



ALLEGATO A alla Dgr n. 2526 del 23 dicembre 2014

LINEE DI INDIRIZZO PER L'UTILIZZO DEI MEDICINALI A BASE DI CANNABINOIDI NELLA REGIONE VENETO - LEGGE REGIONALE N. 38 DEL 28 SETTEMBRE 2012

Documento approvato dal Gruppo tecnico di lavoro istituito con Decreto del 14 maggio 2013, n. 40

Indice

1. Introduzione
2. Revisione della letteratura
3. Preparazioni a base di Cannabinoidi
4. Prescrivibilità dei Cannabinoidi a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR)
 - 4.1 Criteri di eleggibilità per l'impiego dei farmaci Cannabinoidi
 - 4.2 Specialisti autorizzati alla prescrizione e ruolo dei Medici di Medicina Generale (MMG)
 - 4.3 Follow-up del paziente
 - 4.4 *Iter* procedurale
 - 4.5 Monitoraggio dei trattamenti effettuati
5. Prescrizioni con oneri a carico del paziente
6. Bibliografia

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 SSR, fatti salvi i principi dell'autonomia e della responsabilità del medico nella scelta terapeutica e dell'evidenza scientifica [1].

La L. R. 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, oltre che prevedere un tetto di spesa annuale.

Per tale motivo, con Decreto del Direttore Generale, è stato istituito un Gruppo tecnico di lavoro al quale sono stati 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 della Evidence Based Medicine (EBM) e dell'Health Technology Assessment (HTA) con la finalità di mettere a disposizione dei pazienti le terapie più efficaci, sicure e a un costo sostenibile, senza creare false aspettative. Le esperienze nell'uso dei preparati a base di Cannabis sono molto variegate, la qualità metodologica degli studi è spesso discutibile e, nella maggioranza di questi, la terapia non viene messa a confronto con le terapie già 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 e probabilmente di sottrargli terapie più consolidate e sicure. Poiché, peraltro, la medicina è in continua evoluzione, anche le valutazioni sono passibili di modifiche nel momento in cui si rendessero disponibili prove più consolidate.

Il Gruppo di lavoro, oltre che analizzare la letteratura pubblicata, ha attivato, altresì, un'indagine conoscitiva finalizzata a rilevare il ricorso alla terapia con Cannabinoidi nella Regione del Veneto.

L'indagine regionale, riferita al periodo gennaio 2012 – ottobre 2013, ha rilevato che, in questo periodo di tempo, complessivamente 13 pazienti si sono rivolti ai Servizi Farmaceutici Territoriali per l'acquisto di prodotti a base di Cannabinoidi. Tutti i pazienti presentavano patologie concernenti la sfera neurologica:

- 8 pazienti con sclerosi multipla/spasticità in sclerosi multipla;
- 2 pazienti con dolore neuropatico disfunzionale;
- 2 pazienti con neuropatia/spasticità affetti da lesioni midollari;
- 1 paziente con neuropatia diffusa da stenosi del canale midollare.

I prodotti Cannabinoidi importati erano Sativex® (costo: circa 4.700€/anno) e le infiorescenze Bedrocan® e Bedica® (costo: 1.450–1.490€/anno incluso il costo dell'importazione).

2. Revisione della letteratura

È stata effettuata una revisione degli studi pubblicati su questo argomento sino al mese di aprile 2014, utilizzando la banca dati Pubmed. I risultati di tale revisione sono sintetizzati nell'**Allegato A1** "*Tabulazione delle revisioni e degli studi*" al presente documento. In generale, si evidenzia che i dati a supporto dell'efficacia nelle aree terapeutiche considerate, per le quali esistono, peraltro, anche in Italia delle alternative terapeutiche, sono piuttosto modesti a fronte di un profilo di sicurezza non trascurabile.

