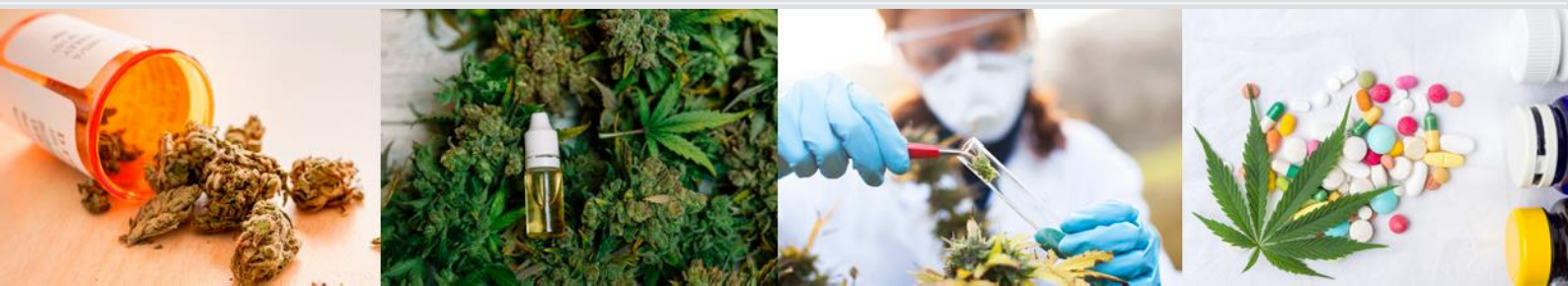




Europeiska centrumet för kontroll
av narkotika och narkotikamissbruk

Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider

Frågor och svar för beslutsfattande
December 2018



Cannabis, kontroverser och utmaningar: introducerar en ny serie rapporter från ECNN

Publikationer från [Europeiska centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk](#) (ECNN) är en viktig källa till information för ett brett spektrum av publik inklusive: beslutsfattare och deras rådgivare; yrkesverksamma och forskare som arbetar inom narkotikafältet och mer allmänt media och allmänheten. Baserat i Lissabon, är ECNN ett av de decentraliserade organen för Europeiska unionen (EU).

ECNN finns för att underlätta en mer bevisbaserad förståelse av frågor som är viktiga för att utveckla bättre narkotikarelaterade praxis och åtgärder i hela Europa. I en ny serie rapporter riktar vi vår uppmärksamhet åt cannabis, en substans med en lång historia av användning som nyligen har uppstått som en kontroversiell och utmanande fråga i både europeiska och bredare internationella drogpolitiska debatter.

Cannabis är den vanligaste olagliga drogen i Europa. Den är också drogen om vilket både offentliga attityder och den politiska debatten är den mest polariserade. Intresset på detta område växer snabbt, vilket orsakas av en ganska dramatisk internationell utveckling på det sätt som vissa länder och domsrätter nu reglerar denna substans. För Europa betyder det att frågor om vad som utgör ett lämpligt politiskt svar på cannabis har blivit både aktuella och viktiga.

Som ett svar producerar ECNN en uppsättning publikationer som syftar till att utforska, på ett objektivt och neutralt sätt, några av de komplexa problem som finns på detta område. Vi kommer att publicera en rad rapporter, som var och en adresserar en annan aspekt av detta dynamiska och komplexa politikområde. Vårt mål i denna serie är att ge en överblick över bevis och aktuell praxis för dem som är intresserade av området, att informera till debatter och inte för att förespråka något visst politiskt perspektiv.

I denna rapport undersöker vi bevisen för och praxisen av att göra cannabis- eller cannabisbaserade läkemedel tillgängliga för terapeutiska ändamål. Detta ämne är av växande intresse, inte bara för att ett antal europeiska länder utvecklar praxis på detta område, men också för att de internationella regelverken (Narkotikakonventionen) kan förändras efter den nyligen genomförda översynen av cannabis av WHO:s Expertkommitté för drogberoende (ECDD, Expert Committee on Drug Dependence) som skedde den 12–16 november 2018:

https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_41_meeting/en/

Pressmeddelandet "[*NARKOTIKPOLICY: MEDICINSK ANVÄNDNING AV CANNABIS I EUROPA*](#)" släpptes den 4 december 2018 i samband för denna publikation.



Europeiska centrumet för kontroll
av narkotika och narkotikamissbruk

Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider

Frågor och svar för beslutsfattande
December 2018

Juridiskt meddelande

Tryckt av Publikationsbyrån i Luxemburg. Denna publikation av Europeiska centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk (ECNN) är skyddad av upphovsrätten. ECNN tar inget ansvar eller ansvar för eventuella följder som följer av användningen av uppgifterna i detta dokument. Innehållet i denna publikation speglar inte nödvändigtvis de officiella åsikterna från ECNN:s partner, någon EU-medlemsstat eller någon av EU:s organ eller institutioner.

Luxemburg: Europeiska unionens publikationsbyrå, 2018

Tryck	ISBN 978-92-9497-361-0	doi:10.2810/41345	TD-06-18-186-EN-C
PDF	ISBN 978-92-9497-362-7	doi:10.2810/979004	TD-06-18-186-EN-N

© Europeiska centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk (ECNN), 2018.

Reproduktion är tillåten om källan anges.

Bildkälla, omslag: iStockphotos.com

För allt bruk eller all kopiering av foton eller annat material som inte omfattas av EU-upphovsrätten måste tillstånd begäras direkt från upphovsrättsinnehavaren.

Rekommenderad citering:

Europeiska centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk (2018), *Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider: Frågor och svar för beslutsfattande*, Europeiska unionens publikationsbyrå, Luxemburg.



Europeiska centrumet för kontroll
av narkotika och narkotikamissbruk

Praça Europa 1, Cais do Sodré, 1249–289 Lissabon, Portugal

Tel. +351 211210200

info@emcdda.europa.eu | www.emcdda.europa.eu

twitter.com/emcdda | facebook.com/emcdda

youtube.com/user/emcddatube

Innehållsförteckning

5	Introduktion
6	Vilka substanser omfattar rapporten?
7	Vad menar vi med medicinsk användning av cannabis och cannabinoider?
11	DEL 1
	Vilka bevis finns att cannabis och cannabinoider har medicinska användningsområden?
11	Hur kan vi bedöma effektiviteten av läkemedel?
11	Vad är det aktuella beviset på effektiviteten av cannabis och cannabinoider som läkemedel?
15	Vilka hälsorisker är associerade med medicinsk användning av cannabis och cannabinoider?
17	DEL 2
	Vilka regelverk är relevanta för medicinsk användning av cannabis och cannabinoider?
17	Kan medicinsk användning av cannabis och cannabinoider tillåtas enligt de internationella narkotikakonventionerna?
17	Vilka är de regelverk inom vilka cannabis eller cannabinoider är tillåtna för medicinsk användning på europeisk nivå?
18	Vilka regelverk används för att godkänna cannabis eller cannabinoider för medicinsk användning på nationell nivå?
18	Vilka andra regleringsmetoder används för att göra cannabis eller cannabinoider tillgängliga för medicinsk användning utan formellt försäljningstillstånd?
19	Kan cannabis säljas som växtbaserat läkemedel?
21	DEL 3
	Vilka metoder för att tillåta medicinsk användning av cannabis och cannabinoider har olika länder använt?
21	Hur regleras medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i USA och Kanada?
24	Vilka metoder har använts för att tillåta medicinsk användning av cannabis eller cannabinoider inom EU?
29	Exempel på metoder som tagits av några andra länder för att tillåta medicinsk användning av cannabis och cannabinoider
33	DEL 4
	Vilka är de rättsliga utmaningarna för att tillåta medicinsk användning av cannabis och cannabinoider?
35	Ordlista
37	Referenser
44	Bekräftelser

Sammanställt av professor [Wayne Denis Hall](#)

University of Queensland Centre for Youth Substance Abuse Research, Australien och National Addiction Centre, King's College, London, Storbritannien.

ECNN:s projektgrupp: Liesbeth Vandam, Brendan Hughes, Nicola Singleton, Jane Mounteney, Paul Griffiths.

Introduktion

Den medicinska användningen av preparat som härrör från [Cannabis sativa L.](#)-växten har en lång historia. Men det tjugonde århundradet hade medicinsk användning av cannabis i stor utsträckning minskat och dess förbrukning för medicinska ändamål var redan mycket begränsad när cannabis år 1961 ingick i FN:s [Narkotikakonvention](#) och därmed klassificerades som ett läkemedel som inte hade någon medicinsk användning (se *"En kort historia om medicinsk användning av cannabis och cannabinoider"*, på sidan 7). Under de senaste 20 åren har det dock skett ett ökat uppsving av patientintresse för att använda cannabis och cannabinoider för att behandla en mängd olika tillstånd, inklusive kronisk smärta, cancersmärta, depression, ångeststörningar, sömnstörningar och neurologiska störningar, vars symptom uppskattas förbättras genom att använda cannabis (*"The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research"* av National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine även känt som *NASEM*, 2017).

Ökat patientintresse för [medicinsk användning](#) av cannabis har åtföljts av förnyat vetenskapligt intresse för medicinsk användning av substanser som finns i cannabisväxterna, nämligen [cannabinoider](#). Detta följde upptäckten i början av 1990-talet av det [endocannabinoida systemet](#) i människans hjärna och kropp som är inblandad i kontrollen av viktiga biologiska funktioner, såsom kognition, minne, smärta, sömn och immunfunktion. Klassificeringen av cannabis som läkemedel utan medicinsk användning gjorde det emellertid svårt att genomföra klinisk forskning (*NASEM*, 2017).

I mitten av 1990-talet röstade medborgare i flera amerikanska stater på patienters efterfrågan på cannabis genom att passera folkomröstningar som legaliserade medicinsk användning av cannabis för personer med olika sjukdomar, såsom kronisk smärta, dödlig cancer och multipel skleros (MS). Ett liknande tillvägagångssätt antogs senare i många andra amerikanska delstater. 1999 införde Kanada ett medicinskt cannabisprogram som expanderade under de följande decennierna som svar på domstolsbeslut. I början av 2000-talet stiftade Israel (2001) och Nederländerna (2003) och senare andra länder, som Schweiz (2011), Tjeckien (2013), Australien (2016) och Tyskland (2017) lagar för att tillåta medicinsk användning av cannabis under specificerade villkor. Under samma period har kliniska studier gett grunden för att ge ett godkännande för försäljning i många EU-medlemsstater av läkemedlet Sativex, en munspray baserat på cannabisextrakter, som har visat sig vara effektivt vid behandling av för att lindra neuropatisk smärta, spasticitet, överaktiv blåsa och andra symptom på MS.

De flesta EU-länder tillåter nu, eller överväger att tillåta, medicinsk användning av cannabis eller cannabinoider i någon form. De olika tillvägagångssätten varierar emellertid kraftigt både vad gäller de tillåtna produkterna och de regelverk som reglerar deras tillhållande. I detta sammanhang syftar denna rapport till att ge en kort översikt över aktuell kunskap och den senaste utvecklingen avseende medicinsk användning av cannabis och cannabinoider.

Rapporten är tänkt att hjälpa en bred publik av intresserade läsare, såsom beslutsfattare, praktiker, potentiella patienter och allmänheten, att förstå de vetenskapliga, kliniska och regelbundna problem som uppstår när man tänker på att göra cannabis eller cannabinoider tillgängliga för att behandla symtomen av medicinska sjukdomar.

Viktiga försiktighetsåtgärder vid tolkningen av denna rapport

Denna rapport har utarbetats för att svara på växande politiskt intresse i frågan om användning av cannabis och cannabinoider för medicinska ändamål. Att ge en kort och tydlig översikt över ett sådant komplext ämnesområde är emellertid utmanande. Det är viktigt att det finns ett antal tillvägagångssätt som måste beaktas vid tolkningen av resultaten i denna rapport.

Området med medicinsk användning av cannabis och cannabinoider är extremt dynamisk. ECNN har strävat efter att se till att denna rapport är så korrekt som möjligt vid tiden för denna publikation. Men faktabasen inom både område, politik och praxis utvecklas snabbt och ständigt.

Det finns ett antal utmaningar involverade i att tolka tillgängliga bevis på effektiviteten av cannabismedicinering. Granskningen här är baserad på de bevis som fanns tillgängliga vid publikationstillfället. Hittills var det medicinska intresset i detta ämne begränsat, ett problem komplicerat av det stora antalet villkor för vilka cannabinoider menas att vara användbara. Det betyder att stora, välutförda studier är knappa. Dessutom förändras kunskapsbasen ständigt då nya studier genomförs.

Rapportering om utvecklingen på detta område hindras också av bristen på en gemensam eller överenskommen konceptuell ram för att beskriva medicinsk användning av cannabis och cannabinoider. I denna rapport tillhandahålls en enkel typologi som hjälper till att ta itu med detta och stödja tolkningen av data. Det är emellertid inte alltid möjligt att tillämpa detta på de informationskällor som rapporten bygger på.

Nationella regelverk är också komplicerade och det kan ibland vara en brist på tydlighet när det gäller både detaljerna i de olika tillvägagångssätten och hur de fungerar i praktiken. Dessutom utvecklas de över tiden, och experter är ibland oense om hur sådana regelverk borde tolkas juridiskt.

Vilka substanser omfattar denna rapport?

