane che ha valutato efficacia, tollerabilità e sicurezza dei prodotti a base di cannabinoidi nel trattamento dei sintomi nei pazienti affetti da fibromialgia. La revisione ha incluso solo questi 2 RCT in doppio cieco della durata di almeno 4 settimane e con almeno 10 partecipanti per ciascun braccio di trattamento, per un totale di 72 pazienti di età compresa tra i 26 ed i 76 anni [56]. I 2 RCT, hanno confrontato nabilone con placebo o amitriptilina. La qualità delle evidenze per gli outcome di efficacia, tollerabilità e sicurezza è risultata essere molto bassa. Rispetto al placebo e all'amitriptilina, un numero maggiore di persone ha manifestato effetti avversi e ha abbandonato lo studio a causa degli stessi, ma non sono stati segnalati effetti avversi gravi. Gli Autori concludono che non esistono prove convincenti e di alta qualità a supporto dell'utilizzo del nabilone nel trattamento dei sintomi nei pazienti affetti da fibromialgia.

Una più recente revisione sistematica pubblicata nel 2017 ha preso in considerazione 7 RCT per un totale di 611 pazienti con dolore acuto, valutando l'effetto analgesico dei cannabinoidi e gli eventuali effetti avversi [57]. I medicinali valutati sono stati nabilone, levonantradolo, dronabinolo ed i derivati sintetici AZD1940 e GW842166, confrontati con placebo, petidina, ketoprofene, naprossene o ibuprofene. In cinque studi l'effetto analgesico è risultato equivalente al placebo, in uno studio nabilone si è dimostrato significativamente inferiore rispetto agli altri trattamenti ed in un ultimo studio il levonantradolo si è dimostrato superiore al placebo. In tutti gli studi, i cannabinoidi sono risultati essere ben tollerati, con effetti avversi di entità quasi sempre lieve o moderata. Gli Autori concludono che, sulla base degli studi disponibili, non si possa



e8ac4fbc



A.2 - Prescrizione, allestimento e dispensazione dei preparati magistrali a base di cannabis nella Regione del Veneto

1. Medicinali e preparazioni magistrali a base di Cannabis: principale normativa di riferimento

I cannabinoidi in forma e dose di medicamento disponibili in Italia sono rappresentati da un unico medicinale di origine industriale (Sativex[®]) e da preparazioni magistrali, allestibili in farmacia, utilizzando materie prime di origine vegetale a base di cannabis sia di produzione nazionale che di importazione, a diverse concentrazioni di THC e CBD.

La principale normativa di riferimento la prescrizione e allestimento di preparazioni magistrali a base di cannabis viene di seguito riportata.

Legge 8 aprile 1998 n. 94

L'allestimento dei preparati magistrali è normato dall'articolo 5 della Legge 8 aprile 1998 n. 94. In particolare, i preparati magistrali a base di cannabis (es. cartine, buste-filtro, estratto) possono essere allestiti su presentazione di ricetta medica non ripetibile.

Poiché le preparazioni magistrali a base di cannabis non possiedono indicazioni terapeutiche autorizzate, devono essere applicate le disposizioni dei commi 3 e 4 del citato articolo 5 della Legge n. 94/98, che prevedono quanto segue:

- presenza di letteratura scientifica accreditata per l'indicazione terapeutica per la quale si intende utilizzare il farmaco;
- acquisizione e conservazione del consenso informato del paziente da parte del medico prescrittore;
- presenza di formalismi nella redazione della ricetta medica, che dovrà avvenire senza indicare le generalità del paziente ma riportando solo un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati di archivio in proprio possesso e che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato. Nella ricetta devono essere inoltre riportate le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea;
- trasmissione delle ricette, in originale o in copia, da parte del farmacista all'Azienda sanitaria o ospedaliera di riferimento, che provvederà a sua volta all'inoltro al Ministero della Salute.

DPR 309/1990 e s.m.i.

Secondo quanto stabilito dal DPR 309/1990 e s.m.i., i medicinali contenenti cannabinoidi rientrano tra le sostanze stupefacenti; in particolare con D.M. del 23 gennaio 2013 i "Medicinali di origine vegetale a base di cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinte)" sono stati inseriti nella Tabella II, Sezione B. Successivamente, in conformità al disposto dalla Legge 172/2017, il D.M. della Salute del 25.6.2018, ha previsto l'inserimento dei "Medicinali a base di cannabis per il trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard" nell'allegato III -bis del DPR n. 309/ 1990. Di conseguenza, i medicinali di origine vegetale a base di cannabis per gli impieghi nella terapia del dolore seguono le disposizioni della legge 38/2010 (modalità prescrittive semplificate per la terapia del dolore, durata della terapia massima di 30 giorni).