Esaminando le singole aree terapeutiche è possibile affermare quanto segue:

a) Nausea e vomito in corso di chemioterapia

Numerosi studi, molti dei quali condotti negli anni '70 – '80, hanno dimostrato che i Cannabinoidi hanno un'efficacia pari agli antiemetici standard (es. Metoclopramide) nella nausea e vomito indotti da chemioterapia e che, nel trattamento della nausea a inizio ritardato, il Dronabinolo risulta efficace quanto Ondansetron [2]. Nel complesso, per questa indicazione i Cannabinoidi secondo gli autori sono considerati trattamenti di "riserva", essendo già disponibili altre alternative terapeutiche [2].

Una revisione sistematica pubblicata nel 2008 ha incluso 30 RCT piuttosto datati, che hanno confrontato l'efficacia antiemetica dei Cannabinoidi verso le terapie convenzionali o verso placebo, su un totale di 1.719 pazienti affetti da neoplasia [3]. I risultati delle cinque diverse metanalisi effettuate sono di seguito riportati: Dronabinolo vs placebo (2 studi, n = 185): RR = 0.47, p=ns; Dronabinolo vs neurolettici (5 studi, n = 325): RR = 0.67; p = 0,03 a favore di Dronabinolo; Nabilone vs neurolettici (6 studi, n = 277): RR = 0.88; p =ns; Levonantradolo vs neurolettici (2 studi, n = 194): RR = 0.94; p=ns; preferenza del paziente per Cannabis o altri farmaci (18 studi, 1.138 pazienti): RR = 0.33; p< 0.00001 a favore di Cannabis). Il profilo di tollerabilità dei Cannabinoidi è risultato peggiore rispetto ai trattamenti antiemetici standard, come dimostrato dal numero significativamente maggiore di drop-out nei bracci che avevano assunto Cannabinoidi. Gli autori concludono che la monoterapia con Cannabinoidi non dovrebbe essere utilizzata come prima linea.

In una revisione pubblicata nel 2001 (che ha incluso la maggior parte degli studi già esaminati nella revisione precedentemente descritta) i Cannabinoidi si sono dimostrati più efficaci rispetto agli antiemetici convenzionali nel controllare i sintomi ma solo in quei pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena [4].

Una revisione del 2013 riporta che gli studi clinici che avevano valutato l'impiego di Cannabinoidi nella prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia non erano giunti a risultati conclusivi in merito alla loro efficacia [5].

<p>Valutazione: Per questa condizione clinica, le evidenze disponibili sono scarse e con risultati contraddittori. Allo stato attuale sono disponibili alternative terapeutiche di efficacia superiore.</p>
--

b) Dolore oncologico

Una revisione di nove RCT, cinque dei quali condotti su pazienti con dolore oncologico per un totale di 128 pazienti, ha rilevato risultati contraddittori [6].

Un recente RCT condotto su 177 pazienti, randomizzati a ricevere estratti THC:CBD, estratti THC o placebo, ha riscontrato nel braccio THC:CBD un miglioramento significativo nella riduzione del dolore (miglioramento dello score misurato con la scala numerica NRS) rispetto a placebo (- 1.37 vs -0.69; p = 0.014) ma non nei confronti di THC (-1.01 vs -0.69; p = 0.24) [7].

Un ulteriore RCT effettuato su 360 pazienti affetti da neoplasia avanzata e dolore refrattario a oppioidi, randomizzati a ricevere THC:CBD a diversi dosaggi o placebo, ha riscontrato in una prima analisi una differenza statisticamente non significativa in termini di risposta al dolore (miglioramento >30% sulla scala numerica NRS) tra i diversi bracci di trattamento; in una analisi successiva, la percentuale di soggetti che ha registrato una miglior analgesia è stata superiore nei bracci trattati con THC:CBD rispetto al placebo (p = 0.035) in particolare nel gruppo a basso (p = 0.008) e medio dosaggio (p = 0.039) [8].