Del 1 i rapporten sammanfattar bevisen på cannabis och cannabinoiders medicinska egenskaper från systematiska översyn av randomiserade, kontrollerade kliniska studier. Det beskriver styrkan i beviset på medicinska förmåner vid olika medicinska förhållanden, diskuterar den roll som cannabinoidbaserade läkemedel kan spela vid behandling av dessa sjukdomar och skisserar vad vi vet om de möjliga skadorna på kortvarig och långvarig medicinsk användning. Ett bakgrundsdocument som åtföljer denna genomgångsrapport ger mer information om resultaten av de senaste systematiska genomgångar av bevis från kontrollerade studier på effektiviteten och säkerheten av cannabis och cannabinoider ([*"The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews"*](#) av bl.a. av professor Wayne Denis Hall m.fl.).

Del 2 beskriver de rättsliga regelverken som är relevanta för att tillåta att cannabis och cannabinoider används för medicinska ändamål. I det här avsnittet beskrivs de krav som ställs på regeringar enligt de internationella narkotikakonventionerna. Det beskriver också vilken typ av bevis som läkemedelsmyndigheter normalt behöver innan godkännande av läkemedel för klinisk användning i höginkomstländer. Slutligen övervägs huruvida cannabis kan regleras för medicinsk användning enligt särskilda tillgångsprogram eller som växtbaserat läkemedel.

Del 3 ger exempel på olika sätt som utvalda länder har tillåtit medicinsk användning av cannabis och cannabinoider.

En kort historia om medicinsk användning av cannabis och cannabinoider

- På 1800-talet användes cannabistinkurer i Storbritannien och USA för att lindra smärta och illamående (*Grinspoon and Bakalar, 1993; Mechoulam, 1986; Nahas, 1984*).
- Den medicinska användningen av cannabis minskade när läkemedel utvecklades i början av 1900-talet som kunde ges i standardiserade doser oralt eller genom injektion i stället för cannabisextrakter som varierade i kvalitet och innehåll (*Kalant, 2001; Pisanti and Bifulco, 2017*).
- Genom införandet av cannabis i Narkotikakonventionen 1961 som ett läkemedel utan medicinsk användning avslutades dess medicinska användning i de länder som undertecknat fördraget (*Grinspoon and Bakalar, 1993*).
- Ett förnyat intresse av cannabis för medicinsk användning på 1970-talet sammanföll med utbrett rekreativt bruk av cannabis bland ungdomar i USA (*Institute of Medicine, 1999*).
- Regeringar fruktade att tillåta medicinsk användning av cannabis kunde skicka "fel budskap" till ungdomar och den juridiska klassificeringen av cannabis gjorde det svårt att undersöka dess medicinska användningsområden i USA (*Institute of Medicine, 1999*).
- Intresset för potentiella medicinska användningar återupplivades på 1990-talet efter upptäckten av endocannabinoida systemet (Iversen, 2003; Pertwee, 1997), vilket föreslog att cannabinoider kunde användas för att behandla bl.a. kronisk smärta och neurologiska störningar som MS och epilepsi (*NASEM, 2017*).

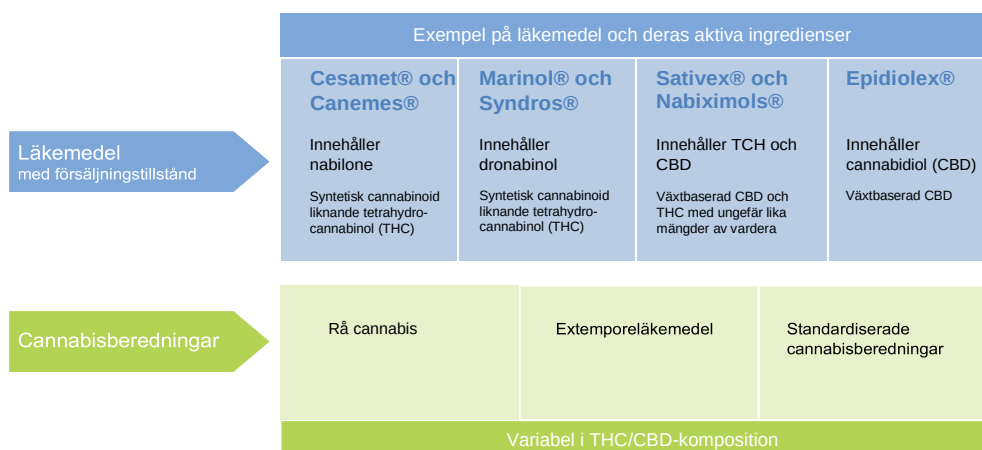
Del 4 sammanfattar de lagstiftningsfrågor som regeringar behöver ta upp när de beslutar att tillåta patienter att använda cannabis eller cannabinoider för medicinska ändamål. Detta innefattar att fatta beslut om vilka typer av cannabisprodukter som patienterna får använda, de medicinska förutsättningarna för vilka sådana produkter kan användas och vilken typ av medicinsk och tillsynsövervakning som tillåter patienter att använda dem.

Vad menar vi med medicinsk användning av cannabis och cannabinoider?

Den medicinska användningen av cannabis och cannabinoider kan hänvisa till en mängd olika preparat och produkter (se *Figur 1*) som kan innehålla olika aktiva beståndsdelar och använda olika administrationsmetoder. Även om vissa av termerna inom detta område i praktiken ofta har använts ganska löst, så har skillnaderna mellan dem både rättsliga och medicinska konsekvenser, så är det därför viktigt att definiera hur vi använder dem i denna rapport.

FIGUR 1

Cannabis och cannabinoider som används för medicinska ändamål - en bred typologi



En viktig skillnad mellan olika former av cannabispreparat och cannabinoider för medicinskt bruk är mellan dem som har försäljningstillstånd för medicinskt bruk och de som inte har det. Att ha ett godkännande för försäljning innebär att en läkemedelsansökan har lämnats till en tillsynsmyndighet och efter att ha granskat dess ansökan beviljar tillsynsmyndigheten försäljningstillstånd. Detta innebär vanligtvis att produkten har gått igenom omfattande kliniska studier och att läkemedlet har testats för säkerhet, effektivitet och biverkningar. Tillsynsmyndigheterna överväger också om produkten kan tillverkas till en önskad kvalitetsnivå.

I denna rapport använder vi "läkemedel" för att hänvisa till (växtbaserade och syntetiska) cannabinoidbaserade produkter som innehåller försäljningstillstånd. Utanför EU kan andra villkor, såsom "produktlicens", "läkemedelsgodkännande" eller "registreringsbevis", användas för att hänvisa till ett "försäljningstillstånd".

Den allmänna termen "cannabisberedningar" används i denna publikation för att hänvisa till produkter som härrör från *Cannabis sativa L.*-växten som inte har försäljningstillstånd för medicinsk användning. Dessa kan komma från den råa cannabisen, såsom blomknoppar (flos), komprimerat harts eller hasch, oljor extraherade från växten, koncentrerade cannabisextrakt, tinkturer och andra cannabispreparat, såsom mjuka geler och övrig ätbar cannabis

Rå cannabis kan transformeras av en farmaceut som ett [extemporeläkemedel](#) för konsumtion i enlighet med ett specificerat recept för en avsedd patient eller som rå cannabis som redan har transformerats av tillverkaren (t.ex. i kapslar, oljor, torkade blomknoppar) i större satser (standardiserade cannabisberedningar). Exempel på standardiserade cannabisberedningar kan innefatta torkade cannabisblommor såsom "[Bedrocan](#)" (22:1) från Bedrocan eller som granulat (mald cannabisblomma) såsom "[Bediol](#)" (6:8) från Bedrocan samt som oljeextrakter eller kapslar, såsom "[10:10 Balance Oil](#)" eller "[10:10 Balance Capsules](#)" från Tilray.

Cannabisberedningar kan variera kraftigt i dess komposition, beroende på exempelvis cannabisort, odlingsförhållanden och hur preparaten förvaras. Detta innebär att de kan vara svåra att testa för effekt i kliniska studier. I denna rapport betecknar termen "medicinsk användning av cannabis" användningen av cannabispreparat för medicinska ändamål genom rökning, inhalering med vaporizer eller oralt intag (se "[Medicinsk användning av cannabispreparat - konsumtionsmetoder](#)", sid. 10).

Cannabinoider är substanser som finns i cannabisväxter som verkar på specifika [CB-receptorer](#) i människans hjärna och kropp (NASEM, 2017); De är de viktigaste aktiva ingredienserna i både läkemedel som härrör från cannabis och cannabisberedningar.

De två mest omfattande studerade cannabinoider är [tetrahydrocannabinol](#) (THC) och [cannabidiol](#) (CBD), men några av de andra 102 cannabinoider och [terpener](#) i cannabis kan också ha medicinsk användning (*Russo and Marcu, 2017*). Cannabinoider finns också i människokroppen (endocannabinoider), men de som konsumeras för medicinsk användning kan härröra från cannabisväxter (växtbaserade cannabinoider, även kända som fytocannabinoider) eller de som syntetiseras i laboratorier (syntetiska cannabinoider). Syntetiska cannabinoider kan binda till cannabinoidreceptorer (CB1 och CB2) och producerar liknande effekter som cannabinoider (*Institute of Medicine, 1999; Iversen, 2007*). Deras kemiska struktur kan inte likna den hos några naturligt förekommande cannabinoider.

THC är cannabinoiden som ger de psykoaktiva effekterna som rekreationsanvändare söker, såsom eufori, avkoppling och ökade sensoriska upplevelser (*NASEM, 2017*). Det finns också bevis för att stödja medicinsk användning av THC för att kontrollera illamående och kräkningar, stimulera aptit och minska smärta (se nedan). **CBD kan mildra de psykoaktiva effekterna av THC**, och det har medicinska egenskaper, såsom att minska epileptiska anfall (*NASEM, 2017*).

Flera cannabinoidbaserade läkemedel har godkänts för försäljningstillstånd. Följande är de som oftast refereras:

- [Marinol®](#) och Syndros® (aktiv substans - *dronabinol*) (1): orala gelatinkapslar eller en oral lösning innehållande syntetisk cannabinoidliknande THC. Dronabinol är indikerat för (1) anorexi i samband med viktnedgång hos patienter med förvärvat immunbristsyndrom (AIDS) och (2) illamående och kräkningar i samband med kemoterapi, vanligtvis efter att tidigare behandlingar misslyckats.
- [Cesamet®](#) och Canemes® (aktiv ingrediens - *nabilone*): Orala kapslar innehållande en syntetisk cannabinoid liknande THC. Huvudindikationen för deras användning är illamående och kräkningar i samband med kemoterapi, vanligtvis efter att tidigare behandlingar misslyckats (*Abuhasira et al., 2018*).
- [Sativex®](#) och Nabiximols® (aktiv beståndsdel - växtextrakt av *Cannabis sativa L.*): ett läkemedel som innehåller ungefär lika stora mängder THC och CBD från två cannabisextrakter. Denna produkt, som sprayas på kindens insida eller under tungan, har godkänts för behandling av muskelspasticitet som härrör från bl.a. multipel skleros (MS) (*Iversen, 2007, Russo and Guy, 2006*).
- [Epidiolex®](#) (aktiv beståndsdel - växtextrakt av *Cannabis sativa L.*): en växtbaserad CBD som oral lösning för behandling av anfall i samband med dom svåra formerna av epilepsisjukdomarna Lennox-Gastauts syndrom eller Dravets syndrom hos patienter 2 år eller äldre.

I denna publikation fokuserar vi på cannabisberedningar och produkter som medicinskt bruk är tillåtet i minst ett land.

Under de senaste åren har cannabisbaserade produkter (t.ex. örter, hampa och oljor) erbjudits för öppen försäljning i butiker i flera EU-länder, baserat på påståendet att de har liten eller ingen psykoaktiv effekt eftersom de innehåller mycket låga nivåer av THC och därför inte kontrolleras i enlighet med nationella narkotikalagstiftningen. De kallas ibland som "cannabis light"-produkter. Många av dessa, som ibland hävdas vara höga i CBD, påstås vara bra för "hälsa och välbefinnande". Dessa faller utanför ramen för denna publikation, eftersom de inte görs tillgängliga under något regelverk för medicinsk användning (se "*Låghaltiga THC-produkter och cannabisprodukter i samband med hälsa och välbefinnande*", sidan 20).

(1) Marinol® och Syndros® innehåller syntetisk THC (dronabinol). Dronabinol kan emellertid ibland referera till växtbaserad THC.

Medicinsk användning av cannabispreparat - konsumtionsmetoder

En viktig fråga vid tillhandahållandet av cannabisberedningar för medicinsk användning är hur de kommer att konsumeras.

Den snabbaste vägen till rus, och den traditionella konsumtionsmetoden för rekreations-brukare, är att rulla växtbaserad cannabis eller cannabisharts i en cigarett (ofta blandad med tobak) och röka den. Eftersom röken absorberas genom lungorna i blodet, känns effekterna av THC i hjärnan på mindre än en minut.

Skadorna i samband med rökning av tobak är välkända. Även om det framgår av de begränsade bevis som finns att rökning av cannabis kan vara något mindre skadlig, kan det fortfarande skada lungorna. Noggrann dosering är också svår att uppnå när cannabis röks. Säkrare och mer exakta administrationsmetoder finns tillgängliga, såsom förångning (under förbränningspunkten) med vaporizer, infusion i varmt vatten ("te") eller att man droppar cannabisolja under tungan. Ätbar cannabis, såsom choklad och bakverk, har blivit en viktig konsumtionsmetod i USA. Matspjälkning från ätbar cannabis, infusion eller kapslar resulterar i försenade effekter - effekterna av THC och/eller CBD känns först efter 30–60 minuter - men mer noggrann läkemedelsdosering är möjlig.

