



**ALLEGATO A1 alla Dgr n. 2526 del 23 dicembre 2014**

**“Tabulazione delle revisioni e degli studi”**

NAUSEA E VOMITO IN CORSO DI CHEMIOTERAPIA

**Tabella 1 – Tabulazione revisioni – Pazienti con nausea e vomito in corso di chemioterapia**

Referenza	Tipo di pubblicazione	Principali risultati/conclusioni
<p>Machado Rocha et al., European Journal of Cancer Care 2008, 17(5): 431 – 443 [3].</p>	<p>Review e metanalisi</p>	<p><b>Obiettivo:</b> valutare l’efficacia antiemetica dei cannabinoidi in pazienti affetti da cancro che ricevono chemioterapia</p> <p><b>Studi inclusi:</b> 30 RCT (la maggior parte dei quali con un disegno “cross-over”). Sono stati arruolati in totale di 1.719 pz affetti da diversi tipi di cancro, di età diverse e che ricevevano differenti agenti chemioterapici. 17/30 studi sono stati esclusi dalla metanalisi</p> <p><b>Outcome primario (della metanalisi):</b> efficacia antiemetica dei cannabinoidi versus le terapie standard</p> <p><b>Risultati:</b> Gli studi sono stati raggruppati in base ai comparators utilizzati:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Dronabinolo versus placebo (2 studi, n = 185): nessuna differenza statisticamente significativa; RR = 0.47; IC95% = 0.19 – 1.16; P = 0.10.</li> <li>2) Dronabinolo versus neurolettici (5 studi, n = 325): differenza statisticamente significativa per dronabinolo: RR = 0.67; IC95% = 0.47 – 0.96; P = 0.03; NNT = 3.4.</li> <li>3) Nabilone versus neurolettici (6 studi, n = 277): nessuna differenza statisticamente significativa: RR = 0.88; IC95% = 0.72 – 1.08; P = 0.21.</li> <li>4) Levonantradololo versus neurolettici (2 studi, n = 194): nessuna differenza statisticamente significativa: RR = 0.94; IC95% = 0.75 – 1.18; P = 0.60.</li> <li>5) Cannabis versus controlli (18 studi, 1.138 pz): differenza statisticamente significativa a favore della cannabis: RR = 0.33; IC95% = 0.24 – 0.44; P &lt; 0.00001; NNT = 1.8.</li> </ol> <p><b>Conclusioni:</b> gli Autori concludono che, nei pazienti con cancro che assumono chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dronabinolo ha un’efficacia antiemetica superiore rispetto ai neurolettici;</li> <li>- sebbene non ci sia una differenza statisticamente significativa tra dronabinolo e placebo, è stata osservata una differenza clinicamente significativa verso dronabinolo;</li> <li>- sebbene non ci sia una differenza statisticamente significativa tra nabilone e neurolettici, è stata osservata una differenza clinicamente significativa verso nabilone;</li> <li>- sebbene non ci sia una differenza statisticamente significativa tra levonantradololo e neurolettici, è stata osservata una differenza clinicamente significativa verso levonantradololo;</li> <li>- il numero di dropouts dovuti a effetti collaterali insostenibili è stato significativamente più alto tra i pazienti che hanno assunto cannabinoidi. Tali eventi sono stati responsabili di circa 1/3 dei dropouts in tutti gli studi della revisione sistematica (molti dropouts sono dovuti comunque ad altre cause);</li> <li>- i pazienti mostrano una chiara preferenza all’uso dei cannabinoidi rispetto ad altri farmaci;</li> <li>- sono necessari ulteriori lavori per valutare l’impiego dei cannabinoidi e dei moderni antiemetici.</li> </ul>

<p>Tramer MR, et al. BMJ 2001; 323: 16-21 [4]</p>	<p>Revisione sistematica</p>	<p><b>Obiettivo:</b> valutare l'efficacia antiemetica e gli effetti negativi della cannabis utilizzata per i disturbi indotta da chemioterapia.</p> <p><b>Studi inclusi:</b> 30 RCT che hanno valutato efficacia e sicurezza di cannabis versus placebo o antiemetici. Sono stati arruolati in totale 1.366 pazienti. I prodotti testati sono stati: nabilone orale (16 studi), dronabinolo orale (13 studi) e levonantrololo intramuscolo (1 studio). Non è stata impiegata cannabis fumata. I prodotti di controllo più comunemente impiegati sono stati: proclorperazina (12 studi), placebo (10 studi), metoclopramide (4 studi), clorpromazina (2 studi), tietilperazina (1 studio), aloperidolo (1 studio), domperidone (2 studi), alizapride (1 studio). Il follow-up è durato 24 ore.</p> <p><b>Outcome primario:</b> efficacia antiemetica e sicurezza dei prodotti a base di cannabis.</p> <p><b>Risultati:</b> i cannabinoidi sono risultati avere un miglior effetto antiemetico rispetto a proclorperazina, metoclopramide, clorpromazina, tietilperazina, aloperidolo, domperidone o alizapride (RR 1.38; IC95% 1.18 – 1.62). NNT per il controllo completo della nausea: 1.28 (1.08 – 1.51); NNT per il controllo completo del vomito: 8. I cannabinoidi non sono risultati essere molto efficaci nei pazienti che avevano ricevuto una chemioterapia con profilo emetogeno basso o molto alto.</p> <p><b>Conclusioni:</b> gli Autori concludono che, in pazienti selezionati, le tipologie di cannabinoidi esaminate in questi trials possono essere un adiuvante per l'umore e per i disturbi correlati alla chemioterapia. Tuttavia l'uso diffuso deve essere limitato a causa dei potenziali effetti avversi gravi, che possono intercorrere anche durante assunzioni di breve durata per via orale o intramuscolare.</p>
---	------------------------------	--