2. Prescrivibilità e rimborsabilità dei preparati magistrali a base di cannabis

In applicazione al DM 9.11.2015 laddove viene precisato che l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati o hanno provocato effetti secondari non tollerabili o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti



e8ac4fbc



collaterali, nonché alla legge 172/2017, la rimborsabilità delle preparazioni magistrali a base di cannabis, come trattamento adiuvante, è riconosciuta limitatamente alle seguenti indicazioni:

- a) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla;
- b) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione del midollo spinale;
- c) analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno), di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate;
- d) analgesia nel paziente oncologico sintomatico con dolore cronico, di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate;
- e) effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;
- f) effetto stimolante l'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;
- g) effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;
- h) riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.

La rimborsabilità dei preparati magistrali a base di cannabis, per gli impieghi di cui sopra, è altresì soggetta alla compilazione del **Piano Terapeutico (PT) della Regione del Veneto (A.3)**, della durata massima di 6 mesi, da parte di medici specialisti individuati delle strutture pubbliche, IRCCS - IOV e privati accreditati definiti Presidi Ospedalieri, ai sensi della DGR 2122/2013 della Regione Veneto (fatte salve eventuali future rideterminazioni a riguardo da parte della Giunta Regionale), di seguito riportati:

Indicazione	Medico specialista autorizzato
a) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla;	specialista neurologo operanti nelle UU.OO. di Neurologia specialista operante nelle UU.OO. Terapia del Dolore
b) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione del midollo spinale;	specialista neurologo operante nelle UU.OO. di Neurologia specialista operante nelle UU.OO. Terapia del Dolore
c) analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno), di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate;	specialista neurologo operante nelle UU.OO. di Neurologia specialista reumatologo operante nelle U.O.C. di Reumatologia specialista operante nelle UU.OO. Terapia del Dolore specialista operante nelle UU.OO. Cure Palliative



e8ac4fbe



d) analgesia nel paziente oncologico sintomatico con dolore cronico, di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate;	specialista operante nelle UU.OO. Terapia del Dolore specialista operante nelle UU.OO. Cure Palliative
e) effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;	specialista operante nelle UU.OO. Oncologia specialista infettivologo operante nelle U.O.C. Malattie Infettive
f) effetto stimolante l'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;	specialista operante nelle UU.OO. Oncologia specialista infettivologo operante nelle U.O.C. Malattie Infettive limitatamente all'anoressia nervosa: specialista psichiatra operante nelle U.O.C. Psichiatria/ UU.OO. Neuropsichiatria infantile
g) effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;	specialista oculista operante nelle U.O.C. Oculistica
h) riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.	specialista neurologo operante nelle UU.OO. di Neurologia e nelle UU.OO. Neuropsichiatria infantile

Le prescrizioni successive alla prima effettuata dallo specialista autorizzato, potranno essere rilasciate anche dal MMG sulla base del PT (A.3). A questo proposito si sottolinea che la collaborazione e la comunicazione tra i diversi medici specialisti individuati per la prescrizione e tra questi e i MMG è indispensabile al fine di garantire un approccio multidisciplinare alla terapia e quindi qualità delle cure erogate. Il medico specialista potrà indirizzare il paziente al Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS di residenza, ai fini dell'approvvigionamento del preparato magistrale a base di cannabis.

Compiti del medico specialista che redige il PT

Il medico specialista che redige il PT:

- valuta l'eleggibilità del paziente;
- informa il paziente fornendo tutti gli elementi necessari per la corretta assunzione del medicinale;
- acquisisce e conserva il consenso informato da parte del paziente, così come previsto dalla normativa vigente (l'impiego della cannabis è da considerarsi un uso "off-label" e pertanto segue le disposizioni previste dalla legge 94/98);
- provvede alla redazione del PT (A.3), con cadenza massima semestrale in quattro copie:
 - o una per lo specialista,
 - o una per il MMG,
 - o una per il paziente
 - o una per il servizio farmaceutico territoriale;
- prescrive la terapia su ricetta cartacea SSN, nelle more dell'adozione della piattaforma informatizzata, per un fabbisogno massimo di 30 giorni; e **contestualmente** compila la "Scheda della Regione del



e8ac4fbc



- Veneto per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis” (A.4) da trasmettere al Servizio Farmaceutico dell’Azienda ULSS territorialmente competente;
- comunica per iscritto al MMG la decisione terapeutica fornendo tutte le indicazioni necessarie per la corretta compilazione della “Scheda della Regione del Veneto per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis” (A.4);
 - in caso di interruzione di terapia compila tutte le sezioni della “Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis” (A.4) ad esclusione della sezione “Prescrizione” e la trasmette al Servizio Farmaceutico dell’Azienda ULSS territorialmente competente;
 - in caso di comparsa di effetti indesiderati, compila la scheda di fitovigilanza.

