



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

**Linee di indirizzo per l'uso dei medicinali a base di cannabinoidi nella Regione Veneto  
Legge regionale 28 settembre 2012, n. 38 -  
aggiornamento a luglio 2016**

A cura del Gruppo tecnico di lavoro istituito con Decreto del Segretario Regionale per la Sanità 14 maggio 2013, n. 40

Data di redazione del documento: luglio 2016

---

**Gruppo Tecnico di lavoro**

Dr.ssa Giovanna Scroccaro, Unità Organizzativa Farmaceutico – Protesica - Dispositivi medici. Regione del Veneto (coordinatore)

Dr.ssa Annalisa Ferrarese, Farmacia Ospedaliera Azienda ULSS 18 Rovigo

Dott. Franco Figoli, Nucleo Cure Palliative Azienda ULSS 4 Thiene

Dott. Umberto Gallo, Assistenza Farmaceutica Territoriale Azienda ULSS 16 Padova

Dott. Bruno Giometto, Neurologia Azienda ULSS 16 Padova

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

Dott. Giampietro Pellizzer, Malattie Infettive e Tropicali Azienda ULSS 6 Vicenza

Dott. Mario Saia, Centro Regionale per la sicurezza del paziente Regione del Veneto

Dott. Enzo Valpione, Medico di Medicina Generale Azienda ULSS 16 Padova

Ha altresì collaborato il Dott. Attilio Terrevoli, UOC Terapia del Dolore Azienda ULSS 6 Vicenza

**Metodologia e coordinamento**

ADAMI Silvia Unità Organizzativa Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici - Regione Veneto

ANDRETTA Margherita Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

**Unità Organizzativa Farmaceutico – Protesica - Dispositivi medici**

RONI Chiara Farmacista

*Il presente documento è stato redatto dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, avvalendosi della collaborazione del Gruppo di Lavoro istituito con Decreto del Segretario Regionale per la Sanità 14 maggio 2013, n. 40 con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco.*

In Regione Veneto i galenici magistrali a base di cannabis e il Sativex<sup>®</sup> per indicazioni diverse da quelle già autorizzate da AIFA (off-label) vengono attualmente erogati a carico SSR, ai sensi della Deliberazione della Giunta Regionale n. 2526 del 23 dicembre 2014, esclusivamente ai pazienti affetti da grave spasticità da lesioni midollari che non hanno risposto alle terapie raccomandate, previa predisposizione di un piano terapeutico rilasciato da uno specialista neurologo dipendente o convenzionato con il SSR.

Scopo del presente documento è quello di aggiornare le indicazioni rimborsate a carico SSR alla luce delle nuove evidenze disponibili utilizzando la metodologia dell'Evidence Based Medicine (EBM) e dell'Health Technology Assessment (HTA) in riferimento agli ambiti clinici indicati dal Decreto del 9 novembre 2015 del Ministero della Salute (pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 279 del 30.11.2015) recante "Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972".

## 1. Introduzione

La Regione del Veneto, con Legge Regionale del 28 settembre 2012 n. 38, ha introdotto disposizioni relative all'impiego di medicinali e di preparati galenici magistrali a base dei principi attivi cannabinoidi per finalità terapeutiche da parte degli operatori e delle strutture del Servizio Sanitario Regionale (SSR) fatti salvi i principi dell'autonomia e della responsabilità del medico nella scelta terapeutica e dell'evidenza scientifica [1].

La Legge Regionale n. 38/2012 ha previsto, altresì, che venissero emanati dalla Giunta Regionale provvedimenti finalizzati a garantire omogeneità di comportamenti su tutto il territorio e a monitorarne l'applicazione. Per tale motivo, con Decreto del Segretario per la Sanità n. 40 del 14 maggio 2013 [2] è stato istituito un Gruppo tecnico di lavoro al quale venivano affidati i seguenti compiti:

- definire le disposizioni attuative della Legge Regionale n. 38/2012;
- redigere un documento di Linee Guida che saranno esaminate dalla Giunta per l'adozione dei conseguenti provvedimenti regionali.