Uno studio di follow-up, che ha valutato la sicurezza e la tollerabilità di THC:CBD e di THC impiegati nel dolore in pazienti con cancro avanzato, conclude che l'impiego a lungo termine di THC:CBD nella formulazione inalatoria (spray) è stato generalmente ben tollerato senza perdita di efficacia per quanto riguarda l'analgesia [9].

Infine, è opportuno sottolineare in proposito che nessuna delle più importanti linee guida sul trattamento del dolore oncologico contempla l'impiego di Cannabinoidi per tale indicazione [10 - 14]; in particolare, le autorevoli linee guida SIGN non raccomandano l'impiego di tali farmaci a causa della carenza di solide evidenze a supporto dell'efficacia.

Valutazione: Per questa condizione clinica, le evidenze disponibili sono limitate e con risultati contraddittori. Allo stato attuale, per questa indicazione, sono disponibili alternative terapeutiche molto valide.

c) Patologie neurologiche

Per quest'area terapeutica, i Cannabinoidi risultano maggiormente efficaci nel trattamento del dolore neuropatico e nella spasticità nei pazienti con sclerosi multipla (indicazione registrata per Sativex[®]) mentre l'effetto risulta minimo/nullo nel dolore acuto [2].

Una revisione pubblicata nel 2013 ha valutato l'effetto analgesico dei Cannabinoidi [15]:

- Cannabis (fumata) vs placebo: gli studi (n=6) hanno dimostrato un miglioramento significativo nel dolore. Si tratta tuttavia di indagini condotte su una bassa numerosità di pazienti (15-56) nelle quali 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 [15].
- Cannabis oromucosale (THC:CBD) vs placebo: quattro studi condotti 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 comunque riservato a pazienti che presentano un dolore refrattario ad altri trattamenti farmacologici [15].
- Nabilone: sono disponibili quattro studi (3 vs placebo e 1 vs Diidrocoideina). Gli studi vs placebo hanno dimostrato un effetto analgesico significativo nel dolore spinale, fibromialgia e spasticità correlata a dolore. Lo studio vs Diidrocoideina in pazienti con dolore neuropatico ha mostrato una riduzione della scala VAS da 69.6 mm (basale) a 59.93 mm con Nabilone e 58.58 mm con Diidrocoideina [16].

- Dronabinolo vs placebo: questo Cannabinoide sintetico non ha evidenziato miglioramenti significativi nell'intensità del dolore in pazienti con dolore cronico di origine gastrointestinale o post chirurgico (isterectomia) [15]. In un RCT cross-over effettuato su 24 pazienti affetti da sclerosi multipla, Dronabinolo 10 mg/die ha determinato una modesta riduzione dell'intensità del dolore di origine centrale misurata attraverso la scala NRS-11 mentre gli effetti avversi sono stati significativamente più frequenti nel gruppo in trattamento con il farmaco [17]; in un secondo RCT cross-over, Dronabinolo 10 mg/die e 20 mg/die hanno dimostrato, rispetto al placebo, in pazienti con varie tipologie di dolore e già in terapia con oppioidi, un effetto analgesico significativo [18].

Gli autori di una seconda revisione sistematica che ha incluso anche gli studi sopra descritti - per un totale di 766 pazienti con dolore cronico non correlato a cancro - concludono che i Cannabinoidi sono modestamente efficaci per il trattamento del dolore neuropatico, mentre le attuali evidenze di efficacia nel trattamento della fibromialgia e nell'artrite reumatoide sono da considerarsi ancora preliminari [16].

Infine, una revisione sistematica di 34 studi, pubblicata nel 2014, ha valutato il profilo rischio/beneficio dei Cannabinoidi nei seguenti ambiti neurologici, dando per ciascuno di essi una valutazione dell'efficacia [19]:

- spasticità nei pazienti con sclerosi multipla: gli autori concludono che gli estratti orali sono efficaci e THC e THC:CBD sono probabilmente efficaci nella riduzione delle misurazioni di esito riferite dal paziente;
- dolore centrale e spasmi dolorosi nei pazienti con sclerosi multipla (dolore di qualsiasi eziologia, compreso dolore da spasticità, escluso dolore neuropatico): l'estratto orale è efficace, THC e nabixomolo sono probabilmente efficaci;
- disfunzioni della vescica nei pazienti con sclerosi multipla: THC:CBD è probabilmente efficace nella riduzione degli episodi di incontinenza; gli estratti di Cannabis e il THC sono probabilmente non efficaci;
- movimenti involontari, compresi i tremori, nei pazienti con sclerosi multipla: gli estratti di Cannabis e il THC sono verosimilmente inefficaci; anche THC:CBD è probabilmente non efficace.
- discinesia indotta da Levodopa nei pazienti con malattia di Parkinson: nessuna evidenza che gli estratti di Cannabis possano essere efficaci;
- discinesia da malattia di Huntington, distonia cervicale, sindrome di Tourette, epilessia: efficacia non nota.

In generale, gli autori concludono che i rischi e i benefici dell'impiego di Cannabinoidi vanno ben ponderati. In particolare, il rischio di incorrere in gravi reazioni avverse di natura psicopatologica non è trascurabile in quanto interessa circa l'1% degli utilizzatori.

Focus su dolore neuropatico e spasticità non correlata a sclerosi multipla

Un RCT [20] in doppio cieco e cross-over condotto su 39 pazienti affetti da dolore neuropatico centrale e periferico refrattari all'analgesia convenzionale sono stati randomizzati a ricevere Cannabinoidi a medio o basso dosaggio per inalazione o placebo. Una riduzione del 30% dell'intensità del dolore è stata riscontrata nel 26% dei pazienti con placebo vs 57% dei pazienti trattati con Cannabinoidi a basso dosaggio e nel 61% dei pazienti con Cannabinoidi a medio dosaggio (rispettivamente $p=0.0069$ e $p=0.0023$). Il trattamento è stato generalmente ben tollerato e gli effetti neuropsicologici si sono dimostrati essere reversibili nell'arco temporale di 1-2 ore.

Uno studio in aperto [21] ha valutato l'efficacia del THC su 25 pazienti che presentavano spasticità a seguito di lesioni spinali. Lo studio ha previsto tre fasi successive: prima fase in aperto di run-in con impiego di THC orale su tutti i 25 pazienti, seconda fase in aperto con THC rettale sui 15 pazienti che avevano completato la prima, terza fase RCT in doppio cieco con impiego di THC orale vs placebo su 7 pazienti. Le

principali cause di drop-out sono state l'aumento del dolore e la comparsa di effetti collaterali di natura psichiatrica.

Un ulteriore RCT [22] 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. La revisione del 2013, precedentemente riportata, conclude affermando che le evidenze a sostegno dell'impiego di Cannabinoidi nel trattamento della spasticità non correlata a sclerosi multipla, sono attualmente basate su pochi studi, per cui tali medicinali dovrebbero essere riservati esclusivamente nei pazienti che non rispondono o che sono intolleranti alle terapie convenzionali [15].

Valutazione: Le evidenze disponibili sono al momento limitate. I Cannabinoidi sembrano moderatamente efficaci per il trattamento del dolore neuropatico, mentre per altre condizioni cliniche (es. fibromialgia, artrite reumatoide, da malattia di Huntington, distonia cervicale, sindrome di Tourette, epilessia, etc.) le evidenze di efficacia sono ancora preliminari.

Nell'ambito del trattamento della spasticità non correlata a sclerosi multipla le evidenze, seppur basate su pochi studi, indicano che l'impiego dei Cannabinoidi dovrebbe essere riservato a quei pazienti che non rispondono o che sono intolleranti alle terapie convenzionali e, in particolare, a quelle condizioni (quale la grave spasticità da lesioni midollari) per cui non esistono ulteriori alternative terapeutiche.

