

ALLEGATO ALLA DELIBERA N. 1884 DEL 7 OTTOBRE 2016

Allegato A

Indirizzi applicativi per l'utilizzo dei medicinali a base
di cannabinoidi a carico del SSR

SOMMARIO

FINALITÀ.....	3
PREMESSA	3
SEZIONE 1: EVIDENZE SCIENTIFICHE E IMPIEGO AD USO TERAPEUTICO DEI MEDICINALI CANNABINOIDI	5
SEZIONE 2: PRESCRIVIBILITA' ED EROGABILITA' DEI MEDICINALI A BASE DI CANNABIS.....	8
INDICAZIONI A CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE	8
INDICAZIONI NON A CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE.....	8
APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E MODALITÀ DI DISPENSAZIONE, PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE E PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE, POSOLOGIA ED ISTRUZIONI PER L'USO MEDICO DELLA CANNABIS, EFFETTI COLLATERALI.....	9
SCHEDA RILEVAZIONI DATI – MONITORAGGIO EPIDEMIOLOGICO E DEI CONSUMI.....	9
CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE A CARICO DEL SSR.....	9
PRESCRIZIONE E REDAZIONE DEL PIANO TERAPEUTICO.....	10
ACQUISIZIONE DEL CONSENSO AL TRATTAMENTO	11
FOLLOW-UP DEL PAZIENTE.....	11
SISTEMA DI SORVEGLIANZA.....	12
IDENTIFICAZIONE DELL'ENTE CAPOFILA PER GLI ACQUISTI CENTRALIZZATI.....	12
ALLESTIMENTO, DISPENSAZIONE E ADEMPIMENTI DEL FARMACISTA.....	13
BIBLIOGRAFIA	15

ALLEGATO: PIANO TERAPEUTICO

FINALITÀ

La finalità del presente documento è quella di assicurare omogeneità nell'applicazione delle disposizioni contenute nella Legge regionale n. 2/2013, così come modificata dalla legge regionale n. 11/2016, con particolare riferimento all'erogazione dei farmaci cannabinoidi in ambito ospedaliero e in ambito domiciliare.

PREMESSA

La legge regionale 8 luglio 2016 n.11, "Modifiche alla legge regionale 7 febbraio 2013, n.2 (Modalità di erogazione dei medicinali e delle preparazioni magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche) di recente approvazione, anche a seguito della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del Decreto Ministeriale 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" ha apportato alcune modifiche alla legge regionale previgente n.2/2013 "Modalità di erogazione dei medicinali e delle preparazioni magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche". In particolare, anche in base alle criticità rilevate nell'attuazione della legge precedente, la L.R. n. 11/2016 ha previsto tra l'altro:

- all'art.4 che:
 1. l'inizio del trattamento con farmaci cannabinoidi a carico del Servizio Sanitario Regionale può avvenire sulla base di una prescrizione effettuata da centri specialistici individuati dalla Regione:
 - a) in ambito ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili sia in regime di ricovero, ordinario o di day hospital che ambulatoriale;
 - b) in ambito domiciliare;
 2. per la prosecuzione del trattamento a livello domiciliare la terapia può essere prescritta dal medico di medicina generale, sulla base di un piano terapeutico redatto dai centri individuati dalla Regione;
 3. i medicinali a base di cannabinoidi siano acquistati in modo centralizzato da un Ente della Regione quale capofila specificatamente individuato e siano allestiti e dispesati dalle farmacie degli enti del SSR;
 4. per i pazienti in assistenza domiciliare la preparazione e la fornitura dei farmaci cannabinoidi può essere anche effettuata dalle farmacie aperte al pubblico, secondo modalità da definirsi previo accordo da stipulare a livello regionale;
 5. il rinnovo della prescrizione sia in ogni caso subordinato ad una valutazione positiva di efficacia e sicurezza da parte del medico prescrittore.
- all'art.5 la definizione del termine di 90 giorni dall'entrata in vigore della nuova legge per l'adozione del provvedimento di identificazione dell'ente capofila per gli acquisti centralizzati, nonché le relative disposizioni attuative;
- all'art.6 ter che la Giunta Regionale entro 90 giorni dall'entrata in vigore della legge adotti provvedimenti finalizzati a:
 - a) assicurare omogeneità nell'applicazione delle disposizioni contenute nella presente legge sul territorio regionale e in particolare nell'erogazione dei farmaci cannabinoidi in ambito ospedaliero e in ambito domiciliare;

b) definire le indicazioni per l'utilizzo dei medicinali a base di cannabinoidi a carico del Servizio sanitario regionale sulla base delle evidenze scientifiche;

c) monitorare il consumo sul territorio regionale dei farmaci cannabinoidi importati o acquistati ai sensi del decreto del Ministro della salute 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"* ed erogati sia a carico del Servizio sanitario regionale sia a carico dei pazienti. Il DM 9 novembre 2015 prevede una serie di indicazioni all'uso terapeutico dei medicinali a base di cannabis con livelli diversi di evidenze scientifiche, ma demanda alle Regioni la definizione di quelle rimborsabili a carico del SSR;

d) promuovere la massima riduzione dei tempi di attesa;

e) prevedere forme collaborative tra le farmacie per garantire la qualità dei preparati e la continuità della terapia ai pazienti, anche al fine di assicurare punti di preparazione di alta competenza;

- all'art.7 la definizione delle disposizioni finanziarie;
- all'art.8 le disposizioni transitorie che stabiliscono che fino all'adozione dei provvedimenti attuativi di cui al citato art.6, l'articolo 4 (trattamento ospedaliero e domiciliare) della Legge regionale n.2/2013 continua a trovare applicazione nel testo previgente alle modifiche apportate dal nuovo provvedimento.
- all'art.6bis la possibilità per la Giunta regionale di stipulare convenzioni con centri e istituti autorizzati ai sensi della normativa statale alla produzione o alla preparazione di preparazioni dei medicinali cannabinoidi nonché al fine di ridurre il costo di detti medicinali importati dall'estero, avviare azioni sperimentali o specifici progetti pilota con i soggetti autorizzati a produrre e distribuire detti medicinali.

Su questo aspetto si rimanda ad un eventuale successivo procedimento anche sulla base di quanto rilevato dall'avvio delle presenti nuove disposizioni.

SEZIONE 1: EVIDENZE SCIENTIFICHE E IMPIEGO AD USO TERAPEUTICO DEI MEDICINALI CANNABINOIDI

Gli impieghi della cannabis ad uso medico sono presenti in studi clinici controllati, studi osservazionali, nelle revisioni sistematiche e nelle meta-analisi della letteratura internazionale indicizzata.

I risultati di questi studi non sono conclusivi sull'efficacia della cannabis ad uso medico, le evidenze scientifiche sono di qualità moderata, con risultati a volte contraddittori e non esaustivi. Mancano, inoltre, dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio per l'impiego della cannabis ad uso terapeutico.

In considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, si può affermare che l'uso medico della cannabis può rappresentare 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 necessitino di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali (1).

In particolare, gli impieghi della cannabis ad uso medico riguardano:

1. *L'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali.*

Una revisione sistematica della letteratura (2) di 34 studi, pubblicata nel 2014, ha valutato il profilo rischio/beneficio dei cannabinoidi nei in alcuni ambiti neurologici, attribuendo una valutazione positiva di efficacia per la spasticità nei pazienti con sclerosi multipla: gli autori concludono che gli estratti orali sono efficaci nel dolore centrale e negli spasmi dolorosi in pazienti con sclerosi multipla (dolore di qualsiasi eziologia, compreso dolore da spasticità, escluso dolore neuropatico).

In generale, gli autori evidenziano che i rischi e i benefici dell'impiego di Cannabinoidi vanno 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.

In letteratura, sono riportati diversi studi nei quali si evidenzia come nella terapia del dolore i cannabinoidi risultano maggiormente efficaci nel trattamento del dolore neuropatico e nella spasticità nei pazienti con sclerosi multipla, mentre viene descritto come minimo l'effetto degli stessi nel trattamento del dolore acuto (3).

In altri lavori, come ampiamente illustrati nella review di Borgelt et al. (4), la cannabis (inalata) ha dimostrato un miglioramento significativo vs. placebo nel trattamento della spasticità in pazienti con sclerosi multipla. Si tratta in ogni caso di studi di breve durata condotti su un campione di pazienti limitato e che hanno evidenziato come per questa indicazione i cannabinoidi potrebbero essere efficaci specialmente quando le terapie convenzionali hanno fallito. Viene inoltre sottolineato, da parte degli autori, come i cannabinoidi debbano essere utilizzati con estrema cautela a causa degli eventi avversi a carico del sistema nervoso centrale e del sistema gastrointestinale.

2. *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 rilevato inefficace.*

Nella review di Borgelt et al. vengono descritti quattro studi condotti su pazienti con dolore neuropatico cronico, nei quali si dimostra una riduzione statisticamente significativa dell'intensità del dolore nei pazienti

che hanno utilizzato cannabis rispetto al placebo, riservandone comunque l'uso ai pazienti che presentano un dolore refrattario ad altri trattamenti farmacologici (4).

Una recente review (5) pubblicata nel 2015, ha concluso che i cannabinoidi hanno dimostrato un potenziale terapeutico sufficiente/modesto per quanto riguarda il potere analgesico rappresentando una valida opzione di trattamento per la terapia del dolore cronico, in pazienti non oncologici.

Gli autori di una seconda revisione sistematica (6) che ha coinvolto un totale di 766 pazienti con dolore cronico non correlato a cancro, hanno concluso che i cannabinoidi sono modestamente efficaci per il trattamento del dolore neuropatico, mentre le attuali evidenze di efficacia nel trattamento di altre patologie come ad esempio la fibromialgia e l'artrite reumatoide, sono da considerarsi ancora preliminari.

In un ulteriore lavoro (7), viene sottolineato come i cannabinoidi possano risultare efficaci nel trattamento del dolore neuropatico periferico in pazienti affetti da HIV e in pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico (chemioterapia a base di platino o taxani). Tale ipotesi è stata anche confermata in uno studio di fase II in doppio cieco volto alla valutazione della cannabis vs placebo nel dolore neuropatico in pazienti con HIV. I risultati di detto studio dimostrano che la terapia a base di cannabinoidi può essere considerata efficace per il dolore non trattabile con altre alternative terapeutiche.

Anche il trattamento del dolore oncologico con l'utilizzo di cannabinoidi viene descritto in letteratura già dal 2001 in numerosi trials randomizzati e controllati e in numerose revisioni, sebbene i risultati degli studi condotti su pazienti con dolore oncologico siano ancora contraddittori, come viene descritto in una revisione di nove RCT (8).

Tuttavia, un successivo RCT pubblicato nel 2010 (9) 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 oncologico (miglioramento dello score misurato con la scala numerica NRS) rispetto a placebo.

3. *L'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali.*

Numerosi studi hanno dimostrato che i cannabinoidi hanno un'efficacia pari agli antiemetici standard nella nausea e vomito (fenotiazina, metoclopramide) indotti da chemioterapia.

Un revisione sistematica del 2001 (10) ha evidenziato che i cannabinoidi si sono rivelati più efficaci rispetto agli antiemetici convenzionali, ma solamente nel controllare i sintomi in pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente ematogena.

Una successiva revisione sistematica della letteratura (11) (30 RCT) ha confrontato i cannabinoidi con le terapie convenzionali o con placebo su un totale di 1719 pazienti affetti da neoplasia. Gli autori hanno concluso che il profilo di tollerabilità è risultato inferiore rispetto ai trattamenti antiemetici standard, pertanto non dovrebbero essere utilizzati in prima linea.

4. *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.*

Una revisione (12) 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. Gli studi disponibili presentano infatti 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 d'uso dei cannabinoidi per questa indicazione.

5. *L'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali.*

Uno studio pilota in doppio cieco (13) vs il placebo ha evidenziato come una dose sublinguale di 5 mg di THC ha ridotto in modo temporaneo la pressione intraoculare dimostrando un buon profilo di tollerabilità. L'effetto del CBD risulta, invece, essere dose dipendente: la pressione intraoculare al dosaggio di 20 mg non ha subito alcuna riduzione, mentre il dosaggio di 40 mg ne ha causato un temporaneo aumento.

Nonostante alcuni autori (14) promuovano l'impiego dei cannabinoidi descrivendone il potenziale uso anche per altre patologie oculari, l'utilizzo clinico della cannabis e dei suoi derivati nel trattamento del glaucoma è limitato in quanto gli effetti indesiderati psicotropici e sistemici sono numerosi, oltre all'assenza di evidenze scientifiche circa l'efficacia dei cannabinoidi sulla patologia, come anche ampiamente descritto dalle linee guida canadesi (15).

6. *La riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.*

In letteratura viene evidenziato come al momento ci siano solo poche evidenze che dimostrano l'effetto del THC nel trattamento della sindrome de la Tourette (ST) In particolare uno studio (16) dimostra una riduzione significativa di tic dopo trattamento con THC rispetto al placebo, senza l'aumento di eventi avversi significativi. Invece, secondo una revisione Cochrane (17) sull'efficacia dei cannabinoidi nella sindrome TS non si possono trarre conclusioni definitive, in quanto non sono presenti studi sufficientemente lunghi comprendenti un numero elevato di pazienti. Nonostante questa valutazione, da molti esperti THC è raccomandato per il trattamento di ST in pazienti adulti, quando le terapie di prima linea non siano riuscite a migliorare i tic. Pertanto, gli autori concludono che il trattamento con THC dovrebbe essere preso in considerazione la cura dei pazienti adulti resistenti ad altre terapie.

Lo scorso anno una revisione sistematica (18) ha valutato le evidenze circa i benefici clinici e gli eventi avversi di una terapia a base di cannabis/cannabinoidi in tutte le diverse indicazioni terapeutiche sopra riportate: nausea e vomito indotti da chemioterapia, stimolazione dell'appetito in pazienti con HIV/AIDS, dolore cronico, spasticità da Sclerosi Multipla o da paraplegia, depressione, ansia, disturbi del sonno, psicosi, pressione intraoculare nel glaucoma, sindrome di Tourette.

Il lavoro ha analizzato 79 studi randomizzati controllati vs placebo per un totale di 6462 pazienti.

Gli autori della revisione concludono come ci siano evidenze di qualità moderata a supporto dell'utilizzo di cannabis/cannabinoidi nel trattamento del dolore cronico e della spasticità, mentre le evidenze nelle altre indicazioni (trattamento di nausea e vomito indotti da chemioterapia, stimolazione dell'appetito in pazienti con HIV/AIDS, disturbi del sonno, sindrome di Tourette) sono considerate di bassa qualità.

Inoltre, è stato riportato un incremento degli eventi avversi anche gravi, tra i quali vengono riportati vertigini, secchezza delle fauci, nausea, stanchezza, sonnolenza, euforia, vomito, disorientamento, sonnolenza, confusione, perdita di equilibrio e allucinazioni.

In conclusione, sono comunque necessarie ulteriori review ed RCT che dimostrino chiaramente l'efficacia della cannabis terapeutica nelle diverse indicazioni, in quanto le evidenze ad oggi presenti in letteratura sono costituite

prevalentemente da *case series* e con risultati spesso contrastanti (19).

La cannabis e i suoi derivati sono dotati di potente azione farmacologica sebbene presentino una ristretta finestra terapeutica e numerosi eventi avversi talvolta anche severi.

La maggior parte degli studi presenta dei limiti nella numerosità del campione e nella relativa durata (tempi ristretti come settimane o mesi), non sono quindi noti i possibili effetti ed eventuali eventi avversi sul lungo termine.

SEZIONE 2: PRESCRIVIBILITA' ED EROGABILITA' DEI MEDICINALI A BASE DI CANNABIS

INDICAZIONI A CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

Il DM 9 novembre 2015, al punto 3 (Appropriatezza prescrittiva e modalità di dispensazione) dell'allegato tecnico, stabilisce che la rimborsabilità a carico del Servizio sanitario regionale è subordinata alle indicazioni emanate da parte delle Regioni o Province autonome.

Sulla base delle evidenze scientifiche pubblicate, l'erogazione di medicinali* e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi è posta a carico del SSR in favore di pazienti residenti in Friuli Venezia Giulia per le indicazioni terapeutiche di seguito riportate:

1. riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali o mancata risposta ad altri cannabinoidi in pazienti affetti da sclerosi multipla o in pazienti con spasticità secondaria a malattie neurodegenerative (es. SLA) resistenti alle terapie convenzionali;
2. trattamento esclusivo dei tics di pazienti adulti affetti da Gilles de la Tourette quando le terapie di prima linea non siano riuscite a migliorarli;
3. analgesia del dolore cronico:
 - riduzione del dolore neuropatico cronico, diagnosticato e quantificato attraverso l'utilizzo di specifiche scale cliniche, in caso di fallimento della terapia convenzionale (anticonvulsivanti, antidepressivi, cortisonici, oppiacei);
 - riduzione del dolore oncologico: non vi sono evidenze rilevanti a supporto dell'efficacia per tale indicazione, pertanto l'erogazione a carico del SSR è ammessa limitatamente al **dolore oncologico terminale**, in caso di fallimento della terapia analgesica convenzionale (antinfiammatori non steroidei, oppiacei, cortisonici).

INDICAZIONI NON A CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

Per gli altri impieghi terapeutici previsti nel DM 9 novembre 2015 le evidenze scientifiche ad oggi disponibili risultano preliminari e non ancora sufficienti per supportarne l'erogabilità a carico del SSR. Per indicazioni diverse da quelle erogabili a carico del SSR, laddove il medico rilevi, sotto la propria responsabilità, la necessità di avviare il trattamento con medicinali a base di cannabinoidi, la relativa prescrizione non può essere posta a carico del SSR.

*Le specialità medicinali devono essere utilizzate limitatamente alle indicazioni terapeutiche autorizzate e comunque nel rispetto delle normative che ne disciplinano l'erogabilità a carico del SSR.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E MODALITÀ DI DISPENSAZIONE, PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE E PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE, POSOLOGIA ED ISTRUZIONI PER L'USO MEDICO DELLA CANNABIS, EFFETTI COLLATERALI

Su questi punti si rimanda a quanto previsto dall'Allegato tecnico del D.M. 9 novembre 2015.

SCHEDA RILEVAZIONI DATI – MONITORAGGIO EPIDEMIOLOGICO E DEI CONSUMI

Il D.M. 9 novembre 2015 dispone, tra l'altro, che contestualmente alla prescrizione di preparati magistrali a base di cannabinoidi erogati sia a carico del SSR che a carico dei cittadini, nell'ambito delle attività di sorveglianza, venga garantito uno specifico monitoraggio epidemiologico. Pertanto, a tal fine, i medici redigono la prescrizione secondo quanto previsto dalla normativa vigente (legge n. 94/1998) e la integrano ai fini statistici, compilando la scheda prevista dal decreto citato precedentemente. Tale scheda (con i dati opportunamente anonimizzati) viene inoltrata:

- per le prescrizioni a carico del SSR alla Farmacia Ospedaliera, quando l'allestimento della preparazione magistrale è gestito a livello ospedaliero, ovvero al Servizio di Farmacia territorialmente competente in tutti gli altri casi;
- per le prescrizioni non a carico del SSR tale scheda va sempre inviata Servizio di Farmacia territorialmente competente.

Le schede per la raccolta dati sono trasmesse trimestralmente dalle Farmacie Ospedaliere o dai Servizi di Farmacia territoriali al Servizio farmaceutico regionale, che provvede a trasmettere, per i primi 24 mesi dall'entrata in vigore del DM 9 novembre 2015, all'Istituto Superiore di Sanità, i dati, aggregati per età e sesso, dei pazienti trattati con preparazioni magistrali a base di cannabis.

Al fine di consentire, inoltre, un puntuale monitoraggio dei consumi sul territorio regionale dei farmaci cannabinoidi importati o acquistati ai sensi del DM 9 novembre 2015 (art. 6 ter, comma 1c) e delle indicazioni terapeutiche di utilizzo, i Servizi di Farmacia aziendali provvederanno a trasmettere alla Direzione Centrale Salute, integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia, con cadenza semestrale, i dati di consumo delle preparazioni magistrali erogati sia con oneri a carico del SSR, che a carico del cittadino, secondo uno schema che sarà fornito dalla sopracitata Direzione.

Secondo le disposizioni vigenti in materia, potranno inoltre essere promossi studi epidemiologici e approfondimenti sull'impiego della cannabis ad uso terapeutico.

I servizi di Farmacia aziendali adottano ogni utile strumento per la sorveglianza e il controllo di quanto previsto nell'ambito del sopra descritto monitoraggio epidemiologico (trasmissione della scheda di rilevazione dati da parte dei medici) e dei consumi.

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE A CARICO DEL SSR

Per la prescrizione delle preparazioni magistrali a base di cannabinoidi a carico dell'SSR, limitatamente ai pazienti residenti in Friuli Venezia Giulia, vengono individuati in questa fase:

- tutti i centri della rete delle cure palliative e della terapia del dolore (ovvero le strutture di cure palliative e di terapia antalgica, ospedaliere e distrettuali, appartenenti al SSR), nonché le equivalenti strutture

private accreditate titolari di accordi contrattuali con il Servizio Sanitario regionale, che erogano prestazioni in regime di Servizio sanitario regionale;

- le strutture di neurologia del SSR. Sulla base della casistica, nonché di eventuali necessità assistenziali che dovessero emergere, potranno essere valutate ulteriori integrazioni dei centri autorizzati.

Tenuto conto che le evidenze scientifiche ad oggi disponibili non sono definitive e che vi potranno essere alcuni aggiornamenti/integrazioni anche in relazione alle indicazioni attualmente rese rimborsabili, i centri autorizzati potranno essere rivisti.

PRESCRIZIONE E REDAZIONE DEL PIANO TERAPEUTICO

La prescrizione di preparati vegetali a base di cannabis per uso medico:

- è da rinnovarsi volta per volta (RNR);
- è effettuata in conformità alla Legge 8 aprile 1998 n. 94, con particolare riferimento all'art. 5, comma 3: *"Il medico deve ottenere il consenso del paziente al trattamento medico e specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea. Nella ricetta il medico dovrà trascrivere, senza riportare le generalità del paziente, un riferimento numerico o 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."*;
- è integrata sempre, a fini statistici, con la scheda di rilevazione dati che riporta i dati anonimi relativi a età, sesso, posologia in peso di cannabis ed esigenza di trattamento;
- la prescrizione, redatta in conformità alla normativa in materia, può contenere un fabbisogno terapeutico della durata massima di 30 giorni di terapia;
- acquisizione del consenso informato.

Per assicurare la continuità terapeutica sul territorio, nonché garantire la prosecuzione della terapia al paziente, la legge regionale n.11/2016 prevede che la prescrizione con oneri a carico SSR possa essere affidata anche al Medico di medicina generale o al Pediatra di libera scelta, sulla base di un piano terapeutico (vedi Allegato) redatto dal medico specialista afferente ad uno dei centri specificatamente individuati.

Al fine di rendere accessibile il trattamento con i medicinali cannabinoidi ai pazienti e di assicurare comportamenti prescrittivi omogenei, è previsto che la prescrizione sia redatta dallo specialista unitamente alla compilazione del Piano Terapeutico dopo l'acquisizione del consenso informato del paziente secondo quanto previsto alla normativa nazionale vigente.

Il piano terapeutico rinnovabile, della durata non superiore a sei mesi, deve essere redatto in originale e due copie:

- l'originale rimane al centro prescrittore;
- una copia deve essere inviata al Servizio di Farmacia dell'Azienda di residenza del paziente;
- una copia del piano terapeutico e del consenso informato viene consegnata al paziente per il Medico di medicina generale.

Di seguito si riportano gli adempimenti del medico prescrittore.

ADEMPIMENTI DEL PRESCRITTORE (Medico)

1. Prescrizioni a carico del SSR

Il medico del Centro autorizzato che prescrive una terapia con preparati a base di cannabis:

- 1) redige il Piano Terapeutico (PT) come da Allegato;
- 2) redige la prima prescrizione/riciesta di allestimento di preparazione magistrale ai sensi della Legge 94/98 (eventualmente su ricetta SSN qualora l'allestimento avvenga da parte delle farmacie aperte al pubblico);
- 3) provvede alla sottoscrizione del consenso informato da parte del paziente;
- 4) redige la richiesta di permesso d'importazione, se necessario;
- 5) completa la Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis e la invia alla Farmacia ospedaliera/Servizio di Farmacia territorialmente competente.

Sulla base del PT rilasciato da uno specialista operante in uno dei centri autorizzati, le successive prescrizioni potranno essere redatte dal MMG. Le Aziende Sanitarie provvedono a fornire le opportune indicazioni, sulla base della propria autonomia gestionale, in un'ottica di promozione dell'efficienza del SSR e di accessibilità alle terapie, in merito alle modalità di erogazione (in via diretta ovvero tramite le farmacie aperte al pubblico).

2. Prescrizioni NON a carico del SSR

Le prescrizioni non a carico del SSR possono essere rilasciate da qualsiasi medico iscritto all'Ordine professionale e comunque devono sempre essere accompagnate dalla scheda di rilevazione dati per il monitoraggio, secondo le modalità indicate dal DM 9 novembre 2015 a cui si rimanda per ogni dettaglio.

In ogni caso il medico è tenuto a rispettare la normativa vigente riguardo alle prescrizioni magistrali nonché ad acquisire il consenso informato.

ACQUISIZIONE DEL CONSENSO AL TRATTAMENTO

Il medico, una volta accertata l'eleggibilità al trattamento con preparati vegetali a base di cannabis, raccoglie il consenso del paziente, o del suo legale rappresentante, alla terapia, dopo averlo adeguatamente informato in merito a: proposta terapeutica, benefici attesi, rivalutazione della terapia modalità e tempi di somministrazione della cannabis, possibili effetti collaterali e dopo avergli fornito ogni avvertenza del caso.

In caso di ulteriore prescrizione allo stesso paziente da parte di un medico diverso dal precedente, è necessario che venga nuovamente raccolto il consenso al trattamento.

Si sottolinea che il consenso informato va acquisito per tutte le prescrizioni (con e senza oneri a carico del SSR)

FOLLOW-UP DEL PAZIENTE

La tollerabilità e l'efficacia della terapia con farmaci cannabinoidi sono valutati dallo specialista entro al massimo 6 mesi dall'inizio della terapia, per l'eventuale rinnovo del Piano Terapeutico.

Il medico, a seconda delle condizioni cliniche del paziente, stabilisce il periodo più idoneo per il primo follow - up di controllo dall'avvio del trattamento. In ogni caso il Piano Terapeutico ha una validità massima di 6 mesi.

SISTEMA DI SORVEGLIANZA

Il monitoraggio della sicurezza relativa a prodotti di origine naturale è coordinato dall'ISS. La raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse associate alla somministrazione delle preparazioni magistrali a base di cannabis, gravi e non gravi, avviene secondo le procedure del sistema di fitosorveglianza: gli operatori sanitari che osservino una sospetta reazione avversa ne forniscono comunicazione, entro 2 giorni lavorativi dalla reazione, compilando la scheda cartacea di segnalazione reperibile sui siti dell'ISS, del Ministero della salute e di AIFA (sito web:http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/scheda_fito.pdf) e inviando la stessa tramite fax al numero 06-49904248.

Copia della segnalazione di reazione avversa dovrà essere inviata anche tramite e-mail al Centro Regionale di Farmacovigilanza, al seguente indirizzo: farmacovigilanza@regione.fvg.it

Presso l'ISS, nell'ambito delle attività di sorveglianza, le schede di segnalazione saranno raccolte e registrate in un database dedicato al fine di procedere ad una valutazione clinica.

In caso di reazioni gravi potrà essere richiesto un follow-up clinico del paziente e, se necessario, l'acquisizione dei prodotti assunti dal paziente. L'indicazione dell'indirizzo e-mail del segnalatore sulla scheda di reazione avversa potrà consentire il ritorno dell'informazione sulle valutazioni effettuate da parte dell'ISS.

IDENTIFICAZIONE DELL'ENTE CAPOFILA PER GLI ACQUISTI CENTRALIZZATI

Al fine di ottimizzare le procedure di acquisto secondo quanto stabilito dall'art. 6 della LR n. 2/2103, così come modificata dalla LR n. 11/2016, è individuato l'Ente per la Gestione accentrata dei servizi condivisi (EGAS) di cui alla L.R.17/2014, quale Ente capofila degli Enti del SSR per la centralizzazione degli acquisti dei farmaci cannabinoidi di cui all'art. 2 della L.R. n.11/2016. A tal fine l'EGAS assicura il raccordo con gli altri Enti del SSR.

Nelle more della definizione delle procedure di approvvigionamento a livello ministeriale, nonché della disponibilità di sostanze attive a base di cannabis da parte dell'Istituto Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, l'EGAS assicura l'approvvigionamento dei medicinali in questione per conto degli Enti del SSR. Non appena sarà disponibile la sostanza attiva di origine vegetale presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, saranno definite specifiche modalità di approvvigionamento.

Entro 90 giorni dalla pubblicazione della presente deliberazione, gli Enti del SSR, sulla base dei dati di consumo disponibili (a carico del SSR e non a carico del SSR), prendono accordi con l'EGAS per la stima dei fabbisogni e per la definizione delle modalità di fornitura, al fine di assicurare la tempestiva disponibilità dei farmaci in questione sul territorio regionale, promuovendo una massima riduzione dei tempi d'attesa.

ALLESTIMENTO, DISPENSAZIONE E ADEMPIMENTI DEL FARMACISTA

Il farmacista si approvvigiona della sostanza attiva di origine vegetale nel rispetto della normativa di riferimento (DPR 309/90).

Il farmacista allestisce le preparazioni magistrali a base di cannabis ripartendo la sostanza attiva in dose e forma di medicamento nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione (NBP), in base alla posologia e alla via di somministrazione indicate dal medico nella prescrizione.

In futuro potrà essere valutata l'opportunità di individuare uno o più Enti capofila del SSR per centralizzare l'allestimento delle preparazioni magistrali da parte degli Enti del SSR, anche sulla base della casistica dei pazienti posti in trattamento, e potranno altresì essere previste forme di collaborazione tra farmacie (sia quelle ospedaliere, che quelle aperte al pubblico).

Per i pazienti in assistenza a livello domiciliare, la preparazione e la fornitura dei farmaci cannabinoidi potrà essere effettuata anche da parte delle farmacie aperte al pubblico, secondo modalità da definirsi previo accordo da stipularsi al livello regionale. In attesa della definizione di detto accordo, le aziende sanitarie, in fase di prima applicazione delle nuove direttive e nell'ambito della propria autonomia gestionale, potranno avvalersi anche delle farmacie aperte al pubblico per l'allestimento e l'erogazione dei medicinali cannabinoidi a carico dell'SSR, secondo quanto previsto dalle disposizioni vigenti, tenendo in considerazione le ricadute sia in termini di efficienza per l'SSR che di accessibilità alle terapie.

La dispensazione delle preparazioni magistrali a base di cannabis da parte delle farmacie (Ospedaliera/Servizio di farmacia SSR/ farmacia aperta al pubblico) avviene secondo quanto disposto dalla vigente disciplina in materia di sostanze stupefacenti e psicotrope (DPR 309/90), registrandone la movimentazione sul registro di entrata e uscita.

Ai fini della registrazione il farmacista utilizza l'originale o una copia della ricetta come documento giustificativo (a seconda se la dispensazione avviene da parte della farmacia ospedaliera/servizio di farmacia territoriale o da parte della farmacia aperta al pubblico).

In analogia al combinato disposto degli articoli 43 e 45 del T.U., al fine della dimostrazione della liceità del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis per uso medico, copia della ricetta timbrata e firmata dal farmacista all'atto della dispensazione deve essere consegnata al paziente o alla persona che ritira la preparazione magistrale a base di cannabis, fermo restando il divieto previsto dall'art. 44 del T.U.

In caso di preparazioni erogate da parte delle farmacie aperte al pubblico, il farmacista trasmette mensilmente le ricette, in originale se SSR o in copia se non SSR, al Servizio di farmacia territoriale della AAS di competenza. Le ricette SSR vengono consegnate unitamente alla Distinta Contabile riepilogativa corrispondente, in una mazzetta a parte.

Nell'ambito delle attività del Sistema di fitosorveglianza (Allegato tecnico al DM 9 novembre 2015, punto 5), nonché ai sensi dell'art. 5, comma 4 della legge 94/98, le farmacie ospedaliere e i Servizi di farmacia territoriale degli Enti del SSR che allestiscono preparazioni magistrali a base di cannabis, trasmettono mensilmente le ricette in originale o in copia al Ministero della Salute e in copia all'ISS per il monitoraggio delle prescrizioni. I Servizi di farmacia territoriale degli Enti del SSR provvedono a trasmettere al Ministero della salute anche le ricette loro inviate da parte delle farmacie aperte al pubblico. Di seguito si riportano gli indirizzi PEC del Ministero della salute e dell'Istituto superiore di sanità:

- Ministero della Salute - Direzione generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure - Ufficio II: dgfdm@postacert.sanita.it ;
- Istituto Superiore di Sanità: protocollo.centrale@pec.iss.it

I Servizi di farmacia aziendali vigilano, inoltre, sul rispetto delle NBP nell'allestimento delle preparazioni magistrali da parte delle farmacie ospedaliere e di quelle aperte al pubblico.

La Direzione centrale salute integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia è incaricata di fornire le opportune indicazioni operative agli Enti del SSR in merito al presente documento di indirizzo, nonché gli eventuali chiarimenti che si rendessero necessari in fase applicativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Decreto ministeriale 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.
2. Koppel et. al Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders, *Neurology* 82, April 29, 2014
3. Grothermen et al. The therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids, *DeutschesArzteblatt International* 2012;109 (29-30)
4. Borgelt et al. The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical cannabis *Pharmacotherapy* 2013;33(2):195-209
5. Lynch et al. Cannabinoid for the treatment of Chronic non cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials *J Neuroimmune Pharmacol* 2015 10:293-301
6. Lynch et al. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials *Br J Clin Pharmacol* 2011 72:5 - 735-744
7. Abrams et al. Cannabis in Cancer care. *Clinical pharmacology & therapeutics* 2015 97 (6)
8. Campbell et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review; *British Medical Journal* 2001:13-16
9. Johnson et al. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain *Journal of Pain and Symptom Management*, 2010, 39 (2) – 167
10. Tramer et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323:16-21
11. Machado et al. therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis *European Journal of Cancer Care*, 2008, 17, 431-443
12. Lutge et al. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *The Cochrane Collaboration*, 2013
13. Tomida et al. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma*. 2006 Oct;15(5):349-53
14. Tomida et al. Cannabinoids and glaucoma *Br J Ophthalmol* 2004;88:708-713
15. Buys et al. Canadian Ophthalmological Society policy statement on medical use of marijuana for glaucoma *Can J Ophthalmol* 2010; 45:324-6
16. Muller -Vahl et al. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids *Behavioural Neurology* 27 (2013) 119-124
17. Curtis et al. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4)
18. Penny et al. Cannabis for medical use a systematic review and Meta-analysis *JAMA*, 2015;313 (24):2456-2473
19. Zahng et al. The cannabis Dilemma: a review of its associated Risks and clinical efficacy *Journal of Addiction* 2015

**Allegato: PIANO TERAPEUTICO PER LA PRESCRIZIONE DI MEDICINALI
CANNABINOIDI**

CENTRO PRESCRITTORE:

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

GENERALITÀ DEL PAZIENTE

Paziente (nome e cognome) _____
Data di nascita _____ sesso M F Codice Fiscale _____
Residente a _____ Prov. _____ in Via _____ n. _____
ASS di residenza _____
Codice alfanumerico _____

IMPIEGO MEDICO DELLA CANNABIS **A CARICO** DEL SSR

riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali o mancata risposta ad altri cannabinoidi in pazienti affetti da sclerosi multipla o in pazienti con spasticità secondaria a malattie neurodegenerative resistenti alle terapie convenzionali;

trattamento esclusivo dei tics di pazienti adulti affetti da Gilles de la Tourette quando le terapie di prima linea non siano riuscite a migliorarli;

analgesia nel dolore cronico:

neuropatico cronico, diagnosticato e quantificato attraverso l'utilizzo di specifiche scale cliniche, in caso di fallimento della terapia convenzionale (anticonvulsivanti, antidepressivi, cortisonici, oppiacei);

dolore oncologico terminale in caso di fallimento della terapia analgesica convenzionale (antinfiammatori non steroidei, oppiacei, cortisonici)

Terapie già effettuate e non risultate efficaci

1. Il paziente, se donna, non è in gravidanza
2. Il paziente ha sottoscritto il consenso informato

**Allegato: PIANO TERAPEUTICO PER LA PRESCRIZIONE DI MEDICINALI
CANNABINOIDI**

PRESCRIZIONE

Cannabis FM2 Cannabis FM19 prodotto di Importazione (*specificare*) _____

Data inizio terapia

--	--	--	--	--	--	--	--

 Durata terapia (*giorni*)

--	--

TERAPIA

Prima prescrizione Prosecuzione terapia Sostituisce terapia convenzionale Integra terapia convenzionale

Posologia in peso di cannabis

Dose die _____

N. somministrazioni / die _____

Modalità di assunzione

orale inalatoria altro (*specificare titolo e dosaggio*)

Formulazione della cannabis

Preparato vegetale per decotto o per vaporizzazione ripartito in: cartine/buste filtro

Via di somministrazione

Orale (decotto)

Inalatoria (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

Data _____

timbro e firma del Medico prescrittore

FOLLOW UP

Visita di follow up data ____/____/_____

Prosecuzione della terapia

Entità del dolore: punteggio scala(*specificare la scala di valutazione utilizzata*)

Miglioramento

Sospensione della terapia per: inefficacia; eventi avversi (*specificare*):

Data _____

timbro e firma del Medico prescrittore

IL PRESIDENTE

IL SEGRETARIO GENERALE