Inom EU, rekommenderar inget EU-land som tillåter medicinsk användning av cannabisberedningar att röka cannabis som en konsumtionsmetod.

Del 1

Vilka bevis finns det att cannabis och cannabinoider har medicinska användningsområden?

Hur kan vi bedöma effektiviteten av läkemedel?

I de flesta höginkomstländer beviljar tillsynsmyndigheterna ett godkännande för försäljning efter en omfattande utvärdering av en inlämnad ansökan om ett nytt läkemedel. Att ha ett godkännande för försäljning innebär oftast att produkten har gått igenom omfattande kliniska studier (2) och att läkemedlet har testats för säkerhet, effektivitet och biverkningar (Osakwe, 2016; Rago and Santoso, 2008).

I kontrollerade kliniska studier är patienterna slumpmässigt tilldelade för att få antingen läkemedlet, en placebo, ingen behandling eller annan aktiv behandling för deras tillstånd. Dessa försök måste generellt visa att läkemedlet är mer effektivt än placebo eller en annan medicin som används för närvarande, för att lindra symtomen av tillståndet (Osakwe, 2016; Rago and Santoso, 2008). Det måste också finnas bevis för att eventuella skador som medicinen orsakar uppvägs av fördelarna med att ta det. På grundval av alla bevis kan tillsynsmyndigheten bevilja ett godkännande för försäljning av läkemedlet. Behovet av att ta hänsyn till både effektivitet och potentiella skador innebär att tillstånd i vissa fall ges när det nya läkemedlet är lika effektivt som eller något mindre effektivt än för närvarande använt läkemedel, men istället har en bättre säkerhetsprofil.

Efter godkännande kan kliniska riktlinjer för vissa läkemedel utarbetas för att komplettera produktinformationen från tillverkaren. I detta fall sammankallar en organisation som [National Institute for Health and Care Excellence](#) (NICE) i Storbritannien och specialiserade nationella och internationella medicinska högskolor och institutioner expertgrupper av kliniker för att utveckla sådana riktlinjer för att ge läkare och patienter råd om hur läkemedlet kan användas i klinisk praxis (Shekelle et al., 2012). Produktinformationen och eventuella kliniska riktlinjer sammanfattar beviset på dess säkerhet och effekt. De ger information om sådana saker som doseringsformer och dosintervall, biverkningar,

kliniska tillstånd där läkemedlet kan vara kontraindicerat, och interaktioner med andra vanligen använda läkemedel. Kliniska riktlinjer innehåller också vanligen råd om var ett nytt läkemedel passar inom etablerade behandlingsformer för ett tillstånd (t.ex. som förstahandsbehandling eller som tilläggsbehandling).

I många länder och i EU, efter att ett läkemedel får ett godkännande för försäljning, är hälsovårdsmyndigheterna skyldiga att övervaka biverkningar hos patienter som använder det. Denna eftermarknadsövervakning syftar till att upptäcka sällsynta och allvarliga biverkningar som kanske inte har upptäckts under de kliniska studierna som ledde till godkännandet. Kliniska studier är vanligtvis kortsiktiga och utförs ofta i mycket utvalda patientgrupper. Sällsynta biverkningar kan bara uppstå när ett läkemedel har använts för att behandla ett stort antal oselektade patienter (Osakwe, 2016; Rago and Santoso, 2008).

Vad är det aktuella beviset på effektiviteten av cannabis och cannabinoider som läkemedel?

Detta avsnitt sammanfattar bevisen av cannabis och cannabinoiders medicinska egenskaper från systematiska granskningar av randomiserade kontrollerade kliniska studier. Som noterats ovan utvecklas bevisbasen snabbt, men är för närvarande ganska begränsad och fragmenterad, vilket måste beaktas vid bedömning av eventuella granskningar. En speciell utmaning för att tolka bevisen är ofta att olika cannabisprodukter och preparat har använts, som kan ha innehållit helt olika aktiva ingredienser. För att underlätta läsningen har termen "cannabinoider" använts i detta avsnitt när flera substanser studerades. Ytterligare detaljer om de specifika cannabinoider inblandade kan hittas i bakgrundsdokument som åtföljer denna rapport (Hall, 2018).

Bevisen från kontrollerade kliniska studier som sammanfattas nedan (och i *Tabell 1*, sid 14) antyder att

(2) Inte alla läkemedel med godkännande för försäljning har genomgått omfattande kliniska studier. Exempel är allmänna läkemedel och traditionella eller väletablerade läkemedel.

cannabinoider lindrar symtomen på vissa sjukdomar. I dessa fall används cannabinoider ofta som tilläggsbehandlingar, vilket innebär att de läggs till andra medicinska behandlingar istället för att användas på egen hand. De används också vanligtvis bara efter att en patient inte har svarat på rekommenderade behandlingar för dessa tillstånd.

Som antiemetika

Kontrollerade kliniska studier har jämfört de antiemetiska effekterna av THC (taget oralt) med de av antingen placebo eller annan antiemetisk läkemedel hos patienter med illamående och kräkningar relaterade till kemoterapi. Systematisk översyn av försöken (t.ex. *NASEM, 2017; Smith et al., 2015; Tramer et al., 2001; Whiting et al., 2015*) har dragit slutsatsen att THC och andra cannabinoider som producerar liknande effekter (kända som [cannabinoidreceptoragonister](#)) var effektivare än placebo och hade ofta effektivitetsnivåer som liknade de antiemetiska läkemedel som de jämfördes med.

De senaste omfattande granskningarna skilde sig i deras utvärderingar av styrkan hos bevisen för effekten av cannabinoider som [antiemetika](#). *Whiting et al. (2015)* betygsatte kvaliteten på dessa studier som "låg" eftersom majoriteten av författarna inte inkluderade patienter som avbröt sin behandling i sina analyser av resultat. En [Cochrane-granskning](#) (*Smith et al., 2015*) drog också slutsatsen att bevisen var svaga på grund av begränsningar i studiernas utformning och användningen av föråldrade jämförelsebehandlingar. Men "National Academy of Sciences, Engineering and Medicine" (*NASEM*) fann att det fanns "avgörande bevis" att orala cannabinoider var effektiva vid behandling av kemoterapiinducerad illamående och kräkningar (*NASEM, 2017*).

Dessa kliniska studier har stora begränsningar som nämnts i alla granskningar. För det första producerar nyare kemoterapiregimer mindre illamående och kräkningar än de behandlingar som användes i försök som genomfördes mellan 1975 och 1991 (*Smith et al., 2015*). För det andra jämfördes den aktiva behandlingen med vilken THC och andra cannabinoider oftast jämfördes med proklorperazin, och nya antiemetiska läkemedel ger mycket bättre kontroll över illamående och kräkningar än proklorperazin (*Institute of Medicine, 1999; Navari, 2009*). Det har varit mycket få kliniska studier som jämför antiemetiska effekter av cannabinoider med de av dessa nyare medel hos cancerpatienter som behandlats med nuvarande kemoterapiregimer (*NASEM, 2017; Navari, 2009*). Sådana studier krävs för att klargöra cannabinoiders roll vid hantering av illamående och kräkningar hos cancerpatienter.

Det finns mycket begränsade bevis på cannabinoiders roll vid behandling av illamående och kräkningar som orsakats av andra medicinska tillstånd (*NASEM, 2017*).

För att stimulera aptiten

Marinol godkändes 1999 i USA för användning som aptitstimulans hos patienter med AIDS-relaterad avmagring. Detta godkännande grundades på mycket få små kliniska studier (*Beal et al., 1995; Lutge et al., 2013; Tramer et al., 2001*). Systematiska granskningar drog slutsatsen att dessa studier gav svaga bevis för användningen av THC som aptitstimulerande medel eftersom det var betydande risk för partiskhet (*Lutge et al., 2013; NASEM, 2017; Whiting et al., 2015*). Det finns nu mycket mindre behov av att stimulera aptit hos AIDS-patienter eftersom väldigt få personer som smittas med humant immunbristvirus (HIV) utvecklar AIDS-relaterad avmagring om de behandlas med högaktiva antiretrovirala läkemedel (*NASEM, 2017*). Det finns inte tillräckligt med bevis för att bedöma värdet av dronabinol som aptitstimulerare hos personer med andra sjukdomar, såsom anorexia nervosa och kakexi (*NASEM, 2017*).

För neuropatisk smärta och spasticitet vid multipel skleros (MS)

Kliniska studier har utvärderat effekten av cannabinoider vid behandling av muskelspasmer och neuropatisk smärta hos patienter med den neurodegenerativa sjukdomen MS. Den produkt som oftast testats har varit Sativex®/Nabiximols®, ett standardiserat cannabisextrakt med ungefär lika stora mängder THC och CBD levererad som en munhålespray.

I randomiserade kliniska studier rapporterade vissa patienter som fick Sativex®/Nabiximols® (förutom den befintliga behandlingen) mindre muskelspasticitet än patienter som fick placebo (*Collin et al., 2010; Novotna et al., 2011; Wade et al., 2004*). Klinikernas betyg av patientens muskelspasticitet visade emellertid bara marginella reduktioner (t.ex. *Koppel et al., 2014; NASEM, 2017; Whiting et al., 2015; Zajicek et al., 2003*). *Whiting et al.* beskrev bevisen för effektivitet som "måttlig" i kvalitet. *NASEM*-granskningen drog slutsatsen att cannabinoider var "troligen effektiva" för att minska patientrapporterad muskelspasticitet men beskrev deras kliniska effekter som "blygsamma".

För kronisk icke-cancerbaserad smärta (CNCP)

En av de vanligast rapporterade orsakerna som patienter använder cannabis för medicinska ändamål i USA är att behandla kronisk smärta som inte orsakas av cancer (*NASEM, 2017*). Detta inkluderar neuropatisk smärta, artrit, ryggsmärta, nacke och axelvärk och huvudvärk

Andreae et al. (2015) rapporterade en Bayesiansk metaanalys av data från 178 patienter med olika typer av neuropatisk smärta i fem randomiserade kontrollerade studier (RCT = randomized controlled trial) av inhalerad, förångad växtbaserad cannabis. Patienterna bedömdes i upp till 2 veckor. Författarna fann att patienter som förångar växtbaserad cannabis med vaporizer var tre gånger mer troliga (OR; *oddsquot* = 3,2) för att rapportera en 30% minskad smärta än de som fick placebo.

En Cochrane-granskning bedömde studier som jämförde effekten av cannabinoider (växtbaserade och syntetiska) med den för placebo för att minska kronisk neuropatisk smärta hos vuxna (Mucke et al., 2018a). Det ingick 16 studier med 1 750 deltagare som fick ett cannabinoid-baserat läkemedel (Sativex®/Nabiximols® eller THC och dess analoger) eller placebo under 2–26 veckor. Författarna betygsatte dessa 16 studiers kvalitet som "låg" i 2 studier, "måttlig" i 12 studier och "hög" i 2 studier. De fann att cannabinoider ökade andelen patienter från 17% till 21% som uppnådde en 50% minskad smärta jämfört med placebo och antalet som behövde behandlas för att gynnas var 20. Samt att procentandelen som uppnådde en 30% minskning av smärta gick från 33% till 39% och antalet som behövde behandlas för att gynnas var 11. Det fanns fler avbrott från behandlingen i studierna på grund av biverkningar i cannabinoidbehandlingen än i placebo-behandlingen (10% mot 5%).

Stockings et al. (2018a) rapporterade en omfattande granskning av kontrollerade kliniska studier och observationsstudier som jämförde cannabinoider och placebo för behandling av olika typer av CNCP. De omfattade 91 publikationer som involverade 9 958 deltagare i 47 RCT (24 parallella gruppstudier och 23 överkorsningsstudier) och 57 observationsstudier. 48 studier omfattade patienter med neuropatisk smärta (16 hos patienter med MS och 32 hos patienter med neuropatisk smärta från andra tillstånd). De omfattade också 7 studier av patienter med fibromyalgi, 1 studie av patienter med reumatoid artrit och 48 studier av patienter med andra typer av CNCP (13 hos patienter med MS-relaterad smärta, 6 hos patienter med refererad smärta och 29 i patientprover med blandad eller odefinierad CNCP). Procentandelen av CNCP-patienter som uppnådde en 30% minskad smärtintensitet, i genomsnitt över RCT, var 29% för patienter behandlade med cannabinoider jämfört med 26% för dem som fick placebo. Denna skillnad var statistiskt signifikant. En högre andel patienter behandlade med cannabinoider rapporterade dock biverkningar. Stockings et al. drog slutsatsen att bevisen för effektiviteten hos cannabinoider vid behandling av CNCP var begränsade.

Det fanns begränsade belägg för nytta i andra smärtrelaterade områden, såsom sömn.

För palliativ cancervård

Mediediskussioner om potentiell medicinsk användning av cannabis nämner ofta palliativ vård för patienter med dödlig cancer. Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider har förespråkats för att hantera ett brett spektrum av symtom som rapporterats av dödligt sjuka cancerpatienter, genom att kontrollera smärta, stimulera aptit, minska ångest och förbättra sömn.

Mucke et al. (2018b) genomförde en systematisk granskning och metaanalys av effekten, toleransen och säkerheten hos cannabinoider i palliativ medicin. De hittade nio studier med 1 561 deltagare, som alla bedömdes ha en måttlig risk för partiskhet. De hittade inga signifikanta skillnader mellan cannabinoider och placebo för att förbättra kaloriintag, aptit, illamående eller kräkningar, smärta eller sömn hos dödligt sjuka cancerpatienter. De fann också inga högkvalitativa bevis på att cannabinoider var av värde för behandling av anorexi eller kakexi hos cancerpatienter. Styrkan av dessa slutsatser var begränsad av det lilla antalet högkvalitativa studier och deras små provstorlekar vilket minskade chansen att hitta några skillnader till förmån för cannabinoider. Större, bättre utformade försök behövs för att bedöma värdet av cannabis och cannabinoider vid palliativ cancerbehandling.