d) Anoressia e cachessia in HIV

Una revisione di 7 RCT, che avevano tra i vari obiettivi quello di valutare le variazioni di peso corporeo e l'appetito in pazienti con HIV, mostra risultati contrastanti [23]. Gli studi disponibili presentano inoltre importanti limiti metodologici quali una bassa numerosità e un breve follow-up. Gli autori concludono evidenziando l'assenza di solidi dati a supporto del profilo di efficacia e sicurezza per questa indicazione. A questo proposito è opportuno precisare che esistono evidenze, basate su studi clinici randomizzati in doppio cieco con adeguata dimensione campionaria, che rilevano l'utilità di impiego di altri farmaci quali il megestrolo acetato nel trattamento della sindrome anoressia/cachessia HIV correlata. In Italia sono commercializzate diverse formulazioni orali a base di questo farmaco per questa indicazione terapeutica.

Valutazione: Per questa condizione clinica, mancano dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio per i Cannabinoidi ed esistono in commercio valide alternative terapeutiche.

3. Preparazioni a base di Cannabinoidi

In Italia, al momento, i Cannabinoidi disponibili sono rappresentati da un'unica specialità medicinale (Sativex®) e da preparazioni magistrali a base di infiorescenze femminili, allestibili in farmacia.

Formulazione spray per mucosa orale (Sativex®)

Con Gazzetta Ufficiale n. 100 del 30.04.13, è stato reso disponibile in Italia Sativex®, la prima specialità a base di Cannabinoidi registrata 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” [24]. 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 a ottenere l’effetto terapeutico si raggiunge dopo adeguata titolazione e può variare da paziente a paziente (Tabella 1).

L’impiego di Sativex® al di fuori dell’indicazione ministeriale registrata sopra riportata si configura come un uso off- label.

Preparazioni magistrali di infiorescenze essicate 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 [25]. 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, filtro, buste). L’assunzione di tali prodotti può avvenire per via orale attraverso la preparazione di una tisana o per via inalatoria utilizzando appositi vaporizzatori.

Il Ministero della Salute, 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 [26]. Tali prodotti, riportati nella Tabella 1, sono regolarmente in commercio previa specifica e necessaria autorizzazione dell’INCB (International Narcotics Control Board) ma sono sprovvisti di autorizzazione all’immissione in commercio ai sensi delle direttive comunitarie in materia di medicinali ad uso umano. Non esistendo, pertanto, indicazioni terapeutiche autorizzate, le preparazioni magistrali sono soggette alle disposizioni dei commi 3 e 4 del succitato articolo 5 che prevedono quanto segue:

- presenza di letteratura scientifica accreditata per l’indicazione per la quale si intende utilizzare il farmaco;
- acquisizione del consenso informato da parte del paziente;
- 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.

Dal momento che i prodotti a base di infiorescenze di Cannabis non sono assimilabili alle specialità medicinali in commercio si desume che qualunque medico, indipendentemente dalla specializzazione, possa prescrivere ricette magistrali a base di Cannabinoidi.

È, inoltre, 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 corretta di farmaco e/o la relativa somministrazione per una via non corretta. Per tale motivo, nel caso in cui il medico decida di prescrivere l’impiego di prodotti a base di infiorescenze, dovrà fornire al proprio assistito indicazioni molto precise in merito alle corrette modalità di utilizzo degli stessi, per garantire il corretto dosaggio ed evitare errori di somministrazione.

Le modalità di importazione e acquisto, per finalità terapeutiche, di farmaci Cannabinoidi registrati all’estero sono disciplinate secondo quanto previsto dalla normativa statale. La norma prevede che l’importazione di un medicinale registrato all’estero sia “giustificata da oggettivi caratteri di eccezionalità” e che “l’impiego del farmaco debba avvenire nel rispetto, oltre che della normativa in vigore in Italia, delle

condizioni di uso autorizzate nel paese di provenienza” [27]. Il Decreto del 16 novembre 2007 del Ministero della Salute specifica, inoltre, che l’onere della spesa per l’acquisto dei medicinali importati “non deve essere imputato a fondi pubblici, tranne nel caso in cui l’acquisto medesimo venga richiesto da una struttura ospedaliera per l’impiego in ambito ospedaliero” [28].

