

**INTEGRAZIONI ALLA "PROPOSTA DI EMENDAMENTO DELLA DISPOSIZIONE
TOSCANA IN MATERIA DI UTILIZZO E PRESCRIZIONE DI CANNABIS
TERAPEUTICA E DI FARMACI A BASE DI CANNABINOIDI**

Allegato A

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 46 del 14/12/2023



Regione Toscana



Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC
Prof. Stefano Grifoni

Supporto amministrativo:
Roberta Bottai
Stefania Della Luna
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).

L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>

Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte.

Proposta emendamento della disposizione toscana in materia di utilizzo e prescrizione di cannabis terapeutica e di farmaci a base di cannabinoidi.

Gruppo di lavoro Cannabis Terapeutica:

Responsabile Dr Renato Vellucci

Membri: Lorenzo Antonuzzo, Lucia Maria Dodaro, Luciano Gabbani, Claudio Marinai e Felice Petraglia.

26/10/23

1) Dimensioni del problema

La legge regionale dell'8 maggio 2012, n. 18 "Disposizioni organizzative relative all'utilizzo di talune tipologie di farmaci nell'ambito del servizio sanitario regionale" pubblicata sul Bollettino Ufficiale n. 22 del 09.05.2012 e la delibera N 1162 del 29 maggio 2014, sono le prime disposizioni emanate in Italia circa l'utilizzo e la prescrizione di cannabis terapeutica e di farmaci a base di cannabinoidi. La disponibilità di più moderni studi clinici segna un progresso in questo ambito e permette di proporre alcuni emendamenti tecnici per adeguare l'uso della cannabis terapeutica e dei farmaci a base di cannabinoidi.

2) Indicazioni all'uso della cannabis terapeutica aggiornate alla normativa nazionale e suggeriti dalla letteratura più recente

- **l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale)** resistente alle terapie convenzionali (Lynch 2015; Koppel et al. 2014; Corey-Bloom et al. 2012; Rog et al. 2007; Ibegdu et al., 2012, Giacompo et al. 2014; Aggarwal et al., 2007;);
- **l'analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neuropatico)** in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace (Lucas 2012; Aggarwal 2009; Ellis et al. 2009; Abrams et al., 2009; Eisenberg et al. 2014; Wilsey et al., 2013);
- **l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV**, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali (Tramer et al. 2001; Smith 2011; Cinti, 2009);
- **l'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 (Beal et al, 1995; Beal et al. 1997; Carter et al. 2004; Haney et al. 2007);
- **l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali** (Tomida et al 2004; Tomida et al 2006);
- **la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette** che non può essere ottenuta con trattamenti standard (Müller-Vahl, 2013).
- **Trattamento dell'epilessia refrattaria**, che non può essere ottenuta con trattamenti standard può favorevolmente essere trattata con cannabidiolo (CBD) (Elliott, 2019; Scheffer, 2018; Tzadok, 2016)

3) Concetto di terapia propriamente detta e concetto di Terapia di combinazione

l'aggiunta del THC e CBD ha dimostrato di essere più efficace nel trattamento della spasticità della sclerosi Multipla rispetto all'ottimizzazione della dose di farmaci antispastici di prima linea (Martinez-Paz, 2023)

La cannabis, nella odierna pratica clinica, è prescritta nel contesto di terapie di combinazione con altri farmaci nel dolore cronico (in particolare nel dolore cronico neuropatico) e come stimolante dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa.

Da questo assunto si potrebbe emendare integrando come da sottolineatura rispetto al DM 9/11/2015. Il DM 9/11/2015 definisce "l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali".

Oggi ha senso proporre che l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, prescrivibile in combinazione ad essi già in prima battuta e quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali

4) Vantaggi degli estratti vegetali di cannabis standardizzati rispetto alle forme farmaceutiche alternative

- Gli estratti di cannabis standardizzati per uso orale, recentemente messi in commercio, sono forme farmaceutiche consolidate, con un dosaggio definito e preciso, facilmente adattabile a diversi schemi di titolazione, che facilitano la conformità a qualsiasi piano terapeutico. (Bell et al., 2023)
- Considerando la farmacocinetica dei cannabinoidi primari: THC e CBD, e la natura cronica della maggior parte delle condizioni mediche trattate con cannabinoidi, la somministrazione orale di estratti vegetali di cannabis consente un programma di 2 somministrazioni al giorno (bis in die), adatto sia per pazienti che per gli operatori sanitari. (MacCallum & Russo, 2018)
- Gli estratti di cannabis standardizzati facilitano il processo di composizione e consentono una distribuzione più equa dei prodotti in tutta l'area territoriale. Più farmacie sono disposte a iniziare a dispensare estratti vegetali di cannabis utilizzando tali formulazioni, che riducono le fasi di composizione, imballaggio ed etichettatura.
- Non esistono dati specifici ed esaustivi sulla probabilità che i pazienti diventino dipendenti da medicinali a base di cannabinoidi. I dati provenienti dall'ambiente ricreativo non possono essere estrapolati all'uso clinico dei cannabinoidi. Molteplici fattori sono chiamati in causa: la supervisione medica, il dosaggio, la frequenza e l'indicazione. Il THC è potenzialmente in grado di causare un disturbo da uso di sostanze. È consigliabile cautela quando si selezionano i pazienti per il trattamento con medicinali a base di cannabis. Va tenuto in debito conto che l'eventuale dipendenza dal THC è in genere moderata e di breve durata rispetto ad altri prodotti leciti e illeciti come tabacco, alcol e oppioidi. (Sala, 2018)
- Secondo la farmacocinetica del THC somministrato per via orale, una somministrazione di estratti di cannabis standardizzati per uso orale è una forma poco attraente da poter divergere verso l'uso ricreativo. (Health Canada, 2018; Grotenhermen, 2003)

5) Moderni punti di vista sull'efficacia

Concetto di Gravità percepita dal malato, gli studi condotti fino a oggi considerano come endpoint secondario o non considerano questo aspetto legato alle percezioni del malato. In futuro si dovrà ripensare ulteriori trial, che contemplino il PGIC (Patient Global Impression of Change), una scala autosomministrata che permette di valutare come per l'intervistato è cambiata la percezione personale da un certo momento nel tempo, come endpoint centrale della valutazione.

6) Accesso ai farmaci

La dematerializzazione della prescrizione di cannabis medica è esclusa poiché tutte le preparazioni sono sprovviste di numero di AIC, ossia tutti i farmaci che rientrano nella “Legge Di Bella” (art. 5, DLvo 17.02.98, n. 23 convertito in Legge 08.04.98, n. 94).

Per essere adeguati alle odierne esigenze delle persone malate si richiede di compiere uno sforzo legislativo per giungere alla ricetta dematerializzata.

La diffusione delle competenze sulle terapie a base di cannabinoidi rappresenta al momento il principale ostacolo all'eccesso ai farmaci da parte dei potenziali aventi diritto. A questo scopo occorre inserire l'argomento cannabinoidi negli eventi di aggiornamento obbligatorio dei Medici di Medicina Generale. Data la peculiarità normativa di questi prodotti l'aggiornamento predetto dovrà essere orientato su due aspetti: la farmacologia e le evidenze disponibili e gli aspetti normativi legati alla prescrizione a carico del SSR.

7) Applicazione di tempistiche definite di revisione delle norme emanate

Come in precedenza proposto: 2 anni

Referenze

Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med.* 2018 Mar;49:7-11. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.003. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29325791.

Abuhasira, R., Ron, A., Sikorin, I., & Novack, V. (2019). Medical cannabis for older patients—treatment protocol and initial results. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11). <https://doi.org/10.3390/jcm8111819>

Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan MD, ZumBrunnen C, Morrill R, Mayer JD. Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag.* 2009 May-Jun;5(3):153-68. doi: 10.5055/jom.2009.0016. PMID: 19662925.

Bell AD, MacCallum C, Margolese S, Walsh Z, Wright P, Daeninck PJ, Mandarino E, Lacasse G, Kaur Deol J, de Freitas L, St Pierre M, Belle-Isle L, Gagnon M, Bevan S, Sanchez T, Arlt S, Monahan-Ellison M, O'Hara J, Boivin M, Costiniuk C; External Review Panel. Clinical Practice Guidelines for Cannabis and Cannabinoid-Based Medicines in the Management of Chronic Pain and Co-Occurring Conditions. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023 Mar 27. doi: 10.1089/can.2021.0156. Epub ahead of print. PMID: 36971587.

Efron D, Taylor K. Medicinal Cannabis for Paediatric Developmental, Behavioural and Mental Health Disorders. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Apr 7;20(8):5430.

Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014 Sep;28(3):216-25. doi: 10.3109/15360288.2014.941130. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25118789.

- Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, Atkinson JH. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Feb;34(3):672-80. doi: 10.1038/npp.2008.120. Epub 2008 Aug 6. PMID: 18688212; PMCID: PMC3066045.
- Hall, W. (2018). A summary of reviews of evidence on the efficacy and safety of medical use of cannabis and cannabinoids Background paper commissioned by the EMCDDA for the report Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking A summary of reviews of evidence on the efficacy and safety of medical use of cannabis and cannabinoids
- Health Canada. Information for health care professionals: cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids: dried or fresh plant and oil for administration by ingestion or other means psychoactive agent, <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids-eng.pdf> (2018, accessed 21 January 2020).
- Lucas P. Cannabis as an adjunct to or substitute for opiates in the treatment of chronic pain. *J Psychoactive Drugs*. 2012 Apr-Jun;44(2):125-33. doi: 10.1080/02791072.2012.684624. PMID: 22880540.
- MacCallum, C. A., Lo, L. A., & Boivin, M. (2021). "Is medical cannabis safe for my patients?" A practical review of cannabis safety considerations. In *European Journal of Internal Medicine*(Vol. 89, pp. 10–18). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.05.002>
- MacCallum, C. A., & Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. In *European Journal of Internal Medicine* (Vol. 49, pp. 12–19). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>
- Martinez-Paz. Effectiveness and Safety of Cannabinoids as an Add-On Therapy in the Treatment of Resistant Spasticity in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2023 Apr 13
- Poli P, Peruzzi L, Maurizi P, Mencucci A, Scocca A, Carnevale S, Spiga O, Santucci A. The Pharmacogenetics of Cannabis in the Treatment of Chronic Pain. *Genes (Basel)*. 2022 Oct 11;13(10):1832
- Pretzsch CM, Floris DL, Voinescu B, Elshahib M, Mendez MA, Wichers R, Ajram L, Ivin G, Heasman M, Pretzsch E, Williams S, Murphy DGM, Daly E, McAlonan GM. Modulation of striatal functional connectivity differences in adults with and without autism spectrum disorder in a single-dose randomized trial of cannabidivarin. *Mol Autism*. 2021 Jul 1;12(1):49
- Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain*. 2013 Feb;14(2):136-48. doi: 10.1016/j.jpain.2012.10.009. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23237736; PMCID: PMC3566631.
- Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain*. 2013 Feb;14(2):136-48. doi: 10.1016/j.jpain.2012.10.009. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23237736; PMCID: PMC3566631.