

**Fakultet medicinskih nauka,
Univerzitet Goce Delčev, Štip**

Pravna regulativa i pozicioniranje proizvoda na baza kanabisa

**Prof. D-r Marija Darkovska Serafimovska, spec.
marija.darkovska@ugd.edu.mk**



Legalizacija kanabisa

Zasto je bila potrebna legalizacija kanabisa?

- ✓ zbog činjenice da je mnogo pacijenata kupovalo proizvode kanabisa na crno
- ✓ zbog potrebe da se pomogne svim tim ljudima i omogući da poboljšaju kvalitet svog života



Legalizacija kanabisa

- **Zasto je bila potrebna legalizacija kanabisa?**

- ✓ Član 39 - Ustav RM: "Svakom građaninu ne samo što se priznaje pravo na zdravlje, nego se smatra da ima dužnost da unapređuje sopstveno zdravlje"
- ✓ Član 215 - Krivični zakon RM: "onaj koji neovlašćeno proizvodi, prerađuje, prodaje ili nudi za prodaju ili zbog prodaje kupuje ili na drugi način neovlašćeno pušta u promet narkotične supstance, psihotropne supstance i prekursore, kazniće se zatvorom od tri do deset godina"



Legalizacija kanabisa

- **Zašto je bila potrebna legalizacija kanabisa?**

Promene postojećeg zakona:

- ✓ kako bi se omogućila upotreba preparata na bazi kanabisa
- ✓ na tržištu u R. Makedoniji da imamo strogo kontrolisane proizvode na bazi kanabisa
- ✓ u isto vreme da se spreči zloupotreba



Legalizacija kanabisa



Osnov za legalizaciju

- Dva leka koja sadrže ove komponente su odobrene od strane FDA
- Dronabinol (Marinol®) kapsule - Solvay Pharmaceuticals
 - ✓ sadrži sintetički dronabinol (tetrahydrocannabinol)
 - ✓ odobren za terapiju mučnine i povraćanja indukovanih hemioterapijom kod pacijenata koji ne odgovaraju na konvencionalne antiemetike i za terapiju anoreksije udružene sa ekstremnim gubitkom telesne težine kod pacijenata sa HIV
 - ✓ dostupan je na lekarski recept u velikom broju zemalja van Amerike
 - ✓ proizvode ga još dve nemačke kompanije, THC Pharm and Delta 9 Pharma



Osnov za legalizaciju

- **Nabilone (Cesamet®) kapsule - Valeant Pharmaceuticals International**
 - ✓ ima odobrenje od FDA za nivo II kontrolisane supstance
 - ✓ sadrži sintetičke kanabinoide slične tetrahydrocannabinol-u
 - ✓ odobreno za tretman mučnine i povraćanja indukovanih hemoterapijom kod pacijenata koji ne odgovaraju na konvencionalne antiemetike



Osnov za legalizaciju

- Početkom 2014 - FDA je dodelila poseban status preparata:

Epidiolex™- GW Pharmaceuticals iz Engleske

- ✓ aktivna komponenta u ovom preparatu je pročišćeni tečni ekstrakt kanabisa
 - ✓ lek je namenjen za terapiju posebno teških formi dečje epilepsije
 - ✓ ovaj status omogućuje preparatu Epidiolex™ da bude uključen u skraćeni postupak kliničkih ispitivanja, a sa ciljem – dobijanje odobrenja za puštanje u promet u Americi
 - ✓ u ovom momentu ovaj preparat se koristi na nekoliko pedijatriskih klinika u Americi, koje su uključene u klinička ispitivanja
- Od juna 2018 ovaj preparat je dostupan (marketing autorizacija završena)



Status preparata na bazi kanabisa u Evropi



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Medicines

Human regulatory ▾

Veterinary regulatory ▾

Committees ▾

News & events ▾

Partners & networks ▾

About us ▾

Medicines

Search

Download

What we publish and when

Medicines under evaluation

Medicines for use outside the EU

🔍 cannabinol

Search



Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

Categories

☐ Human (2)

Medicine

☐ Orphan designations (2)

Active substance

First published

From:

To:

2 results

KEYWORD

cannabinol 

Sort by

Relevance (descending)



Orphan designation: (6aR, 10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydro-cannabinol-9-carboxylic acid for: Treatment of systemic sclerosis

Decision date: 12/01/2017, Positive

Orphan designation: (6aR,10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid- for: Treatment of cystic fibrosis

Decision date: 14/10/2016, Positive



Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

Na sajtu Evropske Agencije za lekove (EMA), stoji da kanabidiol može imati pozitivni “outcome” za sledeće indikacije:



10 November 2014
EMA/COMP/557465/2014
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation
Cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome

On 15 October 2014, orphan designation (EU/3/14/1339) was granted by the European Commission to GW Pharma Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome.

An orphan designation is not
a marketing authorisation

epileptični napadi koji se javljaju u
prvoj godini života i povezuju se sa
visokom temperaturom



Status preparata na bazi kanabisa u Evropi



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2015
EMA/COMP/427063/2015
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation

Cannabidiol for the treatment of perinatal asphyxia

On 28 July 2015, orphan designation (EU/3/15/1520) was granted by the European Commission to GW Pharma Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of perinatal asphyxia.

An orphan designation is not
a marketing authorisation

- javlja se kod beba kao rezultat nedostatka kiseonika u krvi
- u tom momentu odobravanja nije bilo odobrene terapije za ovu indikaciju



Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

Tretman glioma (tumor koj zahvata glija ćeli



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 November 2015
EMA/COMP/607076/2015
Committee for Orphan Medicinal Products

31 March 2016
EMA/COMP/72100/2016
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation

Dronabinol and cannabidiol for the treatment of glioma

Public summary of opinion on orphan
Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol from
sativa L. plant for the treatment glioma

On 9 October 2015, orphan designation (EU/3/15/1564) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for dronabinol and cannabidiol for the treatment of glioma.

Please note that this product was withdrawn from the Community Register of designated Orphan Medicinal Products in November 2015 on request of the Sponsor.

On 17 February 2016, orphan designation (EU/3/16/1621) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol from extracts of the **Cannabis sativa** L. plant for the treatment of glioma.



Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

- Za prevenciju t.z. graft-versus-host bolesti (komplikacija koja se javlja kod pacijenata nakon alogenske transplantacije hematopoetske (krvne) matične ćelije za lečenje leukemija)



An orphan designation is not
a marketing authorisation

22 September 2016
EMA/COMP/505608/2016
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation
Cannabidiol for the treatment of graft-versus-host disease



Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

- Za tretman Lennox-Gastaut sindroma (teški oblik epilepsije koji počinje u detinjstvu između 2 i 5 god.)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3 May 2017
EMA/143020/2017
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation

Cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome

On 20 March 2017, orphan designation (EU/3/17/1855) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome.