Tabella 1 - Prodotti disponibili a base di Cannabinoidi (aggiornamento: agosto 2014)

Prodotto (Composizione)	Paese	Indicazione Terapeutica	Posologia
Sativex® 1 puff contiene 2,7 mg delta-9-THC + 2,5 mg CBD	Italia	Spasticità in SM	Iniziale titolazione del prodotto per 14 giorni, fino ad un massimo di 12 applicazioni/die. Proseguire con la dose ottimale (mediana: 8 applicazioni/die)
Bedrocan® (Fl 5 g di infiorescenze – THC 19% e CBD < 1%) Bedica® (Fl 5 g di infiorescenze – THC 14% e CBD < 1%) Bedrobinol® (Fl 5 g di infiorescenze – THC 12% e CBD < 1%) Bediol® (Fl 5 g di infiorescenze in granuli – THC 6% e CBD 7,5%)	Olanda	<u>Ci sono ragioni sufficienti per credere che la Cannabis medicinale possa aiutare in caso di:</u> - dolore e spasmi muscolari o crampi associati a sclerosi multipla o lesioni del midollo spinale - nausea, perdita di appetito, perdita di peso e debilitazione dovuti a cancro o AIDS - nausea e vomito associati a chemio o radioterapia per il trattamento di cancro, epatite C o HIV/AIDS - dolore cronico (principalmente associato al sistema nervoso, es. causato da lesioni ai nervi, dolore fantasma, nevralgie facciali o dolore cronico che rimane dopo il recupero da Herpes zoster) - sindrome di Gilles Tourette - glaucoma resistente alle terapie - altro	200 – 400 mg/die per preparare infuso o per vaporizzazione

CBD: Cannabidiolo; THC: Tetraidrocannabinolo

4. Prescrivibilità dei Cannabinoidi a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR)

Poiché la Legge Regionale 38/2012 prevedeva di dettare disposizioni atte a favorire l’omogeneità dei trattamenti sul territorio regionale, si è reso necessario individuare le aree terapeutiche per le quali fossero disponibili maggiori evidenze scientifiche. Oltre che garantire una terapia efficace e sicura, ciò consente, altresì, di stimare la spesa necessaria.

Sulla base delle evidenze disponibili e tenuto conto delle alternative esistenti per ciascuna condizione clinica, si ritiene che i Cannabinoidi riportati nella Tabella 1 possano essere forniti a carico del SSR limitatamente all’indicazione “Pazienti affetti da grave spasticità da lesioni midollari che non hanno risposto alle terapie raccomandate.” Per le restanti condizioni cliniche prese in esame sono, infatti, già disponibili numerose alternative di comprovata efficacia.

Si stima che, nella Regione del Veneto, i pazienti rientranti nell’indicazione individuata per l’erogazione a carico SSR possano essere circa 30/anno.

Qualora emergessero nuove evidenze, anche a supporto di altre indicazioni, le stesse verranno sottoposte al Gruppo di lavoro per effettuare un aggiornamento del presente documento. Allo stesso modo, anche le informazioni derivanti dal monitoraggio che verrà attivato, come riportato al punto 5, potranno fornire ulteriori elementi di valutazione.

4.1 Criteri di eleggibilità per l’impiego dei farmaci Cannabinoidi

I prodotti Cannabinoidi possono essere impiegati solamente come ultima strategia terapeutica nel paziente affetto da grave spasticità da lesione midollare, resistente a trattamenti raccomandati, che rientra nei seguenti criteri di eleggibilità:

- paziente già in trattamento con miorilassanti;
- punteggio della scala NRS (Numerical Rating Scale) per la spasticità compreso tra 7 e 10;

- assenza di malattie cardiovascolari gravi e di disturbi psichiatrici;
- non assunzione di sostanze psicoattive;
- se donna, stato di non gravidanza.

Il Cannabinoide deve essere impiegato in associazione a miorilassanti.