För svårbehandlad epilepsi hos barn

Föräldrar till barn med svårbehandlad epilepsi har rapporterat att CBD-oljor minskar frekvensen och svårighetsgraden av sina barns krampanfall (Devinsky et al., 2016; Hussain et al., 2015; Press et al., 2015). Dessa föräldrarapporter har fått stöd både av en stor, öppen studie och en stor, multiplatsbaserad RCT (Devinsky et al., 2016; Devinsky et al., 2017; Dos Santos et al., 2014; Friedman and Devinsky, 2015). Tidiga systematiska granskningar (t.ex. Gloss and Vickrey, 2014) drog slutsatsen att inga tillförlitliga slutsatser kunde dras om CBD:s effektivitet och säkerhet. En systematisk granskning av kliniska studier som utförts sedan dess (Stockings et al., 2018b) fann att tillsats av CBD till konventionella antiepileptiska läkemedel signifikant minskade anfallsfrekvensen hos barn med Dravets syndrom eller Lennox-Gastauts syndrom. Undersökningen drog slutsatsen att fler kontrollerade kliniska studier var nödvändiga för att specificera doserna av CBD som på ett tillförlitligt sätt ger antiepileptiska effekter med ett minimum av biverkningar och minimal interaktion med andra antiepileptiska läkemedel, såsom bensodiazepiner.

Kliniska farmakologiska studier behövs för att bättre definiera läkemedel. Kliniska studier kan krävas för att bedöma huruvida CBD är användbar vid behandling av andra typer av svårbehandlad epilepsi hos barn och vuxna (Stockings et al., 2018b).

Andra medicinska användningar av cannabinoider

Patientgrupper och vissa läkare har förespråkat att använda cannabis och cannabinoider för att behandla en mängd olika medicinska tillstånd utöver de som hittills beskrivits. Dessa villkor inkluderar ångest, posttraumatiskt stressyndrom (PTSD), depression, sömnstörningar, typer av kronisk smärta som hittills inte ingått i de kliniska studierna, neurodegenerativa sjukdomar (demenssjukdomar, Parkinsons sjukdom, ALS m.fl.) och inflammatoriska tarmsjukdomar (Crohns sjukdom, IBD/IBS m.fl.). Vissa patienter med dessa medicinska tillstånd har rapporterat kliniska fördelar med att använda cannabis eller cannabinoider.

För de allra flesta av dessa medicinska tillstånd finns det heller inga tecken på effektivitet från kontrollerade kliniska studier eller begränsade bevis från studier som

är klassificerade som mottagliga för partiskhet eftersom de använde för litet antal patienter, var dåligt kontrollerade eller inte jämförde cannabis eller cannabinoider med placebo eller aktiva läkemedelsbehandlingar (NASEM, 2017; Whiting et al., 2015). Läkare som behandlar dessa tillstånd kan vara ovilliga att använda cannabinoider utanför kliniska studier i frånvaro av sådant bevis (t.ex. Martin et al., 2018). Patienter använder ändå cannabis och cannabinoider för att behandla dessa symptom i länder där de kan göra det. Detta belyser behovet av att utöka bevisbasen genom att ta fram robusta studier som täcker hela utbudet av cannabisberedningar som används, inklusive att ta upp frågan som uppstått av vissa patienter som rapporterar större nytta av att använda hela växten än att använda enskilda extrakt av cannabinoider, den så kallade "[entourage-effekten](#)" (Russo, 2015).

Sammanfattning

Tabell 1 ger en översikt över aktuella bevis för medicinsk användning av cannabis och cannabinoider samt belyser begränsningarna och viktiga luckor i bevisen. Detta betonar behovet av ytterligare forskning och kliniska studier som är större och bättre utformade, studier med dosering och interaktioner mellan läkemedel och studier med långsiktig uppföljning av deltagare.

TABELL 1

Sammanfattning av bevis för medicinsk användning av cannabis och cannabinoider

Sjukdom/symptom	Testade produkter	Bevisstyrka	Begränsningar
Illamående och kräkningar i samband med kemoterapi	Cannabinoider	Svag	Få studier testade mot nyare, mer effektiva antiemetika. Nyare kemoterapiregimer ger mindre illamående. Få bevis finns om användning i andra typer av illamående.
Aptitstimulerande hos patienter med AIDS-relaterad avmagring	Syntetisk THC	Svag	Färre AIDS-relaterade fall som är tillgängliga att behandla nu. Få bevis finns om användning för att stimulera aptiten hos personer med andra villkor.
Muskelspasmer hos patienter med MS	Sativex® / Nabiximols®	Måttlig	Patienter rapporterar minskningar, men mer begränsad inverkan på klinikernas betyg.
CNCP, inklusive neuropatisk smärta	Cannabis och cannabinoider	Måttlig	Liten (men statistiskt signifikant) effekt jämfört med placebo.
Palliativ cancervård	Cannabinoider	Otillräcklig	Större, bättre utformade studier behövs.
Svårbehandlad barndomsepilepsi	CBD	Måttlig	Bevis för användning vid tilläggsterapi hos personer med Dravets syndrom och Lennox-Gastauts syndrom. Fler studier behövs för att titta på doser, interaktioner och användning hos personer med andra former av epilepsi.
Andra medicinska användningsområden, såsom sömnstörningar, ångest, depression, neurodegenerativa sjukdomar och inflammatoriska tarmsjukdomar	Cannabis och cannabinoider	Otillräcklig	Några bevis för korttidseffekter under vissa förhållanden (t.ex. sömnstörningar), men större, bättre utformade studier behövs med längre uppföljning.

Vilka hälsorisker är associerade med medicinsk användning av cannabis och cannabinoider?

Vilka är de kortsiktiga riskerna?

De kortsiktiga negativa effekterna av medicinska cannabinoider och cannabis har utvärderats i de randomiserade, kontrollerade kliniska studierna som sammanfattas ovan. Uppföljning i studier av THC för illamående och kräkningar varierade från 1 till 6 dagar och i försök med cannabinoider för att stimulera aptit och minska smärta och muskelspasticitet varierade det från 8 till 15 veckor (*Whiting et al., 2015*). Generellt sett rapporterades de kortvariga biverkningarna som liknade andra vanligaste läkemedel och relaterade till symtom som yrsel, muntorrhet, desorientering, illamående, eufori, förvirring och sömnhighet. Allvarliga biverkningar var sällsynta.

En granskning från 1999 av Institute of Medicine, US National Academies of Science (nuvarande Health and Medicine Division, NASEM) drog slutsatsen att de kortsiktiga negativa effekterna av cannabinoider liknade de som andra vanligt förekommande läkemedel (*Institute of Medicine, 1999*). *Wang et al. S (2008)* granskning av dessa försök hittade inte en ökad risk för allvarliga biverkningar hos patienter som använder cannabinoidläkemedel (vare sig växtextrakt eller THC-preparat) jämfört med placebo. De varnade dock att många av dessa studier hade en begränsad förmåga att upptäcka sällsynta men allvarliga biverkningar på grund av deras få deltagarantal och deras underlåtenhet att följa upp patienter som avbrutit.

Whiting et al. (2015) genomförde en metaanalys av kortvariga biverkningar i 79 randomiserade studier som utvärderade cannabinoiders effektivitet vid behandling av illamående och kräkningar, kronisk smärta, spasticitet på grund av MS, depression, ångest, sömnstörningar, psykos, glaukom och rörelsestörningar och för att stimulera aptiten. Förekomsten av dessa biverkningar skilde sig inte mellan cannabinoider. Patienter som fick cannabinoider var mer sannolika än de som fick placebo för att rapportera en biverkning ($OR = 3.03$) och något mer sannolikt att rapportera en allvarlig biverkning ($OR = 1.41$). Patienter som fick cannabinoider var också mer benägna än de som fick placebo att dra sig ur en studie på grund av biverkningar ($OR = 2.94$). De biverkningar som oftast rapporterats av patienter som fick cannabinoider var yrsel, muntorrhet, förvirring, illamående, eufori, förvirring och sömnhighet. Allvarliga biverkningar var mycket sällsynta.

Dessa sällsynta biverkningar omfattade förvirring, hallucinationer, paranoia och symtom på psykos.

Vilka är de långsiktiga riskerna?

Det finns mindre belägg för riskerna med långvarig medicinsk användning av cannabinoider, men i allmänhet rapporteras de som rapporterats för kortvarig användning. Med tiden rapporterar fler personer biverkningar, men de är vanligtvis milda till måttliga. Mer forskning behövs dock även på långvarig användning av CBD för att behandla svårbehandlad barndomsepilepsi.

Det finns en del forskning om biverkningar som rapporterades av personer som använder cannabinoider dagligen i månader eller år för att behandla kronisk smärta eller muskelspasticitet i samband med MS (*Wang et al., 2008*). *Serpell et al. (2013)* rapporterade den längsta uppföljningen av biverkningar hos MS-patienter behandlade med Sativex för spasticitet.

De bedömde biverkningar hos patienter som deltog i en 6-veckors RCT av Sativex och som sedan fick läkemedlet i en öppen fas i upp till 3 år. 84% ($n = 145$) fortsatte i den öppna studien; 35 använde Sativex i upp till 1 år, 43 använde dem i upp till 2 år och 4 använde dem i upp till 3 år. 95% av patienterna upplevde en biverkning under uppföljningen, men majoriteten var lindriga till måttliga. De vanligaste var yrsel, trötthet och huvudvärk. 23 patienter (16%) drog sig tillbaka från studien på grund av biverkningar.

Två observationsstudier har rapporterat om biverkningar hos cancerpatienter (*Bar-Lev Schleider et al., 2018*) och äldre patienter (*Abuhasira et al., 2018*) behandlade på ett ledande israeliskt cancersjukhus mellan januari 2015 och oktober 2017. Biverkningar bedömdes i telefonintervjuer som genomfördes 6 månader efter behandlingens start. Bland cancerpatienter rapporterade 31% en biverkning. De vanligaste var: yrsel (8,0%), muntorrhet (7,3%), ökad aptit (3,6%), sömnhighet (3,3%) och psykoaktiva effekter (2,8%) (*Bar-Lev Schleider et al., 2018*). Förekomsten och typen av biverkningar var mycket likartade hos äldre patienter som behandlades med cannabis för mer varierade medicinska tillstånd (*Abuhasira et al., 2018*).

Det har ännu inte gjorts några studier av biverkningar som är förknippade med regelbunden användning av CBD hos barn som behandlas för svårbehandlad epilepsi. Detta bör vara en forskningsprioritering med hänsyn till de möjliga effekterna av långtidsanvändning på hjärnans utveckling hos barn och ungdomar.

Vad kan läras om potentiella risker från studier av långsiktigt rekreationsbruk av cannabis?

Några av de skador som rapporterats bland långsiktiga användare av rekreationsbruk av cannabis kan möjligen uppstå bland långsiktiga medicinska användare av cannabis eller cannabinoider. Dessa inkluderar utveckling av beroende såväl som en rad möjliga fysiska och psykiska problem. En kort sammanfattning av riskerna med långsiktig användning av cannabisbruk ges i detta avsnitt. Detaljer finns i bakgrundsdokumentet (*Hall, 2018*).

Cannabisberoende

Cannabisberoende eller cannabismissbruk är potentiella konsekvenser av långvarig användning (*Hall, 2015*). Dessa störningar kännetecknas av svårigheter att kontrollera användningen eller oförmåga att sluta använda när en individ önskar göra det. Som ett resultat kan den personen fortsätta att använda cannabis trots att den skadar deras hälsa eller välbefinnande eller försämrar deras prestanda i sociala roller och kontext.

Cannabisberoende har studerats främst hos rekreationsbrukande cannabisanvändare som vanligtvis börjar i tonåren och röker potenta cannabisprodukter dagligen över månader och år. I början av 1990-talet uppskattades det att rekreationsbrukande cannabisanvändares livstidsrisk för att utveckla beroende beräknades vara 9% i USA (*Anthony, 2006*), jämfört med 32% för nikotin, 23% för heroin, 17% för kokain, 15% för alkohol och 11% för stimulantia (*Anthony et al., 1994; Hall et al., 1999*).

Andra risker

Epidemiologiska studier av rekreationsbrukande cannabisanvändare har undersökt effekterna vid ihållande daglig användning av cannabis i tonåren och tidig vuxen ålder och dess psykosociala resultat i vuxenlivet (*Hall et al., 2016, NASEM, 2017*). Det finns endast ett fåtal välkontrollerade studier av skadliga hälsoeffekter, såsom cancer och hjärtsjukdomar bland långvariga cannabisrökare (*Aldington et al., 2008; Hall et al., 2016; Hashibe et al., 2006; NASEM, 2017*). Dessa indikerar att långvarig cannabisrökning är associerad med ökad risk för kronisk bronkit (*Hall et al., 2016, NASEM, 2017*).

Långsiktigt rekreationsbruk av cannabis har också associerats med nedsatt minnesmärksamhet, uppmärksamhet, beslutsfattande och planering (*Crean et al., 2011; Solowij et al., 2002*) samt psykiska störningar (*Hall et al., 2016, NASEM, 2017*), även om det finns få prospektiva studier av dessa störningar (*Hall et al., 2016, NASEM, 2017*).