DOLORE ONCOLOGICO

Tabella 2 - Tabulazione revisioni in pazienti con dolore oncologico

Referenza	Tipo di pubblicazione	Principali risultati/conclusioni
<p>Campbell F, et al. BMJ 2001: 13-6 [6]</p>	<p>Revisione sistematica</p>	<p><b>Obiettivo:</b> stabilire se i cannabinoidi sono un'opzione di trattamento efficace e sicura nella gestione del dolore.</p> <p><b>Studi inclusi:</b> 9 RCT (su un totale di 222 pazienti) di cui 5 su pazienti con dolore correlato a cancro (n = 128), 2 su pazienti con dolore cronico non correlato a cancro e 2 su pazienti con dolore acuto post-operatorio. I trials hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di alcuni cannabinoidi (5 – 20 mg di THC orale, 1 mg di un analogo azotato sintetico di THC orale, 1.5 – 3 mg di levonantradololo intramuscolo versus 60 – 120 mg di codeina o 2 – 4 mg di benzopiranoipridina orale o placebo).</p> <p><b>Outcomes:</b> valutazione dei punteggi relativi all'intensità e al sollievo dal dolore, eventi avversi.</p> <p><b>Risultati:</b> i cannabinoidi testati si sono dimostrati efficaci quanto la codeina e la benzopiranoipridina è meno efficace della codeina e non migliore del placebo. Gli eventi avversi, spesso di natura psicotropa, sono stati comuni.</p> <p><b>Conclusioni:</b> gli Autori concludono che i cannabinoidi non sono più efficaci della codeina nel controllo del dolore ed inoltre hanno un effetto depressivo sul sistema nervoso centrale che ne limita l'impiego. L'utilizzo diffuso nella pratica clinica per la gestione del dolore non è pertanto auspicabile.</p>