4.2 Specialisti autorizzati alla prescrizione e ruolo dei Medici di Medicina Generale (MMG)

La prescrizione può essere effettuata unicamente dallo specialista Neurologo (operante all'interno delle strutture pubbliche e private accreditate della Regione Veneto) il quale provvede alla redazione del Piano Terapeutico (**Allegato B**) e deve acquisire il consenso informato del paziente. Il Neurologo ha, inoltre, il compito di valutare, secondo le tempistiche di seguito riportate, se il paziente dovrà proseguire o meno la terapia.

Il MMG può prescrivere il medicinale Cannabinoide sulla base del Piano Terapeutico redatto dal Neurologo.

Si sottolinea che la collaborazione e la comunicazione tra Neurologo e MMG è indispensabile ai fini di garantire la qualità delle cure erogate, in quanto il MMG rappresenta un importante riferimento per il paziente e può segnalare allo specialista Neurologo eventuali pazienti che, a suo parere, potrebbero aver bisogno del trattamento con Cannabinoidi.

4.3 Follow-up del paziente

L'efficacia e la tollerabilità del trattamento con farmaci Cannabinoidi nel paziente con grave spasticità da lesioni midollari verranno valutate dallo specialista Neurologo dopo 1, 3 e 6 mesi dall'inizio e, in seguito, ogni sei mesi. Si considera responder il paziente che, dopo un mese di trattamento, riporta un miglioramento del punteggio della scala NRS almeno del 20% rispetto al basale (**Allegato C**). In seguito alla valutazione dell'andamento della terapia, il Neurologo valuterà se proseguire o interrompere il trattamento.

4.4 Iter procedurale

L'iter procedurale per la prescrizione di medicinali Cannabinoidi a carico del SSR (erogazione extra-LEA) è il seguente:

- Valutazione del paziente da parte dello Specialista Neurologo (dipendente delle strutture pubbliche o private accreditate della Regione) che determinerà, in base alla condizione clinica, se questi è eleggibile al trattamento con medicinali Cannabinoidi (sulla base dei criteri di eleggibilità sopra descritti).
- Qualora il paziente risulti eleggibile e abbia dato il proprio consenso informato, il Neurologo provvederà alla redazione del Piano Terapeutico, che avrà validità massima di 6 mesi dalla data di compilazione (**Allegato B**).
- Lo specialista Neurologo inoltrerà adeguata comunicazione al MMG che verrà coinvolto nella valutazione multidisciplinare.
- Il Piano Terapeutico dovrà essere compilato in quattro copie: una per lo specialista Neurologo, una per il MMG, una per il paziente e una per la Farmacia Ospedaliera che erogherà il medicinale.
- Il medicinale verrà dispensato dalla Farmacia Ospedaliera della Azienda ULSS di residenza del paziente su ricetta SSN del MMG, mediante distribuzione diretta, con registrazione nominativa in uscita nel registro di carico-scarico stupefacenti della Farmacia Ospedaliera. La Farmacia Ospedaliera erogherà un quantitativo di farmaco tale da coprire 1 mese di terapia.
- La prescrizione potrà essere effettuata con cadenza mensile dal MMG su ricettario SSN, sulla base delle indicazioni riportate dal Piano Terapeutico redatto dallo Specialista Neurologo.

- Il paziente verrà rivalutato dallo Specialista Neurologo in collaborazione con il MMG mediante visite di follow-up, secondo quanto indicato al punto 4.3. In base agli esiti (raccolti mediante l'**Allegato C**) il Clinico valuterà l'opportunità di proseguire o interrompere il trattamento.

4.5 Monitoraggio dei trattamenti effettuati

Con cadenza trimestrale, le Aziende Sanitarie dovranno trasmettere al Settore Farmaceutico-Protetico-Dispositivi medici Regionale una relazione contenente il numero di pazienti trattati, gli esiti clinici (punteggio della scala NRS ed effetti avversi) e la spesa sostenuta, al fine di valutare gli esiti di efficacia e sicurezza e monitorare la spesa.