Il Gruppo di lavoro ha, quindi, esaminato le evidenze scientifiche pubblicate, utilizzando la metodologia dell'Evidence Based Medicine (EBM) e dell'Health Technology Assessment (HTA) con la finalità di mettere a disposizione dei pazienti le terapie più efficaci e sicure, senza creare false aspettative. Ad oggi, le esperienze nell'uso dei preparati a base di cannabis sono molto eterogenee, la qualità metodologica degli studi è talvolta discutibile e, nella maggioranza dei casi, la terapia non viene confrontata con eventuali alternative esistenti, approvate dalla legislazione corrente e riconosciute dalla comunità scientifica. Orientare, in questi casi, all'uso della cannabis presenta il rischio di esporre il paziente a terapie di dubbia efficacia, sottraendolo probabilmente a terapie più consolidate e sicure. Considerando che la medicina è in continua evoluzione, anche le valutazioni sono passibili di modifiche nel momento in cui si rendessero disponibili prove più consolidate.

Con Deliberazione della Giunta Regionale n. 2526 del 23 dicembre 2014 [3] sono stati individuati, dopo una attenta analisi della letteratura allora disponibile i pazienti e l'iter procedurale per l'erogazione a carico del SSR di medicinali e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi limitatamente per i soggetti affetti da grave spasticità da lesioni midollari che non hanno risposto alle terapie raccomandate.

Con Decreto del 9 novembre 2015, il Ministero della Salute [4] ha provveduto a disciplinare le modalità per la produzione nazionale di cannabis e a specificare le corrette modalità in merito a prescrizione, allestimento, dispensazione e monitoraggio delle preparazioni magistrali.

In particolare, l'allegato tecnico ministeriale rileva che gli impieghi di cannabis a uso medico possono potenzialmente riguardare i seguenti ambiti clinici:

- a) analgesia in patologie che implicano spasticità (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) associata a dolore resistente alle terapie convenzionali;
- b) analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace;
- c) effetto anticinetosico e antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV che non può essere ottenuto con trattamenti convenzionali;
- d) effetto stimolante dell'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;
- e) effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;

- f) riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.

Nell'allegato tecnico è altresì specificato che i risultati degli studi ad oggi disponibili non possono ritenersi conclusivi in relazione all'efficacia nelle patologie sopra indicate. 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 ovvero necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali.

In ogni caso, le disposizioni ministeriali declinano alle singole Regioni la decisione in merito alla rimborsabilità a carico del SSR delle preparazioni magistrali.

## **2. Revisione della letteratura**

### 2.1 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. Nella revisione non è stato pertanto considerato l'impiego dei cannabinoidi nel trattamento della spasticità moderata-grave in pazienti affetti da sclerosi multipla. Infatti, per tale indicazione risulta essere già rimborsata, a carico SSN, la specialità medicinale Sativex® secondo le disposizioni dettate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

La ricerca è stata eseguita a novembre 2015 all'interno delle seguenti banche dati: MCG - 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:

- 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 a ogni studio un livello di qualità "alto", "moderato", "basso" o "molto basso" considerando i diversi aspetti metodologici (disegno dello studio, presenza/assenza di difetti nella conduzione, eterogeneità, trasferibilità e precisione nei risultati) [5-8].

### 2.2 Risultati

Esaminando le singole aree terapeutiche è possibile affermare quanto riportato di seguito:

- 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 riservati esclusivamente a pazienti che non rispondono o che sono intolleranti alle terapie convenzionali ad oggi disponibili in commercio, come terapia "add-on".

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 ( $p=0.002$ ).

- 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 qualità bassa in quanto sono disponibili pochi studi verso placebo, su casistica limitata e follow-up breve. Tali medicinali dovrebbero essere riservati esclusivamente a pazienti che non rispondono o che sono intolleranti alle terapie convenzionali ad oggi disponibili in commercio, come terapia "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 emisuccinato 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 [12]. 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 [13].

- 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. 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 drop-out correlati alla comparsa di eventi avversi. Tutti gli Autori concordano sulla necessità di effettuare studi di maggiori dimensioni e durata per definire chiaramente la loro efficacia e sicurezza a lungo termine. 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.

