Универзитет “Гоце Делчев" – Штип
Факултет за Медицинских наука

Терапијски потенцијал канабиноида

Доц. д-р спец.
Марија Дарковска Серафимовска

ОД ИДЕЈЕ ДО РЕАЛИЗАЦИЈЕ

- **Зашто је значајна потреба измене законске регулативе?**

  - ✓ **због потребе да се помогне људима које траже природан начин лечења да би продужили свој живот**
  - ✓ **оболелима од мање или више озбиљних болести омогућити да побољшају квалитет свог живота**

ОД ИДЕЈЕ ДО РЕАЛИЗАЦИЈЕ

- **Зашто је значајна потреба измене законске регулативе?**

  - ✓ **Члан 39 Устава Републике Македоније: “сваком грађанину не само што се признаје право на здравље, него се сматра да има дужност да унапређује сопствено здравље“**

  - ✓ **Члан 215 Кривичниог законика Републике Македоније “онај што неовлашћено производи, прерађује, продаје или нуди за продају или због продаје купује, држи или преноси или посредује у продаји или куповини или на други начин неовлашћено пушта у промет наркотичне супстанце, психотропне супстанце и прекурсоре, казни ће се затвором од једне до десет година“**

ОД ИДЕЈЕ ДО РЕАЛИЗАЦИЈЕ

- **Зашто је значајна потреба измене законске регулативе?**

➢ **Промене постојећег закона:**

✓ **са циљем да се дозволи употреба производа на бази канабиса**
✓ **да имамо строго контролисане производе на бази канабиса на тржишту**
✓ **да превенирамо злоупотребу**

СТАТУС ПРЕПАРАТА НА БАЗИ КАНАБИСА У АМЕРИЦИ

- 2 лека, која садрже састојке на бази канабиса су одобрена од стране FDA

- **Dronabinol** (Marinol®) капсуле - Solvay Pharmaceuticals
  - ✓ садржи синтетски дронабинол (тетрахидроканабинол)
  - ✓ одобрен је за терапију муке и повраћања изазваних хемиотерапијом код пациената који не реагују на конвенционалне лекове и терапију анорексије повезане са екстремним губењем тежине код ХИВ позитивних пацијента.
  - ✓ доступан је на рецепт у великом броју земаља ван САД,
  - ✓ производи се од стране две немачке компаније, THC Pharm and Delta 9 Pharma.

СТАТУС ПРЕПАРАТА НА БАЗИ КАНАБИСА У АМЕРИЦИ

- **Nabilone (Cesamet®)** капсуле - Valeant Pharmaceuticals International
  - ✓ има одобрење од FDA за ниво II контролисаних супстанци,
  - ✓ садржи синтетске канабиноиде сличне тетрахидроканабинолу
  - ✓ користи се код малигних болести и то код оних пацијената који не реагују на конвенционалну терапију за терапију муке и повраћања узрокованих хемиотерапијом

СТАТУС ПРЕПАРАТА НА БАЗИ КАНАБИСА У АМЕРИЦИ

- почетком 2014 - FDA је доделила посебни статус препарата:
  Epidiolex™- GW Pharmaceuticals из Енглеске

  ✓ активни састојак у овом препарату је прочишћени течни екстракт канабиса
  ✓ лек је намењен за терапију посебно тешких форма дечје епилепсије
  ✓ овај статус омогућује препарату Epidiolex™ да буде укључен у скраћени поступак клиничких испитивања, а са циљем – добијање одобрења за пуштање у промет у САД
  ✓ у овом моменту овај препарат се користи на неколико педијатријских клиника у САД, које су укључене у клиничка испитивања

СТАТУС ПРЕПАРАТА НА БАЗИ КАНАБИСА У ЕВРОПИ

На сајту Европске Агенције за лекове (EMA), стоји да је канабидиол одобрен за две индикације:

1) лечење Дарветовог синдрома као ретке болести (епилептични напади који се јављају у првој години живота и се повезују се високом температуром) – одобрено 15.10.2014
2) терапија перинаталне асфиксије (јавља се код беба као резултат недостатка кисеоника у крви, такође ретка болест) – одобрено 28.07.2015

СТАТУС ПРЕПАРАТА НА БАЗИ КАНАБИСА У ЕВРОПИ

- За остале индикације од стране EMA одобрена су и у току су клиничке студије и то:

1) за терапију бола (одобрење број P/0298/2014) – студија се завршава у јулу 2026
2) за терапију спастицитета (јавља се код мултипле склерозе), одобрење број P/0290/2012 – студија је завршена у децембру 2017 (испитује се Sativex)

СТАТУС SATIVEX-А

- У 2005 г. у Канади, а од 2010 г. и у Великој Британији пушта се у промет први европски препарат који садржи природне канабиноиде
- **Sativex®** орални спреј - GW Pharmaceuticals из Енглеске
  - ✓ први лек у свету базиран на природном екстракту канабиса
  - ✓ садржи тетрахидроканабинол (THC) заједно са канабидиолом (CBD)
  - ✓ производи се у потпуно стандардизованој формулацији
  - ✓ налази се у промету у Немачкој, Аустрији, Енглиској, Данској, Канади и Швајцарској – регистрован је MRP поступком (поступак међусобног признавања)

СТАТУС SATIVEX-A

- ✓ намењен је за лечење спастичности код пацијената са мултиплом склерозом
- ✓ одобрен је за употребу за ублажавање неуропатског бола код пацијената са средњим до тешким обликом спастичности код пацијената који нису адекватно одговарали на другу конвенционалну терапију
- ✓ GW Pharmaceuticals такође сарађује са компанијом Bayer и Novartis за продају производа
- ✓ она је потписала уговор са Јапанском фармацеутском компанијом Otsuka како би одобрила овај лек у САД, где је тренутно у фази III клиничких испитивања за ову индикацију

СТАТУС SATIVEX-А

Позитивна клиничка искуства Sativex-а у терапији хроничног бола описана су у великом броју студија:

Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe C
assessment of the efficacy, tolerability and safety

Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Mor
Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pai

Johnson JR, Potts R. Cannabis-based medicines in the
of cancer pain: A randomised, doubleblind, parallel gr
placebo controlled, comparative study of the efficacy,
tolerability of Sativex and Tetranabinex in patients wit

A study of Sativex_ for relieving persistent pain in pati
advanced cancer. ClinicalTrials.gov, 2011. Available fro
http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0126265
ex+malignancy&rank=8&show_locs=Y#locn. Accessed
2012.

Sativex_ for relieving persistent pain in patients with advanced cancer (SPRAY III). ClinicalTrials.gov, 2011. Available from

Effects of sativex and oral THC on attention, affect, working memory, reversal learning, physiology and brain activation. ClinicalTrials.gov, 2011. Available from

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex [R], as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol

Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. Mult Scler 2010;16:707–14.

ОД ИДЕЈЕ ДО РЕАЛИЗАЦИЈЕ

- У овом смислу неопходно је било:

1) урадити промене у Закону о наркотицима и психотропним супстанцама
2) урадити промене у Листи за класификацији наркотика и психотропних супстанци

КЛАСИФИКАЦИЈА НА ОПОЈНИ ДРОГИ И ПСИХОТРОПНИ СУПСТАНЦИ

Schedules	Harmfulness	Degree of control	Examples of listed drugs
I	Substances presenting a high risk of abuse, posing a particularly, serious threat to public health which are of very little or no therapeutic value	Very strict; use is prohibited except for scientific or limited medical purposes	LSD, MDMA (ecstasy), mescaline, psilocybine, tetrahydrocannabinol
II	Substances presenting a risk of abuse, posing a serious threat to public health which are of low or moderate therapeutic value	Less strict	Amphetamines and amphetamine-type stimulants
III	Substances presenting a risk of abuse, posing a serious threat to public health which are of moderate or high therapeutic value	These substances are available for medical purposes	Barbiturates, including amobarbital, buprenorphine
IV	Substances presenting a risk of abuse, posing a minor threat to public health with a high therapeutic value	These substances are available for medical purposes	Tranquillisers, analgesics, narcotics, including allobarbital, diazepam, lorazepam, phenobarbital, temazepam

КЛАСИФИКАЦИЈА НА ОПОЈНИ ДРОГИ И ПСИХОТРОПНИ СУПСТАНЦИ

Према важећем пропису о наркотицима (NN 156/2014) канабис је смештен у групу I што значи: *„коришћење дрога у <u>веома ограниченим</u> медицинским сврхама“* - лечење је доступно само у експерименталне сврхе.