Compiti del MMG

Il MMG:

- prescrive la terapia (sulla base di quanto indicato nel PT dello specialista) su ricetta cartacea SSN, nelle more dell’adozione della piattaforma informatizzata, per un fabbisogno massimo di 30 giorni e contestualmente compila la “Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis” (A.4); quest’ultima dovrà essere trasmessa al Servizio Farmaceutico dell’Azienda ULSS;
- qualora il MMG ritenga necessaria una interruzione della terapia dovuta alla comparsa di effetti indesiderati deve compilare la scheda di fitovigilanza e comunicare tempestivamente allo specialista la reazione avversa.

Ricetta cartacea

Nelle more della messa a regime della piattaforma informatizzata, il medico prescrittore, ai fini del rispetto delle norme vigenti in materia di tracciabilità del farmaco, deve utilizzare la ricetta cartacea del servizio sanitario nazionale (SSN), disciplinata dal decreto del Ministro dell’economia e finanze 17 marzo 2008, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta ufficiale n. 86 dell’11 aprile 2008, c.d. “rossa” SSN, compilata secondo le disposizioni vigenti.

Follow up del paziente

L’efficacia e la tollerabilità del trattamento con cannabinoidi verranno valutate dallo specialista dopo massimo sei mesi. Lo specialista potrà programmare rivalutazioni più frequenti in base alla specificità del paziente.

Per tutti i periodi intermedi alla rivalutazione dello specialista, la valutazione di efficacia e tollerabilità rimane in capo al MMG che effettua le prescrizioni mensili.

Forme farmaceutiche rimborsabili

In applicazione alle disposizioni del DM 9.11.2015, per gli impieghi a carico del SSN, per ogni paziente in trattamento, sarà possibile allestire preparati destinati all’assunzione per via orale, come decotto o estratto, o per via inalatoria mediante vaporizzatore.

La modalità di assunzione e la posologia vengono stabilite dal medico prescrittore, in relazione al contenuto percentuale di THC e CBD che si intende prescrivere.

3. Allestimento e dispensazione dei preparati magistrali a base di cannabis

La preparazione e la fornitura dei preparati magistrali a base di cannabis può essere effettuata, oltre che dalle farmacie ospedaliere, anche dalle farmacie aperte al pubblico, nel rispetto di quanto previsto dalle disposizioni vigenti.



e8ac4fbe



Le farmacie aperte al pubblico hanno l'obbligo di trasmettere al Servizio Farmaceutico Territoriale competente, con cadenza mensile, in mazzetta separata, unitamente alla Distinta Contabile Riepilogativa (DCR), le ricette a carico SSN in originale.

Nel caso di pazienti in regime di ricovero ospedaliero, la farmacia ospedaliera è tenuta alla fornitura della terapia a fronte di presentazione di ricetta medica; nel caso in cui il Servizio di farmacia ospedaliera non allestisca la preparazione magistrale, è consentito l'acquisto dei preparati magistrali a base di cannabis, presso altri Servizi di farmacia di Ospedali pubblici o privati accreditati, o presso una farmacia territoriale pubblica o privata convenzionata, in grado di eseguire correttamente le preparazioni richieste previa stipula di apposita convenzione nel rispetto della vigente normativa.

Compiti del farmacista che allestisce le preparazioni magistrali

Il farmacista che allestisce le preparazioni magistrali:

- si approvvigiona della sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis nel rispetto della normativa di riferimento (DPR 309/1990 e s.m.i);
- allestisce la preparazione magistrale a base di cannabis, secondo le Norme di Buona Preparazione (NBP) in conformità alle indicazioni fornite dal medico nella prescrizione;
- informa e verifica che il paziente abbia compreso la corretta modalità di preparazione e assunzione del preparato a base di cannabis;
- Eroga il medicinale in quantità tale da coprire la durata di terapia prescritta (e comunque limitatamente a 30 giorni di terapia) apponendo sulla ricetta la data di spedizione, il costo del preparato, il timbro della farmacia e la firma;
- registra la preparazione in uscita nel registro di entrata-uscita degli stupefacenti;
- all'atto della dispensazione consegna copia della ricetta timbrata e firmata al paziente, o alla persona delegata al ritiro della preparazione magistrale a base di cannabis, al fine della dimostrazione di liceità del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis per uso medico;
- ai sensi della L.94/98, invia la prescrizione, in originale se SSN o copia, al Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS territorialmente competente, con cadenza mensile;
- trasmette i dati relativi alle quantità di sostanze di origine vegetale a base di cannabis utilizzati nelle preparazioni magistrali entro e non oltre il 31 gennaio di ogni anno al Ministero della Salute (D.M. 24.10.2006 pubblicato sulla G.U. n. 302 del 30.12.2006), in quanto le preparazioni a base di cannabis rientrano nell'elenco delle sostanze il cui impiego è considerato doping (DM 15.10.2002 e s.m.i.).

