
LA PRESCRIZIONE MEDICA: ASPETTI NORMATIVI E ISTITUZIONALI

Stefania Taddei

*Direttore UOC Anestesia Terapia Intensiva Nord e Terapia Antalgica
Presidente Comitato Ospedale Territorio Senza Dolore AUSL Bologna*

stefania.taddei@ausl.bologna.it

Il delta 9-tetraidrocannabinolo, " Δ 9 THC " è stato isolato, come principio attivo della Cannabis nel 1964

Alla fine degli anni Novanta, uno dei padri della terapia del dolore, Patrick Wall, scriveva:

“Si tratta di un altro rimedio vegetale con una pessima reputazione.

Ma oggi sta subendo un'incredibile rivalutazione come analgesico terapeutico che ripete a distanza di venti anni la storia del passaggio degli oppiacei da droghe considerate un pericolo sociale a strumenti terapeutici con un fondamento scientifico”

STORIA DI UNA LEGGE: il primo decreto

- La regolamentazione ad uso medico del delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) risale al 2006, quando il Ministero della Salute ha reso possibile la sua importazione per i pazienti affetti da patologie fortemente invalidanti con onere a carico del richiedente (**decreto legislativo 24 aprile 2006**)
- In riferimento al **decreto-legge 17 febbraio 1998**, n. 23, convertito dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, ed in particolare l'art. 5 che reca disposizioni sulla prescrizione di preparazioni magistrali

STORIA DI UNA LEGGE: i rinforzi

- **Legge 15 marzo 2010, n. 38** recante disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore
- **L'accordo sottoscritto in data 30 marzo 2012 tra l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e l'Agenzia delle industrie difesa** - alla quale è affidata la gestione dello Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze (SCFM)
- L'accordo di collaborazione tra il Ministro della salute e il Ministro della difesa - sottoscritto in data **18 settembre 2014** - finalizzato all'avvio del **Progetto Pilota** per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di *cannabis*

STORIA DI UNA LEGGE: il decreto Lorenzin

DECRETO 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.

- autorizza la coltivazione delle piante di *cannabis* da utilizzare per la produzione di medicinali
- individua le aree da destinare alla coltivazione di piante di *cannabis*
- importa, esporta e distribuisce sul territorio nazionale, ovvero autorizza l'importazione, l'esportazione, la distribuzione all'ingrosso

ALLEGATO TECNICO PER LA PRODUZIONE NAZIONALE DI SOSTANZE E PREPARAZIONI DI ORIGINE VEGETALE A BASE DI CANNABIS

EVOLUZIONE DELLA LEGGE: prescrizioni a carico del SSN ed altri enti autorizzati a coltivare

L'emendamento sulla cannabis contenuto nel

Decreto Fiscale 6 ottobre 2017, n. 148

è entrato definitivamente in vigore il 6 dicembre con

Legge n. 172 del 4 dicembre 2017

che l'ha convertito

LEGGE 4 dicembre 2017, n. 172

Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 16 ottobre 2017, n. 148, recante disposizioni urgenti in materia finanziaria e per esigenze indifferibili. Modifica alla disciplina dell'estinzione del reato per condotte riparatorie. (17G00186)

(GU n.284 del 5-12-2017)

Vigente al: 6-12-2017



All'interno del testo coordinato pubblicato in Gazzetta ufficiale, l'articolo che fa riferimento alla cannabis è il 18 quater, che dà nuove norme per la produzione e trasformazione di cannabis ad uso medico e si articola in 7 punti.

PUNTO 4: LA FORMAZIONE SPECIFICA

Ai sensi dell'articolo 8, comma 2, della legge **15 marzo 2010, n. 38**, in sede di attuazione dei programmi obbligatori di formazione continua in medicina di cui all'articolo 16-bis del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502,

la **Commissione nazionale per la formazione continua** di cui all'articolo 2, comma 357, della legge 24 dicembre 2007, n. 244,

DISPONE

che l'aggiornamento periodico del personale medico, sanitario e sociosanitario sia realizzato anche attraverso il conseguimento di crediti formativi per acquisire una **specifico conoscenza** **professionale** sulle potenzialità terapeutiche delle preparazioni di origine vegetale a base di cannabis nelle diverse patologie e in particolare sul trattamento del dolore

PUNTO 6: PRESCRIZIONI A CARICO DEL SSN

- Le preparazioni magistrali a base di cannabis prescritte dal medico sono a **carico del Servizio sanitario nazionale**, nei limiti del livello del finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale standard cui concorre lo Stato
 - **per la terapia contro il dolore** ai sensi della legge 15 marzo 2010, n. 38 (garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore)
 - **per gli altri impieghi previsti dall'allegato tecnico al decreto Lorenzin** 9 novembre 2015, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 279 del 30 novembre 2015,.
- **Il medico può altresì prescrivere le predette preparazioni magistrali per altri impieghi**, ai sensi dell'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94. sottintendendo **che però saranno a pagamento.**

PUNTO 7: LA SPESA

- Per la produzione di cannabis a Firenze è autorizzata la spesa di 1.600.000 euro per il 2017 e di 700.000 euro per l'importazione, sempre nel 2017.

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 22 settembre 2017.

Aggiornamento della tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali.