Tabella 3 - Tabulazione RCT in pazienti con dolore oncologico

Referenza	Nr. Pazienti, Patologia, Trattamenti	Misure di Esito	Risultati Principali	Sicurezza
<p>Johnson et al., J Pain Symptom Manage 2010; 39 (2): 167 – 179 [7]</p>	<p>n = 177 pz con dolore intrattabile correlato a cancro</p> <p>Estratto THC : CBD (n = 60) Versus Estratto THC (n = 58) Versus Placebo (n = 59)</p> <p>Durata trattamento: 14 gg Via di somministrazione: sublinguale</p>	<p><b>End-point primario</b> - Valutazione del dolore (NRS) - Utilizzo di analgesici per gli episodi breakthrough</p> <p><b>End-points secondari</b> - Utilizzo di oppioidi come terapia di fondo - Valutazione della qualità del sonno, della nausea, della memoria, della concentrazione e dell'appetito (nel corso delle 24 ore precedenti)</p>	<p><b>End-point primario</b> THC : CBD vs Placebo: miglioramento nella valutazione del dolore (- 1.37 vs - 0.69; P = 0.014) THC : CBD vs THC: miglioramento non significativo (-1.01 vs -0.69; P = 0.24) Nel braccio THC : CBD il doppio dei pz, vs placebo, ha mostrato una riduzione di oltre il 30% rispetto al basale del punteggio NRS: [(43% vs 21%); OR 2.81; IC 95% 1.22 – 6.50; P = 0.006], mentre per il gruppo THC vs placebo l'andamento è stato simile [(23% vs 21%); OR 1.10; IC 95% 0.44 – 2.73; P = 0.28] Nessuna differenza statisticamente significativa (THC : CBD vs placebo: P = 0.70) tra i 3 bracci per quanto riguarda l'uso di farmaci per il breakthrough. Si sono registrate le seguenti riduzioni nel numero medio di dosi giornaliere utilizzate: THC:CBD = -0.19 THC = - 0.14 Placebo = -0.15</p> <p><b>End-points secondari</b> Non è stato registrato un cambiamento dal baseline agli ultimi 3 giorni nell'assunzione di morfina orale nei 124 pz (78%) (di cui si avevano dati valutabili). Per 16 pz (10%) il dosaggio aumenta e per 18 pz (11%) diminuisce. Al baseline o a 3 giorni dalla fine del trattamento è stata registrata un'assunzione di oppioidi "forti" per il breakthrough per 59 pz (33%); di questi, il 58% (34 pz) non mostrano nessun cambiamento nel numero di dosi tra baseline e gli ultimi 3 giorni di trattamento, nel 22% (13 pz) vi è un aumento del nr di dosi nel 20% (12 pz) una riduzione. Tra questi, 8 pz del braccio THC : CBD hanno diminuito le dosi, mentre per 7 pz nel gruppo placebo si è registrato un aumento delle dosi (differenza vs THC : CBD significativa: P = 0.004). Concentrazione: miglioramento nel gruppo placebo (- 0.35) e peggioramento sia nel gruppo THC : CBD (0.33; P = 0.02) che nel gruppo THC (0.29; P = 0.03). Memoria: nessun cambiamento nel braccio di placebo (0.01), mentre si è riscontrato un peggioramento sia nel braccio THC : CBD (0.63; P = 0.045) che nel braccio THC (0.66; P = 0.053). Appetito: miglioramento nel gruppo placebo (- 0.59) e lieve riduzione dell'appetito sia nel gruppo THC : CBD (0.24; P = 0.016) che nel gruppo THC (0.06; P = 0.056). Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda i valori di NRS qualità del sonno o nausea o il controllo del dolore. Tuttavia, i risultati dei questionari per la qualità della vita dell'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura del Cancro hanno mostrato un peggioramento della nausea e del vomito con THC: CBD rispetto al placebo (P = 0.02), mentre per THC non si è riscontrata nessuna differenza (p = 1.0).</p>	<p>I composti attivi sono stati generalmente ben tollerati. Nel 60% dei pazienti (n = 106) sono stati riportati eventi avversi, di cui i più comuni (rilevati in 3 o più pz) sono stati: sonnolenza, vertigini e nausea, per lo più di lieve o moderata entità. La mortalità è stata simile in tutti e tre i gruppi (cancro avanzato): 8 pz nel braccio THC:CBD, 8 pz nel braccio THC e 7 nel placebo e sono stati tutti considerati causa della patologia in essere. Nessuno dei casi dei 10 pz che hanno riportato effetti avversi seri non fatali ha fatto destare preoccupazione circa la sicurezza dei cannabinoidi. 5 pz del gruppo THC:CBD hanno accusato: ritenzione urinaria, dolore correlato al tumore, peggioramento della nausea, debolezza, emorragia tumorale e sonnolenza. In 5 pz del gruppo THC sono stati invece rilevati: metastasi cerebrali, ulcere emorragiche gastriche, sincope, broncopneumonia, iperglicemia, confusione, candidosi orale, sonnolenza, tremore e disorientamento. Tutti questi eventi risultano non correlati al farmaco con la singola eccezione di un episodio di sincope, probabilmente correlata a TBC. Nel gruppo placebo non si sono registrati casi di eventi seri non fatali.</p>