ИЗМЕНА ЛИСТЕ ЗА КЛАСИФИКАЦИЈУ

- **По примеру осталих земаља ЕУ, потребно је било да компонент канабиса буду измештени у групе II или III и тиме омогућимо да се издају као лек што је у сагласности са Конвенцијом UN за психотропне супстанце из 1971**

„Супстанце из групе II, III или IV се продају/издају појединцима само са лекарски рецепт“

ИЗМЕНА ЗАКОНА ЗА ОПОЈНИХ ДРОГА И ПСИХОТРОПНИХ СУПСТАНЦИ

- дозволити гајење, екстракцију и производњу препарата на бази канабиса
- дозволу за гајење издаје Министарство здравља
- дозвола за екстракцију издаје МАЛМЕД

ТЕРАПИЈСКИ ПОТЕНЦИЈАЛ КАНАБИНОИДА

- Какав је терапијски ефекат канабиноида?
- Има ли довољно доказа базираних на медицини заснованој на доказима за позитивне ефекте канабиноида?
- За које индикације имамо довољно позитивна искуства базирана на медицинским доказима?

ТЕРАПУТСКИ ПОТЕНЦИЈАЛ КАНАБИНОИДА

Први пут је екстракт канабиса одобрен за клиничку употребу у Немачкој у 2011. години за лечење умерене до тешке рефракторне спастичности код мултипле склерозе

German Medical Association issued the following statement:

"The benefit of treatment with cannabinoids for a number of medical indications has been shown in controlled trials in which predominantly standardized and/or synthetic cannabinoid preparations were used. The use of such preparations may therefore be reasonable for patients in whom conventional treatment does not achieve adequate relief of symptoms such as spasticity, pain, nausea, vomiting, or loss of appetite"

ТЕРАПИЈСКИ ПОТЕНЦИЈАЛ КАНАБИНОИДА

Електронска претрага све литературе објављене до јуна 2017. године направљена је у Medline/Pubmed, Embase, The Cochrane Controlled Trials Register и одређеним веб страницама посвећеним канабису

Канабиноиди за ублажавање бола код пацијената са малигним болестима

Double-blind, 2-week, multicenter RCT, placebo control study

Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D 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. J Pain Symptom Manage 2010; 39:167-179.

Extension of the main Double-blind, 2-week, multicenter RCT, placebo control study

Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M et al. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. J Pain Sympt Manage 2013; 46:207-218.

Multicentre, double blind, placebo-controlled RCT, 3 different doses of Sativex

Portenoy RK, Banae-Motan ED, Allende S et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized placebo-controlled dose-graded trial. J Pain 2012; 13:438-449.

Канабиноиди за ублажавање бола код пацијената са малигним болестима

Резултати:

- ✓ **Ова испитивања су показала значајан аналгетички ефекат канабиноида у односу на плацебо.**
- ✓ **Најчешће пријављени нежељени ефекти (поспаност, мучнина, повраћање и сува уста) су у принципу добро толерисани, благо до умерено.**
- ✓ **Проценат "респондера" (пацијенти који су на крају 2 недеље терапије пријавили смањење интензитета бола на скали од 0 до 10%, који се сматра клинички важним) износио је 43% у односу на плацебо (21 %).**

Канабиноиди за отклањање симптома муке и повраћања изазваних хемиотерапијом

- 30 RTCs који упоређују ефикасност канабиса мучнина и повраћање:
  - ✓ орални набилон у 16 испитивања,
  - ✓ орални дробанинол у 13 испитивања и
  - ✓ интрамускуларни левонантрадол у једном испитивању
- испитивање у односу плацеба и друге антиеметикеЧ
  - ✓ прохлорперазин у 12 испитивања,
  - ✓ метоклопрамид у 4 испитивања ,
  - ✓ хлорпромазин у 2 испитивања,
  - ✓ тиетилперазин у једном испитивању,
  - ✓ халоперидол у једној траци,
  - ✓ домперидон у 2 испитивања и
  - ✓ у једном испитивању)
- обухвата 1366 пацијената са хемиотерапијом

Канабиноиди за отклањање симптома мучнине и повраћања изазваних хемиотерапијом

A pilot, randomized, double blind, placebo controlled phase II clinical trial

Duran M, Perez E, Abanades S, Vidal X et al. Perliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. Br J Clin Pharmacol 2010; 70:656-663.