Costo della preparazione

Il costo della preparazione magistrale è calcolato secondo la "Tariffa Nazionale per la vendita al pubblico dei Medicinali", D.M. della Salute del 22.9.2017, come modificato con D.M. della Salute 13.12.2017.

Nel caso di preparazioni di estratti a base di cannabis a carico SSN, il farmacista può applicare per la titolazione dell'estratto, una quota aggiuntiva al costo della preparazione di massimo 15€, fatte salve successive eventuali modifiche normative in merito. Ulteriori costi non possono essere posti a carico del paziente, né sono oggetto di rimborso SSN.

Compiti del Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS

- Il Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS territorialmente competente provvede alla raccolta delle prescrizioni compilate come previsto dall'art.5, comma 3 della legge n. 94/98 e delle schede



e8ac4fbe



- per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con preparati a base di cannabis (A.4) ricevute dal medico prescrittore (specialista o MMG);
- qualora l'Azienda ULSS di residenza del paziente non coincidesse con l'Azienda territorialmente competente del medico prescrittore, quest'ultima provvede all'invio della documentazione all'Azienda ULSS di residenza del paziente;
 - Il Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS di residenza del paziente trasmette le prescrizioni integrate con i dati richiesti a fini statistici in forma anonima in conformità al codice in materia di protezione dei dati personali e come previsto dal comma 4 dell'art. 5 della legge n. 94/98 al Ministero della Salute (Ufficio II della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) e, in copia, a ISS e Regione del Veneto;
 - Il Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS di residenza del paziente trasmette all'UOC HTA di Azienda Zero - in forma anonima - i dati epidemiologici relativi alle prescrizioni raccolte, aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con preparazioni a base di cannabis con cadenza trimestrale, salvo diverse disposizioni regionali e/o nazionali. Le Aziende ULSS devono, altresì, fornire all'UOC HTA di Azienda Zero un riepilogo trimestrale della spesa sostenuta quale livello aggiuntivo di assistenza.

Compiti dell'UOC HTA di Azienda Zero

L'UOC HTA di Azienda Zero

- raccoglie i dati aggregati per la Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, per il successivo invio all'Istituto Superiore di Sanità, ai fini di adempiere all'obbligo informativo previsto dal Decreto Ministeriale 9 novembre 2015.

4. Preparati magistrali a base di cannabis non rimborsati (a carico del cittadino)

Per condizioni di prescrivibilità diverse da quelle previste al punto 2, le prescrizioni di preparati magistrali a base di cannabis possono essere effettuate da qualunque medico iscritto all'ordine professionale, ed erogate solo dalle farmacie aperte al pubblico convenzionate, con onere economico a carico del paziente.

In ogni caso, il ricorso a preparati magistrali a base di Cannabis costituisce sempre una prescrizione "off-label" e, pertanto, deve avvenire in conformità alla Legge n. 94/98.

Compiti del medico prescrittore

Il medico prescrittore:

- informa il paziente fornendo tutti gli elementi necessari per la corretta assunzione del medicinale.
- raccoglie e conserva il consenso informato;
- prescrive la terapia su ricettario professionale personale (c.d. ricetta bianca), nelle more dell'adozione della piattaforma informatizzata e **contestualmente** compila la "Scheda della Regione del Veneto per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis" (A.4); quest'ultima deve essere trasmessa al Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS territorialmente competente;
- provvede alla rivalutazione periodica del paziente (follow-up);
- in caso di interruzione di terapia compila la "Scheda della Regione del Veneto per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis" (A.4) ad esclusione della sezione "Prescrizione" e la trasmette al Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS territorialmente competente. In caso di comparsa di effetti indesiderati compila la scheda di fitovigilanza.



Compiti del farmacista che allestisce le preparazioni magistrali

Il farmacista che allestisce le preparazioni magistrali:

- si approvvigiona della sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis nel rispetto della normativa di riferimento (DPR 309/1990 e s.m.i);
- allestisce la preparazione magistrale a base di cannabis, secondo le Norme di Buona Preparazione (NBP) in conformità alle indicazioni fornite dal medico nella prescrizione;
- informa e verifica che il paziente abbia compreso la corretta modalità di preparazione e assunzione del preparato a base di cannabis;
- eroga il medicinale per un quantitativo di farmaco tale da coprire la durata di terapia prescritta, apponendo sulla ricetta la data di erogazione, la tariffa applicata, il timbro e la firma;
- registra la preparazione in uscita nel registro di entrata-uscita degli stupefacenti;
- all'atto della dispensazione consegna copia della ricetta timbrata e firmata al paziente, o alla persona delegata al ritiro della preparazione magistrale a base di cannabis, al fine della dimostrazione di liceità del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis per uso medico;
- ai sensi della L.94/98, invia copia della prescrizione al Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS territorialmente competente, con cadenza mensile;
- trasmette i dati relativi alle quantità di sostanze di origine vegetale a base di cannabis utilizzati nelle preparazioni estemporanee entro e non oltre il 31 gennaio di ogni anno al Ministero della Salute (D.M. 24.10.2006 pubblicato sulla G.U. n. 302 del 30.12.2006), in quanto le preparazioni a base di cannabis rientrano nell'elenco delle sostanze il cui impiego è considerato doping (DM 15.10.2002 e s.m.i.).