<p>Portenoy et al., J Pain. 2012 May; 13 (5): 438 – 449 [8]</p>	<p>n = 263 pz con cancro avanzato e dolore refrattario ad oppioidi</p> <p>Terapia aggiuntiva: Sativex® a bassa dose (1-4 spruzzi/giorno)</p> <p><i>Versus</i></p> <p>Sativex® a dose media (6-10 spruzzi/giorno)</p> <p><i>Versus</i></p> <p>Sativex® ad alte dosi (11-16 spruzzi/giorno)</p> <p><i>Versus</i></p> <p>Placebo</p> <p>Durata: 5 settimane</p>	<p><b>End-point primario</b></p> <p>Valutazione della risposta al dolore, considerata positiva quando si ha una riduzione &gt; 30% nella riduzione di NRS (11 punti) durante gli ultimi 3 gg di trattamento delle 5 settimane rispetto ai 3 gg di valutazione del basale</p>	<p><b>End-point primario</b></p> <p>Un'analisi primaria di risposta segnala una mancanza di differenza per Sativex® rispetto al placebo (P = 0.59 complessivo). Un'analisi secondaria di risposta continua al dolore medio giornaliero, dal basale alla fine dello studio, ha dimostrato che la percentuale di pazienti che segnalano una miglior analgesia è stata maggiore per Sativex® rispetto al placebo (P = 0.035), e in particolare: nei gruppi a basso dosaggio (P = 0.008) e medio dosaggio (P = 0.039).</p>	<p>Gli eventi avversi registrati sono risultati essere correlati alla dose e solo il gruppo ad alto dosaggio è sfavorevolmente paragonabile al placebo.</p>
<p>Johnson JR et al., J Pain Symptom Manage 2013;46: 207 – 18 [9].</p>	<p>Studio di estensione in aperto</p> <p>n = 43 pz con cancro avanzato e dolore refrattario ad oppioidi e che avevano partecipato ad un precedente RCT di 2 settimane (THC:CBD vs THC vs placebo)</p> <p>THC:CBD spray (n = 39)</p> <p><i>Versus</i></p> <p>THC spray (n = 4)</p> <p>Pz autotaravano il dosaggio.</p> <p>Durata di trattamento: braccio THC:CBD 25 gg (2 – 579 gg); braccio THC 151.5 gg (4 - 657 gg)</p>	<p><b>End-points</b></p> <p>Valutazione della severità del dolore e peggioramento del dolore mediante compilazione di un diario da parte del pz in cui si registrano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF). Punteggio 0 – 10</li> <li>- European Organization for Research and Treatment Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30). Punteggio 0 – 100.</li> </ul>	<p><b>End-points</b></p> <p>Non è stata rilevata nel lungo periodo una perdita di efficacia nel sollievo del dolore correlato a cancro.</p>	<p>Gli eventi avversi più comuni sono stati correlati al</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braccio THC:CBD: vertigini, nausea, vomito, secchezza delle fauci, sonnolenza, e confusione;</li> <li>- THC: i 4 pz esposti hanno riportato tre eventi avversi correlati al trattamento riportati da due di questi pazienti (vertigini, mal di testa, e un episodio di alterazione della memoria).</li> </ul> <p>Il 51% dei pz del gruppo THC:CBD (3 di essi correlato al farmaco) e il 25% del gruppo THC hanno sviluppato almeno un evento avverso grave durante lo studio.</p> <p>Il 59% dei pazienti del gruppo THC:CBD e il 25% del braccio CBD sono usciti dallo studio a causa di eventi avversi. I decessi intercorsi durante lo studio (12 nel braccio THC:CBD e 1 nel braccio CBD) sono stati correlate alla patologia.</p>