De senaste granskningarna av epidemiologiska bevis från kardiovaskulära händelser tyder på att cannabisrökning kan utlösa hjärtinfarkt (*Franz and Frishman, 2016; Hall et al., 2016; NASEM, 2017*) och stroke hos yngre rekreationsbrukare (*Hall et al., 2016*). Det är osäkert om cannabisrökning ökar risken för cancer. Det har funnits inkonsekventa resultat i epidemiologiska studier: vissa har misslyckats med att hitta en ökad cancerrisk. Några fallstudier har funnit en blygsam riskhöjning hos mycket tunga långtidsbrukande cannabisrökare (*Aldington et al., 2008; Hall et al., 2016; Hashibe et al., 2006*).

Det kan vara svårt att bedöma i vilken utsträckning de risker som är förknippade med långvarigt rekreationsbruk av cannabis skulle gälla långsiktigt medicinskt övervakat cannabisbruk. I allmänhet saknas studier och riskerna påverkas av ett antal faktorer, som typ av produkt och konsumtions sätt, vilket kan vara annorlunda när cannabis eller cannabinoider används för medicinska ändamål. T.ex., om en patient konsumerar cannabinoider i en kapsel eller upplöst i olja, skulle respirationsriskerna i samband med cannabisrökning undvikas. På samma sätt skulle användningen av förångare med vaporizer också minska risken, men i vilken utsträckning är inte klarlagt.

Sammanfattning

De kortsiktiga hälsorisker som är förknippade med medicinsk användning av cannabis och cannabinoider, som rapporterats i studier, liknade andra generellt använda läkemedel och relaterade till symtom såsom yrsel, muntorrhet, desorientering, illamående, eufori, förvirring och sömnighet. Allvarliga biverkningar var sällsynta. Det finns mindre bevis på hälsoriskerna för långvarig medicinsk användning av cannabinoider, men i allmänhet de som rapporterats liknar de som rapporterats för kortvarig användning. Några av de skador som rapporterats bland långsiktiga rekreationsbrukare av cannabis kan eventuellt gälla den långsiktiga medicinska användningen av cannabis och cannabinoider, men mer forskning behövs för att dra fram bevisbaserade slutsatser.

Del 2

Vilka regelverk är relevanta för medicinsk användning av cannabis och cannabinoider?

I det här avsnittet beskrivs kraven på medicinsk användning av cannabis och cannabinoider enligt de internationella narkotikakonventionerna och de metoder som generellt används för att utvärdera och godkänna läkemedel i länder inom EU och andra höginkomstländer. Det beskriver system som är utformade för att tillåta allvarligt sjuka patienter att använda obehöriga läkemedel under vissa omständigheter. Det beskriver också kortfattat metoder för reglering av växtbaserade läkemedel.

Kan medicinsk användning av cannabis och cannabinoider tillåtas enligt de internationella narkotikakonventionerna?

Enligt de internationella narkotikakonventionerna är användningen av cannabis begränsad till vetenskapliga och medicinska ändamål (*UNODC, 2013*). Konventionerna ställer krav på undertecknande länder som tillåter medicinsk användning av cannabis och andra läkemedel som är under internationell kontroll (*INCB, 2017*). Konventionerna kräver hårdare reglering av cannabis än läkemedel som inte är under internationell kontroll. De kräver till exempel att regeringar bildar en nationell myndighet som kontrollerar produktion och leverans av cannabis för medicinsk användning. Denna myndighet måste rapportera till den [Internationella narkotikakontrollstyrelsen](#) (INCB) om de kvantiteter cannabis som används för medicinska ändamål och om antalet patienter som behandlas med cannabisbaserade läkemedel.

Konventionerna kräver också att medicinsk användning av cannabis och cannabinoider ska övervakas av läkare och att dessa läkemedel ska ges ut på recept. Läkemedlen ska endast användas om det finns bevis på deras kvalitet, säkerhet och effekt för medicinsk användning. På nationell nivå kan medicinsk användning av cannabis och andra kontrollerade läkemedel innebära övervakning av förskrivare och patienters beteende för att se till att cannabisbaserade läkemedel är ordentligt föreskrivna och att de inte omdirigeras till icke medicinsk användning eller missbrukas av patienter.

WHO:s Expertkommitté för drogberoende (ECDD) ägnade en särskild session den 4-7 juni 2018 för en [förhandsgranskning av cannabis och genomförde en kritisk granskning av CBD](#) (juni 2018). WHO:s ECDD rekommenderade att preparat som anses vara ren CBD inte bör placeras under internationell narkotikakonvention eftersom substansen inte har psykoaktiva egenskaper och inga fall om missbruk eller beroende har rapporterats. Vidare genomförde WHO:s ECDD en kritisk granskning av cannabis och cannabisrelaterade substanser den 12-16 november 2018 ⁽³⁾. Beslutet om huruvida rekommendationerna från denna kritiska granskning ska antas eller ej kommer att bli föremål för omröstning av FN:s kommission för narkotiska droger (CND), som kommer hållas 18-22 mars 2019 (*WHO, 2018*).

Vilka är de regelverk inom vilka cannabis eller cannabinoider är tillåtna för medicinsk användning på europeisk nivå?

Läkemedelsreglering i Europa bygger på ett nätverk av 50 läkemedelsmyndigheter i 31 länder inom [Europeiska ekonomiska samarbetsområdet](#) (EES, omfattar 28 EU-medlemsländer, Island, Liechtenstein och Norge). Systemet säkerställer att det finns konsekvent reglering av läkemedel i hela EU för att skydda folkhälsan och se till att EU-medborgarna har tillgång till högkvalitativa, säkra och effektiva läkemedel (*EMA, 2016*).

Läkemedel kan godkännas i EU genom en av dessa tre vägar. Den första är ett centraliserat förfarande under ansvar av den [Europeiska läkemedelsmyndigheten](#) (EMA), som möjliggör ett enda EU-omfattande godkännande för marknadsföring av ett läkemedel.

(3) För WHO:s ECDD-rekommendationer, se deras webbplats: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_41_meeting/en/

Vilket föranledde till att WHO:s Generaldirektör Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus skrev till FN:s Generalsekreterare António Guterres om dessa positiva förhandsbesked: https://drive.google.com/file/d/1_BZvUBITQH719USegCZKM-hDMkhTD0ho/view?usp=sharing

"Bilaga 1" som WHO:s Generaldirektör hänvisar till i sitt rekommendationsbrev till FN:s Generalsekreterare: <https://drive.google.com/file/d/1AVkhhaiETDjssG0DZTeCz9yo37fU2ol5/vie w?usp=sharing>

Användningen av den centraliserade godkännandeprocéduren är obligatorisk för de flesta innovativa läkemedel, inklusive bioteknikbaserade läkemedel, läkemedel för avancerad terapi, läkemedel med en ny verksamt substans som anges för större terapeutiska områden (aids, cancer, neurodegenerativa sjukdomar, diabetes, autoimmuna sjukdomar såsom både lokala och systematiska sjukdomar och virussjukdomar) och läkemedel för sällsynta sjukdomar (särlläkemedel).

Det andra är ett decentraliserat förfarande i vilka företag kan ansöka om samtidig godkännande av ett läkemedel i mer än en EU-medlemsstat. Detta gäller om medicinen ännu inte har godkänts i något EU-land och inte faller inom ramen för det centraliserade förfarandet.

Den tredje är en metod för ömsesidigt erkännande där företag som har ett godkänt läkemedel i en EU-medlemsstat kan ansöka om att detta godkännande ska erkännas av andra EU-länder. Alla regulatoriska processer kräver att företagen presenterar bevis på läkemedlets kvalitet, effektivitet och säkerhet, baserad huvudsakligen på bevis från kontrollerade kliniska studier för det medicinska tillståndet för vilket tillstånd söks (EMA, 2016).

EMA ansvarar för den vetenskapliga bedömningen av nya läkemedel som lämnats genom det centraliserade förfarandet och [Europeiska kommissionen](#) beviljar ett EU-godkännande för försäljning av läkemedel för vilka riskförhållandet är positivt på grundval av dessa utvärderingar. Beslut om prissättning och återbetalning fattas av medlemsstaterna mot bakgrund av den roll som läkemedlet kan spela i vart och ett av sina hälsosystem. EMA, genom [farmakovigilanssystemet](#), utför också rutinmässig övervakning av säkerheten hos centralt och nationellt godkända läkemedel, ålägger riskhanteringsåtgärder och upprätthåller en databas om misstänkta biverkningar.

Hittills, med undantag för Acomplia (rimonabant, för viktminskning), en selektiv CB1-receptorblockerare, som drogs tillbaka från marknaden år 2008 när man såg att kraftig depression, ångest och självmord ökade bland användarna, så har inga EU-godkända försäljningstillstånd beviljats för cannabinoidhaltiga läkemedel. Dock har Sativex erhållit godkännande i flera länder med hjälp av de decentraliserade och ömsesidiga erkännandeprocédurerna. En ansökan om försäljningstillstånd undersöks för närvarande hos EMA för en produkt (Epidiolex® från GW Pharmaceuticals) vars aktiva substans är CBD. Denna produkt är avsedd att användas vid tilläggsbehandling för anfall i samband med dom svårbehandlade epilepsisjukdomarna Lennox-Gastauts syndrom eller Dravets syndrom.

Vilka regelverk används för att godkänna cannabis eller cannabinoider för medicinsk användning på nationell nivå?

De nationella tillsynsmyndigheterna tillåter användningen av ett läkemedel baserat på de europeiska kraven på godkännanden för försäljning, det vill säga när det finns goda bevis för att det kan tillverkas till en önskad kvalitetsnivå och det finns bevis från kliniska studier att det är säkert och effektivt när det används för att behandla patienter med specificerade medicinska störningar (Osakwe, 2016; Rago and Santoso, 2008). Bevis på kvalitet säkerställs genom en specifik kemisk eller biologisk utvärdering och kräver användning av standarder för [God tillverkningssed](#) (GMP). Bevis på säkerhet och effekt kräver preklinisk farmakologisk och toxikologisk forskning samt kliniska studier. Det bekräftas vanligtvis genom randomiserade, kontrollerade kliniska studier som jämför läkemedlets effekter med placebo eller aktiv behandling hos patienter med det specificerade medicinska tillståndet.

Efter att ett läkemedel har godkänts av nationella myndigheter övervakas dess säkerhet genom det nationella säkerhetsövervakningssystemet eller på europeisk nivå när det har godkänts i mer än en medlemsstat. Denna övervakning möjliggör detektion av sällsynta och ibland oväntade allvarliga biverkningar som kanske inte har upptäckts under den relativt korta tidsramen för de kliniska studierna (utförda i utvalda patientpopulationer) utförda för att erhålla godkännande för medicinsk användning.

Vilka andra regleringsmetoder används för att göra cannabis eller cannabinoider tillgängliga för medicinsk användning utan formellt försäljningstillstånd?

Många farmaceutiska regleringssystem innehåller system som tillåter patienter att få tillgång till obehöriga läkemedel under medicinsk övervakning. Dessa system används vanligtvis av patienter som har allvarliga sjukdomar, såsom dödlig cancer eller degenerativa neurologiska sjukdomar, som inte har svarat på konventionella behandlingar. Dessa ger ofta tidig tillgång till läkemedel som genomgår kliniska studier eller som har godkänts för användning i andra länder (Martinalbo et al., 2016).

Enligt dessa regleringssystem kräver tillgång till icke godkända läkemedel vanligtvis recept från en legitimerad läkare och godkännande av läkemedelsmyndighet för att patienten ska få och använda läkemedlet

Patienter betalar ofta kostnaderna för att erhålla det; ibland ger läkemedelsföretaget det utan kostnad för patienten av ömmande skäl. Förskrivaren kan vara skyldig att rapportera patientens resultat och eventuella biverkningar. En minoritet av patienterna i utvecklade länder använder denna metod för att få tillgång till icke godkända läkemedel, vanligen för att behandla allvarliga sjukdomar som inte har svarat på standardbehandlingar.

Många EU-medlemsstater har någon typ av ett program för patienter inom vilket ett icke godkänt läkemedel kan ställas till förfogande för användning av humanitära skäl, ett s.k. "[compassionate use programme](#)" (CUP) (Balasubramanian et al., 2016). Dessa är kända av olika namn beroende på land, t.ex. tidiga åtkomstprogram, specialåtkomstprogram, namngivna patientprogram och administrerade åtkomstprogram. Oavsett, alla dessa program gör ett läkemedel tillgängligt för en patient innan godkännande och kommersiell lansering i landet (Balasubramanian et al., 2016).

I Europa tycks tillgången till cannabisberedningar, inklusive extemporeläkemedel, där det är tillåtet, främst ges genom dessa humanitära skäl-program (HPRA, 2017). I länder där tillgången till cannabisberedningar ges på detta sätt ges det vanligtvis för behandling av ett smalt antal medicinska tillstånd. Ett vanligt särdrag hos dessa åtkomstprogram är en specialiserad förskrivare som har en [särskild licens](#) att förskriva icke-godkända cannabisberedningar till namngivna patienter (HPRA, 2017; Krcevski-Skvarc et al., 2018). Andra europeiska länder tillåter tillgång till cannabispreparat genom utökade åtkomstprogram. Dessa program använder landspecifika regleringsverktyg som tillåter patienter med stora medicinska behov tillgång till ett läkemedel i klinisk utveckling innan den officiella lanseringen (HPRA, 2017; Krcevski-Skvarc et al., 2018).

Det finns stor variation i hur dessa program implementeras på nationell nivå, och varje land har egna regler och förfaranden för att tillåta att cannabisberedningar ges till patienter.

Kan cannabis säljas som växtbaserat läkemedel?