Cannabis infiorescenze (D.M.23.03.2017)	€ 9,00
---	--------

ALLEGATO TECNICO AL DECRETO LORENZIN 9-11-2015 RINNOVATO CON LEGGE 4-12-2017

- La cannabis sarà a carico del SSR in tutte le Regioni per le seguenti patologie:
- **L'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore** (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali
- **L'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
- **l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito**, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali

ALLEGATO TECNICO AL DECRETO LORENZIN 9-11-2015 RINNOVATO CON LEGGE 4-12-2017

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

ALLEGATO I AL DECRETO 9-11-2015 RINNOVATO CON LEGGE 4-12-2017

- **I risultati di questi studi non sono conclusivi sull'efficacia dell'uso medico della cannabis** nelle patologie sotto indicate, le evidenze scientifiche sono di qualità moderata o scarsa, con risultati contraddittori e non conclusivi, mancano, inoltre, dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio per la cannabis, tuttavia vi è l'indicazione a proseguire nelle ricerche per ottenere evidenze definitive
- **Terapia di supporto ai trattamenti standard o dove il trattamento comporta effetti collaterali insopportabili**

LE DELIBERE ATTUATIVE REGIONALI

- E' necessario che **OGNI SINGOLA REGIONE deliberi le modalità tecniche** per rendere mutuabile la cannabis per tali patologie.
- In altre parole, **finché una Regione non delibera le modalità tecniche** (tipo di ricetta, vie di accesso, medici prescrittori, ecc...) con cui la cannabis può essere prescritta a carico del SSR, **non cambia nulla ossia la cannabis rimane a pagamento.**

-
- Attualmente sono 17 le Regioni che hanno regolamentato l'erogazione gratuita di medicinali a base di cannabis
 - Eterogeneità d'accesso alla Cannabis per uso medico rispetto a
 - Modalità di erogazione
 - Rimborsabilità
 - A molte delle leggi regionali non sono seguite le disposizioni applicative e alcune volte queste ultime sono poco chiare.

LE REALTÀ,
REGIONALI

L'AUTONOMIA REGIONALE

- Inizio trattamento (H/T)
- Indicazione rimborsata
- Medici autorizzati alla prescrizione (MMG/Spec)
- Piano terapeutico
- Soggetto erogatore
- Centralizzazione acquisti
- Monitoraggio consumi
- Programmi di formazione
- Disposizioni applicative

Anche lo stesso Decreto Ministeriale, pur chiarendo alcuni aspetti, lascia dei dubbi sul monitoraggio del controllo di qualità dei prodotti magistrali, in merito a quale metodica di analisi e su quale tipologia di preparazione galenica è possibile effettuarlo.

Alcuni esempi

Regione	Legge regionale	Inizio trattamento	Indicazione rimborsata	Medici autorizzati	PT	Erogatore	Central acquisti	Monitoraggio consumo	Programmi formazione	Disposizioni applicative
Toscana	LR n. 18 del 08/05/2012	H	Dolore	Specialisti/ MMG	SI	FO	NO	SI	NO	SI
	Delibera n. 988 del 10/11/2014									
	LR 20 del 19/02/2015									
Liguria	LR n. 26 del 03/08/2012	H/T	Nausea e vomito e dolore, in corso di chemio e radioterapia refrattari alle terapie in commercio	Specialisti	SI	FO	NO	SI	NO	SI
	LR n. 28 del 09/08/2013		Riduzione dell'appetito e del peso corporeo ni pz HIV/ AIDS							
			Dolore muscorale da spasticita' nei pz mielolesi, con patologie neurologiche o con fibromialgia refrattari ad altre terapie in commercio							
			La fatigue e il peggioramento dell'umore nel pz oncologico ed "end stage"							
			Dolore cronico moderato e severo refrattario a terapie farmacologiche in commercio							
			Dolore cronico gia trattato con analgesici in commercio al fine di ridurre i dosaggio e gi effetti collaterali							
	DGR n. 271 del 01/04/2016									
Veneto	LR n. 38 del 2013	H	Grave spasticità da lesioni midollari che non hanno risposto alle terapie raccomandate	Specialisti	SI	FO	SI	SI	SI	SI IMP
Trentino	DGR n. 937 del 31/05/2016	H	Analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multpla, lesioni del midollo spinale) resistenti alla terapia tradizionale;analgesia nel dolore neuropatico o nel dolore oncologico terminale	Specialisti	SI	FO	NO	SI	NO	NO
Campania	LR n. 27 del 08/08/2016	H/T	DM 09/11/2015	Specialisti	SI	FO o F CONV	SI	SI	SI	NO
	LR n. 34 del 7 dicembre 2016									



SIFO

B O L L E T T I N O S I F O _ 1 _ 2 0 1 7
 Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
 e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

PERCHÉ TANTA ETEROGENEITA' REGOLATORIA?

- Studi clinici con risultati contraddittori
- Di bassa qualità e piccoli numeri
- Trial vs placebo
- Più esperienza sul campo che studi clinici
- Formulazioni eterogee
- Necessità di Titolazione delle preparazioni

Num. Reg. Proposta: GPG/2016/1333

LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Oggetto: ATTUAZIONE DELLA LEGGE REGIONALE N° 11 DEL 17 LUGLIO 2014 E DEL DECRETO MINISTERIALE 9 NOVEMBRE 2015 INERENTI L'USO MEDICO DEI PREPARATI VEGETALI A BASE DI CANNABIS SATIVA.

D E L I B E R A

1) di aggiornare il Prontuario terapeutico regionale adottato con Deliberazione di Giunta regionale n. 213 del 2016, con l'inserimento di:

CANNABIS SATIVA preparato vegetale - N02BG, OS, INAL
limitatamente ai seguenti usi clinici:

- a) riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali o intolleranza ad altri cannabinoidi in pazienti affetti da sclerosi multipla con punteggio scala NRS ≥ 5 ;
- b) riduzione del dolore neuropatico cronico in pazienti con resistenza a trattamenti convenzionali e punteggio scala NRS ≥ 5 ;

MECCANISMO D'AZIONE ED EFFETTI

- **La neurotrasmissione è il principale meccanismo attraverso cui le sostanze neurotrope agiscono**
- **L'impulso nervoso attiva la liberazione dei neurotrasmettitori ENDOGENI** che esercitano il loro effetto attivando recettori specifici (per gli oppiacei, per la dopamina, per la serotonina e per i cannabinoidi)
- Ad oggi sono stati identificati **due tipi di recettori cannabinoidi, CB1 e CB2**, facenti parte del sistema endocannabinoide umano (L'anandamide ed il 2-AG sono alcune tra queste molecole) coinvolto in diverse funzioni quali appetito, spasticità muscolare, attività analgesica (sinergia con gli oppioidi endogeni), memoria, proprietà anticonvulsivanti, azione vasodilatatoria e ipotensiva, regolazione dei processi riproduttivi e regolazione della risposta immunitaria.
- I recettori CB1 e CB2 sono distribuiti molto diffusamente, con i CB1 sostanzialmente concentrati nel sistema nervoso centrale ed i CB2 nelle cellule del sistema immunitario. L'ippocampo ha un'elevata densità di recettori del cannabinoide: non sorprende quindi che il principale effetto negativo della marijuana sull'attività mentale sia l'inibizione della formazione dei ricordi. Un animale trattato con THC presenta esattamente le stesse difficoltà a eseguire esercizi di memorizzazione che ha un animale il cui ippocampo è stato danneggiato.
- Altre due aree del cervello particolarmente ricche di recettori per i cannabinoidi sono il cervelletto ed i gangli della base: questo spiega in parte perché la marijuana compromette anche la regolazione e la coordinazione fine dei movimenti.