PATOLOGIE NEUROLOGICHE

Tabella 4 - Tabulazione revisioni in pazienti con dolore non oncologico

Referenza	Tipo di pubblicazione	Principali risultati/conclusioni
<p>Bolgelt L. et al. Pharmacothe rapy 2013 ; 33 (2): 195 – 209 [15].</p>	<p>Revisione</p>	<p><b>Obiettivo:</b> valutare gli effetti di vari dosaggi e formulazioni di cannabis nel dolore e negli spasmi muscolari</p> <p><b>Dolore</b>  <u>Cannabis fumata vs placebo:</u> gli studi (n=6) hanno dimostrato miglioramenti significativi nel dolore. Si tratta di studi condotti su pochi pazienti (15-56) e in questi studi sono state utilizzate sigarette con diverso contenuto di THC. Va segnalato che alcuni sperimentatori hanno ritenuto l'entità della riduzione del dolore neuropatico di grado modesto rispetto ad altri farmaci utilizzati per la medesima indicazione (es. gabapentin e pregabalin). Gli effetti collaterali riportati erano generalmente di grado lieve-moderato  <u>Cannabis oromucosale (THC:CBD) vs placebo:</u> quattro studi su pazienti con dolore neuropatico e cronico hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'intensità del dolore rispetto al placebo. Gli autori ritengono che THC:CBD debba essere riservato a pazienti con dolore refrattario.  <u>Dronabinolo vs placebo:</u> non ha dimostrato miglioramenti significativi nella misurazione della intensità del dolore in pazienti con dolore cronico gastrointestinale o post isterectomia.  <b>Spasmi muscolari non correlati a SM</b>                      La revisione conclude che le evidenze dei cannabinoidi nel trattamento della spasticità non correlata a sclerosi multipla sono scarse per cui tali medicinali devono essere utilizzati esclusivamente nei pazienti che non rispondono o sono intolleranti alle terapie convenzionali</p>
<p>Lynch et al., British Journal of Clinical Pharmacology 2011; 72 (5): 735 – 744 [16].</p>	<p>Revisione sistematica</p>	<p><b>Obiettivo:</b> valutazione dell'effetto analgesico di diverse preparazioni a base di cannabinoidi in pazienti con dolore cronico non correlato a cancro.</p> <p><b>Studi inclusi:</b> 18 RCT che hanno incluso un totale di 766 pazienti affetti da dolore cronico non correlato a cancro (per lo più dolore neuropatico, ma anche fibromialgia, artrite reumatoide e dolore di diversa origine).</p> <p><b>Outcome primario:</b> valutazione dell'effetto analgesico</p> <p><b>Risultati:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cannabis (fumata) <i>versus</i> placebo: 4 studi (2 in pz con dolore neuropatico e 2 in pz con dolore neuropatico correlato a neuropatia da HIV). Tutti e 4 gli studi hanno rilevato un effetto positivo e nessun evento avverso serio. La durata mediana del trattamento è stata di 8,5 giorni (range: 6 h – 14 giorni).</li> <li>- Medicinali a base di estratto di cannabis (oromucosale) <i>versus</i> placebo: 7 studi (5 in pz con dolore neuropatico, 1 in pz con artrite reumatoide e 1 in pz con dolore cronico di diversa origine, ma per lo più neuropatica). 6/7 studi dimostrano un positivo effetto analgesico. Da menzionare che nello studio che ha coinvolto pz con artrite, l'assunzione di cannabinoidi è stata associata con un decremento nell'attività di malattia (misurato con DAS28).</li> <li>- Nabilone: 4 studi di cui 3 <i>versus</i> placebo che hanno dimostrato un significativo effetto analgesico nei confronti di dolore spinale, fibromialgia e spasticità correlata a dolore ed un quarto studio che ha confrontato nabilone 2 mg <i>versus</i> diidrocodina 240 mg in pz con dolore neuropatico (VAS: 59.93 mm vs 58.58).</li> <li>- Dronabinolo <i>versus</i> placebo: 2 studi, entrambi con risultati positivi circa il potere analgesico. Il primo studio ha ridotto significativamente il dolore di origine centrale da Sclerosi Multipla e il secondo trial ha dimostrato un significativo potere analgesico e miglior sollievo dal dolore in pz con dolore di diversa origine in terapia con oppioidi.</li> <li>- Analogo dell'acido THC-11-oico <i>versus</i> placebo: 2 studi in pz con dolore neuropatico e iperalgesia e allodinia. Si è riscontrato un significativo miglioramento nell'intensità del dolore a 3 h, ma ciò non si è mantenuto ad 8 h.</li> </ul> <p>Non sono stati riscontrati eventi avversi seri. I più comuni sono stati: sedazione, vertigini, secchezza delle fauci, nausea e disturbi della concentrazione. Altri eventi intercorsi sono stati: scarsa coordinazione, atassia, mal di testa, pensieri paranoici, agitazione, dissociazione, euforia e disforia. Gli eventi sono stati descritti come ben tollerati, transitori, di grado lieve e moderato e non hanno portato pazienti ad uscire dagli studi. L'evento più serio riscontrato è stato una frattura di una gamba dovuta presumibilmente ad una caduta a causa delle vertigini.</p> <p><b>Conclusioni:</b> gli Autori concludono che i cannabinoidi siano modestamente efficaci e sicuri per il trattamento del dolore cronico (prevalentemente neuropatico). Sono richiesti ulteriori studi più ampi per valutarne l'impiego.</p>