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 [14]. 15 studi hanno dimostrato un effetto analgesico dei cannabinoidi (cannabis fumata, estratto oromucosale, nabilone, dronabinolo) statisticamente significativo rispetto al placebo. Secondo gli Autori gli 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 [15]. 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 che a seguito dell'impiego terapeutico di cannabinoidi [16]. 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 end point primario di efficacia [17]. 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 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 oppioido debole di classe II (scala OMS) impiegato nel trattamento del dolore cronico che gli Autori hanno ritenuto un buon comparator [18]. 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 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 drop-out (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.

#### 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 [19]. 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 pur riconoscendo che 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 [20] e come seconda linea tramadolo e 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 due RCT condotti su pazienti con neoplasia avanzata e dolore refrattario alla terapia analgesica con oppioidi [21-23]. Sono, tuttavia disponibili sia studi più datati (condotti in un minore numero di pazienti) [24] sia studi di tipo osservazionale [25].

Nel primo 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) [21]. 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'end-point primario di efficacia era rappresentato dalla risposta analgesica, definendo come risposta positiva una riduzione del dolore medio rilevato negli ultimi tre giorni della 5<sup>a</sup> 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'end-point 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.

Nel secondo RCT, in doppio cieco, della durata di due settimane, 177 pazienti con neoplasia avanzata e dolore da moderato a severo (punteggio  $\geq 4$  su scala NRS) nonostante il trattamento con oppioidi sono stati randomizzati a ricevere, come "add-on", un estratto di THC:CBD, un estratto di THC oppure placebo [22]. 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 ha

ottenuto una riduzione > 30% del punteggio NRS dal basale. L'estensione in aperto su 43 pazienti ha concluso che l'impiego a lungo termine di THC:CBD è stato generalmente ben tollerato senza perdita di efficacia per quanto riguarda l'analgesia [23].

#### Linee guida

Le Linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) per la Terapia del Dolore in Oncologia, aggiornate al 2015, riportano che la strategia terapeutica di riferimento nel trattamento del dolore neoplastico è quella proposta nel 1986 dall'OMS (Analgesic Ladder) [26]. 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.

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 bassa qualità 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-HT<sub>3</sub> antagonista nella prevenzione 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 [16] ha incluso 28 studi sui cannabinoidi (nabilone, dronabinolo, nabiximolo, levonantradolo 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 [27], 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'end-point 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 [28]. 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 = 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.

#### Linee guida

Le Linee guida italiane AIOM 2015 [29] non considerano i cannabinoidi tra le possibili opzioni terapeutiche e raccomandano invece positivamente l'impiego di diverse altre strategie.

- 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 [30] 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 [16]. 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 [31]. 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.

#### Linee guida

Le linee guida AIOM, aggiornate al 2015, hanno valutato le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi nella cachessia neoplastica e confermano la raccomandazione negativa forte (grado di evidenza A) già espressa nelle versioni precedenti [32]. 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 [33] 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 [34] 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 [16] ha confrontato THC 5 mg, cannabidiolo (20 mg), cannabidiolo (40 mg) spray oromucosale con placebo mostrando una riduzione temporanea della pressione intraoculare con THC [35-36]. 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 a supporto di un favorevole rischio/beneficio per i cannabinoidi.

La revisione sistematica pubblicata sulla rivista JAMA 2015 [16] 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 [37-40].

### **3. Medicinali e Preparazioni magistrali a base di Cannabinoidi: modalità di prescrizione e di dispensazione e farmaco/fito-vigilanza**

Ad oggi, i cannabinoidi disponibili in Italia sono rappresentati da un'unica specialità medicinale (Sativex®) e da preparazioni magistrali a base di infiorescenze femminili importate dall'Olanda, allestibili in farmacia.

Tuttavia, il Decreto del Ministero della salute 9 novembre 2015 recante “*Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972*”, oltre ad individuare nel Ministero della salute le funzioni di organismo statale per la coltivazione della cannabis, prevede la prossima disponibilità di lotti della pianta prodotti dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, identificati come FM2 (THC 5% - 8% e CBD 7,5% - 12%) e FM19 (THC 19%).