An orphan designation is not
a marketing authorisation



Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

- za tretman West sindroma (epileptički poremećaj u kome mala deca imaju redovne epilepsije (uklapa se) pod nazivom "infantilni spazmi")



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 January 2018
EMA/625004/2017

Public summary of opinion on orphan designation Cannabidiol for the treatment of West syndrome

On 16 October 2017, orphan designation (EU/3/17/1920) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of West syndrome.

An orphan designation is not
a marketing authorisation



Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

- Za tretman tuberkulozne skleroze (genetska bolest koja uzrokuje razvoj benignih tumora u različitim organima tela, uključujući mozak, pluća, srce, bubrege, kožu i oči)



An orphan designation is not
a marketing authorisation

8 March 2018
EMA/5287/2018

Public summary of opinion on orphan designation

Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis

On 17 January 2018, orphan designation (EU/3/17/1959) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis.



Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

➤ **Za ostale indikacije od strane EMA odobrene su kliničke studije za:**

1) terapiju bola (odobrenje broj P/0298/2014) - studija se završava Jula 2026

**2) terapiju spasticiteta kod multiple skleroze (odobrenje broj P/0290/2012)
– studija je završena u Decembru 2017 (Sativex)**



STATUS OF SATIVEX

Pozitivna klinička iskustva Sativex-a u terapiji hroničnog bola opisana su u brojnim studijama:

Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe C. A randomised, double-blind, placebo-controlled, comparative study of the efficacy and tolerability of Sativex and Tetranabinex in patients with advanced cancer. ClinicalTrials.gov, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262654>.

Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Mooney D, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain in patients with advanced cancer. ClinicalTrials.gov, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262654>.

Johnson JR, Potts R. Cannabis-based medicines in the treatment of cancer pain: A randomised, double-blind, parallel group, placebo controlled, comparative study of the efficacy and tolerability of Sativex and Tetranabinex in patients with advanced cancer. ClinicalTrials.gov, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262654>.

A study of Sativex_ for relieving persistent pain in patients with advanced cancer. ClinicalTrials.gov, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262654>.

Effects of sativex and oral THC on attention, affect, working memory, reversal learning, physiology and brain activation. ClinicalTrials.gov, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262654>.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, 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 2010;16:707-14.

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.

Sativex_ for relieving persistent pain in patients with advanced cancer (SPRAY III). ClinicalTrials.gov, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262654>.

Effects of sativex and oral THC on attention, affect, working memory, reversal learning, physiology and brain activation. ClinicalTrials.gov, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262654>.

ClinicalTrials.gov, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262654>.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, 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 2010;16:707-14.

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.

Osnov za legalizaciju

Prvi put je ekstrakt kanabisa odobren za kliničku upotrebu u Nemačkoj 2011-e godine za lečenje umerene do teške refraktorne spastičnosti kod multiple skleroze

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”



Legalizacija kanabisa

- Na ovaj način RM praktično prati razvojni trend u Evropskoj uniji, gde je do oktobra 2015. ukupno 13 zemalja omogućilo upotrebu proizvoda na bazi kanabisa za medicinske svrhe

**REDOM: ČEŠKA, FINSKA, RUMUNIJA, ITALIJA, ŠPANIJA,
HOLANDIJA, FRANCUSKA, AUSTRIJA, PORTUGAL, NEMAČKA,
ENGLESKA, SLOVENIJA I POSLJEDNJA HRVATSKA**



Legalizacija kanabisa - od ideja do realizacija

- Svaka od ovih zemalja je potpisnik:
 - ✓ Jedine konvencije Ujedinjenih nacija za opojne droge iz 1961 god.,
 - ✓ Konvencija Ujedinjenih nacija za psihotropne supstance iz 1971 god.,
 - ✓ Konvencija Ujedinjenih nacija za borbu protiv ilegalne trgovine i psihotropnih supstanci iz 1988 god.
- Konvencije su bile razvijene u svrhu suzbijanja zloupotrebe narkotika i usaglašavanje pristupa po ovom pitanju na globalnom nivou
- U samoj preambuli Konvencije dozvoljava se upotreba narkotika u medicinske svrhe
- Konvencija iz 1971 god. jasno propisuje da je "upotreba narkotika u medicinske svrhe neophodna i da ne bi trebalo da bude bez razloga ograničena".



Legalizacija kanabisa - od ideja do realizacija

Table – Summary of regulatory approach to hemp foods

Country	New Zealand	Canada	USA*	UK	Netherlands	Italy	Austria	Belgium	Germany	Cyprus	Ireland
Hemp food allowed	Hemp oil only	yes	yes	yes – case by case	yes	yes	yes	yes – case-by-case	yes	yes	yes
THC limits in food	No limit defined	No more than 10ug/g	Zero	Case by case	no	Expected to be zero	Expected to be such that exposure does not exceed 1-2 ug/kg bw/day	10mg/kg – oil from seed 5 mg/kg – seed and flour 0.2 mg/kg other foods and drinks	Recommendations: 5 µg/kg – beverages 5000 µg/kg oil 150 µg/kg other foods	Expected to be zero	Expected to be zero
Licence system for growing	yes	yes	yes	yes	no	Hemp production not allowed	yes	unclear	Information not provided	Information not provided	no
Seed control for production	Yes – expectation is for plants to yield no more than 0.35% THC	Yes – expectation is for plants to yield no more than 0.3% THC	yes	yes – EU regulations: must present in the Common seed catalogue	yes – EU regulations :must present in the Common seed catalogue	Not applicable no hemp production allowed	yes	yes	Information not provided	Information not provided	yes – EU regulations :must present in the Common seed catalogue
Unhulled seed allowed	no	yes	No information	Exempt from UK Misuse Drugs Act	yes	Work in progress	no	no	Information not provided	Information not provided	yes
Hulled seed allowed	no	yes	No information	Exempt from UK Misuse Drugs Act	yes	Work in progress	yes	unclear	Information not provided	Information not provided	yes



Legalizacija kanabisa - od ideja do realizacija

Table – Summary of regulatory approach to hemp foods

Country	New Zealand	Canada	USA*	UK	Netherlands	Italy	Austria	Belgium	Germany	Cyprus	Ireland
Viable seed specific controls	yes	yes	No information	Exempt from UK Misuse of Drugs Act	No controls	No information	no	no	Information not provided	Information not provided	no
Aware of any drug testing issues?	No information	No information	No information	No information – UK requires proof of task impairment before testing	no	No information	No evidence of issues	no	no	no	Not aware
Issues with associated illicit cannabis use	No information	No evidence available	No information	No information	no	No information	No information	no	no	no	Not aware
Any marketing issues i.e association with illicit cannabis use?	Reference to psychoactive activity is prohibited in any advertisement associated with hemp products.	Reference to psychoactive activity is prohibited in any advertisement associated with hemp products.	No information	No information	no	No information	No information	Some suppliers focus on cannabis aspect	no	no	Not aware



Legalizacija kanabisa - od ideja do realizacija

- U tom pravcu je bilo potrebno:
 - 1) da se izvrše izmene Zakona o opojnim drogama i psihotropnim supstancama
 - 2) da se izvrše izmene u Listama za klasifikaciju lekova i psihotropnih supstanci
 - 3) da se donesu svi podzakonski akti (Pravilnici) kojim bi se detaljnije regulisala ova problematika



Izmene Zakona o opojnim drogama i psihotropnim supstancama

- **Odobren uzgoj, proizvodnja, promet, distribucija i upotreba preparata na bazi kanabisa (ekstrakti i ostale farmaceutske dozirane forme)**
- **Tačno smo definisali status ovih preparata, način njihove kategorizacije**
- **Dali osnov za u buduće da se mogu raditi kliničke studije**

NIJE BILO INTERESA DA SE REGISTRUJU PREPARATI



Izmene u Listama za klasifikaciju lekova i psihotropnih supstanci

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



Izmene u Listama za klasifikaciju lekova i psihotropnih supstanci

According to the valid drug regulation (NN 156/2014), the cannabis is in schedule I which means: "use of drugs in vary limited medical purposes" - treatment is only available for experimental purposes.

**CANNABIS PRODUCTS TO BE MOVED FROM SCHEDULE I
- AVAILABLE ONLY FOR EXPERIMENTAL PURPOSES
TO SCHEDULES II OR III - SOLD/ISSUED TO INDIVIDUALS WITH
A MEDICAL PRESCRIPTION ONLY**



Izmene u Listama za klasifikaciju lekova i psihotropnih supstanci

CESAMET

- ✓ **sintetski** kanabinoid za oralnu primenu – odobren od FDA
- ✓ analog je dronabinolu
- ✓ dostupan je slobodno u Kanadi
- ✓ proizvodi firma Valeant
- ✓ dostupnost za **nivo II** kontrolisanih supstanci

MARINOL

- ✓ **sintetski** THC za oralnu primenu – odobren od FDA
- ✓ dostupan je kao lek na recept u nekoliko država uključujući USA, Holandiju i Nemačku
- ✓ U USA, Marinol je tretiran kao nenarkotička droga sa vrlo slabim rizikom za fizičku i mentalnu zavisnost
- ✓ dostupnost za **nivo III** kontrolisanih supstanci



Podzakonski akti - Pravilnici

- ✓ Pravilnik o sadržaju zahteva, dokumentacije i ostalih uslova u odnosu na prostor, opremu i kadar za dobijanje odobrenje za proizvodnju ekstrakta na bazi kanabisa

**Dozvola za proizvodnju ekstrakta izdaje
MALMED**

GMP

- ✓ Pravilnik o načinu propisivanja i izdavanja ili prodaje lekova na recept



Terapijski potencijal kanabinoida

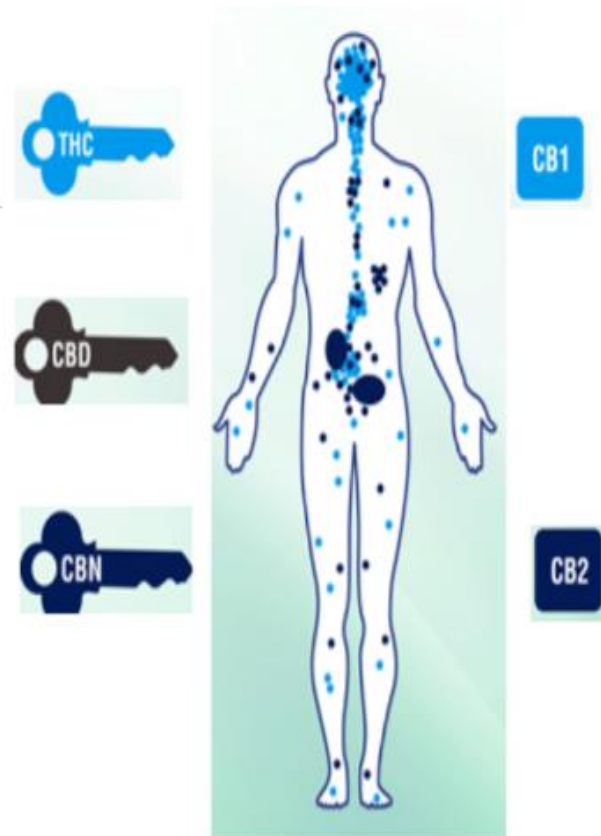
- Ima li dovoljno dokaza baziranih na medicini zasnovanoj na dokazima za pozitivne efekte kanabinoida?
- Za koje indikacije imamo dovoljno pozitivna iskustva bazirana na medicinskim dokazima?



Endokanabinoidni sistem

□ Endokanabinoidni receptori:

- ✓ CB_1 – Lokalizovani u CNS
- ✓ CB_2 – Periferno lokalizovani



Indikacije

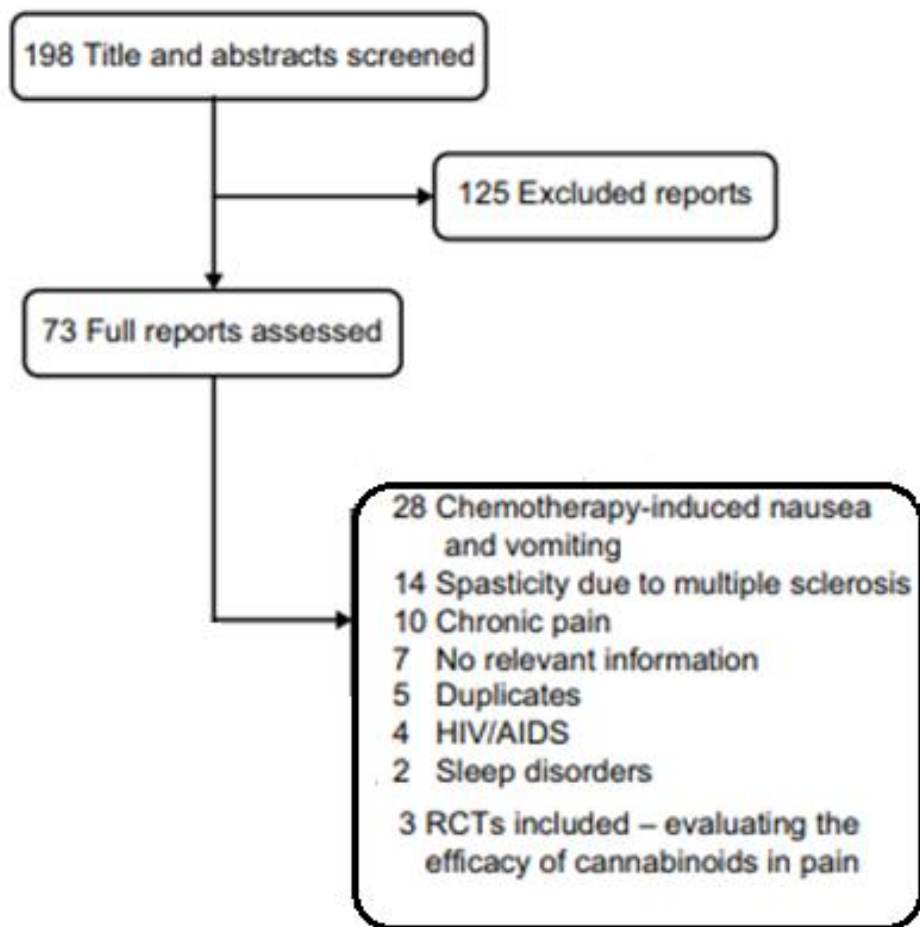
Prvi put je ekstrakt kanabisa odobren za kliničku upotrebu u Nemačkoj 2011-e godine za lečenje umerene do teške refraktorne spastičnosti kod multiple skleroze

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**”



Terapijski potencijal kanabinoida



Elektronska pretraga pre svega literature objavljene do juna 2019 god. napravljena na Medline/Pubmed, Embase, The Cochrane Controlled Trials Register i određenim web stranicama posvećenim kanabisu



Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed ▼

Advanced

Format: Abstract ▼

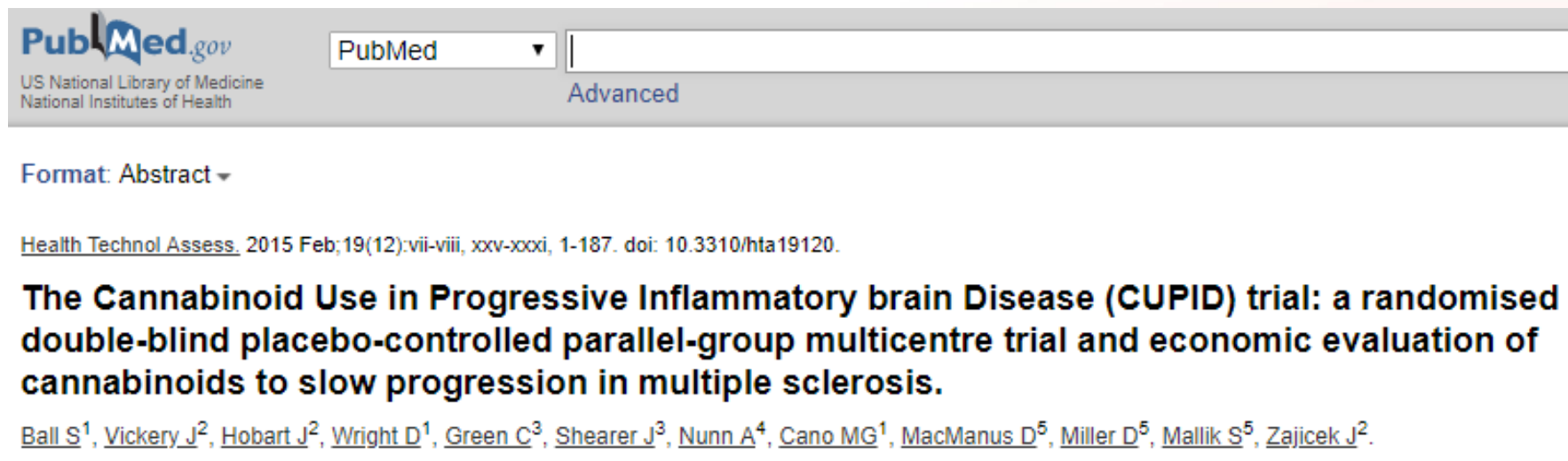
[Lancet Neurol](#). 2013 Sep;12(9):857-865. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70159-5. Epub 2013 Jul 13.

Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial.

[Zajicek J](#)¹, [Ball S](#)², [Wright D](#)², [Vickery J](#)², [Nunn A](#)³, [Miller D](#)⁴, [Cano MG](#)², [McManus D](#)⁴, [Mallik S](#)⁴, [Hobart J](#)²; [CUPID investigator group](#).



Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

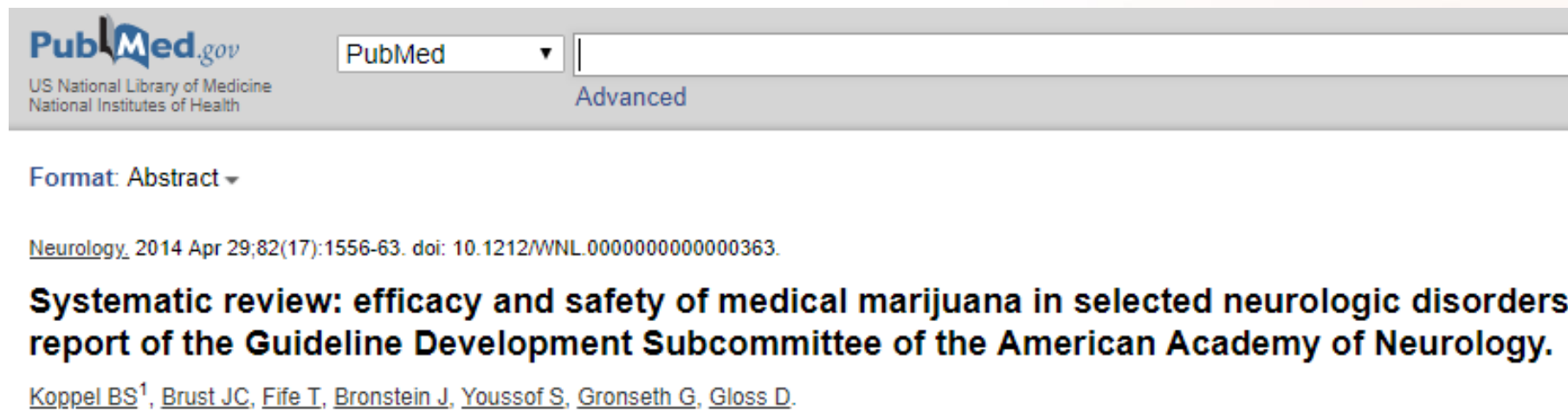


- ✓ U toj primarnoj publikaciji i naknadnom detaljnom Health Technology Assessmentu jasno je pokazano da THC nema učinak na progresiju bolesti
- ✓ U isto vreme, rezultati prikazani u ovom izvještaju pokazuju povoljne simptomatske učinke

**STUDIJE U KOJIMA SE MERI EFEKAT
NA SIMPTOME BOLESTI**



Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze



- ✓ American Academy of Neurology (AAN) (Guideline Development Subcommittee) objavila je smernice o upotrebi komplementarnih i alternativnih lekova (CAM) u lečenju neuroloških bolesti, a naročito smernica o upotrebi "medicinske marihuane" u neurološkim bolestima



Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

Higgins JPT, Altman D, Sterne JAC. Assessing the risk of bias. In: **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions** Version 5.1.0, Higgins JPT, Green S (eds) [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

- ✓ *Temelje se na pregledu kliničkih dokaza efikasnosti i bezbednosti*
- ✓ *prikazuje suštinu nalaza vezano za multiplu sklerozu, a nadopunjen je podacima iz studija koje nisu obuhvaćene AAN pregledom*
- ✓ *sav identifikovani materijal kvalitativno je ocenjen prema kriterijima Cochrane Collaboration za vrednovanje kliničkih studija terapijskih intervencija i GRADE vrednovanja dokaza o efikasnosti/bezbednosti terapijskih intervencija*



Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

GRADE vrednovanja dokaza o efikasnosti/bezbednosti terapijskih intervencija

Kvalitet dokaza	Opis/Definicija
Visoka (⊕⊕⊕⊕)	Visoka bezbednost da procena efekta odgovara stvarnom efektu. Nije verovatno da će nove studije izmeniti procenu ili stepen pouzdanosti procene
Umerena (⊕⊕⊕○)	Umerena bezbednost da procena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni efekt verovatno je blizu procene, ali mogao bi biti različit. Nove studije mogle bi promeniti procenu ili stepen pouzdanosti procene
Niska (⊕⊕○○)	Niska bezbednost da procena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni efekt mogao bi biti bitno različit od procene. Nove studije (boljeg kvaliteta) verovatno će izmeniti procenu ili stepen pouzdanosti procene
Veoma niska (⊕○○○)	Po svemu je nesigurno da procena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni je efekt vrlo verovatno različit od procene. Nove studije (boljeg kvaliteta) sasvim sigurno će izmeniti procenu ili stepen pouzdanosti procene



Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

AAN pregled je evaluirao i nekoliko preparata ekstrakata kanabisa, od kojih je jedan pripremljen kao industrijski proizvod (Cannodor, IKF Berlin), a drugi kao magistralni u istraživačke svrhe

Generički naziv	Naziv/ proizvođač	Aktivne supstance	Način primene	Status
Ekstrakt kanabisa	Cannodor / IKF Berlin	THC 2,5 mg CBD 1,25 mg	Oralno (kapsule)	Evaluiran za postoperativni bol, post-herpetični bol, spazam kod MS, ali nikad odobren (nepovoljan <i>benefit-risk</i>)
Ekstrakt kanabisa	Nepoznato	THC 2,5 mg CBD 0,9 mg	Oralno	Nepoznat
Ekstrakt kanabisa	Nema / NIH, Bethesda	CBD 100 mg ili 200 mg	Oralno	Nepoznat
Marihuana	Nepoznato	Biljna droga sa 3-9% THC	Pušenjem ili inhalacijom	---



Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

Glavna svojstva 5 ključnih studija efikasnosti Sativexa za ublažavanje spastičnosti

- ✓ Tri studije su sprovedene kod pacijenata bez prethodnog iskustva sa kanabinoidnim
- ✓ Dve kod pacijenata koji su prethodno pokazali subjektivno smanjenje težine
- ✓ U svim studijama, Sativex i placebo su titrirani na performanse i toleranciju
- ✓ Pacijenti, pored Sativex, u terapiji takođe su koristili razne druge "konvencionalne" lekove za spastičnost

Studija	Dizajn/ trajanje	Ispitanici	Spastičnost
Wade 2004	DB, RCT, 6 nedelja	Naivni Sativex n=80 Placebo n=80	Subjektivno: VAS, 100 mm Objektivno: Ashworth (modifikacija)
Collin 2007	DB, RCT, 6 nedelja	Naivni Sativex n=124 Placebo n=65	Subjektivno: NRS 11 nivoa Objektivno: Ashworth (modifikacija)
Collin 2010	DB, RCT, 14 nedelja	Naivni Sativex n=166 Placebo n=169	Subjektivno: NRS 11 nivoa Objektivno: Ashworth (modifikacija)
Novotna 2011	DB, RCT, 12 nedelja	Responderi (4 nedelje) Sativex n=124 Placebo n=117	Subjektivno: NRS 11 nivoa Objektivno: Ashworth (modifikacija)
Notcutt 2012	DB, RCT, 4 nedelja	Responderi (više nedelja) Sativex n=18 Placebo n=18	Subjektivno: NRS 11 nivoa Objektivno: Ashworth (modifikacija)

Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

Zaključak

- ✓ Niti za jedan preparat čiji se terapijski princip temelji na aktivaciji kanabinoidnih receptora („industrijski“ ili „magistralni“, sintetski analog ili „ekstrakt kanabisa“) nije pokazano da utiče na progresiju MS
- ✓ Za neke preparate pokazano je da ublažavaju neke od simptoma MS
- ✓ Jedini preparat koji ima regulatorno odobrenje za primjenu u MS je Sativex (2.7 mg THC/2.5 mg CBD po dozi)

Postoji terapijska opravdanost

- ✓ „magistralni ekstrakt kanabisa“ za moguću primjenu u MS kao alternative bi trebalo da imaju sastav sličan Sativex-a



Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za tretman bola

Journal of Pain Research

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

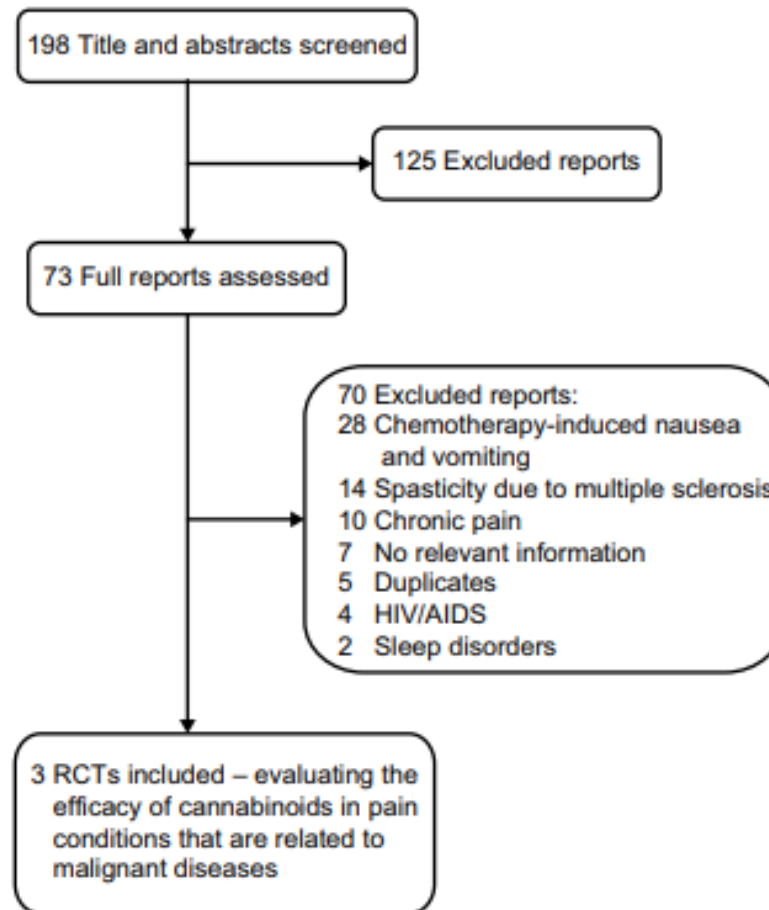
Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases

This article was published in the following Dove Press journal:
Journal of Pain Research

Marija
Darkovska-Serafimovska¹
Tijana Serafimovska²
Zorica Arsova-Sarafinovska¹

Purpose: The aim of this review was to assess the efficacy of cannabis preparations for relieving pain in patients with malignant diseases, through a systematic review of randomized controlled trials (RCTs), which were predominantly double-blind trials that compared cannabis preparation to a placebo.

Sistematski pregled identifikovao je 3 RCT-ova koji procenjuju efikasnost "kanabinoida / kanabisa" u za terapiju bola kod malignih pacijenata u poređenju sa placebom



Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za tretman bola

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.



Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za tretman bola

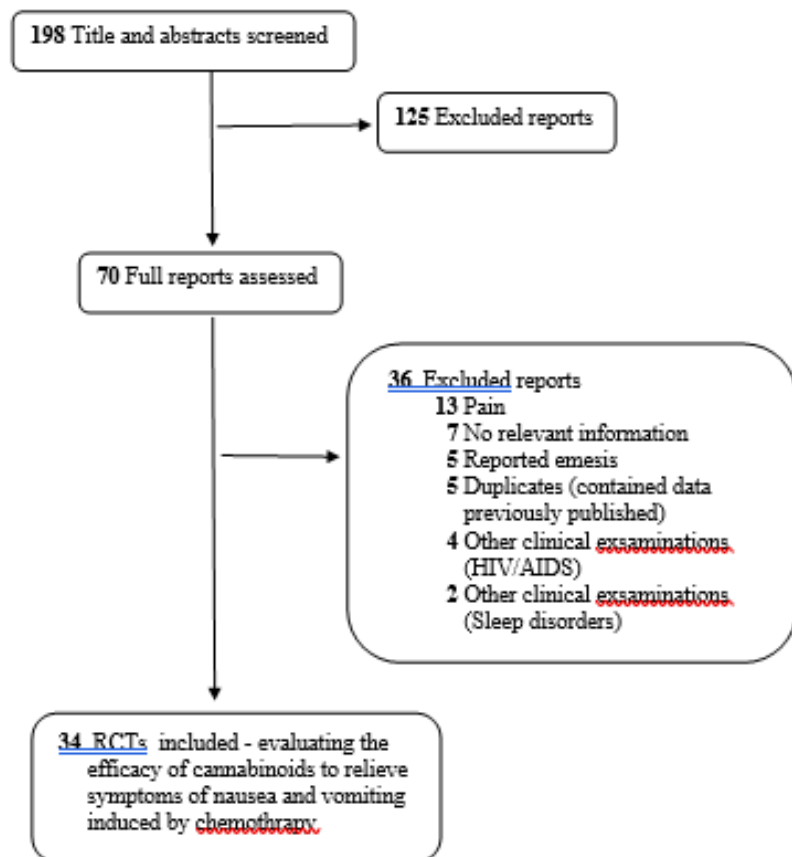
Rezultati:

- ✓ Ova ispitivanja su pokazala značajan analgetički efekat kanabinoida u odnosu na placebo
- ✓ Najčešće prijavljeni neželjeni efekti (pospanost, mučnina, povraćanje i suva usta) su u principu dobro tolerisani, blago do umereno
- ✓ Procenat "respondera" (pacijenti koji su na kraju 2 nedelje terapije prijavili smanjenje intenziteta bola na skali od 0 do 10, koji se smatra klinički vaznim) iznosio je 43% u odnosu na placebo (21 %)

Postoji terapijska opravdanost



Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za ublažavanje mučnine i povraćanja povezanih sa citotoksičnom terapijom



34 RCTs koji upoređuju efikasnost preparata kanabisa za ove indikacije

- ✓ oralni nabilon u 16 ispitivanja,
- ✓ oralni dronabinol u 13 ispitivanja i
- ✓ intramuskularni levonantradol u jednom ispitivanju)

Ispitivanje je u odnosu na placebo i druge antiemetike

- ✓ prochlorperazin u 12 ispitivanja,
- ✓ metoklopramid u 4 ispitivanja,
- ✓ hlorpromazin u 2 ispitivanja,
- ✓ tietilperazin u jednom ispitivanju,
- ✓ haloperidol u jednom ispitivanju,
- ✓ domperidon u 2 ispitivanja i
- ✓ alizaprid u jednom ispitivanju

Obuhvata 1366 pacijenata sa hemioterapijom



Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za ublažavanje mučnine i povraćanja povezanih sa citotoksičnom terapijom

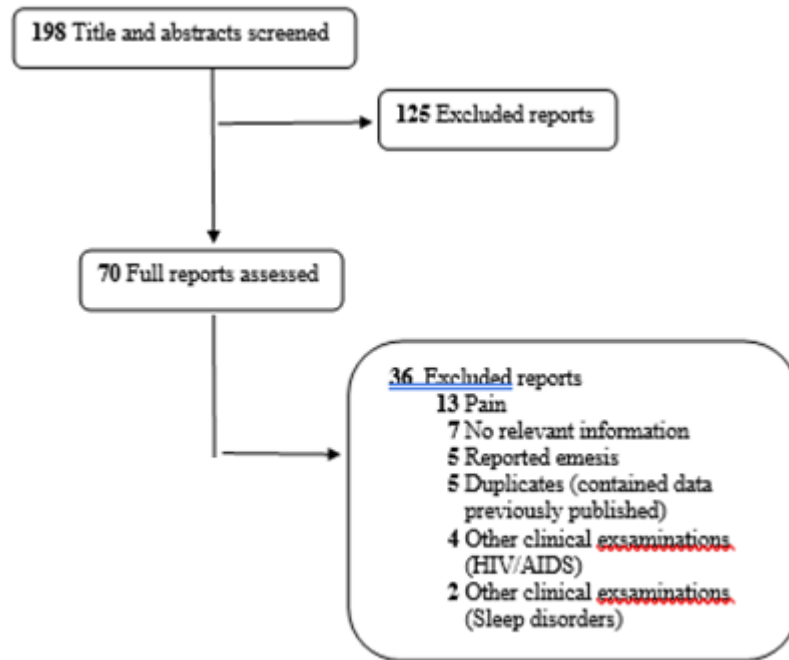
Zaključak:

- **postoji opravdanost za upotrebu kanabinoida za ublažavanje mučnine i povraćanja povezanih sa citotoksičnom terapijom**
- **moramo naglasiti da još uvijek nema dovoljno podataka koji bi podržali rutinsku upotrebu kanabinoida kao antiemetika**
- **neželjeni efekat kanabinoida takođe mora biti ozbiljno razmatran (posebno psihotropni efekti)**
- **sa bezbednim i efikasnim raspoloživim antiemetikom (5HT3 i NK1 antagonisti), kanabinoidi se ne mogu preporučiti kao terapija prve ili druge linije za ublažavanje simptoma mučnine i povraćanja indukovanih citotoksičnom terapijom.**

Postoji terapijska opravdanost



Medicinska upotreba kanabinoida za stimulacija apetita u liječenju anoreksije



- Trenutno jedini lek koji ima regulatorno odobrenje u nekim zemljama za ovu indikaciju (HIV / AIDS pacijenti) je Marinol (dronabinol, THC, 2,5mg, 5mg ili 10 mg tablete)



Medicinska upotreba kanabinoida za stimulacija apetita u liječenju anoreksije

- **Ukupno, 6 studija je procenilo dejstvo dronabinola u lečenju anoreksije kod pacijenata sa HIV / AIDS-om:**
 - ✓ **5 studija u odnosu na placebo**
 - ✓ **3 sa placebom i pušenjem marihuane,**
 - ✓ **jedan u poređenju sa megestrol acetatom**
- **Samo je jedna studija (Beal 1995) bila „klasična“ placebo-kontrolisana studija efikasnosti u smislu korekcije telesne težine**



Medicinska upotreba kanabinoida za stimulacija apetita u liječenju anoreksije

[Ann Intern Med.](#) 2003 Aug 19;139(4):258-66.

Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial.

[Abrams DJ¹](#), [Hilton JF](#), [Leiser RJ](#), [Shade SB](#), [Elbeik TA](#), [Aweeka FT](#), [Benowitz NL](#), [Bredt BM](#), [Kosel B](#), [Aberg JA](#), [Deeks SG](#), [Mitchell TF](#), [Mulligan K](#), [Bacchetti P](#), [McCune JM](#), [Schambelan M](#).

[Ann Pharmacother.](#) 1993 Jul-Aug;27(7-8):827-31.

Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection.

[Struwe M¹](#), [Kaempfer SH](#), [Geiger CJ](#), [Pavia AT](#), [Plasse TF](#), [Shepard KV](#), [Ries K](#), [Evans TG](#).

[J Pain Symptom Manage.](#) 1995 Feb;10(2):89-97.

Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS.

[Beal JE¹](#), [Olson R](#), [Laubenstein L](#), [Morales JO](#), [Bellman P](#), [Yangco B](#), [Lefkowitz L](#), [Plasse TF](#), [Shepard KV](#).

[Psychopharmacology \(Berl\).](#) 2005 Aug;181(1):170-8. Epub 2005 Oct 15.

Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood.

[Haney M¹](#), [Rabkin J](#), [Gunderson E](#), [Foltin RW](#). [J Acquir Immune Defic Syndr.](#) 2007 Aug 15;45(5):545-54.

Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep.

[Haney M¹](#), [Gunderson EW](#), [Rabkin J](#), [Hart CL](#), [Vosburg SK](#), [Comer SD](#), [Foltin RW](#).

[AIDS Res Hum Retroviruses.](#) 1997 Mar 1;13(4):305-15.

The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative.

[Timpone JG¹](#), [Wright DJ](#), [Li N](#), [Egorin MJ](#), [Enama ME](#), [Mayers J](#), [Galletto G](#).



Medicinska upotreba kanabinoida za stimulacija apetita u liječenju anoreksije

STUDIJA	REZULTAT
Struwe 1993	Na dronabinolu, svih 5 povećalo TT, na placebo 3 smanjilo (radi se o promeni količine masnog tkiva)
Beal 1995	Dronabinol n=50 (+0,1 kg porast), placebo n=38 (-0,4 kg pad)
Timpone 1997	Dronabinol 2x2,5mg (-2kg pad), megestrol 750mg/dan (+6,5kg porast)
Abrams 2003	Dronabinol n=22 (+3kg porast), marihuana n=20 (+3,2kg porast), placebo n=20 (+1,1kg porast)
Haney 2007	Tekom 4 dana više doze dronabinola (4x10kg/dan) +1,2kg porast, Tekom 4 dana više doze marihuana (3,9%) +1,1kg porast



Medicinska upotreba kanabinoida za stimulacija apetita u liječenju anoreksije

Zaključak:

- U ključnoj regulatornoj studiji dronabinola (Beal 1995), na kraju 6 nedelje lečenja samo je 88 bolesnika bilo evaluirano za promenu telesne težine
- U svim ostalim placebo-kontrolisanim studijama „telesna masa“ je bila sekundarni ili „usputni“ nalaz
- Donabinol, uglavnom u dozama >5 mg/dan, stimuliše porast telesne težine
- Uporedna studija s megestrolom pokazala je izostanak efekta dronabinola u dozi od 2×2.5 mg/dan tokom 12 nedelja (dronabinol je bio „lošiji“ od megestrola)

Postoji terapijska opravdanost



Medicinska upotreba kanabinoida za tretman epilepsije

- **AAN pregled identifikovao je dve studije „kanabinoida“ u epilepsiji**
- **Cochrane pregled (Gloss 2014) identifikovao je iste dve i još dve dodatne studije**
- **U svima je ispitivan oralni preparat CBD-a.**



Medicinska upotreba kanabinoida za tretman epilepsije

REFERENCA:

Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3.
Art.No.: CD009270. DOI: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.

- U prvoj studiji, 15 bolesnika s verifikovanom temporalnom iritativnom aktivnošću koji su imali barem jedan generalizovani napad nedeljno tokom 1 godine:
 - ✓ Primili su CBD (200 ili 300 mg u suncokretovom ulju/dan) (n=8) ili placebo (n=7)
 - ✓ Terapija je trajala 4.5 meseca
 - ✓ Nisu uočene razlike u podnošljivosti
 - ✓ Na kraju 4.5 meseca, 1/7 bolesnika na placebo i 4/8 na CBD-u nisu imali napade



Medicinska upotreba kanabinoida za tretman epilepsije

REFERENCA:

Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art.No.: CD009270. DOI: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.

- U drugoj studiji 12 bolesnika s mentalnom retardacijom i čestim konvulzijama:
 - ✓ Primili su CBD (n=6)) (300 mg/dan prve nedelje, pa onda 200 mg/dan tokom iduće 3 nedelje) ili placebo (n=6)
 - ✓ U toku zadnje nedelje, nije bilo razlike u učestalosti napada
 - ✓ Nije bilo razlika u podnošljivosti
 - ✓ Nešto izraženije blage pospanosti uz CBD



Medicinska upotreba kanabinoida za tretman epilepsije

REFERENCA:

Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3.
Art.No.: CD009270. DOI: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.

- U trećoj studii, 9 bolesnika s nekontrolisanom temporalnom epilepsijom u kojih je prethodno lečenje višestrukim antiepilepticima bilo neuspešno:
 - ✓ na postojeću terapiju primili su dodatno CBD (n=4) (200 mg/dan tokom 3 meseca) ili placebo (n=5)
 - ✓ nisu uočene razlike u podnošljivosti
 - ✓ 2/4 bolesnika koji su primali CBD bili su bez napada tokom sva 3 meseca
 - ✓ 0/5 bolesnika na placebo bili su bez napada tokom sva 3 meseca



Medicinska upotreba kanabinoida za tretman epilepsije

REFERENCA:

Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art.No.: CD009270. DOI: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.

- U četvrtoj studiji 12 bolesnika s nekontrolisanom epilepsijom:
 - ✓ primalo je CBD 300 mg/dan ili placebo u 2x2 (kao „add-on“) tokom 6-meseci
 - ✓ nisu uočene razlike u podnošljivosti
 - ✓ nisu uočene razlike u učestalosti napada



Cannabinoids for epilepsy (Review)

Gloss D, Vickrey B



Medicinska upotreba kanabinoida za tretman epilepsije

- **Zaključak:**
 - ✓ ove 4 studije (iz 1970-tih i 80-tih) su vrlo niskog kvaliteta izveštavanja
 - ✓ puno je elemenata nepoznato
 - ✓ izrazito mali broj lečenih bolesnika (i kontrola), tokom kratkog vremenskog perioda
 - ✓ apsolutno nije moguće zaključiti ništa o tome da li CBD ima bilo kakav „antikonvulzivni/antiepileptički“ potencijal
 - ✓ moglo bi se zaključiti da bi CBD (200-300 mg/dan, oralno) „možda mogao“ imati neki potencijal u temporalnoj epilepsiji

Ne može se preporučiti



Medicinska upotreba preparata na kanabinoida

- **Medicinska upotreba preparata na bazi kanabisa bila je ispitivana i za:**
 - ✓ **poremećaje pokreta (Huntigntonova bolest, Cervikalna distonija, Tourette sindrom, Parkinsonova bolest)**
 - ✓ **psihijatrijskih poremećaja (lečenje psihoza/psihotičnih stanja/shizofrenije, lečenje anksioznih / depresivnih poremećaja)**

**Ne može se preporučiti primena preparata
CBD-a za terapiju ovih stanja**



Odobreni preparati na bazi kanabisa u Republici Makedoniji

- U RM odobrene i dostupne su 4 različite formulacije preparata na bazi kanabisa (za 4 indikacije):
 - ✓ za terapiju bola kod malignih bolesti - (CBD:THC=1:1)
 - ✓ za terapiju MS - (CBD:THC=1:2 i CBD:THC=5:1)
 - ✓ za stimulaciju apetita kod HIV pacijenata (CBD:THC=1:2,5)
 - ✓ za terapiju teških epileptičnih napada kod dece (CBD:THC=15:1)



Puštanje u promet

- Član 11, stav 2 – Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima

“može da se obezbedi lek, koji nema odobrenje za puštanje u promet da bude dostupan u opravdanim slučajevima za grupu pacijenata sa hroničnim ili ozbiljnim oboljenjima ili ako je oboljenje rizično po život, kao i za one pacijente koji ne mogu biti uspešno lečeni sa drugim lekovima koji imaju odobrenje za puštanje u promet.

Lek iz stava 2. ovog člana **mora da bude predmet postupka za stavljanje u promet** ili mora da su u toku klinička ispitivanja za taj lek”



Legalizacija kanabisa



MALMED

MACEDONIAN AGENCY FOR
MEDICINES AND MEDICAL DEVICES



ВТОР СИМПОЗИУМ НА АГЕНЦИЈАТА ЗА
ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА ТЕМА:
ЛЕГАЛИЗАЦИЈА НА КАНАБИСОТ ВО МЕДИЦИНСКИ
ЦЕЛИ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА



Legalizacija kanabisa



Legalizacija kanabisa



HVALA

Prof. D-r Marija Darkovska Serafimovska, spec.
marija.darkovska@ugd.edu.mk