<p>Koppel BS et al., Neurology, 2014; 82: 1556 – 1563 [19].</p>	<p>Revisione sistematica</p>	<p><b>Obiettivo:</b> valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'impiego di prodotti cannabinoidi in diverse patologie neurologiche</p> <p><b>Studi inclusi:</b> 34 studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei cannabinoidi nel dare sollievo/ridurre:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) la spasticità in pazienti con sclerosi multipla (SM);</li> <li>2) il dolore centrale e gli spasmi in SM (il dolore potrebbe essere di diversa eziologia, inclusa la spasticità, ma è stato escluso il dolore neuropatico);</li> <li>3) La disfunzione vescicale in SM;</li> <li>4) i movimenti involontari, inclusi i tremori, in SM;</li> <li>5) discinesia da Morbo di Huntington, discinesia da levodopa in pazienti con Morbo di Parkinson, distonia cervicale e Sindrome di Tourette;</li> <li>6) frequenza delle crisi epilettiche.</li> </ol> <p><b>Risultati e conclusioni</b></p> <p><b>1) spasticità in pazienti con SM</b>  <u>Estratti orali:</u> sono efficaci nel ridurre le misure di esito riferite dal paziente e probabilmente inefficaci per ridurre le misure obiettive a 12 – 15 settimane, ma possibilmente efficaci a 2 anni.  <u>THC:</u> è probabilmente efficace per ridurre le misure di esito riportate dal paziente, probabilmente inefficace nel ridurre le misure oggettive a 15 settimane, ma possibilmente efficace a 1 anno.  <u>Nabiximolo:</u> è probabilmente efficace per ridurre i sintomi riportati dal paziente a 6 settimane e probabilmente inefficace per ridurre le misurazioni obiettive a 6 settimane.  <u>Marijuana fumata:</u> efficacia incerta (per insufficienza di evidenze).</p> <p><b>2) dolore centrale e spasmi in SM</b>  <u>Estratti orali:</u> sono efficaci per ridurre il dolore centrale.  <u>THC o nabiximolo:</u> sono probabilmente efficaci per il trattamento del dolore e degli spasmi dolorosi in SM.  <u>Marijuana fumata:</u> efficacia non chiara per la riduzione del dolore.</p> <p><b>3) disfunzione vescicale in SM</b>  <u>Nabiximolo:</u> è probabilmente efficace per ridurre gli svuotamenti vescicali per giornate per 10 settimane.  <u>THC ed estratti orali:</u> sono probabilmente inefficaci per ridurre i disturbi vescicali.  <u>Nabiximolo:</u> ha efficacia non nota per ridurre in generale i sintomi vescicali (studi contraddittori).</p> <p><b>4) movimenti involontari in SM</b>  <u>THC ed estratti orali:</u> sono probabilmente inefficaci per il trattamento dei tremori correlati a SM.  <u>Nabiximolo:</u> è possibilmente inefficace.</p> <p><b>5) sintomi nei disordini da movimento involontario</b>  <u>M. di Huntington:</u> 2 studi suggeriscono una mancanza di beneficio, tuttavia essi sono sottodimensionati per poter rilevare le differenze, così non è possibile trarre delle conclusioni.  <u>Discinesia da levodopa in pazienti con M. di Parkinson:</u> gli estratti orali sono probabilmente inefficaci nel trattamento della discinesia indotta da levodopa il pazienti con M. di Parkinson.  <u>S. di Tourette:</u> dati insufficienti per supportare o rifiutare l'efficacia di THC per ridurre la severità dei TIC.  <u>Distonia cervicale:</u> dati insufficienti per supportare o rifiutare l'efficacia di dronabinolo.</p> <p><b>6) frequenza delle crisi epilettiche</b>  Dati insufficienti per supportare o rifiutare l'efficacia di cannabinoidi</p> <p><b>Sicurezza:</b> il 6.9% dei pazienti trattati con cannabinoidi sono usciti dallo studio per eventi avversi versus il 2.2% dei pazienti del braccio di controllo. Gli eventi avversi che compaiono in almeno 2 studi sono: nausea, aumento della debolezza, cambiamento del comportamento e dell'umore, allucinazioni o intenti suicidari, fatica e sensazione di intossicazione. Sono state riscontrate psicosi, disforia ed ansia dopo assunzione di alti dosaggi. I rischi di effetti psicopatologici sono stati circa l'1%.</p> <p>Viene segnalato che i prodotti cannabinoidi interferiscono con molti enzimi, tra cui il citocromo P-450.</p>
---	------------------------------	--

**Tabella 5 - Tabulazione RCT in pazienti con dolore non oncologico**

Referenza	Nr. Pazienti, Patologia, Trattamenti	Misure di Esito	Risultati Principali	Sicurezza
Svendsen KB et al., BMJ 2004; 329: 253 – 258 [17]	n = 24 pz con sclerosi multipla con dolore neuropatico centrale RCT crossover Dronabinolo orale (max 10 mg/die) versus placebo Durata trattamento: 3 settimane con dronabinolo e 3 settimane di placebo, intervallate da 3 settimane di washout	<b>End-point primario</b> Intensità mediana di dolore spontaneo (misurata con scala NRS) nell'ultima settimana di trattamento  <b>End-points secondari</b> Intensità mediana del dolore radiante, sollievo dal dolore, impiego di farmaci di salvataggio, preferenza del paziente, stato di salute correlato alla qualità di vita, stato di disabilità e stato sensoriale.	<b>End-point primario</b> Differenza nella scala NRS (dronabinolo vs placebo) = -0.6 (P = 0.02)  <b>End-points secondari</b> Si è registrata un'intensità mediana del dolore radiante più bassa con dronabinolo rispetto a placebo (P = 0.039) e un maggior sollievo dal dolore (0.035). Non si sono registrate differenze significative per la preferenza del paziente, impiego di farmaci di salvataggio, stato di disabilità e stato sensoriale.	Gli eventi avversi si sono verificati più comunemente durante il trattamento con dronabinolo (intercorsi nel 96% dei pazienti versus il 46%; P = 0.001). Durante il trattamento attivo il 17% dei pazienti hanno diminuito il dosaggio a causa di eventi avversi. Nessun paziente ha interrotto lo studio. Gli eventi avversi più comuni durante il trattamento con dronabinolo sono stati: vertigini, mal di testa, stanchezza, mialgia e debolezza muscolare.
Narag S et al, The Journal of Pain 2008; 9: 254 – 264 [18]	N = 30 pz in trattamento con oppioidi per dolore cronico RCT in due fasi <u>Fase I: singola dose, crossover</u> Dronabinolo (Marinol® capsule) 10 mg versus dronabinolo 20 mg o placebo <u>Fase II: titolazione del dosaggio</u> Dosaggio di partenza: 5 mg/2 v die di dronabinolo che poteva essere aumentato gradualmente fino a 20 mg/3 v. die Durata: 4 settimane	<b>End-points primari</b> <u>Fase I</u> Sollievo dal dolore (Total Pain Relief a 8 ore, TOTPAR): punteggio da 0 (nessun sollievo) a 10 (sollievo completo) <u>Fase II</u> Cambiamento dell'intensità dolorosa rispetto al basale (scala NRS)	<b>End-points primari</b> <u>Fase I</u> Sia il dosaggio 20 mg che i 10 mg di dronabinolo si sono dimostrati migliori rispetto al sollievo dal dolore (rispettivamente P < 0.01 e P < 0.05 versus placebo). <u>Fase II</u> Diminuzione significativa dell'intensità dolorosa rispetto al basale (P < 0.001)	Sono stati riportati 2 eventi avversi legati a stato d'ansia durante lo studio (entrambi i soggetti avevano assunto 20 mg di dronabinolo). Un paziente ha riportato ansia, tremori, vertigini ed incapacità a concentrarsi (evento risolto in 3 ore) ed il secondo ha riportato ansia e vertigini per l'intera giornata di trattamento.