#### 3.1 Formulazione spray oromucosale (Sativex®)

Con Determinazione AIFA n. 387 del 9 aprile 2013 è stato reso disponibile in Italia Sativex®, la prima specialità a base di cannabinoidi registrata e rimborsata a carico del SSN per la seguente indicazione terapeutica: “*Trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia*”. Il medicinale è una formulazione spray, destinata alla somministrazione oromucosale, costituita da una miscela di THC/CBD nel rapporto 1:1. Il numero di somministrazioni necessarie per ottenere l'effetto terapeutico si raggiunge dopo adeguata titolazione e può variare da paziente a paziente. L'impiego di Sativex® al di fuori dell'indicazione ministeriale registrata sopra riportata si configura come un uso off-label.

Si precisa che il DM 30 aprile 2015 prevede la comunicazione al responsabile di Farmacovigilanza della propria Azienda sanitaria entro 2 giorni lavorativi, le eventuali sospette reazioni avverse tramite l'apposita “*Scheda di segnalazione di reazione avversa*”.

#### 3.2 Preparazioni galeniche magistrali di infiorescenze essiccate di cannabis

L'allestimento di preparazioni magistrali è normato dall'art. 5 del D.L. 1 febbraio 1998 n. 23, convertito dalla Legge 8 aprile 1998 n. 94 [41]. In particolare, le preparazioni magistrali a base di cannabis possono essere allestite su presentazione di ricetta medica non ripetibile e dispensate dalla farmacia esclusivamente in forma e dose di medicamento (es. cartine, buste-filtro). L'assunzione di tali prodotti può avvenire per via orale attraverso la preparazione di un decotto o di un oleolita ovvero per via inalatoria utilizzando appositi vaporizzatori.

Il DM 9 novembre 2015 ribadisce che i farmacisti che allestiscono preparazioni magistrali a base di cannabis devono attenersi alle Norme di Buona Preparazione (NBP), ricordando che eventuali attività di estrazione (es. oleoliti) devono prevedere la titolazione del/dei principio/principi attivo/i dell'estratto. La sostanza attiva vegetale dopo l'estrazione, deve essere distrutta a seguito delle procedure di constatazione da parte delle ASL competenti per territorio, in analogia ai medicinali scaduti.

Nelle more della messa a regime della produzione statale di cannabis, l'Ufficio Centrale Stupefacenti del Ministero della Salute continuerà ad autorizzare l'importazione di cannabis ad uso medico, secondo la normativa vigente [42-43]. Lo stesso Ministero, con comunicato del 5 dicembre 2013, si è pronunciato in merito alla prescrizione di magistrali a base di infiorescenze di cannabis precisando che gli unici prodotti che possono essere impiegati per l'allestimento di tali preparazioni sono le sostanze vegetali esportate dall'Office for Medicinal Cannabis del ministero olandese [44].

Poiché le preparazioni magistrali a base di cannabinoidi 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 per la quale si intende utilizzare il farmaco;
- acquisizione del consenso informato del paziente da parte del prescrittore;
- presenza di formalismi nella ricetta, 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 dovranno 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.

Il DM del 9 novembre 2015 prevede, inoltre, che tali prescrizioni siano integrate, per finalità epidemiologiche, con i dati anonimi relativi a età, sesso, posologia in peso di cannabis e motivazioni del trattamento.

Dal momento che i preparati a base di infiorescenze di cannabis si configurano come medicinali magistrali si desume che qualunque medico, indipendentemente dalla specializzazione, possa prescrivere ricette magistrali a base di cannabinoidi.

Inoltre, è doveroso precisare che le formulazioni di questi prodotti presentano, potenzialmente, il rischio di una errata manipolazione da parte del paziente, che potrebbe comportare l'assunzione di una dose non adeguata di farmaco e/o la relativa somministrazione con una modalità non corretta. Per tale motivo, nel caso in cui il medico decida di prescrivere l'impiego di prodotti a base di infiorescenze di cannabis, dovrà fornire al proprio assistito indicazioni molto precise in merito per la corretta assunzione al fine di evitare errori di somministrazione.

Le ricette di cui sopra devono essere trasmesse mensilmente dal farmacista all'Azienda ULSS territorialmente competente. Il DM del 9 novembre 2015 prevede, altresì, che il farmacista consegni al paziente (o alla persona che ritira la preparazione magistrale che, comunque, non deve essere minorenne o

manifestamente inferma di mente) copia della ricetta timbrata e firmata, per dimostrare la liceità del possesso.