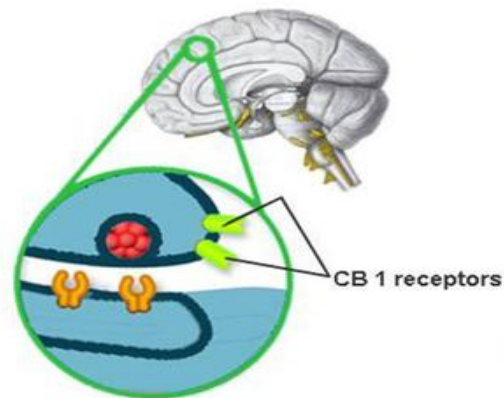
MECCANISMO D'AZIONE ED EFFETTI

- La pianta di cannabis contiene oltre 400 sostanze chimiche, dette cannabinoidi, molte delle quali sono psicoattive e agiscono alterando i livelli di dopamina nel cervello. Tra queste la più psicoattiva è il delta 9-tetraidrocannabinolo (THC) che si trova nella resina della pianta.
- Il legame dei cannabinoidi ai recettori CB1 causa una inibizione presinaptica del rilascio di vari neurotrasmettitori (in particolare (N-Metil-D-Aspartato - NMDA e glutammato), ed una stimolazione delle aree della sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e del midollo rostrale ventromediale (RVM), che a loro volta inibiscono le vie nervose ascendenti del dolore. A livello del midollo spinale il legame dei cannabinoidi ai recettori CB1 causa una inibizione delle fibre afferenti a livello del corno dorsale, ed a livello periferico il legame dei cannabinoidi con i recettori CB1 e CB2 causa una riduzione della secrezione di vari prostanoidi e citochine proinfiammatorie, l'inibizione delle proteinchinasi A (PKA) e delle proteinchinasi C (PKC) e del segnale doloroso.

RECETTORI dei CANNABINOIDI

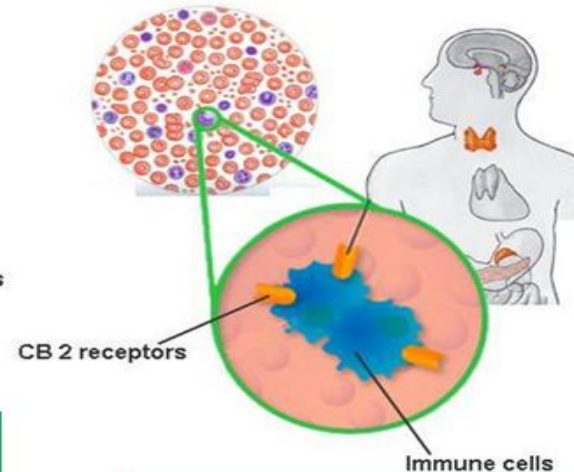
Il recettore **CB1** e il recettore **CB2** sono recettori accoppiati alla proteina G. La stimolazione dei recettori cannabinoidi inibisce l'enzima adenilato-ciclastasi e quindi la produzione di AMP ciclico.

CB1 receptors
mainly localized in the brain
(*hippocampus, cerebellum and cerebrum*)



I **CB1** mediano effetti euforizzanti, e hanno azione ipotensiva, antiemetica, antiossidante, immunosoppressiva, antinfiammatoria, analgesica, antispastica e stimolante dell'appetito.

CB2 receptors
mainly situated in the periphery
(*spleen, tonsillar and immune cells*)



I **CB2** sembrano responsabili principalmente della azione anti-infiammatoria e immunomodulatrice

Il THC è un agonista parziale dei recettori CB1 (la cui interazione è responsabile degli effetti psicoattivi) e CB2. I principali effetti farmacologici del THC sono **analgesia, rilassamento muscolare, anti-vomito, stimolazione dell'appetito e psicoattività**. Il THC agisce anche su recettori NON CB e su altri target quali canali ionici ed enzimi con potenziali effetti antidolorifici e ipotensivi sulla pressione endooculare.

Il CBD ha proprietà anticonvulsivanti, miorilassanti, ansiolitici, neuroprotettive, antiossidanti e ha dimostrato di ridurre gli effetti ansiogeni e psicoattivi dovuti al THC. IL CBD manca di psicoattività poiché sembra non legarsi ai recettori CB1 né ai CB2 ma influenza l'attività di altri target quali canali ionici ed enzimi con potenziali effetti **antidolorifici, antinausea, antiemetici, antipsicotico, anti ischemico ansiolitico e antiepilettico**.

Sembra quindi probabile che **una combinazione di THC e CBD possa contenere gli effetti collaterali che spesso limitano l'uso del solo THC sintetico o isolato**.

ALLEGATO TECNICO AL DECRETO LORENZIN

- La cannabis sarà a carico del SSR in tutte le Regioni per le seguenti patologie:
 - **Terapia del dolore (con particolare riferimento al dolore neurogeno)**
 - **Dolore e spasmi da sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale**
 - **Cachessia (in anoressia, HIV, chemioterapia),**
 - **Vomito e inappetenza da chemioterapici**
 - **Glaucoma**
 - **Sindrome di Tourette**

Cannabis and nabiximols supporting evidence

Level of evidence	Benefits
Conclusive or substantial evidence of efficacy	<ul style="list-style-type: none">• Adult chronic pain treatment• Multiple sclerosis spasticity symptoms• Chemotherapy-induced nausea and vomiting• Treatment of intractable seizures in Dravet and Lennox-Gastaut syndromes (CBD)
Moderate evidence of efficacy	<ul style="list-style-type: none">• Improving outcomes in individuals with sleep disturbances associated with chronic pain, multiple sclerosis, fibromyalgia, obstructive sleep apnea syndrome

European Journal of Internal Medicine 49 (2018) 7–11

European Journal of Internal Medicine 49 (2018) 12–19

EFFICACIA:
LIVELLI DI EVIDENZA

Cannabis and nabiximols supporting evidence

Level of evidence	Benefits
Limited evidence of efficacy	<ul style="list-style-type: none">• Symptoms of dementia• Symptoms of Parkinson disease• Positive and negative symptoms of schizophrenia• Symptoms of posttraumatic stress disorder• Appetite and decreasing weight loss associated with HIV/AIDS• Multiple sclerosis spasticity (clinician-measured)• Traumatic brain injury/intracranial haemorrhage associated disability, mortality, and other outcomes• Symptoms of anxiety in social anxiety disorders (CBD)• Symptoms of Tourette syndrome

**EFFICACIA:
LIVELLI DI EVIDENZA**

Cannabis and nabiximols supporting evidence

Level of evidence	Benefits
Limited evidence of inefficacy Insufficient evidence of efficacy or inefficacy	<ul style="list-style-type: none">• Depressive symptoms in chronic pain or multiple sclerosis patients• Addiction abstinence• Symptoms of irritable bowel syndrome• Cancers, including glioma• Cancer-associated anorexia, cachexia syndrome and anorexia nervosa• Symptoms of amyotrophic lateral sclerosis• Chorea and some neuropsychiatric symptoms associated with Huntington disease• Dystonia

EFFICACIA:
LIVELLI DI EVIDENZA

BUON LIVELLO DI EVIDENZA: DOLORE CRONICO

- 28 trials randomizzati e controllati in pazienti con dolore cronico di varia eziologia (tot 2454 pts). In 17 trials è stata valutata l'efficacia nel dolore neuropatico
- Riduzione del dolore del 30% con cannabis rispetto a placebo mostra OR 1,4
- 5 Review sistematiche di buona qualità concludono che c'è una sostanziale evidenza di efficacia nel trattamento del dolore cronico dell'adulto.

The Journal of Pain, Vol 16, No 12 (December), 2015: pp 1233-1242

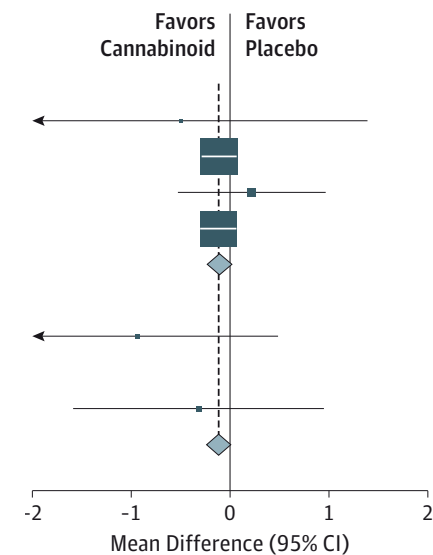
Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS)

The Journal of Pain, Vol 16, No 12 (December), 2015:

- 215 pts trattati con cannabis vs 214 con altre terapie
- 1° Outcome: eventi avversi seri
- 2° Outcome : complicanze polmonari, cognitive, renali epatiche, ematologiche, biochimiche
- Maggiore incidenza di eventi avversi lievi nel gruppo trattato con cannabis

BUON LIVELLO DI EVIDENZA: SPASTICITÀ

- Whiting systematic review **included 11 studies (2138 pts)** of multiple sclerosis
- Found that the cannabinoids decreased the patient self-reported spasticity score by -0.76 (95% CI: -1.38 to -0.14) on a 0 to 10 scale that was statistically greater than placebo
- Inibizione della attivazione di vie eccitatorie (glutammato)



BUON LIVELLO DI EVIDENZA: NAUSEA E VOMITO DA CHEMIOTERAPIA

- Whiting et al. summarized 28 trials reporting on nausea and vomiting due to chemotherapy, most published before 1984, involving 1772 participants
 - Whiting concluded that all trials suggested a **greater benefit for cannabinoids** than for both active agents and for the placebo, although the **differences did not reach statistical significance in all trials**. **Media dei pazienti con completa risoluzione maggiore con Cannabinoidi (OR 3,4)**
- Cochrane review summarized 23 trials
 - more efficacious than the placebo and similar to conventional antiemetics in treating chemotherapy-induced nausea and vomiting
 - results in the pediatric population were less conclusive
- American Society for Clinical Oncology Expert Panel
 - “FDA-approved cannabinoids dronabinol or nabilone to treat nausea and vomiting that is resistant to standard antiemetic therapies. Evidence remains insufficient to recommend marijuana in this setting”

MODERATI LIVELLI DI EVIDENZA

- **Disturbi del sonno**
 - Due studi hanno valutato il Nabilone (THC) e 13
 - Uno studio di fase 2 ha valutato l'efficacia del Dronabinolo (THC) nelle apnee del sonno con migliore efficacia del placebo (Carley DW, Prasad B, Reid KJ, et al. Pharmacotherapy of Apnea by Cannabimimetic Enhancement, the PACE Clinical Trial: Effects of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea. Sleep 2018; 41)
- **Anoressia associata a infezione da HIV e cachessia neoplastica**
 - Risultati non conclusivi
- **Glaucoma:** riduzione della pressione endoculare (vasodilatazione)
 - Buone prospettive con la formulazione in gocce
- Disturbo da stress post-traumatico, ansia, S. de la Tourette

INSUFFICIENTI LIVELLI DI EVIDENZA

- Cancro (attività antitumorale)
- Epilessia
 - Due Review sistematiche, 4 studi di bassa qualità. Uno di questi dimostra efficacia ma non è in cieco
- Disordini neurovegetativi
- Addiction

Cannabinoids for fibromyalgia (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7.

- Fibromyalgia is a clinically well-defined chronic condition of unknown aetiology characterised by chronic widespread pain that often co-exists with sleep problems and fatigue affecting approximately 2% of the general population.
- 2 studi con Nabilone entrambi di bassa qualità
- Nessuno studio di rilievo ha analizzato estratti vegetali
- Nessun dato conclusivo di efficacia. Modesta tollerabilità dei pazienti con Fibromialgia

Relationship between cannabis and opioids.

Many patients have described a decreased need for prescription opioids after starting medical cannabis regimens.

States with medical cannabis laws had significantly lower annual opioid overdose mortality rates compared to states without medical cannabis

Another study demonstrated that the percentage of drivers testing positive for opioids after traffic fatalities was significantly reduced in states with medical cannabis laws compared to states without such laws.



**QUALI FARMACI E PREPARAZIONI
DISPONIBILI?**



I FARMACI NEGLI USA

- In 24 paesi degli States Cannabis è disponibile per uso terapeutico e in 3 è stato approvato per uso ricreazionale
- **Dronabinolo** (Marinol): derivato sintetico del THC
 - Utilizzato in USA per perdita di appetito paz con AIDS
- **Nabilone** (Cesamet): derivato sintetico del THC
 - Utilizzato in USA come antiemetico in caso di chemioterapia
- **Nabiximol** (Sativex): miscela di estratti di THC e CBD (**autorizzato in UK dal 2011 e in Italia dal 2013**)

I FARMACI IN ITALIA

FARMACI	%THC	%CBD	INDICAZIONE
Sativex® spray mucosa orale	27%	20%	Spasticità

GLI ESTRATTI VEGETALI

ESTRATTI VEGETALI	% THC	% CBD	INDICAZIONE
Bediol olio, capsule, cartine, resina alcolica, cpr decarbossilate	± 6%	7.5%	Spasticità Dolore
Bedrocan olio, capsule, cartine, resina alcolica, cpr decarbossilate, collirio	19-22%	<1%	Dolore Nausea Chemio Inappetenza Glaucoma
Bedrolite olio, capsule, cartine, resina alcolica, cpr decarbossilate	<1%	9%	Epilessia Disturbi psicotici
FM2 cartine	5-8%	7.5-12%	
FM19 (non disp)	19%		

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Cannabis routes of administration

Smoking	Vaporisation	Oral	Other routes
<ul style="list-style-type: none">• Most common route of administration, but not recommended (joints, bongs, pipes, etc.)• Combustion at 600–900 °C producing toxic biproducts: tar, PAH (polycyclic aromatic hydrocarbons), carbon monoxide (CO), ammonia (NH₃).• Chronic use associated with respiratory symptoms (bronchitis, cough, phlegm), but not lung cancer nor COPD (if cannabis only).• Patients may mix with tobacco increasing respiratory/cancer risk• 30–50% of cannabis is lost to ‘side-stream’ smoke	<ul style="list-style-type: none">• Heats cannabis at 160–230 °C. Reduced CO, but not complete elimination of PAH demonstrated to date.• Vaporisation produces significantly less harmful biproducts vs. smoking.• Decreased pulmonary symptoms reported compared to smoking.	<ul style="list-style-type: none">• Oils, capsules and other po routes increasingly popular due to convenience and accuracy of dosing.• Edibles (brownies/cookies) may be more difficult to dose.• Juicing and cannabis teas do not allow for adequate decarboxylation of raw plant• Nabiximols oromucosal spray is currently the only cannabis-based prescription that delivers standardised dosage of CBD/THC in a 1:1 ratio with extensive research• Tinctures and lozenges intermediate onset with limited research	<ul style="list-style-type: none">• Topicals ideal for localised symptoms (dermatological conditions, arthritis), with limited research evidence• Suppositories possibly indicated for specific populations (cancer, GI symptoms, young/elderly, etc.) with variable absorption. THC-hemisuccinate may allow for best absorption with limited research.• Recreational routes include ‘shatter’, ‘dabs’, concentrates. Deliver very high doses of THC with high risk of euphoria, impairment, reinforcement, toxic psychosis, orthostatic hypotension. Inappropriate for medical application.

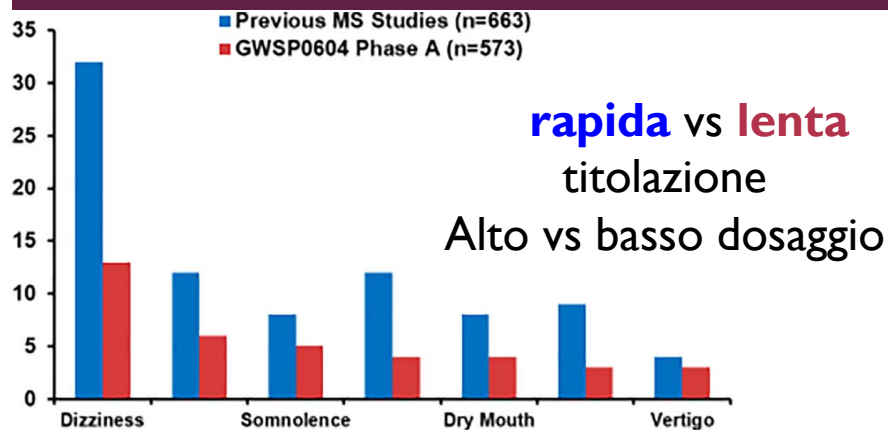
VIE DI SOMMINISTRAZIONE

- via ORALE in forma di tisana (decotto) ed estratti (soluzione oleosa, alcoolica. Per quest'ultimi è necessario determinare il titolo di THC e CBD per ogni preparazione.
- via INALATORIA tramite vaporizzazione.(500 €)

ASPETTI FARMACOCINETICI

Issue	Smoking/vaporisation	Oral	Oromucosal	Topical
Onset (min)	5–10	60–180	15–45	Variable
Duration (h)	2–4	6–8	6–8	Variable
Pro	Rapid action, advantage for acute or episodic symptoms (nausea/pain)	Less odor, convenient and discrete, advantage for chronic disease/symptoms	Pharmaceutical form (nabiximols) available, with documented efficacy and safety.	Less systemic effect, good for localised symptoms
Con	Dexterity required, vaporisers may be expensive, and not all are portable	Titration challenges due to delayed onset	Expensive, spotty availability	Only local effects

EFFETTI COLLATERALI



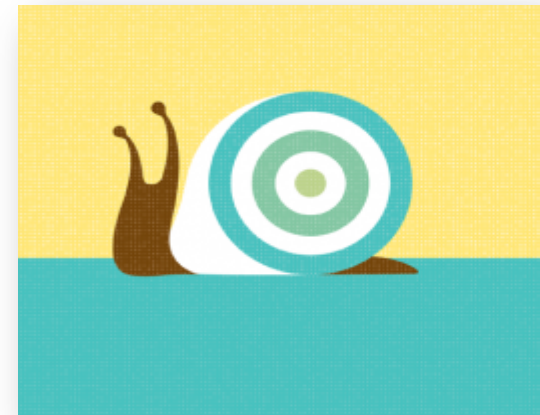
euforia, tachicardia, ipotensione ortostatica, cefalea, vertigini, bruciore e rossore agli occhi, secchezza delle fauci, debolezza muscolare.

Raramente crisi paranoiche e di ansia, reazioni psicotiche e sindrome motivazionale (apatia, letargia, peggioramento della memoria e della concentrazione).

Side effect	Most common	Common	Rare
Drowsiness/fatigue	✓		
Dizziness	✓		
Dry mouth	✓		
Cough, phlegm, bronchitis (Smoking only)	✓		
Anxiety	✓		
Nausea	✓		
Cognitive effects	✓		
Euphoria		✓	
Blurred vision		✓	
Headache		✓	
Orthostatic hypotension			✓
Toxic psychosis/paranoia			✓
Depression			✓
Ataxia/dyscoordination			✓
Tachycardia (after titration)			✓
Cannabis hyperemesis			✓
Diarrhea			✓

PRESCRIZIONE: PRINCIPI E CRITICITA'

- **POSOLOGIA VARIABILE**
 - Età, peso, patologia, terapie concomitanti, comorbidità
- **TITOLAZIONE**
 - Dosaggio e via di somministrazione tailored
- **TECNICA DI TITOLAZIONE**
 - RAGGIUNGERE IL DOSAGGIO EFFICACE CON DOSI PROGRESSIVAMENTE CRESCENTI E MINIMI EFFETTI COLLATERALI
 - RISCHIO DI DROPOUT
 - SCARSA PREVEDIBILITA'.....



- START SLOW
- GO SLOW
- STAY LOW

FARMACI: SATIVEX SPRAY MUCOSA ORALE

0,1 ml = 2,7 mg THC e 2,5 mg CBD

- contenente 27 mg THC e 25 mg di CBD ogni ml, estratto di Cannabis sativa;
- autorizzato per alleviare i sintomi di pazienti adulti affetti da **spasticità moderata-grave dovuta alla sclerosi multipla** che non hanno manifestato risposta adeguata ad altri medicinali e hanno mostrato un miglioramento;
- prescrivibile con ricetta non ripetibile rilasciata da centri ospedalieri autorizzati, da specialista neurologo; è in classe di rimborsabilità H e la distribuzione ai pazienti avviene esclusivamente da parte **delle Farmacie Ospedaliere** per massimo UN MESE di terapia e prevede la registrazione della movimentazione nel registro di carico e scarico dei farmaci stupefacenti (tabella dei medicinali Sezione B). La prescrizione è inoltre vincolata alla compilazione della scheda informatizzata AIFA.

Bustine (FM2) THC 5-8% CBD 7.5-12%

- Indicazione: spasticità, dolore neuropatico

si inizia generalmente con dosi NON superiori a 50mg

-
- **BEDIOL in soluzione oleosa 10%** (>6%THC ;7,5% CBD)
 - Indicazione: spasticità

- **1 ml = 20 gtt = 6 mg THC e 7,5 CBD**
- **1 gtt = 0,3 mg THC e 0,4 mg CBD**

➡ Per iniziare 1 – 1,5 mg THC e 2-2,5 CBD la sera = 5 gtt

➡ Aumentare progressivamente il dosaggio ogni 3-4 gg fino a dose efficace

➡ Passare successivamente alla somministrazione bi-giornaliera

- **BEDROCAN in soluzione oleosa 10% (THC 20%)**

Indicazione: dolore neuropatico (antiemetico, stimolante appetito, glaucoma)

- **1 ml = 20 gtt = 20 mg THC**

- **1 gtt = 1 mg THC**

➡ Per iniziare 1.5-2 mg THC la sera = 2 gtt

➡ Aumentare progressivamente il dosaggio ogni 3-4 gg fino a dose efficace

➡ Passare successivamente alla somministrazione bi-giornaliera

BEDROLITE in soluzione oleosa 10% (CBD 9%)

1 ml = 20 gtt = 9 mg CBD

1 gtt = 0.5 mg CBD

- ➔ Per iniziare 2-2.5 mg CBD la sera = 5 gtt
- ➔ Aumentare progressivamente il dosaggio ogni 3-4 gg fino a dose efficace
- ➔ Passare successivamente alla somministrazione bi-giornaliera
- ➔ Dosaggi medi 5-20 mg/die (casi descritti fino a 2.5 gr/die)



PERCORSO PRESCRIZIONE PREPARATI VEGETALI A BASE DI CANNABIS SATIVA

Si informa che la CRF ha espresso **parere favorevole sulla rimborsabilità** dei preparati vegetali a base di cannabis sativa, limitatamente agli impieghi clinici riferiti alla riduzione del **dolore associato a spasticità nella sclerosi multipla e a quello di origine neuropatica**, entrambi resistenti ai trattamenti convenzionali, ponendo a carico del cittadino tutte le rimanenti condizioni previste dal Decreto ministeriale 9 novembre 2015, in quanto le uniche che hanno prove di efficacia cliniche derivate da almeno un RCT di fase II o III, quale criterio di valutazione definito dalla CRF per concedere la rimborsabilità del prodotto. Ha inoltre elaborato un PT regionale per la prescrizione di tali prodotti vegetali, che comprende in apposita sezione anche gli impieghi medici non a carico SSR previste dal Decreto ministeriale 9 novembre 2015, al fine di monitorarne l'uso.