De flesta läkemedelsregleringssystem tillåter användning av [växtbaserade läkemedel](#) som inte uppfyller samma krav som för farmaceutiska läkemedel (Ekor, 2014; WHO, 2015). Till exempel behöver tillverkare av traditionella växtbaserade läkemedel med väl etablerade användnings-

områden normalt inte ge bevis för effekt och säkerhet från kliniska studier. I stället är de bara skyldiga att visa bevis på effekt och säkerhet för att säkerställa att konsumenter får standardiserade doser av växtbaserade produkter som är fria från föroreningar och tillsatser. Dessa växtbaserade läkemedel skiljer sig från hälsokost och liknande produkter, som ligger utanför ramen för denna rapport (se "[Låghaltiga THC-produkter och cannabisprodukter i samband med hälsa och välbefinnande](#)", sidan 20).

Motiveringen för detta minimala regelverk är att växtbaserade läkemedel har historia (minst 10 år) om traditionell eller väletablerad användning, i allmänhet i avsaknad av rapporter om allvarliga biverkningar. Kritiker av växtbaserade läkemedel påpekar att det saknas bevis för att stödja många av de terapeutiska påståenden som gjorts för dessa traditionella växtbaserade läkemedel. Dessutom används många växtbaserade läkemedel utöver (i stället för) konventionella läkemedel och kan interagera med farmaceutiska läkemedel på ibland okända sätt som kan skada patienter (Ekor, 2014; Sammons et al., 2016).

Vissa patienters preferens för medicinsk användning av växtbaserade preparat från hela cannabisplantan i stället för läkemedel har starka likheter med de skäl som människor ger för att använda traditionella växtbaserade läkemedel. Växtbaserad cannabis är ibland föredragen på grund av den förmodade samverkans effekten ("[entourage effect](#)"), vilket innebär att kombinationen av cannabinoider och andra substanser från hela plantan har en större medicinsk effekt än enskilda cannabinoider som extraheras från det (Russo, 2011).

Enligt [EU:s läkemedelsdirektiv](#) (Europaparlamentet och rådet, 2001) måste läkemedel under internationell kontroll fördelas på recept, medan växtbaserade läkemedel, med ett förenklat registreringsförfarande (baserat på traditionell användning), vanligtvis är receptfria. På grundval av detta kan cannabis vara svår att reglera som ett traditionellt växtbaserat läkemedel i EU, medan det fortfarande är ett läkemedel under internationell kontroll eller medan den nationella lagstiftningen i många länder klassificerar cannabis som ett läkemedel som inte har någon medicinsk användning ([Klass I](#)). Stora utmaningar i att reglera cannabisprodukter som växtbaserade läkemedel skulle kvarstå även om dessa hinder togs bort. Dessa skulle innefatta att karakterisera och standardisera cannabinoider och andra kemiska beståndsdelar i växtbaserad cannabis (Martin and Bonomo, 2016), bedöma stabiliteten i lagrade läkemedel (Martin and Bonomo, 2016) och se till att växtbaserade cannabisprodukter är fria från föroreningar av mikrober (t.ex. svampar och mögel), tungmetaller och bekämpningsmedel (Dryburgh et al., 2018).

Låghaltiga THC-produkter och cannabisprodukter i samband med hälsa och välbefinnande

Denna publikation fokuserar på reglering av cannabispreparat och cannabinoidprodukter för medicinsk användning. Under de senaste åren har dock en rad produkter som härrör från cannabis (örter, hampa, oljor) erbjudits för öppen försäljning i butiker i flera EU-länder baserat på påståendet att de har liten eller ingen psykoaktiv effekt eftersom de innehåller mindre än den lagstadgade miniminivån av THC och därför inte kontrollerad enligt narkotikalagstiftning. Dessa och andra produkter kan hävda att de är höga i CBD, s.k. CBD-produkter, vilket inte kontrolleras i enlighet med narkotikalagstiftningen i de flesta länder (t.ex. i Finland och [Sverige](#) klassificeras det som läkemedel).

CBD kan hjälpa till att kontrollera symptomen på epilepsi, men det hävdas också vara användbart för att behandla ett brett spektrum av andra sjukdomar eller symtom, för vilka det för närvarande inte finns tillräckliga bevis för att göra en korrekt bedömning. Eventuella påståenden att de förebygger eller behandlar sjukdom eller lindrar symtom skulle innebära att dessa produkter omfattas av läkemedelslag, vilket kräver en licens till försäljning. Marknadsföringen av dessa produkter innehåller därför ofta icke-specifika ord eller fraser, såsom *"hälsa och välbefinnande"*, *"välmående"*, *"funktionella livsmedel"* och så vidare. Livsmedelssäkerhet och andra förordningar kan krävas för att reglera dessa produkter för att säkerställa att de innehåller vad det hävdas att de gör. Dessa produkter faller utanför ramen för denna publikation.

Sammanfattning

Regleringen av cannabis och cannabinoider för medicinska ändamål är ett komplext lapptäcke av metoder. På internationell nivå ger FN:s narkotikakonventioner, där medicinsk användning av cannabis är mycket strängt begränsad (Klass 1), en bakgrund till regelverk för medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i alla länder som har undertecknat. Dessutom är EMA ansvarig för EU:s vetenskapliga utvärdering, övervakning och säkerhetsövervakning av läkemedel, och det samordnar ett nätverk av nationella tillsynsmyndigheter.

Det finns tre sätt att läkemedel kan få gränsöverskridande godkännande inom Europa. En ger tillgång till hela EU och de andra två kan leda till tillstånd i mer än ett EU-land. Hittills har det inte förekommit några EU-omfattande godkännanden för försäljning av cannabinoidhaltiga läkemedel, men till exempel har Sativex fått godkännande i flera EU-länder med hjälp av alternativa förfaranden. Läkemedel kan också godkännas på nationell nivå. Regleringsförfaranden för nya läkemedel tar hänsyn till både klinisk effektivitet och säkerhet. Tillsynsmyndigheter åtar sig också eftermarknadskontroll av biverkningar. Många av dessa läkemedelsregleringssystem har också system som tillåter läkare att förskriva icke godkända läkemedel under vissa omständigheter, så kallade humanitära skäl-program (CUP). I många fall används dessa program för att ge tillgång till läkemedel för vilka försök pågår eller bevisen är under utvärdering.

Del 3

Vilka metoder för att tillåta medicinsk användning av cannabis och cannabinoider har olika länder använt?

Denna del av rapporten ger några exempel på hur olika länder har gjort någon form av cannabis eller cannabinoider tillgängliga för medicinsk användning, vilka produkter eller preparat de har tillåtit och vilka rättsliga och reglerande instrument de har använt. Dessa illustrerar de olika sätten som tagits och hur dessa har utvecklats. Ett urval av europeiska och internationella fallstudier presenteras. Fallstudierna har valts för att illustrera det antal regleringsramar som tillämpas, till exempel utökat mot exceptionella åtkomstprogram såsom licensförskrivning och de olika produkter och preparat som godkänts. De nordamerikanska systemen beskrivs i detalj eftersom de har varit i drift längst.

Hur regleras medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i USA och Kanada?

Nordamerika var den första regionen som introducerade medicinsk användning av cannabis. Detta hände först i flera stater i USA efter medborgarinitierade folkomröstningar för att legalisera medicinsk användning av cannabis i mitten av 1990-talet. År 1999 beordrade de kanadensiska domstolarna den federala regeringen att ta fram en nationell strategi för medicinsk användning av cannabis. Det resulterande programmet var i början mycket restriktivt, men dess verksamhet förlängdes som en följd av en rad domstolsbeslut initierad av patienter som var missnöjda med tillgången som var tillåten enligt det ursprungliga systemet.

Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i USA

Typ av produkter och preparat som är tillgängliga för medicinsk användning

USA:s Livsmedels- och läkemedelsmyndighet (U.S. Food and Drug Administration; FDA) godkänt olika cannabinoider för medicinsk användning

med hjälp av den farmaceutiska regleringsvägen, nämligen på grundval av bevis från kliniska studier att cannabinoider är säkra och effektiva för medicinsk användning. Marinol (syntetisk THC) godkändes 1985 av FDA som ett antiemetiskt läkemedel för cancerpatienter som genomgår kemoterapi. Cesamet (syntetisk THC) godkändes 1992 som aptitstimulerande läkemedel hos patienter med AIDS-relaterad avmagring (*Institute of Medicine, 1999*).

Ingen av dessa cannabinoider har använts i stor utsträckning i USA. När det sväljs oralt har THC en kraftigt fördröjd effektpåverkan och patienter upplever därför inte någon terapeutisk effekt eller upplever negativa biverkningar som får dem att avbryta behandlingen (*Grotenhermen, 2004; Iversen, 2007*). Detta begränsade terapeutiska fönster (där blodkoncentrationer som är effektiva ligger nära eller överlappar dem som ger symptom på toxicitet) är gemensam för många andra centralt verkande läkemedel.

Av ett antal skäl slutade amerikanska läkemedelsföretag att utveckla nya cannabinoider från 1990-talet och framåt. För det första är det kostsamt att utveckla och testa nya läkemedel, och det är svårt att ta igen dessa kostnader för cannabinoider när många av de medicinska tillstånden för vilka de skulle användas är ovanliga (*Institute of Medicine, 1999*). Kronisk smärta är vanligare, men i kliniska studier har cannabinoider, som anges i översynen ovan, visat sig vara endast måttligt effektivt smärtstillande. För det andra har den rättsliga statusen för cannabis gjort det svårt att göra forskning om cannabinoiders säkerhet och effektivitet. För det tredje när det finns restriktioner för medicinsk användning av godkända cannabinoider, kan detta avskräcka läkare från att förskriva dem (*Bostwick, 2012; Cohen, 2008; Institute of Medicine, 1999*). Men i juni 2018 godkände FDA Epidiolex en CBD-baserad produkt utvecklad av GW Pharmaceuticals, Storbritannien, för att behandla patienter 2 år eller äldre med epilepsi till följd av Lennox-Gastauts syndrom eller Dravets syndrom (*US FDA, 2018*). Dessa är sällsynta sjukdomar och det är för tidigt att veta hur mycket denna produkt kommer att användas.

I USA initierade patientförespråkare [medborgarinitierade folkomröstningar](#) för att legalisera medicinsk användning av växtbaserad cannabis (känd i Nordamerika som "medicinsk marijuana"). De hävdade att patienters rapporter om de medicinska fördelarna med att använda cannabis gav dem en laglig rätt att använda cannabis för medicinska ändamål, mycket väsentligt definierade. Förslag att legalisera medicinsk användning av cannabis läggs till omröstning i medborgarinitierade folkomröstningar, ett förfarande som finns i nästan hälften av USA:s delstater som tillåter att ett förslag läggs till omröstning om det säkras underskrifter av en viss procentandel av väljarna. Om förslaget får en majoritet av rösterna, måste dess delstatsparlamentet lagstifta för att göra det till en delstatslag.

Ett initiativ för att legalisera medicinsk användning av cannabis blev godkänd i Kalifornien 1996 när dess väljare stödde "[Proposition 215](#)" med 55,6% JA mot 44,4% Nej. Detta initiativ möjliggjorde den medicinska användningen av cannabis för en bred uppsättning indikationer som inkluderade illamående, viktnedgång, smärta och muskelspasmer och alla "allvarligt medicinska tillstånd" där cannabis kan ge lindring (Conboy, 2000). I skrivande stund tillåts, sedan två decennier, medicinsk användning av cannabis i 29 amerikanska delstater och District of Columbia (USA:s huvudstad Washington).

Tillgänglighetsproblem

Amerikanska delstater har varierat i sina definitioner av indikationerna för medicinsk användning av cannabis och om de har låtit patienter att få cannabis från reglerade kommersiella [cannabisapotek](#) (Pacula and Smart, 2017; ProCon.org, 2017). De mest restriktiva delstatliga bestämmelserna tillåter endast medicinsk nödvändighet som ett försvar mot åtal om en patient grips som använder cannabis. Andra delstater tillåter endast medicinsk användning av CBD-baserade cannabisberedningar. Dock tillåter andra delstater att medicinsk användning av cannabis definieras av läkare och patienter och tillåter medicinsk cannabis att säljas i reglerade cannabisapotek till någon med ett medicinskt recept (Pacula and Smart, 2017).

Delstatsbaserade lagar om medicinsk användning av cannabis har skapat regleringsfrågor för delstatliga och federala regeringar i USA. Delstatliga lagar om medicinsk användning av cannabis hamnar i konflikt med USA:s federala narkotikalag "[Controlled Substances Act \(CSA\)](#)", som förbjuder all användning av cannabis, inklusive medicinsk användning. Enligt den amerikanska konstitutionen har federala lagar företräde framför delstatslagar när de två hamnar i konflikt (Bostwick, 2012; Conboy, 2000; Hoffmann and Weber, 2010). Bush-administrationen tillämpade federala lagar mot cannabisförsäljare i delstater som tillåter medicinsk användning.

Under 2009 meddelade Obama-administrationen att man skulle ge låg prioritet att upprätthålla federal lag i dessa delstater om de reglerar medicinsk användning av cannabis på sätt som skyddar folkhälsan och ordning (Hoffmann and Weber, 2010). Administrationen fortsatte att genomdriva federala lagar mot odling och leverans av cannabis i kommersiell skala, men avstod från att åklaga patienter och läkare som följde dess delstatliga lagar (Eddy, 2009).

I många amerikanska delstater med lagar som tillåter medicinsk användning av cannabis var vissa läkare ovilliga att rekommendera det. De hävdade att i avsaknad av bra bevis fann de det svårt att avgöra vem som skulle ordinerats cannabis, i vilka doser och hur länge (Barnes, 2000; Cohen, 2006; Hall and Degenhardt, 2003). Läkare var också oroad för att de skulle hållas juridiskt ansvariga för alla skador som patienter upplevde (Hoffmann and Weber, 2010; Pacula et al., 2004).

Patienter har ofta svårt att lagligt få cannabis för hälsotillstånd som tillåter medicinsk användning. I vissa delstater var de tvungna att använda den svarta marknaden och i andra fick de odla sin egen cannabis, eller få en s.k. vårdgivare att odla den för dem. Delstatliga lagar som gjorde det möjligt för [vårdgivare](#) att odla för mer än en patient och därmed möjliggjorde utvecklingen av "[cannabisköpklubbar](#)" som expanderade och sålde cannabis till patienter med läkares antingen rekommendation eller utfärdad "[Medicinsk cannabis-kort](#)".

Dessa klubbar var inte licensierade att odla cannabis och därför erhöll det från den svarta marknaden (Hoffmann and Weber, 2010). Obama-administrationens beslut att inte verkställa federal lag i delstater som hade godkänt medicinskt bruk innebar i praktiken att delstater med liberala lagar och cannabisapotek (Kalifornien, Colorado och Washington) hade en kvasi-juridisk marknad där cannabis kan säljas till alla användare som hade en läkares rekommendation (Cohen, 2010; Regan, 2011; Samuels, 2008).

Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i Kanada

I Kanada har vissa cannabinoidläkemedel godkänts för användning, men cannabis har också gjorts tillgänglig för medicinsk användning enligt särskilda åtgärdsprogram som har förändrats över tid på grund av patienttryck och domstolsbeslut.

När det gäller godkända läkemedel, är Sativex godkänd för användning för MS-associerad spasticitet under vissa förutsättningar. Ytterligare indikationer inkluderar tilläggsbehandling för symtomatisk lindring av neuropatisk smärta hos vuxna patienter med MS, och som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med framskriden cancer som upplever måttlig till svår smärta samtidigt de är på den högsta tolererade dosen av starka opioider för ihållande smärta. Cesamet är tillgänglig för behandling av kraftigt illamående och kräkningar i samband med cancerbehandling. Marinol godkändes för AIDS-relaterad avmagring och för kraftigt illamående och kräkningar

Potentiella oavsiktliga konsekvenser för den medicinska användningen av cannabis och cannabinoider

När man överväger resultaten av lagstiftningsförändringar för att tillåta tillgång till cannabis och cannabinoider för medicinsk användning, är det dessutom viktigt att ta hänsyn till de potentiella bredare sociala och folkhälsopåverkningarna, förutom att ta hänsyn till hälsorisker och fördelar för patienterna. Det finns nu ett växande antal studier, främst från USA, som undersöker dessa bredare effekter. Liksom med bevisen om den kliniska effektiviteten hos olika cannabisprodukter och preparat gör variationer i metoder, definitioner och datakällor dock svårt att dra slutsatser, med studier som ofta har motstridiga resultat eller oavslutade resultat.

ECNN utarbetar en rapport som kommer att ge en översikt över utvärderingar av nya regleringsmodeller i Nordamerika, där några av dessa frågor kommer att behandlas. I den här rutan framhäver vi några av de problem som tagits upp i medicinska cannabisstudier hittills för att illustrera vilka potentiella oavsiktliga konsekvenser, både positiva och negativa, som kan behöva beaktas när cannabis eller cannabinoider är tillgängliga för medicinsk användning. Mer information om de enskilda studierna finns i bakgrundsbrevet som följer med denna rapport (Hall, 2018).

- Påverkan på rekreationsbruk. Data från amerikanska hushållsundersökningar tyder på att cannabisanvändning bland vuxna över 21 år kan ha ökat mellan åren 2004 till 2012 efter att delstatslagar om medicinsk användning av cannabis har godkänts (Wen et al., 2015). Det fanns inga skillnader i förekomsten av cannabisanvändning bland vuxna i delstater med eller utan lagar om medicinsk användning av cannabis. Men vuxna i delstater med dessa lagar hade mer sannolikt använt cannabis under de senaste 30 dagarna, att vara dagliga cannabisanvändare och att rapportera symptom på missbruk/beroende av cannabis än vuxna som bodde i delstater som inte hade godkända lagar om medicinsk användning av cannabis.
- Användning bland ungdomar. Det finns viss oro om att om medicinska cannabislagar gör cannabis mer tillgänglig och skickar meddelandet att cannabisanvändning inte är riskabelt, så kan användningen bland ungdomar kanske öka. Emellertid har jämförelser av ungdomar cannabis i hushålls- och skolbaserade undersökningar i allmänhet inte funnit någon skillnad i användning mellan delstater som har och de som inte har lagar om medicinsk användning av cannabis

(Ammerman et al., 2015; Cerda et al., 2012; Choo et al., 2014; Harper et al., 2012; Lynne-Landsman et al., 2013; Schuermeyer et al., 2014; Wall et al., 2011, 2012).

- Oavsiktliga förgiftningar. Studier av cannabisförgiftningar bland unga barn och akuta vårdkontakter ger upphov till oro över potentialen för ökad oavsiktlig förgiftning (Wang et al., 2016, 2017). De oavsiktliga förgiftningarna hos mycket små barn lyfter fram vikten av barnsäkra förpackningar och förordningar kring försäljning till minderåriga vid upprättandet av dessa program.
- Cannabisrelaterade dödsfall med motorfordon. Det har varit blandade resultat från studier av effekterna av lagar om medicinsk användning av cannabis vid cannabisrelaterade dödsfall med motorfordon. Vissa studier (Masten and Guenzburger, 2014) har funnit ökat antal av cannabisförsämrade förare vid dödsolyckor i delstater som har lagar om medicinsk användning av cannabis. Andra studier har inte funnit ökat antal (Anderson et al., 2013).

Själv mord. Anderson et al. (2014) rapporterade branta nedgångar i själv mord bland män i åldern 20–30 år i delstater som legaliserat medicinsk användning av cannabis än i de som inte hade, men andra studier som tog hänsyn till skillnaderna mellan delstaterna (Grucza et al., 2015) eller tittat på sambandet mellan själv mordstalen och antalet patienter som använder cannabis för medicinska ändamål stödde inte denna slutsats (Rylander et al., 2014).

- Utbyte av medicinsk cannabis mot andra substanser. En viktig fråga är huruvida medicinsk cannabis kan ersättas med andra potentiellt riskfyllda substanser. En analys av dödsfall orsakade av opioidöverdos i USA fann mindre ökningar av dessa dödsfall i delstater med lagar om medicinsk användning av cannabis än de utan sådana lagar, och skillnaden verkade öka med tiden (Bachhuber et al., 2014). Bättre bevis behövs för att cannabis har ersatts med opioider på detta sätt och att sambanden inte kan förklaras av andra politiska skillnader mellan delstater som har och inte har antagit lagar om medicinsk användning av cannabis (t.ex. fängelsestraff för opioidbrukare och tillhandahållande av metadonassisterad behandling) (Campbell et al., 2018; Hayes and Brown, 2014).

Forts.

i samband med kemoterapi. Det drogs tillbaka från den kanadensiska marknaden av tillverkaren i februari 2012, men det var inte av säkerhetsskäl (*Abuhasira et al., 2018*).

Dessutom var Kanada ett av de första länderna att upprätta ett nationellt program för medicinsk användning av cannabis. År 1999 inrättade den federala regeringen ett exceptionellt åtkomstprogram som krävde att ministern godkände varje patient. Rättsaktioner från patienter som klagade på att systemet var för restriktivt säkerställde att programmet utvecklades under de kommande två decennierna från att vara ett exceptionellt åtkomstprogram till ett utvidgat åtkomstprogram liknande i Kalifornien istället (*Freckelton, 2015; Ries, 2016*).

1998 hävdade en HIV-patient i domstol att han skulle bli befriad från straffrättsligt åtal för att tillåta honom att använda cannabis för att behandla sin sjukdom och i juni 1999 publicerade hälsovården en vägledning om att tillåta undantag från straffrättsligt förfarande i undantagsfall. Dessa undantag var emellertid baserade på ministeriell bedömning. År 2000 beslutade den högsta domstolen i Ontario att det federala förbudet mot cannabisanvändning, utan väldefinierat och fungerande undantag för medicinsk användning, kränkte rättigheterna för en patient med svårbehandlad epilepsi enligt den kanadensiska stadgan om rättigheter och friheter. Domstolen fastslog att regeringen bör tillåta patienter att använda cannabis för medicinska ändamål och att det borde skapa lagliga förutsättningar för cannabisutbud så att läkare kan ordinera cannabis till sina patienter.

I april 2001, lagstiftade den kanadensiska regeringen att tillåta patienter att få tillgång till cannabis för medicinska ändamål (*Bogdanoski, 2010; Lucas, 2008*) om de (1) hade en dödlig sjukdom och en förväntad livslängd på mindre än 12 månader; (2) hade MS, en ryggmärgsskada eller sjukdom, cancersmärta, AIDS, artrit eller epilepsi eller (3) hade ett annat "allvarligt medicinskt tillstånd" som hade misslyckats med "konventionella behandlingar". Patienter med dessa tillstånd (eller vårdgivare) kan få cannabis från regeringen eller få tillstånd att odla cannabis för egen medicinsk användning eller få vårdgivare att odla å deras vägnar.

Relativt få patienter använde detta program. Det fanns till exempel cirka 290 000 patienter som använde cannabis för medicinska ändamål i British Columbia 2007 (*Lucas, 2008*), men endast 1 816 hade godkänd tillgång till medicinsk cannabis och endast 356 erhöll cannabis från regeringen (*Fischer et al., 2015*). Resten var licensierade att odla cannabis eftersom de var missnöjda med kvaliteten och kostnaden för regeringens cannabis (*Lucas, 2008*). Detta regelverk har också framgångsrikt utmanats i domstol 2008.

Ny lagstiftning i mars 2014 licensierade fler cannabisproducenter, tillåter läkare större handlingsfrihet vid förskrivning, avlägsnade federal övervakning av förskrivning och tillät patienter att få cannabis direkt från licensierade cannabisproducenter (*Ablin et al., 2016*). Kostnaden för växtbaserad cannabis (beräknad till 500 CAD (cirka 330 EUR) i månaden) täcks inte av sjukförsäkring (*Ablin et al., 2016*).

Under alla varianter av kanadensisk politik, har läkarna varit ovilliga att förskriva cannabis (*Ablin et al., 2016; Lucas, 2012*). Den kanadensiska Medical Association och Medical Protective Association rådde läkarna mot detta (*Abraham, 2002; Lucas, 2008; Ries, 2016*), eftersom det fanns brist på bevis för att cannabis var effektivt för de flesta av de begärda indikationerna och förskrivare kunde åtalas om deras patienter upplevde negativa effekter (*Lucas, 2012*). Det faktum att de flesta läkare var ovilliga att förskriva cannabis skapade en nisch för läkare som var beredda att ordinera cannabis mot en avgift (*Ablin et al., 2016*).

Vilka metoder har använts för att tillåta medicinsk användning av cannabis eller cannabinoider i EU?

Nya policymetoder för medicinsk användning av cannabis i USA och Kanada har lett till att andra länder, inklusive vissa i Europa, tillåter patienter att använda cannabis och cannabinoider för medicinska ändamål (*). Det vanligaste inledande tillvägagångssättet har varit att använda någon form av specialåtkomstprogram, vanligtvis genom att skapa ett system som ger medicinskt godkännande och övervakning, begränsar medicinsk användning till en begränsad uppsättning medicinska tillstånd och begränsar ofta de cannabispreparat som patienter kan använda. Beslutet att subventionera eller ersätta patientkostnader, eller förvänta dem att betala fullt pris, för läkemedlet eller preparatet påverkar också användningsgraden.

Läkemedel som innehåller cannabinoider är tillåtna för användning i många EU-länder (*Abuhasira et al., 2018; Bramness et al., 2018; Krcevski-Skvarc et al., 2018*). Tabell 2 visar att läkemedel som Sativex finns i de flesta EU-länder. Läkemedel som Cesamet och Marinol är mindre utbredda, som finns i ungefär en tredjedel av EU-länderna. I vissa av dessa länder kommer de nationella sjukförsäkringssystemen att ersätta kostnaden under vissa förutsättningar, såsom förhandsgodkännande eller recept av en specialist. Epidiolex har ännu inte godkänts för användning i Europa. EMA:s beslut om detta granskades 2018.

(4) Nationella regelverk är komplicerade och det kan ibland vara brist på klarhet om både detaljerna i de olika tillvägagångssätten och hur de fungerar i praktiken. Dessutom utvecklas de över tiden och experter är ibland oense om hur regelverk bör tolkas juridiskt.

