

REGIONE BASILICATA

DIPARTIMENTO POLITICHE DELLA PERSONA

UFFICIO PIANIFICAZIONE SANITARIA

IL DIRIGENTE

Viale Verrastro,9 - 85100 POTENZA
Tel 0971.668709 - Fax 0971.668900
giuseppe.montagano@regione.basilicata.it
sito ufficiale - www.regione.basilicata.it
PEC : sanita@cert.regione.basilicata.it

Prot.n 69826/13AN

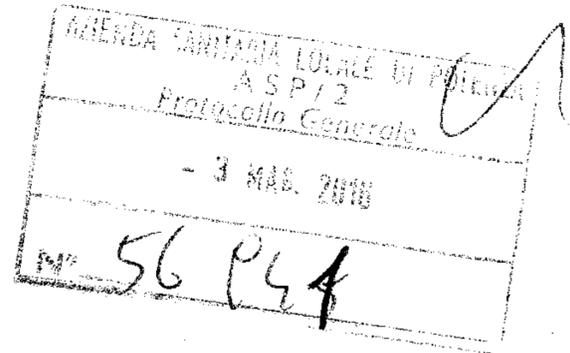
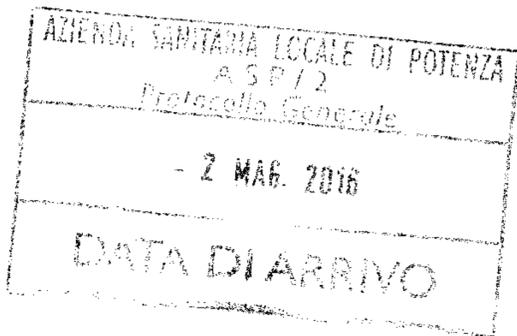
Potenza

29 APR. 2016

Al Sigg. Direttori Generali
ASP _ ASM

Al Sig. Direttore Generale
Azienda Ospedaliera Regionale
San Carlo di Potenza

Al Sig. Direttore Generale
IRCCS CROB di Rionero in Vulture (PZ)



Trasmissione a mezzo P.E.C. (Posta Elettronica Certificata)
(Valida a fini legali, DPR n.68 dell'11/2/2005, DLgs n.82 del 7/3/2005, "Codice dell'Amministrazione Digitale")

OGGETTO: Trasmissione atti

Si trasmette unitamente alla presente nota, per opportuna conoscenza e per quanto di competenza, copia della D.G.R. n. 424/2015 ad oggetto – “Legge Regionale 11 luglio 2014, n. 16 “Disposizioni in materia di utilizzo di farmaci cannabinoidi nell’ambito del Servizio Sanitario Regionale (S.S.R.)- indirizzi procedurali ai sensi dell’art.7 ”

Si pregano le Direzioni aziendali di dare massima diffusione del documento a tutti i medici prescrittori dei farmaci cannabinoidi previsti nel linee di indirizzo allegate alla DGR sopracitata e alle farmacie ospedaliere interessate alla distribuzione.

Cordiali saluti .

Il Dirigente
Dot. Giuseppe Montagano

8



DELIBERAZIONE N° 424
SEDUTA DEL 26 APR. 2016

Politiche della Persona
DIPARTIMENTO

OGGETTO Legge Regionale 11 luglio 2014, n. 16 "Disposizioni in materia di utilizzo di farmaci cannabinoidi nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale (S.S.R.)". indirizzi procedurali ai sensi dell'art.7

**ASSESSORE DIPARTIMENTO
POLITICHE DELLA PERSONA**

Relatore
La Giunta, riunitasi il giorno 26 APR. 2016 alle ore 14,30 nella sede dell'Ente,

		Presente	Assente
1.	Maurizio Marcello Claudio PITTELLA Presidente	X	
2.	Flavia FRANCONI Vice Presidente	X	
3.	Aldo BERLINGUER Componente		X
4.	Luca BRAIA Componente	X	
5.	Raffaele LIBERALI Componente	X	

Segretario: avv. Donato DEL CORSO

ha deciso in merito all'argomento in oggetto, secondo quanto riportato nelle pagine successive.

L'atto si compone di N° 4 pagine compreso il frontespizio e di N° 3 allegati

UFFICIO RAGIONERIA GENERALE

Prenotazione di impegno N° _____ Missione.Programma _____ Cap. _____ per € _____

Assunto impegno contabile N° _____ Missione.Programma _____ Cap. _____

Esercizio _____ per € _____

IL DIRIGENTE _____

Atto soggetto a pubblicazione integrale integrale senza allegati per oggetto per oggetto e dispositivo sul Bollettino Ufficiale della Regione Basilicata

LA GIUNTA REGIONALE

VISTI

- il D.lgs. 30.03.2001 n. 165 e s.m.i.;
- la legge regionale 2 marzo 1996, n. 12 e successive modificazioni ed integrazioni;
- la D.G.R. n. 11 del 13.01.1998 concernente l'individuazione degli atti di competenza della Giunta Regionale;
- la D.G.R. n. 2093 del 13.12.2004 così come modificata dalla D.G.R. n. 637/06;
- la D.G.R. n. 227 del 19/02/2014 relativa alla denominazione e configurazione dei Dipartimenti Regionali relativi alle aree istituzionali "Presidenza della Giunta" e "Giunta Regionale";
- La DGR n. 689/2015 relativa a dimensionamento ed articolazione delle strutture e delle posizioni dirigenziali delle aree istituzionali della Presidenza della Giunta regionale – modifiche alla DGR 694/2014;
- la DGR n. 691/2015 di ridefinizione dell'assetto organizzativo dei dirigenti delle aree istituzionali della Presidenza Giunta e Giunta Regionale – affidamento incarichi;
- la L.R. n. 3 del 9/2/2016 ("Legge di Stabilità Regionale 2016");
- la L.R. n. 4 del 9/2/2016 ("Bilancio di Previsione Pluriennale per il triennio 2016-2018);
- la L.R. n. 5 del 4 marzo 2016 di approvazione del "Collegato alla Legge di Stabilità Regionale 2016";
- la D.G.R. n. 111 del 10/2/2016 ("Approvazione della ripartizione finanziaria in capitoli dei titoli, tipologie e categorie delle entrate e delle missioni, programmi e titoli delle spese del "Bilancio di previsione pluriennale per il triennio 2016-2018");

PREMESSO CHE la Legge Regionale 11 luglio 2014, n. 16 promuove il riconoscimento del diritto del cittadini all'utilizzo di medicinali e preparati galenici magistrali a base di principi attivi cannabinoidi, , per finalità terapeutiche;

DATO ATTO che la legge sopracitata rinvia ad un "emanando atto" della Giunta Regionale, la definizione di indirizzi procedurali ed organizzativi allo scopo di assicurare l'omogeneità nell'organizzazione delle attività, il monitoraggio dei consumi sul territorio regionale, anche in tema di efficacia e risposta terapeutica individuale alla cura;

ATTESO che in Regione è presente una Commissione Terapeutica Regionale istituita con DGR N.858 dell' 08/07/2014 s.m.i. a cui è stato affidato il compito di definire le disposizioni attuative della Legge Regionale n.16, redigendo un apposito documento di Linee Guida;

CONDIVISO il documento approvato dalla Commissione sopracitata e allegato alla presente Deliberazione quale parte integrante e sostanziale;

RITENUTO NECESSARIO di proporre anche :

- il modello di Piano Terapeutico per la prescrizione dei predetti farmaci a base di cannabinoidi secondo le modalità indicate nell'allegato A, anche esso parte integrante e sostanziale della presente deliberazione,
- il modello di "scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa per preparazione magistrale a base di cannabis" di cui all'Allegato B, parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;

Su proposta dell'assessore al ramo e ad unanimità di voti espressi nelle forme di legge;

DELIBERA

Per le considerazioni espresse in premessa che si intendono integralmente riportate e trascritte:

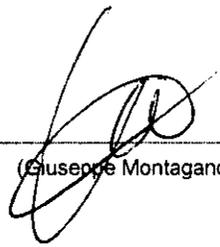
di approvare

- il documento “Le Linee di indirizzo per l'utilizzo dei medicinali a base di Cannabinoidi” prodotto dalla Commissione Terapeutica Regionale, allegato alla presente Deliberazione quale parte integrante e sostanziale,
- il modello di Piano Terapeutico per la prescrizione dei predetti farmaci a base di cannabinoidi secondo le modalità indicate nell'allegato A, anche esso parte integrante e sostanziale della presente deliberazione,
- il modello di “scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa per preparazione magistrale a base di cannabis” di cui all'Allegato B, parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;

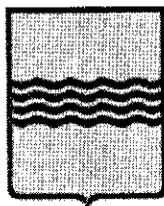
di dare mandato alle Aziende Sanitarie dell'SSR di mettere in atto quanto ritenuto necessario per la diffusione del presente provvedimento e l'attuazione delle disposizioni in esso contenute.

IL RESPONSABILE P.O.

IL DIRIGENTE


(Giuseppe Montagano)

In ossequio a quanto previsto dal D.Lgs. 33/2013 la presente deliberazione è pubblicata sul portale istituzionale nella sezione Amministrazione Trasparente:	
Tipologia atto	Altro
Pubblicazione allegati	Si <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Note	Fare clic qui per immettere testo.
Tutti gli atti ai quali è fatto riferimento nella premessa o nel dispositivo della deliberazione sono depositati presso la struttura proponente, che ne curerà la conservazione nei termini di legge.	



REGIONE BASILICATA

***LINEE DI INDIRIZZO
PER L'UTILIZZO DEI MEDICINALI
A BASE DI CANNABINOIDI***

*Documento approvato dalla
Commissione Tecnica Regionale*

Indice

• Introduzione	pag. 2
• Revisione della letteratura	pag. 3
• Preparazioni a base di Cannabinoidi	pag. 8
• Prescrivibilità ed erogabilità dei Cannabinoidi a carico del Servizio Sanitario Regionale - Iter procedurale	pag. 9
• Sistema di fitosorveglianza	pag. 10
• <i>Follow-up</i> del Paziente	pag. 12
• Bibliografia	pag. 13

Introduzione

La Regione Basilicata, con Legge Regionale 11 luglio 2014, n.16, 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 Sistema Sanitario Regionale, fatti salvi i principi dell'autonomia e della responsabilità del Medico nella scelta terapeutica e dell'evidenza scientifica [1].

La stessa Legge ha previsto, altresì, che venissero emanati dalla Giunta Regionale provvedimenti finalizzati a garantire omogeneità di comportamenti su tutto il territorio e a monitorarne l'applicazione.

Per tale motivo è stato istituito un Gruppo Tecnico di Lavoro all'interno della Commissione Terapeutica Regionale al quale sono stati affidati i seguenti compiti:

- definire le disposizioni attuative della Legge Regionale n.16
- redigere un documento di Linee Guida che saranno esaminate dalla Giunta per l'adozione dei conseguenti provvedimenti regionali.

Il Gruppo di Lavoro, in ottemperanza al DM n.9/11/2015 e utilizzando la metodologia della *Evidence Based Medicine* (EBM), nonché dell'*Health Technology Assessment* (HTA) ha proceduto, con il supporto della Segreteria Tecnico-Scientifica, alla stesura del presente documento, essenzialmente finalizzato a 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 un'indagine conoscitiva finalizzata a rilevare quanto è già in essere in tema di utilizzo terapeutico di Cannabinoidi nella Regione Basilicata.

Revisione della letteratura

È stata effettuata una revisione degli studi pubblicati su questo argomento, utilizzando la banca dati *PubMed*, dove, 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 radioterapia, terapie per HIV*, in cui l'effetto anticinetosico ed antiemetico non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali.

Diversi studi, 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 [2-3-4].

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 [5]. 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; Levonantradololo 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 [6].

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 [7].

b. Dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno e oncologico), 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).

Una revisione di nove RCT, cinque dei quali condotti su Pazienti con dolore oncologico per un totale di 128 Pazienti, ha rilevato risultati contraddittori [8]. 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; $p = 0.24$) [9].

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 ($p = 0.039$) [10].

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 [11].

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 [12 - 16]; 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.

c. Patologie neurologiche che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale), in cui l'analgesia è resistente alle terapie convenzionali (Lynch 2015; Koppel et al. 2014; Corey-Bloom et al. 2012; Rog et al. 2007; Ibegdu et al., 2012; Giacoppo et al. 2014; Aggarwal et al., 2007).

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/nulla nel dolore acuto [27].

Una revisione pubblicata nel 2013 ha valutato l'effetto analgesico dei Cannabinoidi: 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 [17].

5

- *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 [17].
- 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 [18].
- 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) [17]. 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 [17-18]; 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 [20].

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 [18].

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 [21]:

- 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.

Un RCT [22] 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 [22] 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 [23] 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 [17].

d. Anoressia, cachessia, perdita dell'appetito in Pazienti oncologici o affetti da AIDS, in cui l'effetto stimolante non può essere ottenuto con trattamenti standard (Beal et al, 1995; Beal et al. 1997; Carter et al. 2004; Haney et al. 2007).

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 [24]. 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.

e. Glaucoma

Riduzione della pressione endoculare in soggetti resistenti alla terapia convenzionale (Tomida et al. 2004; Tomida et al. 2006).

f. Gilles de la Tourette, in cui la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali non può essere ottenuta con trattamenti standard (Müller-Vahl, 2013).

Si evidenzia che esistono diverse linee genetiche di *Cannabis* che contengono concentrazioni differenti dei principi farmacologicamente attivi e, conseguentemente,

producono effetti diversi; pertanto, gli impieghi ad uso Medico verranno specificati dal Ministero della salute, sentiti l'Istituto superiore di sanità e l'AIFA per ciascuna linea genetica di *Cannabis* (DM 9/11/2015).

Preparazioni a base di Cannabinoidi

I Cannabinoidi sono principi attivi, di sintesi o di origine naturale, classificati in base a quanto previsto dall'articolo 14 del D.P.R. 309/90 e s.m.i.; i Medicinali Cannabinoidi sono Medicinali di origine industriale o galenici, preparati a partire da canapa o principi attivi Cannabinoidi e classificati in base a quanto previsto dal citato articolo 14 del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

I Medicinali di origine vegetale a base di *Cannabis* (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinte), con decreto del Ministero della Salute del 23 gennaio 2013, sono stati inseriti nella sezione B della Tabella dei Medicinali (ex tabella II) a base di sostanze stupefacenti prescrivibili dal Medico.

I prodotti che possono essere impiegati per l'allestimento di tali preparazioni sono, come indicato dal Ministero della Salute, le sostanze vegetali esportate dall'*Office for Medicinal Cannabis* del Ministero della salute, del *welfare* e dello sport olandese, dunque il Bedrocan, il Bediol, il Bedrobinol e il Bedica che, come è noto, sono farmaci sprovvisti di autorizzazione all'immissione in commercio in Italia

L'importazione dall'estero di tali farmaci è disciplinata dal Decreto del Ministero della Sanità 11 febbraio 1997 [29-30].

La prescrizione di preparazioni magistrali è disciplinata dalla Legge n. 94 del 8 aprile 1998 all'art.5 [28].

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.

Al fine di garantire ai Pazienti a cui vengono prescritte preparazioni c.d. magistrali di origine vegetale a base di *Cannabis* l'unitario accesso su tutto il territorio nazionale a tali cure ed evitare il ricorso a prodotti non autorizzati, contraffatti o illegali, nonché di consentire l'accesso a tali terapie a costi adeguati, rendendone meno onerosa l'erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, anche allo scopo di soddisfare l'intero fabbisogno nazionale, il Ministro della salute e il Ministro della Difesa, con l'Accordo del 18 settembre 2014, hanno convenuto di avviare un progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di *Cannabis* che sarà assicurata dallo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze (SCFM).

Le preparazioni messe a disposizione prevedono due diverse modalità di assunzione e cioè la via orale o la via inalatoria. In entrambi i casi è consigliabile iniziare da dosaggi minimi su indicazione specialistica, per poi eventualmente regolare tali dosaggi in funzione sia dell'effetto farmacologico che di eventuali effetti collaterali avversi.

Lo Specialista indicherà la modalità e i tempi di preparazione del decotto, la quantità di infiorescenze e di acqua da utilizzare e il numero di somministrazioni nella giornata. È possibile preparare un decotto di infiorescenze in acqua bollente e assumere tale preparazione dopo circa 15 minuti di bollitura con coperchio. A titolo indicativo, il rapporto è di 500 mg di *Cannabis* per 500 ml di acqua.

8

Qualora la somministrazione orale non produca gli effetti farmacologici desiderati o quando lo Specialista lo ritenga opportuno, è possibile utilizzare la modalità di somministrazione per via inalatoria mediante l'utilizzo di un vaporizzatore specifico per l'uso Medico della *Cannabis*. In tal caso le infiorescenze vengono poste all'interno dell'apparecchiatura, si attende il completamento del riscaldamento, indicato dall'apparecchio stesso e quindi si inala il prodotto vaporizzato [25]. Anche nel caso della somministrazione per via inalatoria, sarà lo Specialista ad indicare le quantità di infiorescenze da utilizzare (usualmente 200 mg di infiorescenze), gli intervalli di tempo tra due inalazioni successive ed il numero di inalazioni da effettuare nella giornata.

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, nonché dal DM 9/11/2015 al punto 4 [26].

Prescrivibilità ed erogabilità dei Cannabinoidi a carico del Servizio Sanitario Regionale - Iter Procedurale

La prescrizione dei medesimi farmaci, preparazioni galeniche magistrali o Medicinali importati, redatta in conformità alla normativa nazionale vigente in materia su ricetta non ripetibile è effettuata unicamente dagli Specialisti delle seguenti branche: Anestesiologia e Rianimazione (terapisti del dolore), Neurologia, Oculistica, Oncologia, operanti all'interno delle Strutture pubbliche della Regione. Essi possono effettuare detta prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale durante l'espletamento dell'esercizio pubblico. Come già esposto, in ottemperanza al Decreto del 2013 in tema di Preparazioni magistrali contenenti Cannabis o delta 9 -THC, le prescrizioni devono seguire i dettami della Legge Di Bella (Legge 94/98), per cui la prescrizione deve riportare:

- il codice alfanumerico del paziente (non il nome e cognome o codice fiscale del Paziente);
- la prescrizione della sostanza con la percentuale di THC (es. Cannabis Sativa infiorescenze titolata al 19% in THC 50 mg - Bedrocan);
- la forma farmaceutica (es. cartine);
- il numero di dosi (es. 10 cartine);
- la motivazione della prescrizione (es. trattamento del dolore in Paziente affetto da...", ecc..).

Unitamente a ciò, si raccomanda che sia chiaramente espressa la posologia e la modalità di assunzione (es. assumere 1 cartina al giorno: infondere il contenuto di 1 cartina in 100ml di acqua bollente per 5 minuti e assumere immediatamente).

In ottemperanza al comma 3 dell'articolo 5 della legge 94/1998, nella prescrizione lo Specialista dovrà riportare in luogo delle generalità del Paziente, un riferimento alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del Paziente trattato. 9

La prescrizione specialistica è effettuata attraverso la compilazione del Piano di Trattamento (**Allegato**) e previa acquisizione del consenso informato del Paziente. Il Piano di Trattamento deve essere redatto in triplice copia dallo Specialista che ne invierà una copia all'Azienda Sanitaria di competenza, una copia alla Farmacia Ospedaliera del Presidio in cui lo stesso opera mentre la terza va consegnata al Paziente. Il Paziente, che alla dimissione di visita specialistica avrà già avuto in consegna la quantità di farmaco necessaria per un periodo di 15 giorni, per il prosieguo della terapia dovrà recarsi sempre presso le Farmacie ospedaliere che dispenserà il prodotto secondo la modalità e la tempistica prevista dal piano terapeutico. Il Servizio Sanitario Regionale assume a proprio carico la spesa relativa all'erogazione di detti Medicinali per le condizioni patologiche già individuate e sopraesposte ove tale trattamento sia ritenuto dal Medico indispensabile. Le Farmacie Ospedaliere, pertanto, attiveranno, nel rispetto delle vigenti normative nazionali, le procedure relative all'acquisto o all'importazione delle sostanze Medicinali e all'allestimento dei preparati magistrali, per il trattamento dei Pazienti sia in ambito ospedaliero che in ambito domiciliare.

Sistema di fitosorveglianza

Così come riportato nel D.M. 9 gennaio 2015, contestualmente alla prescrizione del piano terapeutico per l'assunzione di preparazioni a base di *Cannabis* è effettuato un accuratissimo monitoraggio della sicurezza associata a tale pratica.

Lo specialista, pertanto, redigerà, oltre al piano terapeutico anche la scheda del progetto pilota statale per la Cannabis ad uso medico redatta dall'Istituto Superiore di Sanità, in osservanza alle procedure del sistema di fitosorveglianza. La predetta scheda, allegata alle linee di indirizzo di segnalazione dovrà essere inviata in copia al Dipartimento Regionale Ufficio Prestazioni Assistenziali e Farmaceutico.

Tutti gli Operatori sanitari che osservino una sospetta reazione avversa devono fornire, inoltre, tempestiva comunicazione all'Istituto Superiore di Sanità (entro 2 giorni lavorativi) della reazione attraverso la scheda di segnalazione allegata al presente Regolamento e, altresì, reperibile all'indirizzo: http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/scheda_fit.pdf. La predetta scheda di segnalazione deve essere inviata anche al n. di fax riportato a piè di pagina della stessa al Centro di Farmacovigilanza dell'Azienda/Istituto di Ricerca di appartenenza, che a sua volta provvederà a trasmetterla al Centro Regionale di Farmacovigilanza.

Nell'ambito delle attività di sorveglianza si prevede:

- la raccolta e registrazione delle schede di segnalazione in un database dedicato e riservato presso l'Istituto superiore di sanità. Le schede saranno registrate in forma anonima e consultabili solo dagli esperti di tossicologia, di farmacologia e di preparazioni magistrali del comitato scientifico del sistema di fitosorveglianza, che avranno accesso al sistema tramite specifiche credenziali; 10
- la valutazione clinica di tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse (gravi e non gravi) da parte di esperti di tossicologia, di farmacologia e di preparazioni magistrali del comitato scientifico del sistema di fitosorveglianza;
- nel caso di reazioni gravi, sarà acquisito il follow-up clinico del Paziente;
- nel caso di reazioni gravi, l'acquisizione dei prodotti assunti dai Pazienti, tramite i Carabinieri NAS secondo le normali procedure del Ministero della salute, per le analisi di laboratorio per la determinazione e dosaggio dei principi attivi, che saranno effettuate presso l'ISS;
- il ritorno dell'informazione al segnalatore sulle valutazioni effettuate per via elettronica (mail) da parte dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il presente provvedimento non comporta oneri aggiuntivi in quanto la somministrazione dei farmaci Cannabinoidi di cui alla Legge regionale n. 11 del 15 giugno 2015 rappresenta un'alternativa terapeutica rispetto alla somministrazione di farmaci già dispensati a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Pertanto, le Aziende Sanitarie /Ospedaliere e IRCCS Regionali faranno fronte alle spese di cui al presente provvedimento con le risorse finanziarie già assegnate in sede di riparto annuale.

Va precisato 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 lo Specialista decida di prescrivere l'impiego di prodotti a base di infiorescenze, dovrà fornire, così come già sopra espresso, indicazioni molto precise in merito alle corrette modalità di utilizzo degli stessi, per garantire il corretto dosaggio ed evitare errori di somministrazione.

Follow-up del Paziente

L'efficacia e la tollerabilità del trattamento con farmaci Cannabinoidi nel Paziente verranno valutate dallo Specialista dopo 1, 3 e 6 mesi dall'inizio e, in seguito, ogni sei mesi. Si tenga ben presente che detta valutazione, così come organizzata, è propedeutica al rinnovo della prescrizione di medicinali a base di Cannabinoidi.

Bibliografia

1. Legge Regionale 11 luglio 2014, n16.
2. Grotenhermen et al. Dtsch Arztebl Int 2012; 109: 495 – 501

3. Smith LA, Jess CE. Cannabinoids for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 11: CD009464.
4. Cinti S. Medical marijuana in HIV-positive patients: what do we know? *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2009;8: 342-346
5. Machado Rocha et al. *European Journal of Cancer Care* 2008, 17: 431 – 443
6. Tramer MR, et al. *BMJ* 2001; 323: 16-21
7. Navari RM et al., *Drugs*. 2013; 73: 249 – 262
8. Campbell F, et al. *BMJ* 2001: 13 - 16
9. Johnson et al., *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 167 – 179
10. Portenoy et al., *J Pain*. 2012; 13: 438 – 449
11. Johnson JRet al., *J Pain Symptom Manage* 2013;46: 207 – 218
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of Pain in adults with cancer (2008)
13. NCCN Clinical Paractice Guideline in Oncology. Adult Cancer Pain (2014)
14. ESMO Clinical Practice Guidelines. Management of cancer pain (2011)
15. American Cancer Society. Guide to controlling cancer pain (2014)
16. The British Pain Society's. Cancer pain management (2010)
17. Bolgelt L. et al. *Pharmacotherapy* 2013 ; 33 (2) : 195 – 209
18. Lynch M. et al. *Br J Pharmacol*. 2011; 72: 735 - 744
19. Svendsen KB et al., *BMJ* 2004; 329: 253 – 258
20. Narag S et al, *The Journal of Pain* 2008; 9: 254 – 264
21. Koppel BS et al., *Neurology*, 2014; 82: 1556 – 1563
22. Wilsey et al., *J Pain*. 2013; 14: 136 – 148
23. Hagenbach et al., *Spinal Cord* 2007; 45: 551 – 562
24. Pooyania S, et al. *Arch Psys Med Rehabil* 2010; 91: 703 - 707
25. Lutge et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013 (issue 4)
26. D.M. 9 novembre 2015 Gazz. Uff. 30 novembre 2015, n. 279
27. Determina AIFA n. 387 del 9 Aprile 2013 (*Gazzetta Ufficiale* n. 100 del 30.04.13)
28. 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"
29. D.M. 31.01.06 "Modificazioni al decreto 11/2/1997, recante: Modalità di importazione di specialità Medicinali registrate all'estero"
30. Decreto 16 novembre 2007 "Modifica del decreto 11 febbraio 1997, concernente modalità di importazione di specialità Medicinali registrate all'estero"



Progetto pilota statale per la cannabis ad uso medico

Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con Cannabis

Regione _____

MEDICO PRESCRITTORE

Nome _____ Cognome _____

Recapito telefonico _____ Indirizzo mail _____

- medico ospedaliero MMG
 specialista (specificare) _____
 altro _____

PAZIENTE

Codice alfanumerico _____ Età (anni) [][] sesso M F
(ai sensi art 5 comma 3 legge 94/98)

PRESCRIZIONE

Cannabis FM2 Cannabis FM19 Importazione (specificare) _____

Data inizio trattamento [][][][][][][][][][] Durata trattamento (giorni) [][]

Posologia in peso di cannabis

Dose die _____
N. somministrazioni / die _____

Modalità di assunzione

- orale inalatoria
 altro (specificare titolo e dosaggio) _____

Esigenza di trattamento

- analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali
 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
 effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali
 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
 effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali
 riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard
 altro (specificare) _____

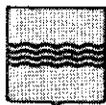
TERAPIA

Prima prescrizione Prosecuzione terapia Sospensione terapia

Prosecuzione della terapia sintomatologia migliorata sintomatologia stabile

Sospensione della terapia sintomatologia peggiorata comparsi effetti indesiderati sintomatologia stabile

Impiego attuale della cannabis sostituisce terapia convenzionale integra terapia convenzionale



REGIONE BASILICATA

Allegato A

**PIANO TERAPEUTICO PER LA PRESCRIZIONE DI CANNABINOIDI
A FAVORE DI PAZIENTI AFFETTI DALLE PATOLOGIE INDIVIDUATE NELLE LINEE DI
INDIRIZZO PER L'UTILIZZO DEI MEDICINALI A BASE DI CANNABIS CHE
NON HANNO RISPOSTO ALLE TERAPIE RACCOMANDATE (DGR N. _____ DEL _____)**

CENTRO PRESCRITTORE _____

MEDICO PRESCRITTORE (NOME E COGNOME) _____

Tel. _____ **e-mail:** _____

GENERALITÀ DELL'ASSISTITO

Codice alfanumerico: _____ **età** _____

Sesso M F **Codice Fiscale:** _____

Residente a _____ **Tel.** _____

Regione _____

ASL di residenza _____ **Prov.** _____

Medico curante: Dr. _____

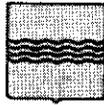
SCHEDA DI ELEGGIBILITÀ E DATI CLINICI

La prescrizione di medicinali a base di cannabinoidi è a carico del S.S.N. solo se effettuata dai medici anestesisti, farmacologi, neurologi, oculisti, oncologi, operanti all'interno delle Strutture pubbliche della Regione per le condizioni indicate di seguito:

TIPOLOGIA DI PAZIENTI

Adulti affetti da:

- Nausea e vomito in corso di chemioterapia radioterapia, terapie per HIV*
- Dolore cronico (neurogeno e oncologico)*
- Patologie neurologiche che implicano spasticità associata a dolore*
- Anoressia, cachessia, perdita dell'appetito in Pazienti oncologici o affetti da AIDS*



REGIONE BASILICATA

Glaucoma

Gilles de la Tourette

Terapie già effettuate e risultate non efficaci:

1. Il paziente non è in terapia con sostanze psicoattive
2. Il paziente, se donna, non è in gravidanza
3. Il paziente ha sottoscritto il consenso informato

PRESCRIZIONE

Prodotto _____

Posologia _____

Prima prescrizione (durata del trattamento 1 mese)

Proseguo di terapia (solo se non si sono verificate reazioni nocive e comunque non superiore a 6 mesi)

Data di compilazione

____/____/____

Timbro
dello specialista
Firma dello specialista

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE

1. INIZIALI	2. ETÀ'	3. SESSO	4. PESO CORPOREO	5. ORIGINE ETNICA
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA ALLATTAMENTO		<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI _____ settimana <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		7. DATA INSORGENZA REAZIONE
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI			11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE?	
			<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	
			12. E' STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA?	
			<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI QUALE? _____	
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI:		13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE		14. ESITO
		<input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> MORTE		<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> REAZIONE PERSISTENTE <input type="checkbox"/> MORTE
10. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE				
<input type="checkbox"/> CERTA <input type="checkbox"/> PROBABILE <input type="checkbox"/> POSSIBILE <input type="checkbox"/> DUBBIA <input type="checkbox"/> SCONOSCIUTA				

INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

15. PRODOTTO SOSPETTO <i>(indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)</i>			
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO		15-b PRODUTTORE	
<input type="checkbox"/> GALENICO <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBORISTICO <input type="checkbox"/> INTEGRATORE <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> ALTRO: _____			
16. DOSAGGIO / DIE	17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____	19. RIPRESA DELL'USO RICOMPARSA DEI SINTOMI
			<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO			
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO			
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI <i>(specificare)</i>			
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI			

INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE

24. QUALIFICA	25. DATI DEL SEGNALATORE
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA	NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL. FAX E-MAIL
26. DATA DI COMPILAZIONE	27. FIRMA

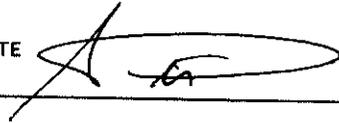
Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

Del che è redatto il presente verbale che, letto e confermato, viene sottoscritto come segue:

IL SEGRETARIO



IL PRESIDENTE



Si attesta che copia conforme della presente deliberazione è stata trasmessa in data
al Dipartimento interessato al Consiglio regionale

27.04.2016

L'IMPIEGATO ADDETTO