Dronabinol versus ondansetron in preventing delayed CINV

Solvay Pharmaceuticals Dronabinol versus standard ondansetron antiemetic therapy in preventing delayed-onset chemotherapy-induced nausea and vomiting. [Accessed April 13, 2016]. NLM identifier: NCT00642512. Available from:

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00642512.

Канабиноиди за отклањање симптома мучнине и повраћања изазваних хемиотерапијом

Закључак:

- ✓ **постоји оправданост употребе канабиноида за ублажавање симптома мучнине и повраћања индуковане цитотоксичном терапијом**
- ✓ **канабис има антиеметске ефекте када се даје истовремено са еметогеном хемиотерапијом**
- ✓ **али са сигурним и ефикасним расположивим антиеметиком (5HT$_3$ и NK$_1$ антагонисти), канабиноиди се не могу препоручити као терапија прве или друге линије за ублажавање симптома мучнине и повраћања индуковане цитотоксичном терапијом**
- ✓ **у случају када стандардна терапија за лечење мучнине и повраћања код малигних пацијената који примају хемиотерапију не даје резултате, може се препоручити орални синтетички канабиноид (нпр. дронабинол) као трећа или четврта линија терапије**

Канабиноиди у неурологији (мултиплекс склероза)

SATIVEX

Канабиноиди у неурологији (епилепсија)

- Објављени су бројне клиничке студије, иако у знатно мањем броју од оних који су повезани са мултиплом склерозом

- идентификовано је четири студије о канабиноидима у епилепсији:

  1. У првој студији 15 болесника који су имали најмање један генерализовани напад недељно најмање 1 годину, примали су CBD (200 или 300 mg/ дану) (n = 8) или плацебо (n = 7). Лечење је трајало 4,5 месеца.
  2. У другој студији 12 болесника са менталном ретардацијом и честим конвулзијама примило је CBD (n = 6) (300 mg на дан прве недеље и 200 mg дневно у наредне 3 недеље) или плацебо (n = 6).

Канабиноиди у неурологији (епилепсија)

3) **У трећој студији, 9 пацијената са неконтролисаном темпоралном епилепсијом у којој је третман са вишеструким антиепилептиком био неуспешан, рандомизован је на постојећу терапију примио је додатни CBD (n = 4) (200 mg / дан током 3 месеца) или плацебо (n = 5)**

4) У четвртој студији, 12 пацијената са неконтролисаним епилепсијом примило је CBD 300 mg дневно или плацебо

- ✓ **Није било разлике у учесталости напада**
- ✓ **Није препоручљиво користити препарате канабиноида / канабиса за лечење епилепсије / конвулзивних стања**

- ➢ **Све укупно 4 студије су старе (од 1970-их и 80-их година), врло мали квалитет извештавања, а многи елементи нису познати**

Канабиноиди за стимулацију апетита код ХИВ пацијената

- Укупно 6 студија је проценило дејство дронабинола у лечењу анорексије код пацијената са ХИВ / АИДС-ом:
  - ✓ 5 у поређењу са плацебом,
  - ✓ 3 са плацебом и пушењем марихуане,
  - ✓ у једном у поређењу са мегестрол ацетатом

- Главна својства студије су сумирана у табели

Канабиноиди за стимулацију апетита код ХИВ пацијената

Studija	Dizajn	Ispitanici	Tretmani	Trajanje
Struwe 1993	Križna, RCT, DB, PBO	N=5, muški, izgubili barem 2.3 kg, TT >70% idealne.	Dronabinol 2x5 mg/dan (prije obroka) ili placebo	2 x 35 dana tretmani, 14 dana „wash-out".
Beal 1995	Paralelna, RCT, DB, PBO	N=139, oba spola, izgubili barem 2.3 kg	Dronabinol 2x5 mg/dan (prije obroka) ili placebo	6 tjedana
Timpone 1997	Paralelna, RCT, aktivna kontrola	N=52, oba spola, izgubili barem 2.3 kg	Dronabinol 2x2.5 mg/dan Megestrol 1x750 mg/dan Megestrol 750 + dronabinol 2x2.5 mg/dan Megestrol 250 mg/dan + dronabinol 2x2.5 mg/dan	12 tjedana
Abrams 2003	Paralelna, RCT, PBO	N=62, oba spola. Stabilna terapija inhib. proteaza	Dronabinol 3x2.5 mg/dan PBO, ili pušena marihuana 3x35.5 mg/dan THC po cigareti	3 tjedna
Haney 2005	Križna, RCT, DB, PBO	N=30, oba spola; 15 s i 15 bez značajnog gubitka mišićne mase	PBO, ili dronabinol 1x 10, 20, 30 mg; PBO ili pušena marihuana 3 udaha 1.8, 2.8 ili 3.9% THC	Jednokratne seanse, u svakoj podskupini, svaki ispitanik prošao sve tretmane
Haney 2007	Križna, RCT, DB, PBO	N=10, oba spola, prethodno iskustvo s kanabisom	PBO, ili dronabinol 4x5 mg/dan; 4x10 mg/dan, PBO ili pušena marihuana 4x2% ili 4x3.6%/dan (64-125 mg THC/dan)	Tretman 4 dana, 4 dana wash-out. Svaki ispitanik prošao sve tretmane.