La pubblicazione del PT regionale e l'inserimento del preparato vegetale a base di cannabis sativa in PTR avverrà con apposito atto volto a definire anche il relativo percorso organizzativo.

***Decisioni della Commissione Regionale del Farmaco
adottate nella riunione del 17 dicembre 2015***

LE REGOLE PRESCRITTIVE IN EMILIA ROMAGNA

- 4) di definire che la prescrizione a carico del SSR, in attuazione dell'art.3 della Legge regionale n.11/2014, secondo gli usi medici di cui al punto 1), possa essere rilasciata, ai soli pazienti assistiti nella Regione Emilia Romagna, da parte dei medici dipendenti o convenzionati con il SSR, attraverso la piattaforma SOLE, applicando le vigenti regole in materia di esenzioni e ticket;

Allegato A) Scheda per la prescrizione medica magistrale - da rinnovarsi volta per volta - e il follow-up dei trattamenti a base di preparati vegetali di cannabis sativa

DM 9 novembre 2015; Legge regionale n.11 17 luglio 2014; Legge 8 aprile 1998, n. 94; DPR 309/90

Medico prescrittore (nome e cognome) : _____
 Struttura di riferimento del medico: _____
 Indirizzo Ambulatorio: _____
 Tel. _____ e-mail _____
 Medico di Medicina generale dell'assistito _____

Codice identificativo del paziente generato dalla piattaforma SOLE _____
 AUSL di residenza _____ Regione _____
 Data di nascita _____ Sesso M F
 Codice esenzione/fascia di reddito: _____ Non esente

IMPIEGO MEDICO DELLA CANNABIS A CARICO DEL SSR

1. **Riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali o intolleranza ad altri cannabinoidi in pazienti affetti da sclerosi multipla**
 Codice ICD IX Entità del dolore: specificare punteggio scala NRS (≥5)

2. **Riduzione del dolore neuropatico cronico in pazienti con resistenza a trattamenti convenzionali**
 Specificare: Patologia
 Codice ICD IX Entità del dolore: specificare punteggio scala NRS (≥5)

IMPIEGO MEDICO DELLA CANNABIS NON A CARICO DEL SSR

3. **Riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali o intolleranza ad altri cannabinoidi in pazienti affetti da sclerosi multipla**
 Codice ICD IX Entità del dolore: specificare punteggio scala NRS (<5)

4. **Riduzione del dolore neuropatico cronico in pazienti con resistenza a trattamenti convenzionali**
 Specificare: Patologia
 Codice ICD IX Entità del dolore: specificare punteggio scala NRS (<5)

5. **Riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali in pazienti affetti da lesioni del midollo spinale**
 Specificare: Patologia
 Codice ICD IX Entità del dolore: specificare punteggio scala NRS

6. **Riduzione del dolore non neuropatico cronico in pazienti con resistenza a trattamenti convenzionali**
 Specificare: Patologia
 Codice ICD IX Entità del dolore: specificare punteggio scala NRS

7. **Effetto anticonietosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali**
 Specificare: Patologia Codice ICD IX

8. **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**
 Specificare: Patologia Codice ICD IX

9. **Effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali**
 Specificare: Patologia Codice ICD IX

10. **Riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuto con trattamenti standard**
 Specificare: Patologia Codice ICD IX

11. **altro (specificare)**
 Specificare: Patologia Codice ICD IX

SEZIONE DA COMPILARE SOLO ALLA PRIMA PRESCRIZIONE

Terapia convenzionale

il trattamento precedente non ha prodotto gli effetti desiderati
 il trattamento precedente ha provocato effetti indesiderati non tollerabili
 il trattamento necessita di incrementi posologici che potrebbero superare la dose terapeutica
 altro (specificare) _____

Paziente già in trattamento con prodotti a base di cannabis

Prodotto _____
 posologia _____

Data dell'ultima assunzione di cannabis _____

Durata del precedente trattamento con prodotti a base di cannabis
 < 6 mesi 6-12 mesi > 12 mesi

Il trattamento ha migliorato la sintomatologia il trattamento non ha modificato la sintomatologia
 Il trattamento ha peggiorato la sintomatologia sono comparsi effetti indesiderati

PRESCRIZIONE

Cannabis FM 2 Cannabis FM 19 Bedrocan* Bedica* Bediol* Bedrobinol*
 * nelle more della piena disponibilità della produzione nazionale, segnalata dal sistema prescrittivo SOLE

Prima prescrizione Prosecuzione terapia
 Sostituisce terapia convenzionale Integra terapia convenzionale

Formulazione della cannabis

Preparato vegetale per decotto o per vaporizzazione ripartito in: cartine/buste filtro opercoli/capsule
 Altro (specificare titolo e dosaggio)

Flacone 5 gr di preparato vegetale non ripartito (consentito con autorizzazione delle Commissioni Farmaco di Area Vasta)

Via di somministrazione

Orale (decocto)
 Inhalatoria (vaporizzazione)*
 *Il vaporizzatore e i relativi accessori non sono a carico del SSR

Posologia

Dose unitaria: mg (o altro)

Dose totale: mg (o altro) /die.....

Numero di somministrazioni giornaliere

Numero di giorni di terapia/durata del trattamento (massimo 30 giorni)

Data _____

Timbro e firma del Medico prescrittore
 (da inserire nella copia cartacea rilasciata al paziente)

In Emilia- Romagna 200 pazienti curati con la cannabis terapeutica



I dati della Regione. Ieri un convegno dell'Amrer (malati reumatici): "Servono più informazioni e meno pregiudizi, non siamo drogati"

di ROSARIO DI RAIMONDO

| 09 aprile 2017

Benvenuto/a **Stefania
Taddei**

[Torna al portale](#)

Servizi Web

▼ Piani Terapeutici

☒ **Trasmissione Piano
Terapeutico**

☒ Recupero Piano
Terapeutico

☒ Sospendi Piano
Terapeutico

Trasmissione Piano Terapeutico

[Aiuto ?](#)

Ricerca Assistito

E' possibile ricercare sull'anagrafe un assistito utilizzando il Codice Fiscale.