Compiti del Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS

- Il Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS territorialmente competente provvede alla raccolta delle prescrizioni compilate come previsto dall'art.5, comma 3 della legge n. 94/98 e delle schede per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis (A.4) ricevute dal medico prescrittore (specialista o MMG);
- qualora l'Azienda ULSS di residenza del paziente non coincidesse con l'Azienda territorialmente competente, quest'ultima provvede all'invio della documentazione all'Azienda ULSS di residenza del paziente;
- il Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS di residenza del paziente trasmette le prescrizioni integrate con i dati richiesti a fini statistici in forma anonima in conformità al codice in materia di protezione dei dati personali e come previsto dal comma 4 dell'art. 5 della legge n. 94/98 al Ministero della Salute (Ufficio II della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) e, in copia, a ISS e Regione;
- il Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS di residenza del paziente trasmette all'UOC HTA di Azienda Zero – in forma anonima - i dati epidemiologici relativi alle prescrizioni raccolte aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con preparazioni a base di cannabis con cadenza trimestrale, salvo diverse successive disposizioni regionali e/i nazionali.

Compiti dell'UOC HTA -Azienda Zero

L'UOC HTA di Azienda Zero:

- raccoglie i dati aggregati per la Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, per il successivo invio all'Istituto Superiore di Sanità, ai fini di adempiere all'obbligo informativo previsto dal Decreto Ministeriale 9 novembre 2015.



e8ac4fbe



5. Vigilanza

I Servizi Farmaceutici delle Aziende ULSS sono tenuti ad una attività di controllo sui Piani Terapeutici, al fine della verifica del rispetto delle regole di prescrivibilità ed appropriatezza del trattamento con preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi, secondo le disposizioni vigenti.

Nel caso di specialisti autorizzati nelle Aziende Ospedaliere di Padova e Verona, nell'IRCCS-Istituto oncologico Veneto –IOV, e nelle strutture private-accreditate qualificate come Presidi Ospedalieri ai sensi disposizioni regionali vigenti, la Farmacia ospedaliera è incaricata di inviare i PT ai Servizi Farmaceutici Territoriali competenti, secondo le modalità già definite con delibera di Giunta regionale n.754/2015-Allegato B.

La Farmacia Ospedaliera è altresì tenuta a verificare il rispetto delle regole di prescrivibilità ed appropriatezza, dando contezza dell'esito ai Servizi Farmaceutici competenti ed interloquendo, qualora ricorra il caso, con il medico prescrittore.

Sarà cura dei Servizi Farmaceutici Territoriali delle Aziende ULSS, nell'ambito dell'attività ispettiva di cui all'art. 16, L.R n. 78/1980, verificare il rispetto da parte delle farmacie territoriali pubbliche e private convenzionate, della normativa riferita agli allestimenti di preparati magistrali a base di cannabinoidi ed alla successiva dispensazione.



e8ac4fbe



A.3 - PIANO TERAPEUTICO DELLA REGIONE DEL VENETO PER LA PRESCRIZIONE DI PREPARATI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS A CARICO DEL SSN	
Centro prescrittore (Unità Operativa)	
Azienda Sanitaria:	
Presidio Ospedaliero di:	
Medico prescrittore (nome e cognome):	
Recapito telefonico:	
e-mail:	

Nome e Cognome del/della paziente:
Data di nascita (giorno/mese/anno):
Sesso: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
ULSS/ASL di Residenza:
Regione:
Codice alfanumerico* identificativo del paziente _____ *ai sensi art. 5 comma 3 legge 94/98. Il codice deve essere così composto: codice identificativo del medico seguito dal numero progressivo. Il codice va utilizzato anche nei successivi rinnovi per il paziente medesimo.
Età del paziente _____ Sesso del paziente <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Azienda ULSS di Residenza del paziente _____

SCHEDA DI ELEGGIBILITA' E DATI CLINICI

attestare (spuntando l'apposito spazio) che:

- Il paziente, al momento, non presenta disturbi psichiatrici
- Il paziente non è stato in terapia per patologie psichiatriche
- Il paziente, se donna, non è in gravidanza
- Il paziente ha sottoscritto il consenso informato
- E' stata effettuata un'anamnesi di patologie cardiovascolari e il paziente può essere messo in terapia con cannabinoidi
- Si attesta che il paziente è già stato trattato, per un tempo sufficiente, con altri farmaci prima di utilizzare i prodotti a base di cannabis.

Indicare l'impiego per cui si richiede la prescrizione:

- a) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla.
- b) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione del midollo spinale.

Si attesta quanto segue (tutte le seguenti condizioni devono essere soddisfatte):

1. Il punteggio alla scala NRS (Numerical Rating Scale) per la spasticità è compreso tra 5 e 10 (indicare valore: _____) oppure Il punteggio alla scala NRS (Numerical Rating Scale) per il dolore è compreso tra 5 e 10



e8ac4fbe



(indicare valore: _____)

2. Il paziente è già stato trattato con i seguenti farmaci:

baclofen orale tizanidina dantrolene eperisone tiocolchicoside

anticonvulsivanti antidepressivi cortisonici FANS oppioidi

ALTRO _____

3. Il paziente assumerà il prodotto a base di cannabinoidi in aggiunta al/i seguente/i farmaco/i:

- c) analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno), di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

Si attesta quanto segue (tutte le seguenti condizioni devono essere soddisfatte):

1. Il punteggio alla scala NRS (Numerical Rating Scale) per il dolore è compreso tra 5 e 10

(indicare valore: _____)

2. Il paziente è già stato trattato con le seguenti terapie:

anticonvulsivanti antidepressivi triciclici duloxetina FANS oppioidi cortisonici

terapie non farmacologiche _____

ALTRO _____

3. Il paziente assumerà il prodotto a base di cannabinoidi in aggiunta al/i seguente/i farmaco/i:

- d) analgesia nel paziente oncologico sintomatico con dolore cronico di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato, dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche, oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

Si attesta quanto segue (tutte le seguenti condizioni devono essere soddisfatte):

Il paziente è sintomatico

1. Il punteggio alla scala NRS (Numerical Rating Scale) per il dolore è compreso tra 5 e 10

(indicare valore: _____)

2. Il paziente è già stato trattato con le seguenti terapie:

oppioidi deboli oppioidi forti

1° principio attivo usato dosaggio: mg/24 h;.....mcg/h

2° principio attivo usato..... dosaggio: mg/24 h;.....mcg/h

via di somministrazione..... (ev, os, sc, transmucosale)

3. Il paziente assumerà il prodotto a base di cannabinoidi in aggiunta al/i seguente/i farmaco/i:

- e) effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;



e8ac4fbe



- f) effetto stimolante l'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;
- g) effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;
- h) riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.

Si attesta che il paziente è già stato trattato con altri farmaci prima di utilizzare i prodotti a base di cannabinoidi

_ nel dettaglio il paziente è già stato trattato con i seguenti farmaci:

specificare: _____

_ il paziente assumerà il prodotto a base di cannabis in aggiunta al/i seguente/i farmaco/i:

PRESCRIZIONE
Schema terapeutico

Prodotto prescritto:

(descrivere specificando il contenuto % di THC e /o CBD):

Modalità di assunzione:

orale come decotto o estratto

inalatoria, tramite specifico vaporizzatore

Formulazione della preparazione magistrale:

Preparato vegetale ripartito in: cartine buste filtro opercoli/capsule

Estratto oleoso (concentrazione mg/ml)

Posologia in peso di cannabis:

Dose per singola somministrazione (in mg/ gocce): _____

Numero di somministrazioni/die: _____

Durata terapia (in mesi, fino al prossimo follow-up e comunque non superiore a 6 mesi): _____

TERAPIA **Prima prescrizione** **Prosecuzione terapia**

Data _____

Timbro e firma del clinico prescrittore



**A.4 – SCHEDA DELLA REGIONE DEL VENETO PER LA RACCOLTA DEI DATI DEI PAZIENTI TRATTATI
CON PREPARATI MAGISTRALI A BASE DI CANNABIS**

(da compilare al momento della prescrizione e trasmettere all'Azienda ULSS territorialmente competente)

<u>Da compilare per prescrizioni effettuate da specialisti afferenti a struttura pubblica o privata accreditata:</u>											
Centro prescrittore (Unità Operativa o Ambulatorio):											
Azienda Sanitaria:											
Presidio Ospedaliero o Struttura o Distretto:											
Medico prescrittore (nome e cognome):											
Specializzazione (specificare)											
Tel:											
e-mail:											
<u>Da compilare per prescrizioni effettuate da Medico di Medicina Generale:</u>											
Medico prescrittore (nome e cognome):											
Tel:											
e-mail:											
Indirizzo ambulatorio o studio:											
Azienda ULSS di riferimento:											
Codice alfanumerico* identificativo del paziente _____ *ai sensi art. 5 comma 3 legge 94/98. Il codice deve essere così composto: codice identificativo del medico seguito dal numero progressivo. Il codice va utilizzato anche nei successivi rinnovi per il paziente medesimo.											
Età del paziente (anni) _____											
Sesso del paziente <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F											
Azienda ULSS di Residenza del paziente _____											
Data inizio terapia <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>											
PRESCRIZIONE											
Prodotto prescritto:											
Prodotto prescritto: (descrivere specificando il contenuto % di THC e /o CBD):											

Data prescrizione <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>											
Durata terapia (giorni) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>											
Posologia in peso di cannabis											
Dose per singola somministrazione _____	Numero di somministrazioni/die _____										



e8ac4fbe



Modalità di assunzione													
<input type="checkbox"/> orale come decotto o estratto	<input type="checkbox"/> inalatoria tramite specifico vaporizzatore												
Formulazione della preparazione magistrale													
<input type="checkbox"/> Preparato vegetale ripartito in: <input type="checkbox"/> cartine <input type="checkbox"/> buste filtro <input type="checkbox"/> opercoli/capsule													
<input type="checkbox"/> Estratto oleoso (concentrazione mg/ml _____)													
Esigenza di trattamento (barrare la casella interessata)													
Indicazioni rimborsate													
<input type="checkbox"/> a) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla.													
<input type="checkbox"/> b) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione del midollo spinale.													
<input type="checkbox"/> c) analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno), di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.													
<input type="checkbox"/> d) analgesia nel paziente oncologico sintomatico con dolore cronico di grado moderato severo (punteggio scala NRS \geq 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche, oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.													
<input type="checkbox"/> e) effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;													
<input type="checkbox"/> f) effetto stimolante l'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;													
<input type="checkbox"/> g) effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;													
<input type="checkbox"/> h) riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.													
Si attesta che, per le indicazioni a carico SSN, è stato redatto il Piano Terapeutico (PT) redatto da parte dello specialista autorizzato operante nelle strutture pubbliche o private accreditate della Regione del Veneto													
in data <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>													
Indicazioni con oneri a carico del cittadino (specificare)													

TERAPIA	<input type="checkbox"/> Prima prescrizione	<input type="checkbox"/> Prosecuzione terapia	<input type="checkbox"/> Sospensione terapia										



SEZIONE DA COMPILARE SOLO ALLA PRIMA PRESCRIZIONE

Terapia Convenzionale

il trattamento precedente non ha prodotto gli effetti desiderati

il trattamento precedente ha provocato effetti indesiderati non tollerabili

il trattamento necessita di incrementi posologici che potrebbero superare la dose terapeutica

altro (specificare) _____

Paziente già in trattamento con prodotti a base di cannabis

Prodotto _____

Posologia _____

Data dell'ultima assunzione di cannabis | | | | | | | | | |

Durata del trattamento < 6 mesi 6-12 mesi > 12 mesi

il trattamento ha migliorato la sintomatologia il trattamento non ha modificato la sintomatologia

il trattamento ha peggiorato la sintomatologia sono comparsi effetti indesiderati

MONITORAGGIO
(sezione da compilare obbligatoriamente per tutte le prescrizioni e in caso di sospensione)

Prosecuzione della terapia sintomatologia migliorata sintomatologia stabile

Aderenza al trattamento: ottima buona scarsa

Ove applicabile, indicare punteggio della scala NRS (Numerical Rating Scale) per l'entità del dolore/spasticità: _____

Sospensione della terapia sintomatologia peggiorata comparsi effetti indesiderati*

sintomatologia stabile

Data sospensione terapia | | | | | | | | | |

*Nel caso in cui si osservi una sospetta reazione avversa, si ricorda di compilare la scheda di segnalazione (Allegato B del DM 9.11.2015) scaricabile dal sito www.epicentro.iss.it/focus/erbe/fitosorveglianza.asp)

Impiego attuale della cannabis sostituisce terapia convenzionale integra terapia convenzionale

Osservazioni del medico prescrittore

Data ____/____/____

Luogo _____

Timbro e firma del Medico prescrittore



Bibliografia

1. Legge Regionale 28.09.2012 n. 38 “Disposizioni relative alla erogazione dei medicinali e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche”.
2. Decreto del Segretario Regionale per la Sanità 14 maggio 2013 n. 40;
3. Deliberazione della Giunta Regionale 23 dicembre 2014 n. 2526 “Erogazione a carico del Servizio Sanitario Regionale di medicinali e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche a favore di pazienti affetti da grave spasticità da lesioni midollari che non hanno risposto alle terapie raccomandate.”
4. Decreto del Ministro della Salute 9 novembre 2015 “Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972”.
5. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strenght of recommendations. BMJ. 2004. 328: 1490-8.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008. 336: 924-6.
7. Pregno S. Liberati A. Nuovi metodi per produrre raccomandazioni cliniche e per sintetizzare le prove di efficacia. Disponibile http://www.pensiero.it/ebm/pdf/cap1_innovazione_assistenza.pdf.
8. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
9. Koppel BS et al., Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. *Neurology*, 2014; 82: 1556 – 1563.
10. Zajicek JP, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 8;362(9395):1517-1526.
11. Zajicek JP, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1664-1669.
12. Guido van Amerongen et al., Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ 9-tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis, *Clinical Therapeutics*, Volume 40, Issue 9, 2018.
13. Hagenbach et al., The treatment of spasticity with delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007; 45: 551 – 562.
14. Pooyania S, et al. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91: 703 - 707.
15. Lynch ME et al. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(5): 735-744.



e8ac4fbc



16. Lynch ME et al. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015;10(2):293-301.
17. Whiting PF, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015; 313(24):2456-73.
18. Boychuk DG, et al. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache.* 2015;29(1):7-14.
19. Frank B, et al. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008: 1-8.
20. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD012182.
21. Attal N et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010; 17(9): 1113-e88.
22. Moulin D. et al. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19(6):328-35.
23. Portenoy RK et al., Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain.* 2012; 13: 438 – 449 9.
24. Johnson JR et al., Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 167 – 179 8.
25. Johnson JR et al., An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage* 2013;46: 207 – 218
26. Côté, M., Trudel, M., Wang, C., & Fortin, A. (2016). Improving Quality of Life With Nabilone During Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 125(4), 317–324.
27. Fallon, M. T. et al. (2017). Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *British Journal of Pain*, 11(3), 119–133.
28. Aron H. Lichtman, et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain, *Journal of Pain and Symptom Management*, Volume 55, Issue 2, 2018, Pages 179-188.
29. Martin Sanchez E, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med.* 2009;10(8):1353-68.



e8ac4fbc



30. Maida V. et al. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. *J Support Oncol*. 2008;6(3):119-24.
31. Linee guida AIOM per la terapia del dolore in oncologia. Edizione 2018.
32. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, et al. Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(9):1752–1765.
33. Meiri E, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Current Medical Research And Opinion* 2007; 23(3): 533-543.
34. Smith LA, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 11:CD009464.
35. Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig JV, Pizer B. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD007786.
36. Ekert H, Waters KD, Jurk IH, Mobilia J, Loughnan P. Amelioration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Medical Journal of Australia* 1979;2(12):657–9.
37. Dalzell AM, Bartlett H, Lilleyman JS. Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy. *Archives of Disease in Childhood* 1986;61(5):502–5.
38. Chan HS, Correia JA, MacLeod SM. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1987; 79(6):946–52.
39. Linee guida AIOM per la terapia antiemetica. Edizione 2018.
40. National Comprehensive Cancer Network Guidelines – Antiemesis, 2018.
41. Lutge et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013 (issue 4).
42. Andries A et al. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial.
43. Linee guida AIOM per il trattamento e prevenzione della cachessia neoplastica. Edizione 2018.
44. Strasser F, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3394-400.
45. Jatoi A, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:567-73.
46. Tomida I, et al. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma*. 2006; 15(5):349-53. *Int J Eat Disord*. 2014 Jan;47(1):18-23
47. Tomida I, et al. Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88: 708-13.



e8ac4fbe



48. Muller Vahl KR, et al. Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(2):384-388.
49. Müller-Vahl KR, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(4):459-465.
50. Müller-Vahl KR, et al. Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34(1):19-24.
51. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(2):57-61.
52. Trainor, D., Evans, L., & Bird, R. (2016). Severe motor and vocal tics controlled with Sativex®. *Australasian Psychiatry*, 24(6), 541–544.
53. Kanaan, A.S.; Jakubovski, E.; Müller-Vahl, K. Significant Tic Reduction in An Otherwise Treatment-Resistant Patient with Gilles de la Tourette Syndrome Following Treatment with Nabiximols. *Brain Sci*. 2017, 7, 47.
54. Jakubovski, E.; Müller-Vahl, K. Speechlessness in Gilles de la Tourette Syndrome: Cannabis-Based Medicines Improve Severe Vocal Blocking Tics in Two Patients. *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18, 1739.
55. Fitzcharles, MA., Baerwald, C., Ablin, J. et al. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis) - A systematic review of randomized controlled trials, *Schmerz* (2016) 30: 47.
56. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD011694.
57. Stevens, AJ, Higgins, MD. A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2017.



e8ac4f8e