Канабиноиди за стимулацију апетита код ХИВ пацијената

- **Резултати**

Studija	Rezultat
Struwe 1993	Na dronabinolu, svih 5 povećalo TT (median+0.5 kg), na placebu 3 smanjilo (median – 0.7 kg). Radi se o promjeni količine masnog tkiva. Vidi se trend, bez „statistike".
Beal 1995	Dronabinol n=50, +0.1 kg porast, placebo n=38, -0.4 kg pad. 11/50 (20%) povećalo TT za ≥2 kg vs. 4/38 (10%) na placebu. Vidi se trend, bez „statistike".
Timpone 1997	Dronabinol 2x2.5 mg, -2.0 kg pad; megestrol 750 mg/dan +6.5 kg porast; megestrol+dronabinol +6 kg porast; megestrol 250 mg + dronabinol -0.3 kg pad.
Abrams 2003	Dronabinol n=22, +3.0 kg porast, marihuana n=20, +3.2 kg porast, placebo n=20, +1.1 kg porast. Statistički značajno više dronabinol i marihuana. Većinom porast masnog tkiva.
Haney 2007	Tijekom placebo faza i 4 dana niže doze dronabinola ili marihuane – TT stalna. Tijekom 4 dana više doze dronabinola (4x10 mg/dan) porast +1.2 kg; tijekom 4 dana više doze marihuane (3.9%) +1.1 kg porast.

Канабиноиди за стимулацију апетита код ХИВ пацијената

- Дронабинол у неким земљама (укључујући оне са строгим регулаторним, нпр. САД или Канадом) има регулаторно одобрење за индикацију "лечење кахексије / анорексије код пацијената са HIV / AIDS"

- у презентованим студијама - требају бити испоручени 3-4 пута 75-90 mg THC орално

  - ✓ почевши 2х дневно једну дозу (најниже) уз ручак и вечеру
  - ✓ ако је толеранција добра, ова доза се онда може повећати - на пример, двострука доза (2к) дневно, или,
  - ✓ у случају нетолеранције, снижена до једне дозе у вечерњим часовима, јер је утврђено да је дронабинол бољи толерант са овим методом давања

Постоји терапијска оправданост

Препарати на бази канабиса у Републици Македонији

- On the market in RM 4 different formulations (for 4 indications) of cannabis based preparations for medical purposes are available:

  - ✓ за терапију бола код малигних болести - **(CBD:THC=1:1)**
  - ✓ за терапију MS - **(CBD:THC=1:2)**
  - ✓ за стимулацију апетита код ХИВ пацијената **(CBD:THC=1:2,5)**
  - ✓ за терапију тешких епилептичних синдрома код деце **(CBD:THC=15:1)**

Дистрибуција

- Члан 11, став 2 – Закон о лековима и медицинским средствима

" Могуће је да лек који нема одобрење за промет, буде доступан за групу пацијената са хроничним или тешким обољењем, као и оним пацијентима који се не могу успешно лечити другим лековима који имају одобрење за промет, само ако је документација за добијање одобрења за промет поднета у Агенцији или су у току клиничка испитивања тог лека "

ЗНАЧЕЊЕ

ДОСТУПНОСТ ПРЕПАРАТА НА БАЗИ КАНАБИСА СА СТОГО КОНТРОЛИСАНИМ КВАЛИТЕТОМ

УМЕСТО ЗАКЉУЧАК

МЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА ПРЕПАРАТА НА БАЗИ КАНАБИСА НЕ МОЖЕ БИТИ ЗАМЕНА ЗА КОНВЕНЦИОНАЛНУ ТЕРАПИЈУ

Хвала на пажњи