Codice Fiscale *

Consenso informato per la trasmissione e la memorizzazione nell'infrastruttura SOLE. (Per scaricare l'informativa clicca [qui](#))

Cerca

Trasmissione Piano Terapeutico Cannabis

I campi contrassegnati da (*) sono obbligatori
Sono visualizzati tutti i dati del piano selezionato, si raccomanda di effettuare una verifica

Dati del piano

Codice

Stato

Piano Terapeutico*

Data Emissione*

Prescrittore

Nome*

Cognome*

Codice Fiscale*

Telefono

Email

Azienda Sanitaria*

Struttura HSP*

Centro Prescrittore*

Assistito

Immetti i dati relativi all'assistito o

Cerca assistito

Cerca assistito Anagrafe Regionale

Codice Fiscale *

Nome *

Cognome *

Sesso (M/F) *

Data Nascita *

Eta

Cittadinanza *

Recapito telefonico

E-mail

AUSL assistenza *

AUSL residenza *

Comune
residenza *

Indirizzo
residenza *

Cap residenza

Dati del medico curante

Nome medico
curante

Cognome medico
curante

Codice Fiscale
medico curante

Codice
esenzione/fascia di
reddito

Non esente

Diagnosi e motivazione clinica

- 1 Riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali o intolleranza ad altri cannabinoidi in pazienti affetti da sclerosi multipla [A CARICO SSR]
- 2 Riduzione del dolore neuropatico cronico in pazienti con resistenza a trattamenti convenzionali [A CARICO SSR]
- 3 Riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali o intolleranza ad altri cannabinoidi in pazienti affetti da sclerosi multipla
- 4 Riduzione del dolore neuropatico cronico in pazienti con resistenza a trattamenti convenzionali
- 5 Riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali in pazienti affetti da lesioni del midollo spinale
- 6 Riduzione del dolore non neuropatico cronico in pazienti con resistenza a trattamenti convenzionali
- 7 Effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali
- 8 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
- 9 Effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali
- 10 Riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuto con trattamenti standard
- 11 Altro (specificare)

Patologia*

Codice ICD-9-CM

Dettaglio prima prescrizione

Terapia convenzionale

- il trattamento precedente non ha prodotto gli effetti desiderati
- il trattamento precedente ha provocato effetti indesiderati non tollerabili
- il trattamento necessita di incrementi posologici che potrebbero superare la dose terapeutica
- altro

Paziente già in trattamento con prodotti a base di Cannabis

Prodotto

Patologia

Data dell'ultima
assunzione di
cannabis

Durata del
precedente
trattamento con
prodotti a base di
cannabis

- < 6 mesi
- 6-12 mesi
- > 12 mesi

Trattamento

- il trattamento ha migliorato la sintomatologia
- il trattamento non ha modificato la sintomatologia
- il trattamento ha peggiorato la sintomatologia
- sono comparsi effetti indesiderati

Prescrizioni

[Selezionare] ▾

Nome del prodotto* Cannabis FM 19 (non ancora disponibile)
 Cannabis FM 2 [THC 5-8%, CBD 7.5-12%, C. sativa]
 Bedrocan* [THC 22%, CBD < 1%, C. sativa]
 Bedica* [THC circa 14%, CBD < 1%, C. indica]
 Bediol* [THC circa 6,5%, CBD circa 8%, C. sativa]
 Bedrolite* [THC 1%, CBD 9%, C. sativa]
 Cannabis con elevato contenuto di THC [THC 17-26%, CBD < 1%, C. sativa]
 Cannabis con contenuto simile di THC e CBD [THC 5-8%, CBD 6-12%, C. indica]
 Cannabis con elevato contenuto di CBD [THC < 1%, CBD 8-10%, C. sativa]

Formulazione della Cannabis* Oleolita (estratto in olio)
 Cartine o altra unità posologica per decotto
 Cartine per vaporizzazione
 Capsule decarbossilate gastroresistenti per uso orale
 Flacone 5 gr di preparato vegetale non ripartito (consentito con autorizzazione delle Commissioni farmaco di Area Vasta)
 Altro, es. soluzione oleosa (specificare formulazione, titolo e dosaggio)

Via di somministrazione* Orale (decotto, soluzione oleosa)
 Inhalatoria, (vaporizzazione)*

Dose unitaria: mg (o altro)* [Selezionare] ▾

Numero di somministrazioni giornaliere*

Orari previsti per la somministrazione*

Numero di giorni di terapia/durata del trattamento (massimo 30 giorni)*

Nel caso in cui si memorizzi una prescrizione errata o non più valida si dovrà utilizzare la funzionalità "Sospendi Piano Terapeutico" (terza voce del menu a sinistra) per "cancellare" l'informazione memorizzata.

Invia Piano Terapeutico

Schede pdf

REVIEW ARTICLE

Medical cannabis: A forward vision for the clinician

M.A. Fitzcharles^{1,2}, E. Eisenberg^{3,4}

Eur J Pain **22** (2018) 485–491

Original Investigation

Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis

Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD;
Adrian V. Hernandez, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc;
Steve Ryder, MSc; Simone Schmidtkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

JAMA. 2015;313(24):2456-2473.

Review Article

Practical considerations in medical cannabis administration and dosing

Caroline A. MacCallum^{a,*}, Ethan B. Russo^b *European Journal of Internal Medicine* 49 (2018) 12–19

REVIEW

Cannabis and Pain: A Clinical Review

Kevin P. Hill,^{1,2,*} Matthew D. Palastro,¹ Brian Johnson,³ and Joseph W. Ditre⁴
Cannabis and Cannabinoid Research
Volume 2.1, 2017

Cannabinoids for fibromyalgia (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews

Review content assessed as up-to-date: 26 April 2016.