Infine, il DM prevede per gli operatori sanitari, la comunicazione entro 2 giorni lavorativi all'Istituto Superiore di sanità (ISS), di tutte le sospette reazioni avverse tramite l'apposita "*Scheda di segnalazione per preparazioni magistrali a base di cannabis*" (di cui all'Allegato B dell'Allegato Tecnico al DM 9 novembre 2015).

#### **4. Prescrivibilità e rimborsabilità dei prodotti a base di cannabis**

Sulla base della revisione della letteratura descritta al punto 2) e delle nuove disposizioni fornite dal succitato DM del 9 novembre 2015, le modalità per la prescrizione e la rimborsabilità dei cannabinoidi possono essere ricondotte schematicamente nelle tre fattispecie di seguito riportate.

##### **4.1 Prodotti a base di cannabis già rimborsati dal SSN**

L'unica specialità medicinale a base di cannabinoidi attualmente rimborsata a carico SSN è il Sativex<sup>®</sup>, registrata per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità moderata-grave nella sclerosi multipla che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici. Le modalità per l'accesso alla terapia a carico del SSN sono state definite dall'AIFA con Determina n. 387 del 9 aprile 2013; la prescrizione, da effettuarsi mensilmente da parte del solo specialista Neurologo, è soggetta alla compilazione del registro di monitoraggio AIFA. I Centri regionali autorizzati alla prescrizione sono stati individuati in prima istanza con Decreto n. 69 del 22 luglio 2013 e sono stati successivamente aggiornati con DGR n. 771 del 27 maggio 2014, che ne ha specificato il percorso per la prescrizione da parte degli specialisti Neurologi e per la successiva distribuzione attraverso le farmacie ospedaliere, con compilazione del registro di carico/scarico stupefacenti.

##### **4.2 Prodotti a base di cannabis rimborsati dal SSR (extra-LEA)**

Sulla base della revisione della letteratura riportata al punto 2), si ritiene di rimborsare i prodotti a base di cannabis come trattamento adiuvante per le 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 neuropatico 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;
- 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.

La prescrizione a carico del SSR potrà essere rilasciata ai soli pazienti residenti nella Regione del Veneto. Una volta disponibili i lotti di cannabis prodotti dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, l'erogazione a carico del SSR sarà limitata alle sole preparazioni galeniche magistrali allestite a partire da tali lotti.

L'individuazione dei pazienti eleggibili al trattamento può essere effettuata unicamente

- per gli impieghi di cui ai punti a) b) e c) dagli specialisti neurologi operanti nelle UU.OO. di Neurologia
- per gli impieghi di cui al punto c) dagli specialisti reumatologi operanti nelle U.O.C. di Reumatologia

- per gli impieghi di cui ai punti b) c) e d) dagli specialisti operanti nelle UU.OO. Terapia del Dolore
- per gli impieghi di cui al punto d) dagli specialisti operanti nelle UU.OO. Cure Palliative delle strutture pubbliche e private accreditate della Regione Veneto.

Tali specialisti provvederanno alla redazione di uno specifico Piano Terapeutico (PT), mentre le successive prescrizioni potranno essere effettuate anche dal MMG sulla base delle indicazioni fornite dallo specialista. A questo proposito si sottolinea che la collaborazione e la comunicazione tra i diversi specialisti individuati per la prescrizione e tra specialisti e MMG è indispensabile al fine di garantire la multidisciplinarietà e la qualità delle cure erogate.

L'iter procedurale per la prescrizione/erogazione a carico del SSR dei succitati prodotti viene così identificato:

<b>Azione</b>	<b>Responsabile</b>
a. Redazione PT ( <b>Allegato B</b> )	specialista neurologo operante nelle UU.OO. di Neurologia, specialista reumatologo operante nelle U.O.C. di Reumatologia e specialista operante nelle UU.OO. Terapia del Dolore e UU.OO. Cure Palliative
b. Prescrizione tramite ricetta (massimo 1 mese di terapia) e compilazione della scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis ( <b>Allegato C</b> )	MMG, specialista neurologo operante nelle UU.OO. di Neurologia, specialista reumatologo operante nelle U.O.C. di Reumatologia e specialista operante nelle UU.OO. Terapia del Dolore e UU.OO. Cure Palliative
c. Erogazione	Farmacia Ospedaliera di residenza del paziente in erogazione diretta
d. Follow-up	MMG; specialista neurologo operante nelle UU.OO. di Neurologia, specialista reumatologo operante nelle U.O.C. di Reumatologia e specialista operante nelle UU.OO. Terapia del Dolore e UU.OO. Cure Palliative a 1, 3 e 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi

a. Compiti dello specialista che redige il PT

- Valuta l'eleggibilità del paziente (vedi **Box 1**).
- Informa il paziente fornendo tutti gli elementi necessari per la corretta assunzione del medicinale.
- Raccoglie il consenso informato del paziente. Dal momento che le indicazioni autorizzate come trattamento extra-LEA sono da considerarsi "off-label", lo specialista deve necessariamente acquisire e conservare nella cartella clinica il consenso informato da parte del paziente, così come previsto dalla normativa vigente.
- Provvede alla redazione del PT (**Allegato B**), con cadenza massima semestrale e comunque secondo le tempistiche stabilite per la rivalutazione periodica del paziente (vedi **Box 2**). Detto Piano dovrà essere redatto in quattro copie: una per lo specialista, una per il MMG, una per il paziente e una per la farmacia ospedaliera che erogherà il medicinale.
- Prescrive la terapia per un fabbisogno massimo di 1 mese e compila la "Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis" (**Allegato C**) che trasmette 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 per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis".
- Provvede alla rivalutazione periodica del paziente (follow-up) secondo le modalità riportate nel **Box 2**.



- In caso di interruzione di terapia compila la “*Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis*” ad esclusione della sezione “Prescrizione” e la trasmette al Servizio Farmaceutico dell’Azienda ULSS territorialmente competente. Se l’interruzione è dovuta alla comparsa di effetti indesiderati compila la scheda di fitovigilanza.

**b. Compiti del MMG**

- Prescrive la terapia su PT dello specialista per un fabbisogno massimo di 1 mese e compila la “*Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis*” che trasmette al Servizio Farmaceutico dell’Azienda ULSS territorialmente competente (vedi **Box 2**). Se l’interruzione è dovuta alla comparsa di effetti indesiderati compila la scheda di fitovigilanza.
- Comunica tempestivamente allo specialista eventuali problemi che possono insorgere nel corso della terapia.

**c. Compiti della Farmacia Ospedaliera di residenza del paziente**

- Allestisce la preparazione magistrale a base di cannabis, secondo le Norme di Buona Preparazione (NBP) in conformità alle indicazioni fornite dal medico nella prescrizione; in alternativa possono essere stipulate convenzioni con Farmacie Ospedaliere di altre strutture pubbliche e private accreditate della Regione Veneto in grado di effettuare l’allestimento.
- 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 quanto prescritto (massimo 1 mese di terapia) con registrazione in uscita nel registro di carico-scarico stupefacenti.
- Registra e controlla le erogazioni effettuate per ciascun paziente.

**d. 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 ricevute dal medico prescrittore (specialista o MMG) (**Allegato C**); 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.
- Il Servizio Farmaceutico dell’Azienda ULSS di residenza del paziente trasmette al Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – 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 per i primi 24 mesi e successivamente con cadenza annuale. Le Aziende ULSS dovranno, altresì, fornire al Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco un riepilogo trimestrale della spesa sostenuta quale livello aggiuntivo di assistenza.

**e. Compiti del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco**

- Provvede alla trasmissione dei dati aggregati all’Istituto Superiore di Sanità, ai fini di adempiere all’obbligo informativo previsto dal Decreto Ministeriale 9 novembre 2015.

**Box 1. Criteri di eleggibilità per l'impiego dei farmaci cannabinoidi a carico del SSR**

I prodotti cannabinoidi possono essere impiegati solamente come terapia adiuvante, in aggiunta ad altri trattamenti sintomatici, nel paziente che rientra nei seguenti criteri di eleggibilità:

- per le indicazioni di cui ai punti a) e b): paziente non adeguatamente controllato nonostante il trattamento con miorilassanti, antidolorifici e/o terapie sintomatiche;
- per le indicazioni di cui al punto c): paziente non adeguatamente controllato nonostante il trattamento con oppioidi con o senza farmaci anticonvulsivanti e antidepressivi (associati o meno a FANS) e con terapie non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate;
- per le indicazioni di cui al punto d): paziente non adeguatamente controllato nonostante il trattamento con oppioidi con o senza farmaci adiuvanti (associati o meno a FANS/paracetamolo) e con terapie non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

Per tutte le indicazioni sopraindicate, i criteri di esclusione al trattamento con cannabinoidi sono rappresentati da:

- presenza di disturbi psichiatrici o anamnesi di patologie psichiatriche;
- nelle donne: stato di gravidanza.

**Nota Bene.** Lo specialista dovrà valutare attentamente l'impiego della cannabis nel paziente con gravi malattie cardiovascolari visto il possibile aumento della frequenza cardiaca associato al suo utilizzo.

**Box 2. Follow-up del paziente**

L'efficacia e la tollerabilità del trattamento con cannabinoidi verranno valutate dallo specialista dopo 1, 3 e 6 mesi dall'inizio e, in seguito, ogni sei mesi.

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

Al termine del periodo di titolazione, il trattamento potrà essere proseguito a carico del SSR esclusivamente per i pazienti responder al trattamento. Si considera responder il paziente che, riporta un miglioramento del punteggio della scala NRS per la spasticità e per il dolore di almeno il 20% rispetto al basale oppure il paziente affetto da dolore per il quale sia conseguita la riduzione degli effetti collaterali di altre terapie (in particolare oppioidi).

In seguito alla valutazione dell'andamento della terapia, lo specialista valuterà di volta in volta se proseguire o interrompere il trattamento.

Si precisa infine che qualora emergessero nuove evidenze, anche a supporto di altre indicazioni, le stesse saranno sottoposte al Gruppo di lavoro per effettuare un aggiornamento del presente documento. Allo stesso modo, anche le informazioni derivanti dal monitoraggio potranno fornire ulteriori elementi di valutazione per l'eventuale rimborsabilità a carico del SSR.

**4.3 Prodotti a base di cannabis non rimborsati (a carico del cittadino)**

Per condizioni diverse da quelle riportate nei punti 4.1 e 4.2, le preparazioni magistrali a base di cannabis possono essere prescritte da qualunque medico ed erogate solo dalle farmacie convenzionate con onere economico a carico del paziente.

In ogni caso, l'eventuale ricorso ai cannabinoidi costituisce sempre una prescrizione off-label e, pertanto, deve avvenire qualora *“l'impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale”*, così come stabilito dalla Legge n. 94/98.

Di seguito si sintetizzano gli adempimenti normativi previsti per medici e farmacisti.

a. Prescrizione tramite ricetta (massimo 1 mese di terapia) e compilazione della scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis ( <b>Allegato C</b> )	Qualsiasi medico
b. Erogazione	Farmacia al pubblico

a. Compiti del medico

- Informa il paziente fornendo tutti gli elementi necessari per la corretta assunzione del medicinale.
- Raccoglie e conserva il consenso informato.
- Prescrive la terapia per un fabbisogno massimo di 1 mese (indicando sulla prescrizione l'Azienda ULSS di residenza del paziente) e compila la *“Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis”* che trasmette 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 per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis”* ad esclusione della sezione *“Prescrizione”* e la trasmette al Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS territorialmente competente. Se l'interruzione è dovuta alla comparsa di effetti indesiderati compila la scheda di fitovigilanza.

b. Compiti del farmacista

- Allestisce la preparazione magistrale a base di cannabis, secondo le 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 quanto prescritto (massimo 1 mese di terapia) con registrazione in uscita nel registro di carico-scarico stupefacenti.
- Invia, con cadenza mensile, copia della prescrizione al Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS territorialmente competente.

c. 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 ricevute dal medico prescrittore (specialista o MMG) (**Allegato C**); 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 al Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – 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 per i primi 24 mesi e successivamente con cadenza annuale.

d. Compiti del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

- Provvede alla trasmissione dei dati aggregati all’Istituto Superiore di Sanità, ai fini di adempiere all’obbligo informativo previsto dal Decreto Ministeriale 9 novembre 2015.

**Tabella riepilogativa della prescrivibilità e rimborsabilità dei cannabinoidi:**

<b>Indicazione terapeutica</b>	Pazienti adulti affetti da spasticità moderata-grave nella sclerosi multipla che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici, per alleviare i sintomi. (v. punto 4.1)	Indicazioni di cui al punto 4.2 :	Altre condizioni cliniche (v. punto 4.3)
<b>Medicinale</b>	Sativex®	Lotti di cannabis prodotti dallo Stabilimento Militare di Firenze (prima della loro completa disponibilità sono rimborsati sia Sativex® che galenici	Preparazioni magistrali

		magistrali)	
<b>Trattamento rimborsato</b>	Si (SSN)	Si (SSR, extra-LEA)	No
<b>Consenso informato del paziente</b>	No	Si	Si
<b>Prescrizione</b>	Solo specialisti neurologi autorizzati	specialista o MMG su PT dello specialista (Allegato B)	Qualsiasi medico
<b>Modalità di prescrizione</b>	Registro AIFA	PT (Allegato B) Prescrizione secondo i formalismi previsti dalla legge n. 94/98 e dal DM 9 novembre 2015 e compilazione scheda raccolta dati (Allegato C)	Prescrizione secondo i formalismi previsti dalla legge n. 94/98 e dal DM 9 novembre 2015 e compilazione scheda raccolta dati (Allegato C)
<b>Durata della terapia prescrivibile</b>	1 mese	1 mese	1 mese
<b>Erogazione</b>	Farmacia ospedaliera	Farmacia ospedaliera	Farmacia al pubblico
<b>Follow-up</b>	Si	Si tramite scheda raccolta dati (Allegato C)	Si tramite scheda raccolta dati (Allegato C)
<b>Segnalazione ADRs</b>	Su scheda di farmacovigilanza	Su scheda di farmacovigilanza per Sativex <sup>®</sup> , su scheda di fitovigilanza per preparazioni magistrali	Su scheda di fitovigilanza

### 5. Monitoraggio dei trattamenti effettuati (sia a carico del SSR che con oneri a carico del cittadino)

L'Allegato tecnico al DM 9 novembre 2015 pone a carico delle Aziende ULSS l'obbligo di trasmettere al Ministero della Salute e all'ISS i dati epidemiologici relativi alle informazioni raccolte, secondo le modalità descritte ai punti 4.2 e 4.3 del presente documento. Qualora si rendesse disponibile un supporto informatizzato per la prescrizione, il monitoraggio e la dispensazione di prodotti a base di cannabinoidi, la trasmissione di tali dati potrà essere effettuata direttamente dalla Regione.

Poiché i farmaci cannabinoidi possono essere acquistati anche nelle Farmacie convenzionate, le Aziende ULSS devono attivarsi con le stesse, al fine di garantire una raccolta completa delle informazioni.

### 6. 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](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](http://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. Hagenbach et al., The treatment of spasticity with delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007; 45: 551 – 562.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Whiting PF, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(24):2456-73.
17. 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.
18. 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.

19. Attal N et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010; 17(9): 1113-e88.
20. Moulin D. et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19(6):328-35.
21. 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.
22. 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.
23. 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
24. Martin Sanchez E, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med.* 2009;10(8):1353-68.
25. 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.
26. Linee guida AIOM per la terapia del dolore in oncologia. Edizione 2015.
27. 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.
28. Smith LA, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 11:CD009464.
29. Linee guida AIOM per la terapia antiemetica. Edizione 2015.
30. Lutge et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013 (issue 4).
31. Andries A et al. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial.
32. Linee guida AIOM per il trattamento e prevenzione della cachessia neoplastica. Edizione 2015.
33. 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.
34. 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.
35. 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
36. Tomida I, et al. Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophtalmol.* 2004; 88: 708-13.

37. Müller 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Legge 8 aprile 1998 n. 94 "*Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria*".
42. Decreto del Ministro della Salute 31 gennaio 2006 "*Modificazioni al decreto 11/2/1997, recante: Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero*".
43. Decreto Ministeriale 16 novembre 2007 "*Modifica del decreto 11 febbraio 1997, concernente modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero*".
44. Comunicato del Ministero della Salute del 5 dicembre 2013 "*Prescrizione di preparazioni magistrali contenenti cannabis o delta 9 – THC*".