**DOLORE NEUROPATICO E SPASTICITÀ NON CORRELATA A SCLEROSI MULTIPLA**

**Tabella 6- Tabulazione RCT in pazienti con dolore neuropatico e spasticità non correlata a sclerosi multipla**

Referenza	Nr. Pazienti, Patologia, Trattamenti	Misure di Esito	Risultati Principali	Sicurezza
Wilsey et al., J Pain. 2013 Feb; 14 (2): 136 – 148 [20].	n = 39 pz affetti da dolore neuropatico centrale e periferico refrattari all'analgesia convenzionale	<b>End-point primario</b> Valutazione dell'intensità del dolore (VAS)	<b>End-point primario</b> 10/38 (26%) pz del braccio placebo hanno ottenuto una riduzione dell'intensità del dolore del 30% (IC95%: 15 – 42%) versus 21/37 (57%) afferenti al braccio di attivo a basse dosi di THC (IC95%: 41 – 71%) versus 22/36 (61%) dei pz afferenti al braccio di attivo a medie dosi di THC (IC95%: 45 – 75%).	Gli effetti psicoattivi sono minimi e generalmente ben tollerati. Gli effetti neurospicologici sono limitati nel tempo e velocemente reversibili (1 – 2 ore)

	<p>Per via inalatoria: THC a dose media (3.53% THC) <b>Versus</b> THC a basse dosi (1.29% THC) <b>Versus</b> Placebo</p> <p>Durata: 2 somministrazioni ad intervalli di 2 ore, per ciascun gruppo (4 – 8 puffs di farmaco)</p>	<p><b>End-points secondari</b> -Sollevio dal dolore (PGIC) -NPS</p>	<p>Placebo vs basse dosi THC: P = 0.0069 Placebo vs medie dosi di THC: P = 0.0023 Nessuna differenza significativa tra i due bracci attivi (P = 0.7). NNT per raggiungere il 30% della riduzione dell'intensità dolorosa è stato di 3.2 (placebo vs basse dosi THC), 2.9 (placebo vs medie dosi THC) e 25 (medie dosi vs basse dosi) <b>End-points secondari</b> -PGIC: la cannabis ha fornito un maggior grado di sollievo rispetto al placebo. I gruppi a basso e medio dosaggio non hanno mostrato differenze. Il sollievo dal dolore sembra essere massimo dopo la seconda dose (a 180 minuti dal basale) ma l'effetto decresce 1 - 2 ore più tardi -NPS: si rileva che molti sintomi legati al dolore neuropatico migliorano nei due bracci di prodotto attivo in maniera significativa vs placebo (nessuna differenza significativa tra i due bracci attivi)</p>	
<p>Hagenbach et al., Spinal Cord 2007; 45: 551 – 62 [21]</p>	<p>n = 25 pz con spasticità da lesione spinale Studio in 3 fasi: - <u>prima fase</u>: in aperto di run-in con THC-HS orale (su 25 pazienti) - <u>seconda fase</u>: in aperto con con THC rettale sui 15 pazienti che avevano completato la prima fase - <u>terza fase</u>: RCT in doppio cieco con THC orale vs placebo (su 7 pazienti) Durata di ciascuna fase: 6 settimane</p>	<p><b>End-point primario</b> Valutazione della spasticità (spasticity sum score, SSS) usando la Modified Ashworth Scale (MAS) rispetto al basale</p>	<p><b>End-point primario</b> <u>Prima fase</u> Dopo 2 ore dalla singola somministrazione di 10 mg di THC orale la spasticità risulta significativamente ridotta (P &lt; 0.001). Significativa riduzione della spasticità anche al giorno 43 (P &lt; 0.05) <u>Seconda fase</u> Significativa riduzione della spasticità in tutte le fasi di osservazione <u>Terza fase</u> Significativa riduzione della spasticità del braccio THC vs placebo ( P &lt; 0.001) nell'intero periodo di trattamento</p>	<p>Mentre 4 pazienti (18%) hanno segnalato sollievo dal dolore, 5 soggetti (23%) ne hanno riscontrato un aumento e 4 di essi sono usciti dallo studio. Il maggior numero di drop-out sono avvenuti per aumento del dolore ed effetti avversi di natura psicologica. Sono stati riscontrati: xerostomia in 7 pazienti (32%), sonnolenza in 8 pazienti (36%) e ansia in 7 pazienti (32%).</p>