5. Prescrizione con oneri a carico del paziente

I Cannabinoidi registrati in Italia sono forniti a carico del SSN limitatamente alle indicazioni e alle condizioni definite da AIFA. Allo stesso modo sono erogati a carico del SSR i Cannabinoidi in commercio in Italia e all'estero per i pazienti che rientrano nelle condizioni riportate al punto 4.1. Al di fuori di queste condizioni, il medico può prescrivere un Cannabinoide, ma con onere a carico dell'assistito.

Qualora si tratti di una prescrizione off-label dovranno essere seguite le disposizioni indicate dalla Legge n. 94/1998: "In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purchè tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale" [25].

Al fine di effettuare una rilevazione completa dei bisogni assistenziali, che potrà essere utile anche per aggiornare, eventualmente, le indicazioni per cui i Cannabinoidi sono erogati a carico del SSR, le Aziende ULSS, le Aziende Ospedaliere, gli IRCCS e gli Ospedali privati accreditati, con frequenza trimestrale, devono trasmettere al Settore Farmaceutico-Protetico-Dispositivi medici Regionale anche le informazioni relative agli acquisti effettuati con oneri a carico del cittadino, utilizzando il modulo di cui all'**Allegato D**. Tale modulo prevede la raccolta delle informazioni cliniche del paziente (patologia e indicazione per cui il prodotto è stato acquistato) e del medicinale acquistato (nome commerciale, posologia prescritta e durata del trattamento, esiti di efficacia e sicurezza, spesa totale sostenuta). 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 n. 38 del 28.09.2012 “Disposizioni relative alla erogazione dei medicinali e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche”
2. Grotenhermen et al. Dtsch Arztebl Int 2012; 109: 495 – 501
3. Machado Rocha et al. European Journal of Cancer Care 2008, 17: 431 – 443
4. Tramer MR, et al. BMJ 2001; 323: 16-21
5. Navari RM et al., Drugs. 2013; 73: 249 – 262
6. Campbell F, et al. BMJ 2001: 13 - 16
7. Johnson et al., J Pain Symptom Manage 2010; 39: 167 – 179
8. Portenoy et al., J Pain. 2012; 13: 438 – 449
9. Johnson JR et al., J Pain Symptom Manage 2013;46: 207 – 218
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of Pain in adults with cancer (2008)
11. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Adult Cancer Pain (2014)
12. ESMO Clinical Practice Guidelines. Management of cancer pain (2011)
13. American Cancer Society. Guide to controlling cancer pain (2014)
14. The British Pain Society's. Cancer pain management (2010)
15. Bolgelt L. et al. Pharmacotherapy 2013 ; 33 (2) : 195 – 209
16. Lynch M. et al. Br J Pharmacol. 2011; 72: 735 - 744
17. Svendsen KB et al., BMJ 2004; 329: 253 – 258
18. Narag S et al, The Journal of Pain 2008; 9: 254 – 264
19. Koppel BS et al., Neurology, 2014; 82: 1556 – 1563
20. Wilsey et al., J Pain. 2013; 14: 136 – 148
21. Hagenbach et al., Spinal Cord 2007; 45: 551 – 562
22. Pooyania S, et al. Arch Phys Med Rehabil 2010; 91: 703 - 707
23. Lutge et al. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013 (issue 4)
24. Determina AIFA n. 387 del 9 Aprile 2013 (Gazzetta Ufficiale n. 100 del 30.04.13)
25. Legge n. 94 dell'8 aprile 1998 "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"
26. Comunicato del Ministero della Salute del 05.12.13 “Prescrizione di preparazioni magistrali contenenti Cannabis o delta 9 – THC”
27. D.M. 31.01.06 “Modificazioni al decreto 11/2/1997, recante: Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero”
28. Decreto 16 novembre 2007 “Modifica del decreto 11 febbraio 1997, concernente modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero”