

Revisione sistematica sull'efficacia terapeutica e la sicurezza della cannabis per i pazienti affetti da sclerosi multipla, dolore neuropatico cronico e pazienti oncologici che assumono chemioterapie

Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy

Laura Amato, Silvia Minozzi, Zuzana Mitrova, Elena Parmelli, Rosella Saulle, Fabio Cruciani, Simona Vecchi, Marina Davoli

Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale della Regione Lazio, ASL Roma 1

Corrispondenza: Rosella Saulle; r.saulle@deplazio.it

RIASSUNTO

INTRODUZIONE: Il termine "cannabis medica" si riferisce all'uso di cannabis o di cannabinoidi come terapia medica per curare alcune malattie o alleviarne i sintomi. Negli Stati Uniti, 23 Stati e il distretto di Washington DC (maggio 2015) hanno introdotto leggi che permettono l'uso di cannabis per scopi medici. Anche diversi Paesi membri dell'Unione europea hanno regolamentato l'uso terapeutico della cannabis tramite leggi specifiche.

OBIETTIVI: produrre e rendere disponibili informazioni scientifiche basate sulla revisione sistematica della letteratura internazionale circa l'efficacia terapeutica e la sicurezza della cannabis medica per il controllo della spasticità e del dolore in pazienti affetti da sclerosi multipla, il controllo del dolore in pazienti affetti da dolore neuropatico cronico, il controllo di nausea e vomito per i pazienti oncologici che assumono chemioterapie.

METODI: è stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura consultando le seguenti banche dati elettroniche: il Registro centrale Cochrane degli studi controllati, PubMed, EMBASE fino a settembre 2016. Sono stati, inoltre, ricercati gli studi clinici in corso via ClinicalTrials.gov, il portale dell'Organizzazione mondiale della sanità e l'International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) search portal. Tutte le ricerche sono state effettuate senza restrizioni di lingua. Sono stati inclusi gli studi controllati randomizzati (RCT) che valutavano l'efficacia e la sicurezza della cannabis (inclusi estratti e tinture) rispetto al placebo o altri agenti farmacologici. Un primo screening dei titoli e degli abstract, individuati attraverso le ricerche bibliografiche, è stato effettuato da tre autori separatamente. Gli studi potenzialmente rilevanti sono stati acquisiti in *full text* e valutati per verificare la rispondenza ai criteri di inclusione. I tre autori hanno estratto i dati e valutato la qualità degli studi inclusi in modo indipendente. Per la valutazione della qualità metodologica, sono stati utilizzati i criteri raccomandati dalla Cochrane e dal GRADE working Group.

RISULTATI: sono stati inclusi 41 studi controllati randomizzati (RCT) per un totale di 4.550 pazienti. Quindici studi consideravano l'efficacia e la sicurezza della cannabis per i pazienti con sclerosi multipla, 12 per i pazienti con dolore cronico e 14 per pazienti oncologici che assumevano chemioterapie. Gli studi inclusi sono stati pubblicati tra il 1975 e il 2015 e sono stati condotti principalmente in Europa. Circa il 50% degli studi inclusi sono stati giudicati a basso rischio di *bias*. La maggior parte dei confronti era verso il placebo (80%); solo 8 studi, che includevano pazienti oncologici in chemioterapia, confrontavano la cannabis con altri farmaci antiemetici. Le prove di efficacia sono risultate a favore della cannabis nel confronto col placebo in pazienti affetti da sclerosi multipla per la riduzione della spasticità (misurata

con la scala di valutazione numerica, NRS, e la scala visiva analogica, VAS, risultato non confermato con la scala Ashworth), prove di alta qualità e affidabilità. Nei pazienti affetti da dolore neuropatico cronico, i risultati mostravano un effetto, sebbene limitato, della cannabis rispetto al placebo. Vi è, invece, incertezza relativamente all'efficacia della cannabis rispetto al placebo e/o ad altri farmaci antiemetici nel ridurre nausea e vomito nei pazienti oncologici sotto trattamento chemioterapico. Anche per questi confronti la qualità/affidabilità delle prove era bassa o molto bassa. Gli studi inclusi consideravano molti eventi avversi, ma nessuno riportava abuso o dipendenza da cannabinoidi come effetto collaterale legato all'uso della cannabis.

CONCLUSIONI: i risultati della revisione suggeriscono l'efficacia a favore della cannabis, nel confronto col placebo, in pazienti affetti da sclerosi multipla per il controllo della spasticità, solo quando misurata attraverso la NRS. D'altra parte, le prove disponibili sono risultate insufficienti e, per molti degli esiti considerati, di qualità/affidabilità bassa o molto bassa, tali da non poter fornire risposte conclusive circa l'efficacia e la sicurezza della cannabis utilizzata per scopi medici negli altri contesti clinici considerati in questa revisione. Per fornire prove di evidenza più robuste, sono necessari studi di buona qualità, di ampie dimensioni campionarie e che utilizzino gli stessi strumenti diagnostici per la valutazione degli esiti di interesse.

Parole chiave: cannabis per uso medico, revisione sistematica, dolore cronico, sclerosi multipla, nausea

ABSTRACT

BACKGROUND: medical cannabis refers to the use of cannabis or cannabinoids as medical therapy to treat disease or alleviate symptoms. In the United States, 23 states and Washington DC (May 2015) have introduced laws to permit the medical use of cannabis. Within the European Union, medicinal cannabis laws and praxis vary wildly between Countries.

OBJECTIVES: to provide evidence for benefits and harms of cannabis (including extracts and tinctures) treatment for adults in the following indications: control of spasticity and pain in patients with multiple sclerosis (MS); control of pain in patients with chronic neuropathic pain; control of nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy.

METHODS: we searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, and EMBASE from inception to September 2016. We also searched for on-going studies via ClinicalTrials.gov and the World Health Organization and International Clinical Trials Regis-



try Platform (ICTRP) search portal. All searches included also non-English language literature. All relevant randomized controlled trials (RCTs) evaluating the safety and efficacy of cannabis (including extracts and tinctures) compared with placebo or other pharmacological agents were included. Three authors independently evaluated the titles and abstracts of studies identified in the literature searches for their eligibility. For studies considered eligible, we retrieved full texts. Three investigators independently extracted data. For the assessment of the quality of evidence, we used the standard methodological procedures recommended by Cochrane and GRADE working Group.

RESULTS: 41 trials (4,550 participants) were included; 15 studies considered efficacy and safety of cannabis for patients with MS, 12 for patients with chronic pain, and 14 for patients with cancer receiving chemotherapy. The included studies were published between 1975 and 2015, and the majority of them were conducted in Europe. We judged almost 50% of these studies to be at low risk of bias. The large majority (80%) of the comparisons were with placebo; only 8 studies included patients with cancer receiving chemotherapy comparing cannabis with other antiemetic drugs. Concerning the efficacy of cannabis (compared with placebo) in patients with MS, confidence in the estimate was high in favour of cannabis for spasticity (numerical rating scale and visual analogue scale, but not the Ashworth scale) and pain. For chronic and neuropathic pain (compared with placebo), there was evidence of a small effect; however, confidence in the estimate is low and these results could not be considered conclusive. There is uncertainty whether cannabis, including extracts and tinctures, compared with placebo or other antiemetic drugs reduces nausea and vomiting in patients with cancer requiring chemotherapy, although the confidence in the estimate of the effect was low or very low. In the included studies, many adverse events were reported and none of the studies assessed the development of abuse or dependence.

CONCLUSIONS: the results suggest cannabis efficacy, compared to placebo, for spasticity in patients affected from MS, only when measured with the numerical rating scale. Moreover, the available evidence is insufficient and, for the most of the considered outcomes, of low or very low quality/reliability, so it cannot give conclusive answers on the efficacy and safety of cannabis used for medical purposes within the other clinical framework analysed in this review. To have stronger evidence, further higher-quality, larger-sample-size studies are needed to assess the outcomes of interest using the same diagnostic tools.

Keywords: medical cannabis, systematic review, chronic pain, multiple sclerosis, nausea

Cosa si sapeva già

- Le attuali normative che permettono l'uso di cannabis per scopi medici sono molto eterogenee sia in Nord America sia in Europa.
- Tra le condizioni cliniche per cui più comunemente viene proposto l'utilizzo medico della cannabis vi sono la sclerosi multipla, il dolore neuropatico cronico e il controllo dei sintomi di nausea e vomito nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico.
- L'efficacia assoluta e comparativa, e la tollerabilità dei farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento della spasticità e del dolore nei pazienti con sclerosi multipla sono limitate.
- Il dolore neuropatico cronico è molto difficile da trattare con i farmaci in uso.
- Gli estratti di cannabis possono rappresentare un'opzione per il trattamento del dolore refrattario alle terapie convenzionali.
- Circa il 75% delle persone sottoposte a chemioterapia ha nausea e vomito, e i farmaci utilizzati per il trattamento di questi sintomi sono numerosi.
- I cannabinoidi possono essere presi in considerazione per il controllo della nausea e del vomito nei pazienti refrattari alle terapie convenzionali.

Cosa si aggiunge di nuovo

- I risultati della revisione mettono in evidenza l'efficacia della cannabis nei pazienti con sclerosi multipla per il controllo della spasticità e del dolore, ma non per la qualità del sonno.
- Per i pazienti con dolore neuropatico cronico, si notava un modesto effetto positivo e vi è incertezza circa l'efficacia della cannabis nel ridurre nausea e vomito nei pazienti oncologici in chemioterapia.
- Le prove disponibili per molti degli esiti considerati erano di qualità/affidabilità bassa o molto bassa, il che significa che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto

INTRODUZIONE

“Cannabis” è un termine generico usato per sostanze derivate da piante e tinture appartenenti al genere cannabis.¹ Il principale composto psicoattivo in tutti i prodotti della cannabis è il Δ9-tetraidrocannabinolo (THC). La cannabis è la sostanza ricreativa più utilizzata nei Paesi occidentali, quali l'Europa, il Nord America e l'Australia, dove l'uso riferito nel 2015 era rispettivamente del 5,7%,² 7,5%³ e 10%.⁴

Studi epidemiologici hanno mostrato che l'uso abituale di cannabis può causare vari effetti avversi.⁵ Gli effetti a breve termine⁶ includono danni alla memoria,⁷ problemi di coordinazione motoria con conseguente aumentato rischio di incidenti stradali,⁸ giudizio alterato e, in alti dosaggi, paranoia e psicosi. Gli effetti a lungo termine possono includere lo sviluppo di dipendenza,⁵ bronchiti croniche e un aumentato rischio di disturbi psicotici.⁶ Recentemente alcuni Paesi, tra cui il Canada e i Paesi Bassi, hanno introdotto programmi governativi per il controllo della produzione di marijuana (foglie di cannabis) di qualità controllata.⁹ Negli Stati Uniti, 23 Stati e il distretto di Washington DC (maggio 2015) hanno introdotto leggi che permettono l'uso di cannabis per scopi medici.⁶ Nei 28 Stati membri dell'Unione europea le attuali normative sono, in questo campo, ancora molto eterogenee. Il termine “cannabis medica” si riferisce all'uso di cannabis o di cannabinoidi come terapia medica per curare alcune malattie o alleviarne i sintomi.¹⁰ Tra le condizioni cliniche per cui più comunemente viene proposto l'utilizzo medico della cannabis vi sono la sclerosi multipla (SM), il dolore neuropatico cronico e il controllo dei sintomi di nausea e vomito nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico.

La sclerosi multipla è una malattia degenerativa cronica del sistema nervoso centrale che conta circa 500.000 pazienti in Europa e più di 2,3 milioni di malati nel mondo.^{11,12} La malattia è caratterizzata da una vasta gamma di segni e sintomi e la spasticità è uno dei sintomi più comuni che colpisce più dell'80% dei pazienti durante il corso della malattia.¹³ I farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento della spasticità sono il baclofen, la tizanidina, la gabapentina o il dantrolene. Questi farmaci hanno modalità d'azione diverse, ma un effetto comune: il rilassamento muscolare.¹⁴ Tuttavia, la loro efficacia assoluta e comparativa, nonché la loro tollerabilità, è in questi pazienti limitata.¹⁵ Un altro sintomo importante della SM è il dolore. Il numero di persone affette da SM che soffrono di dolore è elevato, con stime che variano notevolmente dal 10% all'80%.¹⁶⁻¹⁹ Le terapie del dolore disponibili non sono in grado di gestire al meglio il dolore nella SM²⁰ e gli estratti di cannabis possono rappresentare un'opzio-

ne per il trattamento del dolore^{21, 22} refrattario alle terapie convenzionali.

Il dolore neuropatico cronico, che colpisce circa il 3% della popolazione generale,²³ può essere la conseguenza di varie patologie, ma, indipendentemente dall'eziologia, è molto difficile da trattare coi farmaci in uso quali oppioidi, FANS, anticonvulsivanti, antinfiammatori e antidepressivi.²⁴ Esiste, pertanto, la necessità di identificare nuove opzioni terapeutiche con differenti meccanismi di azione. Il sistema endocannabinoidale può svolgere un ruolo importante nella modulazione del dolore e nell'attenuazione dell'infiammazione. I recettori dei cannabinoidi sono ampiamente distribuiti in tutto il sistema nervoso centrale e periferico. L'ipotesi è che i cannabinoidi riducano la sensibilizzazione dei percorsi sensoriali nocicettivi e inducano alterazione nei processi cognitivi e autonomici negli stati di dolore cronico.^{25,26}

Circa il 75% delle persone sottoposte a chemioterapia ha nausea e vomito,²⁷ che rappresentano gli effetti avversi più debilitanti e logoranti della chemioterapia.²⁸ Numerosi sono i farmaci utilizzati per il trattamento di questi sintomi. Negli anni Novanta, gli antagonisti del recettore della serotonina (5-HT₃), combinati con il dexametasone, erano il *gold standard*.²⁹ Attualmente, vengono utilizzati gli antagonisti del recettore 5-HT₃, il dexametasone e l'aprepitant.³⁰⁻³² Per coloro che non rispondono alla profilassi antiemetica in prima linea, possono essere aggiunti molti altri antiemetici supplementari, quali fenotiazine, antistaminici, butirofenenici e benzodiazepine.^{29,32} Altri farmaci che possono essere in qualche modo efficaci sono il dexametasone, l'olanzapina e l'antagonista del recettore 5-HT₃ di seconda generazione, il palonosetron.³³ I cannabinoidi possono essere presi in considerazione per il controllo della nausea e del vomito come agenti di quarta linea. Il blocco dei recettori dei cannabinoidi CB₁ induce vomito, suggerendo l'esistenza di recettori cannabinoidi all'interno delle aree del cervello connesse appunto con l'induzione della nausea e del vomito.^{34, 35}

OBIETTIVI

Produrre e rendere disponibili informazioni scientifiche basate sulla revisione sistematica della letteratura internazionale circa l'efficacia terapeutica e la sicurezza della cannabis medica per i pazienti adulti affetti da sclerosi multipla, dolore neuropatico cronico e pazienti oncologici che assumono chemioterapie. È stata condotta una revisione sistematica per ogni quesito clinico (QC).

METODI

Per la redazione di questa revisione sono state seguite le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).³⁶

RICERCHE BIBLIOGRAFICHE

Sono state ricercate le seguenti fonti: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2016, Issue 9), PubMed (dal 1948 al 10.09.2016), EMBASE (EMBASE.com; dal 1980 al 09.09.2016). Le strategie di ricerca utilizzate sono riportate in Appendice 1 (vedi materiali aggiuntivi on-line).

Sono stati, inoltre, ricercati gli studi in corso in ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>), il portale dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e l'International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) search portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>). Tutte le ricerche non avevano limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca.

CRITERI DI INCLUSIONE

I criteri di inclusione ed esclusione sono stati sviluppati in collaborazione con il WHO Expert Committee on Drug Dependence Secretariat e per ciascun quesito clinico di interesse è stato sviluppato un questionario Patient, Investment, Comparison, Outcome (PICO) (vedi Appendice 2, vedi materiali aggiuntivi on-line).

Per ciascun quesito clinico, sono stati ricercati i trial controllati randomizzati (RCT), paralleli o *crossover*, che valutavano l'efficacia e la sicurezza della cannabis rispetto al placebo o ad altri agenti farmacologici. I trial *crossover* sono stati inclusi solo se consideravano un periodo di *washout* di almeno una settimana tra le fasi di trattamento.

SELEZIONE ED ESTRAZIONE DEI DATI DEGLI STUDI E VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA

Un primo screening dei titoli e degli *abstract*, individuati attraverso le ricerche bibliografiche, è stato effettuato da tre autori separatamente. Gli studi potenzialmente rilevanti sono stati acquisiti in *full text* e valutati per verificare la rispondenza ai criteri di inclusione. I tre autori hanno estratto indipendentemente i dati dagli studi e valutato la qualità utilizzando i criteri sviluppati dalla Cochrane per gli studi randomizzati, *Cochrane Risk of bias tool*.³⁷ Qualsiasi discordanza è stata risolta attraverso una discussione tra gli autori. Per la valutazione dei rischi di *bias*, negli studi inclusi è stato utilizzato il software RevMan 2014.³⁸ I risultati della valutazione sono sintetizzati graficamente, sia complessivamente sia per singolo studio.

RACCOLTA E ANALISI DEI DATI

Per le analisi sono stati considerati i dati di tutti i pazienti randomizzati che avevano ricevuto almeno una dose del trattamento farmacologico e per cui era disponibile almeno una valutazione oltre quella iniziale (analisi *intention to*

treat). Quando i dati erano sufficienti, sono state condotte sintesi statistiche (metanalisi) dei risultati utilizzando un modello a effetto random. Se i dati degli studi erano troppo eterogenei o insufficienti, i risultati sono stati descritti in modo narrativo.

Per gli esiti dicotomici (per esempio, nausea e vomito, eventi avversi) è stato calcolato il rischio relativo (RR) valutando l'incertezza in ogni risultato con intervallo di confidenza del 95% (IC95%). Per gli esiti continui (per esempio, spasticità, dolore e qualità del sonno) è stata calcolata la differenza media (MD) con IC95%; quando gli studi utilizzavano strumenti diversi (come le scale) è stata calcolata la differenza media standardizzata (SMD) sempre con IC95%. L'eterogeneità statistica è stata valutata mediante il test statistico I^2 ,³⁷ considerando come *cut off* valori superiori al 50%. Per quanto attiene ai trial *crossover*, prendendo tutte le misurazioni dai periodi sperimentali e tutte le misurazioni dai periodi di controllo, si incorre in un errore di unità di analisi. Per evitare questo rischio, e poiché non erano disponibili sufficienti informazioni per utilizzare il metodo della varianza inverso,³⁷ nelle metanalisi sono stati inclusi solo i risultati del primo periodo per entrambi i gruppi di trattamento. Questo approccio è conservativo, anche se può non essere il più corretto, in quanto sovrastima la variabilità tra i periodi di studio.³⁷ Infine, sempre per evitare errori nelle unità di analisi, sono state effettuate analisi di sottogruppo separate per disegno di studio (trial in parallelo o *crossover*). Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software RevMan.³⁸

La qualità complessiva delle prove disponibili per gli esiti principali è stata valutata utilizzando i criteri GRADE³⁹⁻⁴² e presentata con tabelle *summary of findings* (SoF), che presentano in modo sintetico e trasparente i principali risultati sulla valutazione della qualità per ogni singola misura di esito considerata rispetto a 6 dimensioni: disegno di studio, rischi di *bias*, incoerenza, non trasferibilità dei risultati, imprecisione e pubblicazione selettiva degli studi.

RISULTATI

In figura 1 sono illustrati i dettagli della procedura di selezione degli studi.

Attraverso le strategie di ricerca sono stati identificati 11.995 record e dopo la rimozione dei duplicati sono state ottenute 4.514 referenze; 4.408 sono state escluse sulla base del titolo e dell'*abstract*. Un totale di 106 articoli sono stati acquisiti in *full text* e valutati per l'inclusione, 65 sono stati esclusi,^{12,43-106} perché non rispondevano ai criteri predefiniti.

In Appendice 3 (vedi materiali aggiuntivi on-line) sono disponibili informazioni sulle caratteristiche degli studi esclusi. Al termine del processo sono stati inclusi 41 RCT¹⁰⁷⁻¹⁴⁷

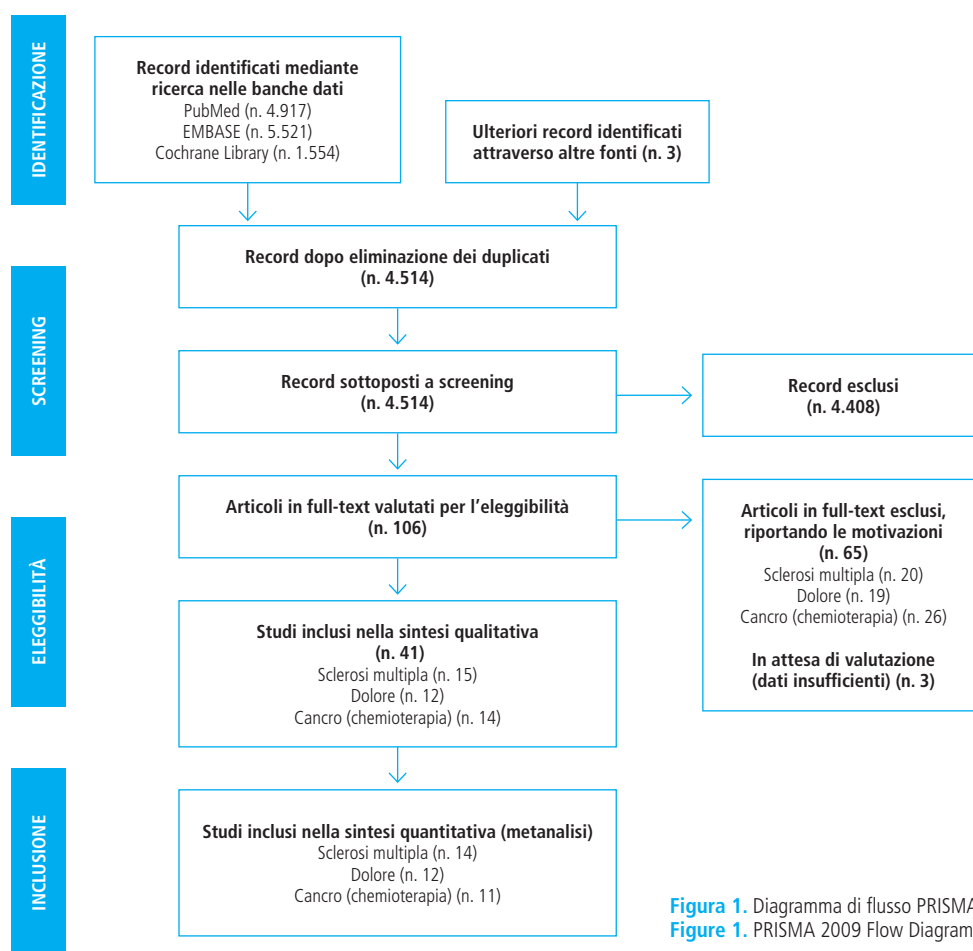


Figura 1. Diagramma di flusso PRISMA 2009.
Figure 1. PRISMA 2009 Flow Diagram.

che soddisfacevano i criteri di inclusione e includevano 4.550 pazienti. Gli studi, pubblicati tra il 1975 e il 2015, sono stati condotti prevalentemente in Europa. Tre studi sono in attesa di valutazione, poiché irrimediabili;¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ inoltre, sono stati identificati sette studi ancora in corso.¹⁵¹⁻¹⁵⁷ Quindici studi consideravano l'efficacia e la sicurezza della cannabis per i pazienti con sclerosi multipla, 12 per i pazienti con dolore cronico e 14 per pazienti oncologici che assumevano chemioterapie. Le modalità di assunzione della cannabis variavano tra i diversi studi, per via orale o per via inalatoria, così come i dosaggi. Per una descrizione più dettagliata degli studi inclusi, si rimanda all'Appendice 4 (vedi materiali aggiuntivi on-line).

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA

Non tutti gli RCT hanno riportato adeguatamente i metodi di randomizzazione, l'assegnazione nascosta al trattamento e la realizzazione della cecità sia da parte dei partecipanti sia dei ricercatori, soprattutto in fase di valutazione dell'esito. In 9 studi è stata riportata una perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*). Complessivamente, circa il 50% degli stu-

di inclusi sono stati giudicati a basso rischio di *bias*.

In particolare, tra gli studi condotti su pazienti con sclerosi multipla, 7 studi su 15 non hanno riportato il metodo di randomizzazione al trattamento e 6 su 15 non hanno fornito dettagli sull'allocazione nascosta al trattamento, pertanto sono stati giudicati a rischio di *bias* "unclear". Per gli altri rischi di *bias*, la maggior parte degli studi è stata giudicata a basso rischio.

Nei 12 studi condotti su pazienti con dolore cronico, il rischio di *bias* è stato valutato basso. Tuttavia, la maggior parte degli studi non ha descritto in modo adeguato la cecità da parte dei ricercatori durante la valutazione degli esiti, specie per esiti soggettivi.

Per i 14 studi che consideravano pazienti oncologici che assumevano chemioterapie, il rischio di *bias* è stato valutato alto, poiché nella maggior parte degli studi non sono stati descritti i metodi per l'assegnazione ai trattamenti e le condizioni di cecità. Il 60% degli studi è risultato ad alto rischio di *attrition bias* (ampie perdite al follow-up o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi).

Per una descrizione più dettagliata della valutazione del rischio di *bias* si veda l'Appendice 5 (vedi materiali aggiuntivi on-line).

QUESITO CLINICO 1: EFFICACIA E SICUREZZA DELLA CANNABIS NEL RIDURRE IL DOLORE, LA SPASTICITÀ E L'INSONNIA NEI PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA

Per la popolazione affetta da sclerosi multipla, sono stati inclusi 15 studi,¹⁰⁷⁻¹²¹ per un totale di 2.431 pazienti. Nove studi utilizzavano il Sativex (composto estratto dalla pianta di cannabis e contenente Δ9-tetraidrocannabinolo, THC, e cannabidiolo, CBD); cinque l'estratto di cannabis sativa in capsule di gelatina e uno studio le sigarette di cannabis. Tutti gli studi utilizzavano il placebo come gruppo di controllo.

■ **Esiti di efficacia.** Nella sintesi quantitativa (metanalisi) sono stati inclusi 14 studi.

■ **Spasticità.** In relazione alla spasticità, i risultati variavano a seconda delle scale utilizzate per misurare questo esito. I risultati degli studi che utilizzavano la scala Ashworth (5 RCT in parallelo, 1.216 pazienti) non mostravano alcuna differenza tra cannabis e placebo: MD -0,1 (IC95% -0,26;0,07). Per gli studi che utilizzavano la scala numerica NRS (3 RCT,^{107,108,110} 860 pazienti), il risultato era in favore della cannabis: MD -0,28 (IC95% -0,52;-0,03). Qualità delle prove alta per entrambi i confronti.

■ **Qualità del sonno.** Sempre rispetto al placebo, la cannabis non sembra migliorare la qualità del sonno misurata con la scala NRS (2 RCT,^{108,110} 676 pazienti): MD 0,40 (IC95% -0,30;1,09), qualità delle prove moderata.

In Appendice 6 (vedi materiali aggiuntivi on-line) ven-

gono riportate le figure delle metanalisi sopra descritte. La tabella 1 rappresenta la sintesi dei risultati ottenuta utilizzando il metodo GRADE.

■ **Risultati narrativi.** In uno studio¹¹¹ che includeva 66 pazienti, i risultati relativi alla riduzione media del dolore, misurati sia con la scala del dolore neuropatico (NPS) sia con la NRS, erano in favore del gruppo trattato con cannabis rispetto al gruppo placebo: MD -6,58 (IC95% -12,97;-0,19) e MD -1,25 (IC95% -2,11;-0,39), rispettivamente. Un altro studio¹¹³ che includeva 30 pazienti riportava, nel gruppo trattato con cannabis, una riduzione del dolore, misurata con la scala visiva analogica (VAS), di 5,28 punti (IC95% 2,48-10,01).

In uno studio¹¹⁵ che includeva 160 pazienti, la spasticità, misurata con la Spasticity VAS, è risultata significativamente ridotta nel gruppo trattato con cannabis rispetto al gruppo placebo: MD -22,79 (IC95% -35,52;-10,07). Nello stesso studio, una differenza significativa a favore della cannabis è stata osservata anche per la qualità del sonno misurata con la VAS: MD -7,10 (IC95% -14,11;-0,08).

In uno studio¹¹⁷ condotto nel 2012, che ha coinvolto 277 pazienti, la rigidità e gli spasmi muscolari erano valutati con la scala 88-item Multiple Sclerosis Spasticity (MSSS-88). Dopo 12 settimane, le differenze erano statisticamente significative in favore della cannabis sia per la rigidità muscolare (MD -3,7; IC95% -5,63;-1,77) sia per gli spasmi muscolari (MD -3,1; IC95% -5,35;-0,85).

SUMMARY OF FINDINGS 1: CANNABIS COMPARED TO PLACEBO FOR PATIENTS WITH MS

Patient or population: Patients with MS – Setting: Outpatients – Intervention: Cannabis – Comparison: Placebo

OUTCOMES	ANTICIPATED ABSOLUTE EFFECTS* (95% CI)		RELATIVE EFFECT (95% CI)	No. OF PARTICIPANTS (STUDIES)	QUALITY OF THE EVIDENCE (GRADE)	COMMENTS
	RISK WITH PLACEBO	RISK WITH CANNABIS				
Ashworth score - Parallel trial Change from baseline (range 0-4). Better indicated by lower	The mean Ashworth score - Parallel trial was 0	The mean Ashworth score - Parallel trial in the intervention group was 0.1 lower (0.27 lower-0.07 higher)	–	1,216 (5 RCTs)	●●●● HIGH	Uncertain result
NRS Spasticity score - Parallel trial Change from baseline (range 0-10). Better indicated by lower	The mean NRS Spasticity score - Parallel trial was -0.8	The mean NRS Spasticity score - Parallel trial in the intervention group was 0,28 higher (0,52 higher-0,03 higher)	–	860 (3 RCTs)	●●●● HIGH	In favour of cannabis
Sleep NRS - Parallel trial Change from baseline (range 0-4). Better indicated by lower	The mean sleep NRS - Parallel trial was -1.4	The mean sleep NRS - Parallel trial in the intervention group was 0.4 higher (0.3 lower-1.09 higher)	–	676 (2 RCTs)	●●● MODERATE ^a	Uncertain result

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence. HIGH QUALITY: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. MODERATE QUALITY: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. LOW QUALITY: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect. VERY LOW QUALITY: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a high heterogeneity; I² 78%

Tabella 1. GRADE SoF 1: cannabis verso placebo in pazienti affetti da sclerosi multipla (SM).

Table 1. GRADE SoF 1: cannabis compared to placebo for patients with multiple sclerosis (MS).

QUESITO CLINICO 2: EFFICACIA E SICUREZZA DELLA CANNABIS NEL RIDURRE IL DOLORE NEI PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE NEUROPATICO CRONICO

Per la popolazione affetta da dolore cronico sono stati inclusi 12 studi,¹²²⁻¹³³ per un totale di 1.064 pazienti. Sette studi utilizzavano il THC (per via orale, fumato, vaporizzato o inalato); cinque studi utilizzavano il Sativex. Quattro studi^{125,129,132,133} avevano più di un braccio di trattamento e consideravano diversi dosaggi di THC che andavano da dosi basse (1% THC) ad alte (9,4% THC). Tutti gli studi utilizzavano il placebo come gruppo di controllo.

■ **Esiti di efficacia.** Nella sintesi quantitativa (metanalisi) sono stati inclusi tutti e 12 gli studi.

■ **Intensità del dolore.** Sono risultati in favore della cannabis 2 RCT a disegno *crossover*,^{128,130} 71 pazienti inclusi: MD -0,78 (IC95% -1,17;-0,39), qualità delle prove bassa.

■ **Disabilità causata dal dolore.** Un RCT a disegno *crossover*,¹²⁸ 48 pazienti inclusi, non riportava differenze nella disabilità causata dal dolore (MD -2,00; IC95% -4,32;0,32), mentre i risultati di un trial in parallelo,¹²⁴ 125 pazienti, erano in favore della cannabis: MD -5,85 (IC95% -9,60;-2,10); bassa qualità delle prove per entrambi i confronti.

■ **Punteggio minimo del dolore.** I risultati relativi al minimo punteggio del dolore provenienti da 2 RCT¹²⁹⁻¹³⁰ a disegno *crossover*, 39 pazienti inclusi, non mostravano differenze tra la cannabis e il placebo: SMD -0,36 (IC95% -0,80;0,09), qualità delle prove bassa. Per quanto riguarda la riduzione di più del 30% del dolore neuropatico, i risultati di 4 trial con disegno parallelo,^{122,124,126,127} 455 pazienti inclusi, non riportavano differenze tra cannabis e placebo: MD 1,39 (IC95% 0,92;2,09); mentre quelli provenienti da tre trial *crossover*,^{129,132,133} 93 pazienti inclusi, erano in favore della cannabis: MD 1,65 (IC95% 1,01;2,70), qualità delle prove moderata in entrambi i confronti.

In Appendice 6 vengono riportate le figure delle metanalisi sopra descritte. La tabella 2 rappresenta la sintesi dei risultati ottenuta utilizzando il metodo GRADE.

■ **Risultati narrativi.** Uno studio,¹²¹ che includeva 58 pazienti, utilizzando la scala NRS ha riportato per il gruppo trattato con cannabis un significativo miglioramento del dolore in movimento (MD -0,95; IC95% -1,83;-0,02) e del dolore a riposo (MD -1,04; IC95% -1,90;-0,18). Per l'intensità totale del dolore, valutata con la forma breve del questionario McGill Pain (SF-MPQ), non si osservavano differenze tra i due gruppi: MD 3,00 (IC95% -3,00;9,00).

SUMMARY OF FINDINGS 2: CANNABIS COMPARED TO PLACEBO FOR PATIENTS WITH CHRONIC PAIN

Patient or population: Patients with chronic pain – Setting: Outpatients – Intervention: Cannabis – Comparison: Placebo

OUTCOMES	ANTICIPATED ABSOLUTE EFFECTS* (95%CI)		RELATIVE EFFECT (95%CI)	No. OF PARTICIPANTS (STUDIES)	QUALITY OF THE EVIDENCE (GRADE)	COMMENTS
	RISK WITH PLACEBO	RISK WITH CANNABIS				
Pain intensity - Crossover trial BS 11 scale (range 0-10) Better indicated by lower	The mean pain intensity - Crossover trial was 0	The mean pain intensity - Crossover trial in the intervention group was 0.78 lower (1.17 lower-0.39 lower)	–	71 (2 RCTs)	●● LOW ^a	In favour of cannabis
Pain disability index - Parallel trial Pain disability index scale (range 0-70) Better indicated by lower	The mean pain disability index - Parallel trial was 0	The mean pain disability index - Parallel trial in the intervention group was 5.85 lower (9.60 lower-2.10 lower)	–	125 (1 RCT)	●● LOW ^{a,b}	In favour of cannabis
Pain disability index - Crossover trial Pain disability index scale (range 0-70) Better indicated by lower	The mean pain disability index - Crossover trial was 0	The mean pain disability index - Crossover trial in the intervention group was 2.00 lower (4.32 lower-0.32 higher)	–	48 (1 RCT)	●● LOW ^{a,b}	Uncertain result
Minimum pain scores at different scales - Crossover trial	–	–	–	39 (2 RCTs)	●● LOW ^c	Uncertain result
Reduction >30% neuropathic pain - Parallel trial	189 per 1,000	263 per 1,000 (174-395)	RR 1.39 (0.92-2.09)	455 (4 RCTs)	●●● MODERATE ^a	Uncertain result
Reduction >30% neuropathic pain - Crossover trial	237 per 1,000	390 per 1,000 (239-639)	RR 1.65 (1.01-2.70)	93 (3 RCTs)	●●● MODERATE ^a	In favour of cannabis

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95%CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence. HIGH QUALITY: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. MODERATE QUALITY: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. LOW QUALITY: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect. VERY LOW QUALITY: we have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Optimal Information Size (OIS) not met – ^b High heterogeneity: I² 66% – ^c two studies with 39 patients

Tabella 2. GRADE SoF 2: cannabis verso placebo in pazienti affetti da dolore cronico.

Table 2. GRADE SoF 2: cannabis compared to placebo for patients with chronic pain.

QUESITO CLINICO 3: EFFICACIA E SICUREZZA DELLA CANNABIS NEL RIDURRE NAUSEA E VOMITO IN PAZIENTI ONCOLOGICI CHE ASSUMONO CHEMIOTERAPIE

Per il trattamento di nausea e vomito in pazienti oncologici sotto trattamento chemioterapico, sono stati inclusi 14 studi¹³⁴⁻¹⁴⁷ per un totale di 960 pazienti. Negli studi, i regimi di chemioterapia variavano ampiamente: 13 studi utilizzavano il THC per via orale o fumato, mentre 1 studio utilizzava il Sativex; 3 studi avevano tre bracci di trattamento e confrontavano la cannabis sia col placebo sia con altri farmaci antiemetici. Per cui i confronti effettuati erano 9 per la cannabis *vs.* il placebo e 8 per la cannabis *vs.* altri farmaci antiemetici.

■ **Esiti di efficacia.** Nella sintesi quantitativa (metanalisi) sono stati inclusi 11 studi.

Confronto 1. Cannabis *vs.* placebo in pazienti oncologici che assumono chemioterapie

■ **Controllo della nausea e del vomito.** I risultati erano in favore della cannabis, sia nei due trial in parallelo^{134,135} (91 pazienti; RR: 2,33; IC95% 1,20;4,55) sia nell'unico studio *crossover*¹⁴⁵ (22 pazienti; RR: 3,17; IC95% 1,57;6,39).

■ **Controllo del vomito.** Nessuna differenza è stata osservata nei risultati provenienti da 3 trial *crossover*¹³⁸⁻¹⁴⁰ (70 pazienti; RR: 1,85; IC95% 0,14;24,19).

■ **Controllo della nausea.** I risultati provenienti da tre trial *crossover*^{138,139,144} (93 pazienti) erano in favore della cannabis (RR: 4,38; IC95% 1,31;14,60) e nessuna dif-

ferenza veniva osservata in un trial in parallelo¹³⁷ (23 pazienti; RR: 1,06; IC95% 0,56;1,98). Qualità delle prove molto bassa per i suddetti confronti.

■ **Vomito ripetuto.** Risultati non conclusivi derivanti dall'unico studio¹³⁵ incluso che considerava questo esito (75 pazienti; RR: 0,83; IC95% 0,52;1,31). Qualità delle prove bassa.

In Appendice 6 vengono riportate le figure delle metanalisi sopra descritte

La tabella 3 rappresenta la sintesi dei risultati ottenuta utilizzando il metodo GRADE.

■ **Risultati narrativi.** Uno studio¹⁴¹ a disegno *crossover*, che includeva 11 pazienti, valutava l'accettabilità degli interventi e riportava 2 abbandoni precoci del trattamento, senza però specificare il braccio di trattamento cui erano stati assegnati. Lo stesso studio, per misurare l'intensità del vomito e della nausea, utilizzava una scala con un punteggio che andava da 1 (nessun miglioramento) a 5 (completa risoluzione del sintomo). Il punteggio medio nel gruppo placebo al giorno uno e al giorno otto era, rispettivamente, di 1,09 e 1,67. Negli stessi giorni, i punteggi medi per THC erano invece di 2,27 e 3,93. Le differenze erano entrambe significative e in favore della cannabis ($p < 0,01$). Gli autori riportavano, inoltre, che i pazienti in trattamento con THC lamentavano eventi avversi quali vertigini, sonnolenza, mancanza di concentrazione, sensazione di depersonalizzazione e di derealizzazione.

SUMMARY OF FINDINGS 3: CANNABIS COMPARED TO PLACEBO FOR PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY, EFFICACY OUTCOMES

Patient or population: Patients with cancer receiving chemotherapy – Setting: Inpatient and outpatient – Intervention: Cannabis – Comparison: Placebo

OUTCOMES	ANTICIPATED ABSOLUTE EFFECTS* (95% CI)		RELATIVE EFFECT (95% CI)	NO. OF PARTICIPANTS (STUDIES)	QUALITY OF THE EVIDENCE (GRADE)	COMMENTS
	RISK WITH PLACEBO	RISK WITH CANNABIS				
Control of nausea and vomiting - Parallel group	196 per 1,000	456 per 1,000 (235-890)	RR 2.33 (1.20-4.55)	91 (2 RCTs)	● VERY LOW ^{a,b}	In favour of cannabis
Control of nausea and vomiting - Crossover trial	273 per 1,000	865 per 1,000 (428-1,000)	RR 3.17 (1.57-6.39)	22 (1 RCT)	● VERY LOW ^{b,c}	In favour of cannabis
Control of vomiting - Crossover trial	300 per 1,000	555 per 1,000 (42-1,000)	RR 1.85 (0.14-24.19)	70 (3 RCTs)	● VERY LOW ^{b,d,e}	uncertain result
Control of nausea - Parallel trial	229 per 1,000	243 per 1,000 (128-454)	RR 1.06 (0.56-1.98)	143 (1 RCT)	● VERY LOW ^{b,c}	uncertain result
Control of nausea - Crossover trial	172 per 1,000	754 per 1,000 (225-1,000)	RR 4.38 (1.31-14.60)	93 (3 RCTs)	● VERY LOW ^{b,d,f}	In favour of cannabis
Repeated vomiting - Parallel trial	541 per 1,000	449 per 1,000 (281-708)	RR 0.83 (0.52-1.31)	75 (1 RCT)	● VERY LOW ^{b,g}	uncertain result

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95%CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

^a high risk of detection bias in two studies – ^b Optimal Information Size (OIS) not met – ^c high risk of attrition bias – ^d high risk of detection bias in one study and of attrition bias in another study
^e high heterogeneity: I² 71% – ^f high heterogeneity: I² 84% – ^g high risk of detection bias

Tabella 3. GRADE SoF 3: cannabis verso placebo in pazienti oncologici in chemioterapia.

Table 3. GRADE SoF 3: cannabis compared to placebo for patients receiving chemotherapy.

Confronto 2. Cannabis vs. farmaci antiemetici in pazienti oncologici che assumono chemioterapie

■ **Controllo di nausea e vomito.** I risultati di un RCT in parallelo¹³⁵ (79 pazienti; RR: 0,95; IC95% 0,56;1,63) e di due *crossover*^{191,192} (88 pazienti; RR: 3,68; IC95% 0,11-122,40) non riportavano differenze. La qualità delle prove era molto bassa in entrambi i confronti.

■ **Controllo del vomito.** I risultati di un RCT in parallelo¹³⁶ (30 pazienti) erano in favore della metoclopramide (RR: 0,36; IC95% 0,15;0,89), con bassa qualità delle prove.

■ **Controllo della nausea.** Considerando il controllo della nausea, i risultati di un trial *crossover*¹⁴⁴ (55 pazienti) erano in favore della cannabis rispetto alla combinazione di ciclofosfamide, 5-fluorouracil e doruxobicina (RR: 5,00; IC95% 2,58;9,68), qualità delle prove molto bassa. In Appendice 6 vengono riportate le figure delle metanalisi sopra descritte

La tabella 4 rappresenta la sintesi dei risultati ottenuta utilizzando il metodo GRADE.

■ **Risultati narrativi.** In un trial a disegno *crossover*,¹⁴⁶ su 84 pazienti inclusi, solo 38 completavano lo studio, che riportava il THC come più efficace della proclorperazina nel controllo totale della nausea e del vomito dopo l'assunzione della chemioterapia. Inoltre, i pazienti trattati con THC assumevano maggiori quantità di cibo rispetto ai controlli ($p=0,008$).

Un altro trial a disegno *crossover*,¹⁴⁷ con 214 pazienti inclusi, valutava l'efficacia relativa del THC e della proclorperazina nel mitigare la nausea e il vomito in pazienti sottoposti a chemioterapia, nonché gli effetti sull'appetito, sull'assunzione di cibo, sull'umore, sull'attività fisica, sul rilassamento e sulla capacità di concentrazione. I risultati mostravano che il THC era associato a una riduzione significativa della nausea ($p<0,05$), mentre nessuna dif-

ferenza significativa tra i due farmaci è stata dimostrata rispetto all'assunzione di cibo o all'aumento dell'appetito. I pazienti trattati con THC avevano una minore capacità di concentrazione ($p<0,01$), meno interazioni sociali ($p<0,05$) e svolgevano meno attività fisica ($p<0,05$). Nonostante questi effetti collaterali, i pazienti continuavano a preferire il THC.

■ **Esiti di sicurezza, risultati dei trial a disegno parallelo per tutti i pazienti.** Un totale di 15 su 19 studi a disegno parallelo consideravano l'occorrenza di numerosi eventi avversi.

La tabella 5 rappresenta la sintesi dei risultati ottenuta utilizzando il metodo GRADE.

Esiti di sicurezza, risultati dei trial a disegno crossover per tutti i pazienti

Un totale di 18 studi su 22 a disegno *crossover* consideravano l'occorrenza di numerosi eventi avversi.

La tabella 6 rappresenta la sintesi dei risultati ottenuta utilizzando il metodo GRADE.

In Appendice 7 (vedi materiali aggiuntivi on-line) vengono riportate le figure delle metanalisi sopra descritte, distinte per ciascuna popolazione in studio.

DISCUSSIONE

Le possibilità che ha una revisione di offrire informazioni utili sugli effetti di un intervento dipendono dal fatto che negli studi inclusi i dati siano disponibili e i risultati siano validi.

Le revisioni sistematiche dovrebbero valutare e tenere conto non solo della validità interna di ogni studio (cioè della misura in cui si evitano errori o *bias* sistematici), ma anche la loro applicabilità e generalizzabilità o validità esterna (vale a dire, se i risultati di uno studio possono essere ragionevolmente applicati a un gruppo definito di persone

SUMMARY OF FINDINGS 4: CANNABIS COMPARED TO ANTIEMETIC DRUGS FOR PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY

Patient or population: Patients with cancer receiving chemotherapy - Setting: Inpatient and outpatient - Intervention: Cannabis - Comparison: Antiemetic drugs

OUTCOMES	ANTICIPATED ABSOLUTE EFFECTS* (95%CI)		RELATIVE EFFECT (95%CI)	No. OF PARTICIPANTS (STUDIES)	QUALITY OF THE EVIDENCE (GRADE)	COMMENTS
	RISK WITH ANTIEMETIC DRUGS	RISK WITH CANNABIS				
Control of nausea and vomiting - Parallel trial	415 per 1,000	394 per 1,000 (232 to 676)	RR 0.95 (0.56-1.63)	79 (1 RCT)	● VERY LOW ^{a,b}	uncertain result
Control of nausea and vomiting - Crossover trial	420 per 1,000	1,000 per 1,000 (46 to 1,000)	RR 3.68 (0.11-122.40)	176 (2 RCTs)	● VERY LOW ^{b,c}	uncertain result
Control of vomiting - Parallel trial	733 per 1,000	264 per 1,000 (110-653)	RR 0.36 (0.15-0.89)	30 (1 RCT)	●● LOW ^{b,d}	
Control of nausea - Crossover trial	145 per 1,000	727 per 1,000 (375-1,000)	RR 5.00 (2.58-9.68)	110 (1 RCT)	● VERY LOW ^{b,c}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95%CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

^a one study at high risk of detection bias - ^b Optimal Information Size (OIS) not met - ^c high risk of attrition bias - ^d high heterogeneity: I² 84%

Tabella 4. GRADE SoF 4: cannabis verso farmaci antiemetici in pazienti oncologici in chemioterapia.

Table 4. GRADE SoF 4: cannabis compared to antiemetic drugs for patients receiving chemotherapy.

SUMMARY OF FINDINGS 5: CANNABIS PARALLEL TRIAL COMPARED TO PLACEBO PARALLEL TRIAL FOR MS, CHRONIC PAIN, CANCER RECEIVING CHEMOTHERAPY

Patient or population: MS, Chronic pain, cancer receiving chemotherapy – Setting: outpatient

Intervention: Cannabis including extracts and tinctures parallel trial – Comparison: placebo parallel trial

OUTCOMES	ANTICIPATED ABSOLUTE EFFECTS* (95%CI)		RELATIVE EFFECT (95%CI)	No. OF PARTICIPANTS (STUDIES)	QUALITY OF THE EVIDENCE (GRADE)	COMMENTS
	RISK WITH PLACEBO PARALLEL TRIAL	RISK WITH CANNABIS PARALLEL TRIAL				
Dizziness	114 per 1,000	375 per 1,000 (292-482)	RR 3.28 (2.55-4.21)	2,712 (14 RCTs)	●●●● HIGH	In favour of placebo
Somnolence	107 per 1,000	305 per 1,000 (164-566)	RR 2.85 (1.53-5.29)	2,178 (10 RCTs)	●●●● HIGH	In favour of placebo
Headache	80 per 1,000	78 per 1,000 (57-107)	RR 0.97 (0.71-1.34)	1,776 (10 RCTs)	●●● MODERATE ^a	Uncertain results
Gastrointestinal disorders	65 per 1,000	87 per 1,000 (67-115)	RR 1.34 (1.03-1.76)	1,909 (10 RCTs)	●●● MODERATE ^a	In favour of placebo
Dry mouth	60 per 1,000	127 per 1,000 (86-189)	RR 2.13 (1.44-3.17)	1,982 (9 RCTs)	●●● MODERATE ^a	In favour of placebo
Feeling high	13 per 1,000	36 per 1,000 (13-100)	RR 2.65 (0.94-7.45)	1,252 (7 RCTs)	●●● MODERATE ^a	Uncertain results
Renal and urinary disorders	67 per 1,000	77 per 1,000 (48-123)	RR 1.15 (0.72-1.84)	1,779 (7 RCTs)	●●● MODERATE ^a	Uncertain results
Fatigue	84 per 1,000	145 per 1,000 (108-194)	RR 1.72 (1.28-2.30)	1,489 (7 RCTs)	●●● MODERATE ^a	In favour of placebo
CNS side effects	191 per 1,000	329 per 1,000 (184-590)	RR 1.72 (0.96-3.08)	661 (5 RCTs)	● VERY LOW ^{a-c}	Uncertain results
Disorientation	5 per 1,000	19 per 1,000 (6-60)	RR 4.25 (1.36-13.34)	942 (5 RCTs)	●●● MODERATE ^a	In favour of placebo
Disturbance in attention	3 per 1,000	19 per 1,000 (5-72)	RR 6.72 (1.80-25.02)	754 (4 RCTs)	●● LOW ^a	In favour of placebo
Weakness	148 per 1,000	192 per 1,000 (142-259)	RR 1.30 (0.96-1.75)	804 (4 RCTs)	●●● MODERATE ^a	Uncertain results
Vision blurred	20 per 1,000	45 per 1,000 (22-93)	RR 2.28 (1.11-4.66)	1,063 (4 RCTs)	●●● MODERATE ^a	In favour of placebo
Musculoskeletal and connective disorders	80 per 1,000	95 per 1,000 (65-139)	RR 1.19 (0.81-1.74)	1,103 (4 RCTs)	●●● MODERATE ^a	Uncertain results
Vertigo	27 per 1,000	82 per 1,000 (45-149)	RR 3.04 (1.68-5.50)	957 (4 RCTs)	●●● MODERATE ^a	In favour of placebo
Withdrawal for any reason	55 per 1,000	110 per 1,000 (7-1,000)	RR 2.01 (0.13-30.45)	149 (3 RCTs)	● VERY LOW ^{a,b,d}	Uncertain results
Dysgeusia (bad taste)	11 per 1,000	58 per 1,000 (20-165)	RR 5.14 (1.81-14.60)	774 (3 RCTs)	●● LOW ^a	In favour of placebo
Depression	5 per 1,000	15 per 1,000 (4-57)	RR 3.12 (0.84-11.56)	865 (3 RCTs)	●● LOW ^a	Uncertain results
Respiratory disorders	75 per 1,000	63 per 1,000 (34-117)	RR 0.84 (0.45-1.57)	493 (3 RCTs)	●● LOW ^a	Uncertain results
General psychiatric disorders	32 per 1,000	95 per 1,000 (53-173)	RR 3.00 (1.66-5.45)	764 (3 RCTs)	●●● MODERATE ^a	In favour of placebo
Mouth ulceration	12 per 1,000	23 per 1,000 (5-111)	RR 2.00 (0.42-9.51)	347 (3 RCTs)	●● LOW ^a	Uncertain results
Application site discomfort	111 per 1,000	128 per 1,000 (76-218)	RR 1.15 (0.68-1.96)	347 (3 RCTs)	●● LOW ^a	Uncertain results
Asthenia	66 per 1,000	140 per 1,000 (89-221)	RR 2.12 (1.35-3.34)	735 (3 RCTs)	●● LOW ^a	In favour of placebo
Dissociation	24 per 1,000	70 per 1,000 (29-169)	RR 2.95 (1.22-7.10)	499 (2 RCTs)	●● LOW ^a	In favour of placebo
Confusion	9 per 1,000	19 per 1,000 (5-75)	RR 2.19 (0.55-8.79)	526 (2 RCTs)	●● LOW ^a	Uncertain results
Nausea in patients with MS and chronic pain	73 per 1,000	144 per 1,000 (109-189)	RR 1.97 (1.49-2.59)	1,928 (11 RCTs)	●●●● HIGH	In favour of placebo
Vomiting in patients with MS or chronic pain	51 per 1,000	74 per 1,000 (34-162)	RR 1.45 (0.66-3.18)	1,156 (8 RCTs)	●●●● HIGH	Uncertain results

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95%CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence. HIGH QUALITY: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. MODERATE QUALITY: we are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. LOW QUALITY: our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. VERY LOW QUALITY: we have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Optimal Information Size (OIS) not met – ^b two studies at high risk of detection and one at high risk of attrition bias – ^c high heterogeneity; I² 72% – ^d No explanation was provided

Tabella 5. GRADE SoF: cannabis verso placebo trial a disegno parallelo, pazienti con sclerosi multipla (SM), dolore cronico, oncologici in chemioterapia.

Table 5. GRADE SoF 5: cannabis parallel trial compared to placebo parallel trial for multiple sclerosis (MS), chronic pain, cancer receiving chemotherapy.

in un contesto particolare nella pratica di routine).¹⁵⁸ La validità esterna deriva principalmente dall'ambiente clinico e dal contesto sociale e culturale in cui sono stati condotti gli studi.

I risultati di questa revisione provengono da 41 studi controllati randomizzati (a disegno parallelo o *crossover*), pubblicati tra il 1975 e il 2015 per un totale di 4.550 pazienti. Per quanto attiene alla validità interna degli studi, la proporzione di trial valutati a basso rischio di *bias* è intorno al 50%. Per quanto attiene alla validità esterna, la maggioranza degli studi inclusi è stata condotta in Europa. Quindici studi consideravano l'efficacia e la sicurezza della cannabis per i pazienti con sclerosi multipla, 12 per i pazienti con dolore cronico e 14 per pazienti oncologici che assumevano chemioterapia.

La maggior parte dei confronti era verso il placebo (80%);

solo 8 studi che includevano pazienti oncologici in chemioterapia e confrontavano la cannabis con altri farmaci antiemetici. La modalità di somministrazione della cannabis variava ampiamente tra gli studi, così come i dosaggi e la frequenza di assunzione. Questa eterogeneità, legata alla modalità di somministrazione e all'utilizzo di diverse scale per la valutazione degli esiti, non ha reso possibile l'analisi quantitativa dei dati disponibili.

Il numero di partecipanti inclusi variava tra gli studi, ma, in generale, le dimensioni dei campioni non soddisfacevano le dimensioni ottimali del campione stesso. Ciò significa che il numero totale di pazienti inclusi nei gruppi di confronto non raggiungeva la dimensione ottimale ipotizzata per uno studio con una potenza adeguata.

Infine, 14 studi su 41 erano sponsorizzati dall'industria o gli autori dichiaravano di essere dipendenti dell'industria

SUMMARY OF FINDINGS 6: CANNABIS INCLUDING EXTRACTS AND TINCTURES CROSSOVER TRIAL COMPARED TO PLACEBO CROSSOVER TRIALS FOR MS, CHRONIC PAIN, CANCER RECEIVING CHEMOTHERAPY

Patient or population: MS, chronic pain, cancer receiving chemotherapy – Setting: outpatient

Intervention: Cannabis including extracts and tinctures crossover trials – Comparison: placebo crossover trials

OUTCOMES	ANTICIPATED ABSOLUTE EFFECTS* (95%CI)		RELATIVE EFFECT (95%CI)	No. OF PARTICIPANTS (STUDIES)	QUALITY OF THE EVIDENCE (GRADE)	COMMENTS
	RISK WITH PLACEBO CROSSOVER TRIALS	RISK WITH CANNABIS CROSSOVER TRIALS				
Feeling high	81 per 1,000	208 per 1,000 (95-454)	RR 2.55 (1.17-5.58)	442 (8 RCTs)	●●● MODERATE ^a	In favour of cannabis
Dizziness	106 per 1,000	207 per 1,000 (127-338)	RR 1.96 (1.20-3.20)	416 (6 RCTs)	●● LOW ^a	In favour of placebo
Headache	112 per 1,000	135 per 1,000 (75-246)	RR 1.21 (0.67-2.20)	286 (5 RCTs)	●● LOW ^a	Uncertain results
Somnolence	94 per 1,000	148 per 1,000 (89-245)	RR 1.58 (0.95-2.62)	342 (5 RCTs)	●● LOW ^a	Uncertain results
Withdrawal for any reason	80 per 1,000	23 per 1,000 (5-110)	RR 0.29 (0.06-1.38)	176 (3 RCTs)	● VERY LOW ^{a,b}	Uncertain results
Depression	21 per 1,000	34 per 1,000 (4-262)	RR 1.59 (0.20-12.30)	94 (2 RCTs)	●● LOW ^a	Uncertain results
Gastrointestinal disorders	63 per 1,000	74 per 1,000 (2-1,000)	RR 1.18 (0.03-50.96)	160 (2 RCTs)	● VERY LOW ^{a,c}	Uncertain results
Dry mouth	0 per 1,000	0 per 1,000 (0-0)	RR 7.61 (0.97-59.70)	148 (2 RCTs)	●● LOW ^a	Uncertain results
Dysgeusia (bad taste)	28 per 1,000	64-1,000 (2-1,000)	RR 2.28 (0.08-62.76)	142 (2 RCTs)	●● LOW ^a	Uncertain results
General psychiatric disorders	43 per 1,000	345 per 1,000 (83-1,000)	RR 7.94 (1.92-32.87)	92 (2 RCTs)	●● LOW ^a	In favour of placebo
Dysphoria	0 per 1,000	0 per 1,000 (0-0)	RR 9.00 (0.51-160.17)	76 (2 RCTs)	● VERY LOW ^{a,d}	Uncertain results
Fatigue	106 per 1,000	266 per 1,000 (104-681)	RR 2.50 (0.98-6.40)	94 (2 RCTs)	●● LOW ^a	Uncertain results
Nausea for patients with MS or chronic pain	38 per 1,000	84 per 1,000 (32-218)	RR 2.21 (0.85-5.74)	316 (4 RCTs)	●●●● HIGH	Uncertain results

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95%CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidenc. HIGH QUALITY: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. MODERATE QUALITY: we are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. LOW QUALITY: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect. VERY LOW QUALITY: we have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Optimal Information Size (OIS) not met – ^b two studies at high risk of detection and one at high risk of attrition bias – ^c high heterogeneity; I² 72% – ^d No explanation was provided

Tabella 6. GRADE SoF: cannabis verso placebo trial a disegno parallelo, pazienti con sclerosi multipla (SM), dolore cronico, oncologici in chemioterapia.

Table 6. GRADE SoF: cannabis parallel trial compared to placebo parallel trial for multiple sclerosis (MS), chronic pain, cancer receiving chemotherapy.

farmaceutica produttrice del farmaco in studio e questo potrebbe essere un potenziale rischio di *bias*.

Sull'efficacia della cannabis, nel confronto col placebo, in pazienti affetti da sclerosi multipla le prove, di alta qualità/affidabilità, erano in favore della cannabis per la riduzione della spasticità e per la riduzione del dolore, sebbene quest'ultimo risultato provenga da due singoli studi che riportavano i risultati in modo differente, quindi non è stato possibile fare una sintesi statistica. Per il miglioramento della qualità del sonno le prove disponibili, di qualità/affidabilità moderata, non mostravano differenze tra i due trattamenti.

Nei pazienti affetti da dolore neuropatico cronico, nel confronto col placebo, c'erano limitate prove di efficacia in favore della cannabis, ma la qualità/affidabilità delle prove era bassa e, pertanto, questi risultati non possono essere considerati conclusivi.

Infine, la qualità/affidabilità delle prove era bassa o molto bassa relativamente all'efficacia della cannabis rispetto al placebo e/o ad altri farmaci antiemetici nel ridurre nausea e vomito nei pazienti oncologici sotto trattamento chemioterapico.

Recenti studi epidemiologici hanno riportato che la cannabis può causare seri eventi avversi disturbi della coordinazione motoria, con aumentato rischio di incidenti stra-

dali,⁸ e, se assunta in alte dosi, disturbi psichiatrici, quali somatizzazione, depressione, ansia, ansia fobica, irritabilità, ideazione paranoide e psicoticismi.^{5,159} Inoltre, l'assunzione prolungata di cannabinoidi è stata associata allo sviluppo di dipendenza⁵ e, nelle persone predisposte, si è notato un aumentato rischio di disturbi psicotici.^{6,159}

Gli studi inclusi in questa revisione consideravano una serie di eventi avversi, ma solo una minoranza degli studi considerava eventi avversi seri, quali il disorientamento, i disturbi psichiatrici e la depressione. Nessuno degli studi inclusi considerava lo sviluppo di abuso o dipendenza da cannabinoidi, seppur riportato in letteratura.^{160,161}

Per dare risposte conclusive circa l'efficacia e la sicurezza della cannabis utilizzata per scopi medici nei contesti clinici considerati sarebbero necessari ulteriori studi, con dimensioni più ampie del campione e che possibilmente utilizzino gli stessi strumenti diagnostici per la valutazione degli esiti di interesse. Andrebbe, inoltre, studiata l'eventuale occorrenza di eventi avversi seri.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamento: questo lavoro è stato finanziato dall'Organizzazione mondiale della sanità, contratto APW#201571266, allo scopo di fornire una revisione della letteratura in occasione del 38th Expert Committee on Drug Dependence (ECDD).

BIBLIOGRAFIA

- Small E, Cronquist A. A practical and natural taxonomy for cannabis. *Taxon* 1976;25(4):405-35.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *European Drug Report 2016: Trends and Developments*. Luxembourg, Publications Office of the European Union, 2016.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*. NSDUH Series H-48, HHS Publication No. (SMA) 14-4863. Rockville MD 2014.
- Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). *National Drug Strategy Household Survey detailed report 2013*. Drug Statistics Series No. 28. Cat. No. PHE 183. Canberra, AIHW, 2014.
- Budney AJ, Roffman R, Stephens RS, Walker D. Marijuana dependence and its treatment. *Addict Sci Clin Pract* 2007;4(1):4-16.
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Eng J Med* 2014;370(23):2219-27.
- Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1(1):81-98.
- Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009;374(9698):1383-91.
- Hazekamp A, Heerdink ER. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(8):1575-80.
- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015;313(24):2456-73.
- Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M et al. Multiple sclerosis registries in Europe – results of a systematic survey. *Mult Scler* 2014;20(11):1523-32.
- Brown P, Chandraratna D, Angood C et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014;83(11):1022-24.
- Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *PT* 2012;37(3):175-84.
- Zettl UK, Rommer P, Hipp P, Patejdl R. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(1):9-30.
- Shakespeare D, Young CA, Boggild M. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001332.
- Archibald C, McGrath P, Ritvo P et al. Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. *Pain* 1994;58(1):89-93.
- Indaco A, Iachetta C, Nappi C, Socci L, Carrieri PB. Chronic and acute pain syndromes in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol (Napoli)* 1994;16(3):97-102.
- Moulin DE. Pain in central and peripheral demyelinating disorders. *Neurol Clin* 1998;16(4):889-98.
- Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin* 2007;23(1):17-24.
- Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin* 2007;23(1):17-24.
- Holdcroft A, Maze M, Doré C, Tebbes S, Thompson S. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology* 2006;104(5):1040-46.
- Burns TL, Ineck JR. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother* 2006;40(2):251-60.
- Andreae MH, Carter GM, Shaparin N et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain* 2015;16(12):1221-32.
- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150(3):573-81.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3(9):771-84.
- Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009;8(6):403-21.
- Schwartzberg LS. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: clinician and patient perspective. *J Support Oncol* 2007;5(2) Suppl 1:5-12.
- Russo S, Cinausero M, Gerrata L et al. Factors affecting patient's perception of anticancer treatments side effects: an observational study. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(2):139-50.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guideline. *American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol* 1999;17(9):2971-94.

30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Antiemesis Version 2, 2014. Disponibile all'indirizzo: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ultimo accesso: ottobre 2016).
31. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-98.
32. Roila F, Molassiotis A, Herbst J et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27(5):v119-33. Disponibile all'indirizzo: https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_5/v119/2237028/2016-MASCC-and-ESMO-guideline-update-for-the
33. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD009464.
34. Walsh D, Nelson KA, Mahmoud FA. Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology. *Support Care Cancer* 2003;11(3):137-43.
35. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LMQ, da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008;17(5):431-43.
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62(10):1006-12.
37. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://training.cochrane.org/handbook>
38. Review Manager (RevMan). Computer Programme, Version 5.2.3. Copenhagen, The Nordic Cochrane Centre, 2014.
39. Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490.
40. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating certainty of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7560):924-26.
41. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.
42. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook D et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(5):605-14.
43. de Ridder D, Constantinescu CS, Fowler C, Kavia R, Sarantis N, editors. Randomised controlled study of cannabis-based medicine (Sativex) in patients suffering from multiple sclerosis associated detrusor over activity. 22nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS 2006). Madrid (Spain) 2006.
44. Ferrè L, Nuara A, Pavan G et al. Efficacy and safety of nabiximols (Sativex®) on multiple sclerosis spasticity in a real-life Italian monocentric study. *Neurol Sci* 2016;37(2):235-42.
45. Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicenter, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(6):636-41.
46. Grotenhermen F. Cannabinoids do not reduce objective measurements in muscle spasticity, but people with multiple sclerosis perceive some benefit. *Evidence-Based Healthcare* 2004;8(3):159-61.
47. Hobart JC, Zajicek JP. Cannabis as a symptomatic treatment for MS: Clinically meaningful MUSEC to the stiffness and walking problems of people with MS. *Multiple sclerosis* 2012;18(4) Suppl 1:247.
48. Kavia R, Ridder D, Sarantis N, Constantinescu C, Fowler CJ. Randomised controlled trial of cannabis based medicine (CBM, SATIVEX®) to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. Abstract number 94. *Neurology and urodynamics* 2006;25(6):622-23.
49. Killestein J, Hoogervorst ELJ, Kalkers NF et al. The effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Multiple sclerosis* 2000;6 Suppl 1:S28.
50. Leocani L, Nuara A, Houdayer E et al. Effect of THC-CBD oromucosal spray (Sativex) on measures of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple sclerosis* 2014;20 Suppl 1:498.
51. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex(R) (nabiximols). *Multiple sclerosis* 2012;18(2):219-28.
52. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18(9):1122-31.
53. Petro DJ, Ellenberger C Jr. Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9) Suppl:413S-16S.
54. Riva N, Mora G, Soraru G et al. The CANALS study: A randomized, double blind, placebo-controlled, multicentre study to assess the safety and efficacy on spasticity symptoms of a Cannabis Sativa extract in motor neuron disease patients. *Eur J Neurol* 2016;23 Suppl 2:46.
55. Rog DJ, Nurmiikko TJ, Young CA. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabinoid for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther* 2007;29(9):2068-79.
56. Serpell MG, Notcutt W, Collin C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260(1):285-95.
57. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004;329(7460):253.
58. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987;7(1):39-50.
59. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003;17(1):21-29.
60. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(5):639-45.
61. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(12):1664-69.
62. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(6):844-51.
63. Buggy DJ, Toogood L, Maric S, Sharpe P, Lambert DG, Rowbotham DJ. Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain* 2003;106(1-2):169-72.
64. Cudmore J, Daeninck PJ. Use of medical cannabis to reduce pain and improve quality of life in cancer patients. *J Clin Oncol* 2015;33(29):198.
65. de Vries M, Van Rijkevorsel DC, Vissers KC, Wilder-Smith OH, Van Goor H. Single dose delta-9-tetrahydrocannabinol in chronic pancreatitis patients: analgesic efficacy, pharmacokinetics and tolerability. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(3):525-37.
66. Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2014;28(3):216-25.
67. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(3):672-80.
68. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganee-Motan ED, Potts R, Fallon MT. 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(2):167-79.
69. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. 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 Symptom Manage* 2013;46(2):207-18.
70. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(13):1757-62.
71. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(1):166-73.
72. Malik Z, Bayman L, Valestin J, Rizvi-Toner A, Hashmi S, Schey R. Dronabinol increases pain threshold in patients with functional chest pain: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *Dis Esophagus* 2017;30(2):1-8.
73. Naef M, Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden A, Brenneisen R. The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. *Pain* 2003;105(1-2):79-88.
74. Narang S, Gibson D, Wasan AD et al. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain* 2008;9(3):254-64.
75. Notcutt W, Price M, Miller R et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 2004;59(5):440-52.

76. Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA, Canter AC. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18(1):84-89.
77. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ. A multi-centre, double blind, randomized, placebo-controlled trial of oro-mucosal cannabis-based medicine in the treatment of neuropathic pain characterized by allodynia. *Neurology* 2005;64 Suppl 1:A374.
78. Savage SR, Romero-Sandoval A, Schatman M et al. Cannabis in Pain Treatment: Clinical and Research Considerations. *J Pain* 2016;17(6):654-68.
79. Staud R, Koo EB. Are cannabinoids a new treatment option for pain in patients with fibromyalgia? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(7):348-49.
80. Wallace M, Atkinson J, Gouaux B, Marcotte T, Umlauf A. Effect of smoked cannabis on painful diabetic peripheral neuropathy. *J Pain* 2013;14(4) Suppl:S62.
81. Abrams DI. Using Medical Cannabis in an Oncology Practice. *Oncology (Williston Park)* 2016;30(5):397-404.
82. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol* 2011;22(9):2086-93.
83. Broder LE, Lean NL, Hilsenbeck SG. A randomized blinded clinical trial comparing delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and hydroxyzine (HZ) as antiemetics (AE) for cancer chemotherapy (CT). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1982;23:514.
84. Cerny T, Lueftner D, Possinger K, et al. Oral cannabis - extract (CE) versus delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) for patients with cancer-related anorexia (CRA): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2003; abstract 730.
85. Citron ML, Herman TS, Vreeland F et al. Antiemetic efficacy of levonantradol compared to delta-9-tetrahydrocannabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Treat Rep* 1985;69(1):109-12.
86. Davies BH, Weatherstone RM, Graham JDP, Griffiths RD. A pilot study of orally administered delta(1)-trans-tetrahydrocannabinol in the management of patients undergoing radiotherapy for carcinoma of the bronchus. *Br J Clin Pharmacol* 1974;1(4):301-06.
87. Dow GJ, Meyers FH, Stanton W, Devine ML. Serious reactions to oral delta-9-tetrahydrocannabinol in cancer chemotherapy patients. *Clin Pharm* 1984;3(1):14.
88. Elliott DA, Nabavizadeh N, Romer JL, Chen Y, Holland JM. Medical marijuana use in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy. *Support Care Cancer* 2016;24(8):3517-24.
89. Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Bordin LA, Kelsen DP, Kalman LB. Antiemetic trials with high dose metoclopramide: superiority over THC, and preservation of efficacy in subsequent chemotherapy courses. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1982;1:58 Abstract C-222.
90. Hernandez SL, Sheyner I, Stover KT, Stewart JT. Dronabinol treatment of refractory nausea and vomiting related to peritoneal carcinomatosis. *Am J Hosp Palliat Care* 2015;32(1):5-7.
91. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002;20(2):567-73.
92. Johnson J, Wright S. Cannabis-based medicines in the treatment of cancer pain: A randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, comparative study of the efficacy, safety and tolerability of Sativex and Tetranabinex in patients with cancer related pain. *First Annual Chicago Supportive Oncology Conference, Chicago (Illinois) October 6-8. Edinburgh (Scotland) 2005.*
93. Kinzbrunner BM. Review: cannabinoids control chemotherapy-induced nausea and vomiting but increase the risk for side effects. *ACP J Club* 2002;136(1):19.
94. Lane M, Smith FE, Sullivan RA, Plasse TF. Dronabinol and prochlorperazine alone and in combination as antiemetic agents for cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990;13(6):480-84.
95. Lane M, Vogel CL, Ferguson J et al. Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage* 1991;6(6):352-59.
96. Levitt M. Nabilone vs. placebo in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1982;9 Suppl B:49-53.
97. Levitt M, Faiman C, Hawks R, Wilson A. Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana as chemotherapy antiemetics. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1984;3:91; abstract C-354.
98. Liu WM, Fowler DW, Dalgleish AG. Cannabis-derived substances in cancer therapy – an emerging anti-inflammatory role for the cannabinoids. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5(4):281-87.
99. Manzo M. Dronabinol and nabilone ease cancer chemotherapy. *Nursing* 1988;18(8):81.
100. May MB, Glode AE. Dronabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting unresponsive to antiemetics. *Cancer Manag Res* 2016;8:49-55.
101. Martellucci I, Laera L, Lippi S, Marsili S, Petrioli R, Francini G. Impact of cannabinoids on the quality of life in oncology: prospective observational study. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 6:vi.
102. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin* 2007;23(3):533-43.
103. Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DH, Canter A. Psychologic effects of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in advanced cancer patients. *Compr Psychiatry* 1975;17(5):641-46.
104. Rock EM, Connolly C, Limebeer CL, Parker LA. Effect of combined oral doses of delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiolic acid (CBDA) on acute and anticipatory nausea in rat models. *Psychopharmacology(Berl)* 2016;233(18):3353-60.
105. Sweet DL, Miller NJ, Weddington W, Senay E, Sushelsky L. delta 9-Tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A pilot study. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9) Suppl:70S-75S.
106. Todaro B. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Natl Canc Netw* 2012;10(4):487-92.
107. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S; Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14(3):290-96.
108. Collin C, Ehler E, Waberzinek G et al. A double blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010;32(5):451-59.
109. Kavia RB, De Ridder D, Constantinescu CS, Stott CG, Fowler CJ. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(11):1349-59.
110. Langford RM, Mares J, Novotna A et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260(4):984-97.
111. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65(6):812-19.
112. Vachová M, Novotná A, Mares J et al. A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of effect of long-term Sativex? Treatment on cognition and mood of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Mult Scler* 2014;1(2):122. doi: 10.4172/jms.1000122
113. Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2012;184(10):1143-50.
114. Zajicek J, Fox P, Sanders H et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362(9395):1517-26.
115. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004;10(4):434-41.
116. Aragona M, Onesti E, Tomassini V et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol* 2009;32(1):41-47.
117. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG; MUSEC Research Group. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(11):1125-32.
118. Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62(7):1105-09.
119. Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002;58(9):1404-07.
120. Leocani L, Nuara A, Houdayer E et al. Sativex(®) and clinical-neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2015;262(11):2520-7.
121. Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler* 2004;10(4):417-24.
122. Abrams DI, Jay CA, Shade SB et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68(7):515-21.
123. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(1):50-52.
124. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex suc-

- cessfully treats neuropathic pain characterized by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007;133(1-3):210-20.
125. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012;13(5):438-49.
126. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 2010;33(1):128-30.
127. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain* 2014;18(7):999-1012.
128. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2004;112(3):299-306.
129. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain* 2015;16(7):616-27.
130. Ware MA, Wang T, Shapiro S et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182(14):E694-701.
131. Weber M, Goldman B, Truniger S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(10):1135-40.
132. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008;9(6):506-21.
133. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain* 2013;14(2):136-48.
134. Duran M, Pérez E, Abanades S et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(5):656-63.
135. Frytak S, Moertel CG, O'Fallon JR et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo. *Ann Intern Med* 1979;91(6):825-30.
136. Gralla RJ, Tyson LB, Bordin LA et al. Antiemetic therapy: a review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Cancer Treat Rep* 1984;68(1):163-72.
137. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3394-400.
138. Chang AE, Shilling DJ, Stillman RC et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation. *Ann Intern Med*. 1979;91(6):819-24.
139. Chang AE, Shilling DJ, Stillman RC et al. A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy. *Cancer* 1981;47(7):1746-51.
140. Kleinman S, Weitzman SA, Cassem N, Andrews E. Double blind trial of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) versus placebo as an adjunct to prochlorperazine for chemotherapy-induced vomiting. *Curr Ther Res Clin Exp* 1983;33(6):1014-17.
141. Kluijn-Neleman JC, Neleman FA, Meuwissen OJ, Maes RA. Delta 9-Tetrahydrocannabinol (THC) as an antiemetic in patients treated with cancer chemotherapy; a double-blind crossover trial against placebo. *Vet Hum Toxicol* 1979;21(5):338-40.
142. McCabe M, Smith FP, Macdonald JS, Woolley PV, Goldberg D, Schein PS. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. *Invest New Drugs* 1988;6(3):243-46.
143. Neidhart JA, Gagen MM, Wilson HE, Young DC. Comparative trial of the antiemetic effects of THC and haloperidol. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9) Suppl:385-425.
144. Orr LE, McKernan JF. Antiemetic effect of delta 9-tetrahydrocannabinol in chemotherapy-associated nausea and emesis as compared to placebo and compazine. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9) Suppl:765-805.
145. Sallan SE, Zinberg NE, Frei E 3rd. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Eng J Med* 1975;293(16):795-77.
146. Sallan SE, Cronin C, Zelen M, Zinberg NE. Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *N Eng J Med* 1980;302(3):135-38.
147. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Goodnight J, Sarna G, Jamison K. Cannabis and cancer chemotherapy: a comparison of oral delta-9-THC and prochlorperazine. *Cancer* 1982;50(4):636-45.
148. Devine ML, Dow GJ, Greenberg BR et al. Adverse reactions to delta-9-tetrahydrocannabinol given as an antiemetic in a multicenter study. *Clin Pharm* 1987;6(4):319-22.
149. Schulz V. Cannabis inhalation against neuropathic pains: Randomized double blind study on the benefit-risk assessment. *Zeitschrift fur Phytotherapie* 2009;30(2):75-6.
150. Hussein L, Leussink VI, Warneke C, Hartung HP, Kieseier BC. Cannabinoids for symptomatic therapy of multiple sclerosis. *Nervenarzt* 2012;83(6):695-704.
151. Trial ID: ACTRN12616001036404. Cannabis CINV: A placebo-controlled trial evaluating an oral THC/CBD cannabis extract for secondary prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients of any known malignancy receiving chemotherapy. (first received: 18.05.2016). Disponibile all'indirizzo: www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=370473
152. Trial ID: NCT01606176. A Study to Evaluate the Effects of Cannabis Based Medicine in Patients With Pain of Neurological Origin. (first received: 21.05.2012). Disponibile all'indirizzo: clinicaltrials.gov/show/NCT01606176
153. Trial ID: NCT02388217. The Effect of Cannabis on Pain and Related Quality of Life Outcomes In Chronic Pain: A Prospective Open-Label Study 2014. (first received: 06.04.2014). Disponibile all'indirizzo: clinicaltrials.gov/show/NCT02388217
154. Trial ID: NCT02460692. Trial of Dronabinol and Vaporized Cannabis in Neuropathic Low Back Pain. (first received: 29.05.2015). Disponibile all'indirizzo: clinicaltrials.gov/show/NCT02460692
155. Trial ID: NCT02560545. Cannabinoids Effects on the Pain Modulation System. (first received: 24.09.2015). Disponibile all'indirizzo: clinicaltrials.gov/show/NCT02560545
156. Trial ID: NCT02683018. Investigation of Cannabis for Chronic Pain and Palliative Care. (first received: 11.02.2016). Disponibile all'indirizzo: clinicaltrials.gov/show/NCT02683018
157. Trial ID: NCT02892591. Cannabis versus Oxycodone for Pain Relief. (first received: 02.09.2016). Disponibile all'indirizzo: clinicaltrials.gov/show/NCT02892591
158. Dekkers OM, von Elm E, Algra A, Romijn JA, Vandenbroucke JP. How to assess the external validity of therapeutic trials: a conceptual approach. *Int J Epidemiol* 2009;39(1):89-94.
159. Minozzi S, Davoli M, Bargagli M, Amato L, Vecchi S, Perucci C. An overview of systematic reviews on cannabis and psychosis: discussing apparently conflicting results. *Drug Alcohol Rev* 2010;29(3):304-17.
160. Wagner FA, Anthony JC. From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(4):479-88.
161. Lev-Ran S, Le Strat Y, Imtiaz S, Rehm J, Le Foll B. Gender differences in prevalence of substance use disorders among individuals with lifetime exposure to substances: results from a large representative sample. *Am J Addict* 2013;22(1):7-13.