<p>Pooyania S, et al. Arch Psys Med Rehabil 2010; 91 : 703-7 [22]</p>	<p>n = 12 pazienti con spasticità da lesione spinale RCT, doppio cieco, cross-over Nabilone (0.5 – 1 mg/die) <b>Versus</b> Placebo Durata del trattamento: 4 settimane per ciascun periodo di trattamento, intervallate da 2 settimane di washout</p>	<p><b>End-point primario</b> Valutazione della spasticità mediante Ashworth Scale</p>	<p><b>End-point primario</b> Nel braccio attivo si è rilevato un decremento significativo nella Ashworth Scale per molti dei muscoli coinvolti (P = 0.003), così come per il punteggio Ashworth totale (P = 0.001)</p>	<p>Un paziente è uscito dallo studio a causa di una stenosi delle vie urinarie. Gli eventi avversi sono stati di entità moderata e tollerabili. 7/11 pazienti hanno aumentato il dosaggio di nabilone da 0.5 a 1 mg, ma due di essi sono ritornati ad assumere il dosaggio iniziale di 0.5 mg a causa di eventi avversi: mal di testa per un paziente e per l'altro vertigini di grado moderato, atassia e demotivazione.</p>



ANORESSIA E CACHESSIA IN HIV

Tabella 7 – Tabulazione revisione in pazienti con anoressia in HIV

Referenza	Tipo di pubblicazione	Principali risultati/conclusioni
Lutge et al., Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013 (issue 4) [23]	Review	<p><b>Obiettivo:</b> valutare se i cannabinoidi (naturali o di sintesi), sia fumati che ingeriti, diminuiscano la morbilità e la mortalità in pazienti affetti da HIV.</p> <p><b>Studi inclusi:</b> 7 RCT riportati in 8 pubblicazioni: 4 a gruppi paralleli e controllati verso placebo, 2 con disegno intra-paziente e 2 con disegno cross-over. Durata breve: 21 - 84 giorni.</p> <p><b>Outcome primari:</b> variabili, tra cui il cambiamento di peso corporeo e l'appetito. (Le evidenze sostanziali su morbilità e mortalità sono attualmente limitate).</p> <p><b>Risultati:</b> nello studio che aveva incluso il maggior numero di pazienti (n = 139, di cui valutabili: n = 88), l'aumento di peso per il braccio sperimentale non ha raggiunto una significatività statistica (P = 0.14). In uno studio di più piccole dimensioni (n = 10), i pazienti che avevano assunto alte dosi di marijuana (3.9% THC) o dronabinolo (10 mg) avevano un aumento significativo del peso (P &lt; 0.01) rispetto ai pz che avevano assunto dosaggi inferiori. In uno studio che aveva arruolato 62 pz si è raggiunto un aumento di peso significativo rispetto al placebo nei bracci che avevano assunto marijuana (P = 0.021) o dronabinolo (P = 0.004). Il risultato era dovuto prevalentemente all'accumulo di massa grassa. Gli altri studi hanno riportato, in merito all'aumento di peso, risultati non significativi o non valutabili. Per quanto riguarda la valutazione dell'appetito solo uno studio riporta un aumento significativo (P = 0.05). Negli altri studi tale parametro non è stato significativo o non era valutabile.</p> <p><b>Conclusioni:</b> gli Autori concludono che, nonostante il dronabinolo sia regolarmente autorizzato in alcuni Paesi per l'anoressia associata ad AIDS, i dati di efficacia e sicurezza dei cannabinoidi in questa indicazione risultano carenti (studi di breve durata, che hanno arruolato pochi pazienti e focalizzati su misure di efficacia solo nel breve periodo). Sono necessari studi più robusti che prevedano l'analisi dei risultati a lungo termine.</p>