TABELL 2

Tillgänglighet av cannabinoidhaltiga läkemedel i EU, Turkiet och Norge

	Cannabinoidläkemedel			Kommentar
	Marinol®	Cesamet®	Sativex®	
Belgien	Nej	Nej	Ja	
Bulgarien	Nej	Nej	Nej	
Tjeckien	Nej	Nej	Ja	Sativex har ett godkännande för försäljning men handlas inte.
Danmark	Ja	Ja	Ja	Cannabinoidläkemedel genom CUP för namngiven patient.
Tyskland	Nej	Ja	Ja	Det finns inget försäljningstillstånd för Marinol, men är tillgängligt som extemporeläkemedel.
Estland	Nej	Nej	Ja	Det estniska statliga läkemedelsverket (ESAM) kan tillåta användning baserat på en ansökan från en läkare för en viss patient. En läkemedelsgrossist måste lämna in en ansökan om import av läkemedlet, vilket utvärderas av ESAM. Tre ansökningar om Sativex har lämnats in (två godkändes).
Irland	Ja	Ja	Ja	Cannabinoidläkemedlen Marinol och Cesamet är inte godkända för försäljning men kan förskrivas och importeras.
Grekland	Nej	Nej	Nej	
Spanien	Ja	Ja	Ja	Cannabinoidläkemedlen Marinol och Cesamet i undantagsfall (import).
Frankrike	Ja	Nej	Ja	Marinol tillfälligt godkänd. Sativex beviljades ett godkännande för försäljning i januari 2014, men det har inte marknadsförts än.
Kroatien	Ja	Ja	Ja	Inget godkännande för försäljning som läkemedel, men de kan importeras utifrån individuella recept.
Italien	Nej	Nej	Ja	
Cypern (södra Cypern)	Nej	Nej	Nej	
Lettland	Nej	Nej	Nej	
Litauen	Nej	Nej	Ja	Sativex endast för kliniska studier.
Luxemburg	Nej	Nej	Ja	
Ungern	Nej	Nej	Nej	
Malta	Nej	Nej	Ja	Sativex har ett godkännande för försäljning men handlas inte.
Nederländerna	Nej	Nej	Ja	
Österrike	Nej	Ja	Ja	Det finns inget försäljningstillstånd för Marinol, men är tillgängligt som extemporeläkemedel.
Polen	Ja	Ja	Ja	Sativex har ett godkännande för försäljning. De andra två produkterna har det inte, men de kan göras tillgängliga för patienter genom ett särskilt tillstånd (patientnamngiven import).
Portugal	Nej	Nej	Ja	
Rumänien	Nej	Nej	Nej	

TABELL 2 (fortsättning)

	Cannabinoidläkemedel			Comment
	Marinol®	Cesamet®	Sativex®	
Slovenien	Ja	Ja	Ja	Dessa cannabinoidläkemedel har inget godkännande för försäljning, men de kan göras tillgängliga för patienter genom ett särskilt tillstånd (patientnamngiven import).
Slovakien	Nej	Nej	Nej	Sativex var tidigare godkänd för försäljning, men godkännandet upphörde i juni 2017.
Finland	Nej	Nej	Ja	
Sverige	Ja	Nej	Ja	Marinol gäller med särskilt tillstånd för namngiven patient. Inga juridiska invändningar mot Cesamet om syftet är personligt medicinskt bruk, men det har inte sökts några tillstånd under de senaste 3 åren för namngiven patient.
Storbritannien	Nej	Ja	Ja	
Turkiet	Nej	Nej	Ja	
Norge	Ja	Ja	Ja	Marinol och Cesamet genom CUP för namngiven patient.

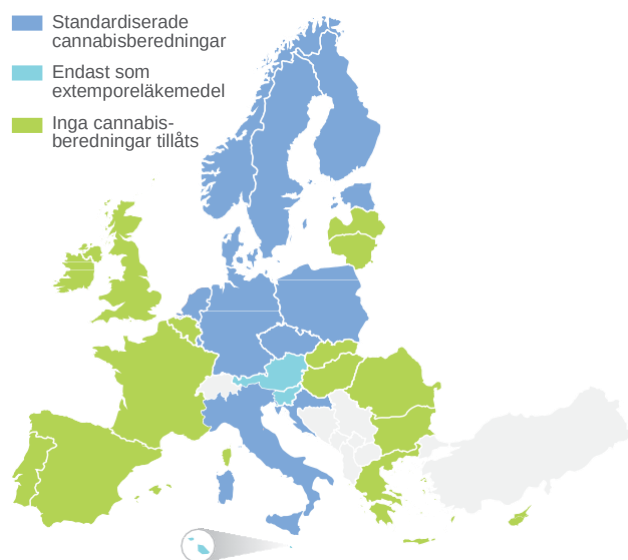
OBS! I flera länder har cannabinoidhaltiga läkemedel inte något godkännande för försäljning, men finns tillgängliga via en rad olika program (under medicinsk övervakning) som tillåter patienter att få tillgång till läkemedel som inte har något formellt godkännande för försäljning (se Del 2). Tabellen är baserad på *Abuhassira et al. (2018)*, *Bramness et al. (2018)*, *Krcevski-Skvarc et al. (2018)* och återkoppling från ECNN-nätverket av juridiska och politiska ombud. Epidiolex (CBD) har inte tagits med i denna översikt, men kan vara tillgängliga i vissa länder genom CUP.

Det är ovanligt inom EU att användningen av rå växtbaserad cannabis för medicinska ändamål är tillåten. Vissa länder tillåter patienter att få tillgång till standardiserade cannabisberedningar (antingen importerade eller odlade i hemlandet). Andra länder ger patienter tillgång till cannabis för medicinska ändamål som extemporeläkemedel (det vill säga rå cannabis som omformas till slutförbrukningsformat av apotekare) (Figur 2).

Flera EU-länder har etablerat någon form av CUP eller annat särskilt åtkomstprogram för att tillåta tillgång till cannabisberedningar för behandling för ett snävt antal medicinska tillstånd. Länder som för närvarande har sådana program är: Kroatien, Danmark, Finland, Norge, Polen och Sverige. Fyra EU-länder har ett etablerat åtkomstprogram: Tjeckien, Tyskland, Italien och Nederländerna. Både Luxemburg och Portugal antog lagar om medicinsk användning av cannabis under 2018, men detaljer om genomförandet var inte tillgängliga vid skrivande stund.

FIGUR 2

Tillgänglighet av cannabisberedningar för medicinsk användning i EU, Turkiet och Norge



OBS! I de flesta länder där standardiserade cannabispreparat är tillgängliga så är extemporeläkemedel också tillåtna:

Estland; ansökningar om standardiserade preparat måste lämnas till Estlands statliga läkemedelsmyndighet. Finland; medicinsk användning delvis tillåten. I Norge och Sverige har endast ett fåtal patienter fått tillstånd att använda cannabisberedningar, i Sverige måste licensansökan av förskrivare skickas till Läkemedelsverket för namngiven patient. I Polen är standardiserade cannabispreparat inte tillgängliga vid skrivande stund, men ett godkännande har givits till en leverantör. När det gäller Portugal fanns det vid skrivande stund inte några uppgifter om genomförandet av den portugisiska lagen om medicinsk användning av cannabis, som antogs i juli 2018. På samma sätt var den brittiska situationen under granskning vid skrivande stund. Figur 2 är baserad på *Abuhasira et al. (2018)*, *Bramness et al. (2018)*, *Krceviski-Skvarc et al. (2018)* och återkoppling från ECNN-nätverket av juridiska och politiska ombud.

Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i Nederländerna

Det nederländska regelverket är ett exempel på ett etablerat system som möjliggör relativt bred tillgång till cannabinoidläkemedel och cannabispreparat, med vilken läkare som helst får föreskriva.

I Nederländerna är Sativex godkänt läkemedel. Men sedan 2003 har nederländsk lag också tillåtit läkare att förskriva växtbaserad cannabis för att behandla symtom från olika medicinska tillstånd inklusive, men inte endast begränsat till, MS, HIV, cancer, smärta och Tourettes syndrom. Riktlinjer från [Byrån för Medicinsk Cannabis](#) (OMC) som ingår i [Ministeriet för Hälsovård, Valfärd och Idrott](#) (CIBG), erkänner att det har varit positiva erfarenheter med många andra indikationer och tillåter läkaren att bedöma om cannabis kommer att hjälpa patientens tillstånd. En läkare ska endast förskriva cannabis om standardbehandlingar och registrerade läkemedel inte har haft den önskade effekten eller orsakar för många biverkningar.

Under det nederländska regelverket produceras cannabis genom licens av den GMP-certifierade cannabisodlingsproducenten [Bedrocan](#), för att uppfylla kvalitetsnormer. Cannabis expedieras genom apotek till patienter med recept (Bogdanoski, 2010). Bedrocan tillverkar [fem standardiserade cannabisprodukter](#) med olika THC- och CBD-nivåer, som antingen torkad blomma (flos) eller i granulerad (smulad) form. [Bedrocan levererar till flera andra EU-länder och länder utanför EU](#) som har startat nya program för medicinsk användning av cannabis.

Patientegenskaper har rapporterats i två studier. *Hazekamp and Heerdink (2013)* rapporterade egenskaperna hos 5 540 patienter som ordinerades cannabis för medicinska ändamål i Nederländerna mellan 2003 och 2010. Förekomsten av nya patienter nådde en topp på 5 per 100 000 under de första 2 åren under regelverket och minskade därefter till 3 per 100 000. Den årliga förekomsten av medicinsk användning av cannabis varierade mellan 8 och 10 per 100 000 mellan 2005 och 2010.

De läkemedel som samtidigt ordinerats till de nederländska patienterna föreskrev att cannabis användes främst för att behandla kronisk smärta. Mer nyligen har *de Hoop et al. (2018)* tillhandahållit information om de patienter som erhöll cannabis enligt regelverket mellan 2013 och 2016.

Förekomsten av medicinsk användning av cannabis ökade från 6,9 per 100 000 för 2010 till 24,6 per 100 000 för 2016. Andelen kvinnliga patienter minskade marginellt (från 57% till 51%) men det var ingen förändring i ålder, genomsnittlig daglig dos cannabis (0,64 g mot 0,73 g) eller genomsnittlig användningstid (251 mot 254 dagar). Författarna tillskriver den ökade förekomsten av det faktum att cannabisolja har också tillåtits sedan 2015.

Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i Tjeckien

Tjeckien driver en politik som visar hur ett land kan tillåta cannabinoid läkemedel och cannabis för medicinska ändamål på ett strikt begränsat sätt. I Tjeckien finns inte Marinol eller Cesamet tillgängliga som godkända läkemedel. Sativex är ett godkänt läkemedel, men det ersätts inte av det nationella sjukvårdssystemet eller socialförsäkringsbolagen och det handlas för närvarande inte.

Tjeckien tillåter patienter att använda cannabisberedningar för medicinska ändamål. En lag godkändes december 2013 som tillåter patienter att använda växtbaserad cannabis för medicinska ändamål. Endast ett begränsat antal medicinska indikationer är kvalificerade för recept (cancer, Parkinsons sjukdom, MS och psoriasis), vilket anges i ett ministeriellt meddelande från 2015. Förskrivning är begränsad till speciellt kvalificerade läkare (för närvarande 57), såsom onkologer och psykiatriker. Expediering är för närvarande begränsad till för närvarande 41 utsedda apotek. Sedan 2018 har den maximala mängd som kan förskrivas till en patient varit 180 g per månad. Leveransen kom ursprungligen från Bedrocan i Nederländerna, men inhemsk odling av en monopolproducent ger nu definierade sorter av cannabis till regeringen för distribution. Den första inhemska skörden levererades till apotek i mars 2016. Slutpriset för patienten är cirka 3,70 EUR per gram, som inte ersätts av det nationella sjukvårdssystemet eller socialförsäkringsbolagen.

Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i Kroatien

Regelverket i Kroatien ger bättre tillgång till medicinska cannabinoider och cannabis än i Tjeckien, men mindre än i Tyskland eller Nederländerna.

I Kroatien finns Marinol, Cesamet och Sativex, men den förstnämnda föreskrivs för symptom av cancer och AIDS. Men ingen ersätts av det nationella sjukvårdssystemet eller socialförsäkringsbolagen. Det finns inget försäljningstillstånd för dessa produkter, men de kan importeras baserat på recept för namngivna patienter som utfärdats av utvalda primära förskrivare efter rekommendation från en specialistläkare.

Som ett resultat av media och tryck från allmänheten till stöd för vissa patienter ändrades den nationella lagen i oktober 2015 för att tillåta läkemedel som innehåller THC får förskrivas, inklusive beredningar av växtmaterial. Endast ett begränsat antal medicinska indikationer är kvalificerade för recept, nämligen: MS, cancer, epilepsi och AIDS.

Även om en första rekommendation behövs från en neurolog, infektionsläkare eller cancerläkare, så är det möjligt för allmänläkare och husläkare att förskriva recept. Receptet bör ange mängden THC i en enda dos, antalet enskilda doser, läkemedelsform, dosering och förfarande för användning och, om tillämpligt, också ange vilken typ av växtbaserade läkemedel och växtbaserade beredningar som skall användas. Den föreskrivna kvantiteten kan vara tillräcklig för upp till 30 dagars användning, upp till maximalt tillåten mängd 7,5 g THC. Produkter från Tilray importeras till Kroatien och ersätts inte av det nationella sjukvårdssystemet eller socialförsäkringsbolagen.

Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i Tyskland

Det tyska regelverket har utvecklats under flera år som ett resultat av domstolsbeslut till staten ⁽⁵⁾. Resultatet är ett regelverk som ger bred tillgång till cannabinoider och cannabis för medicinska ändamål. I Tyskland finns Cesamet och Sativex på recept. De kan ersättas av det nationella sjukvårdssystemet eller socialförsäkringsbolagen.

Den 10 mars 2017 skapade den nya lagen "[Cannabis som medicin](#)" en mekanism för kvalitetskontrollerad cannabis-försörjning, inklusive inhemsk produktion. Patienter för vilka alla andra behandlingsalternativ har blivit uttömda kan få recept på torkade cannabisblommor och extrakt av standardiserad kvalitet på apotek. Förskrivningen av cannabispreparat är inte begränsad till vissa specialister och cannabispreparatens användning är inte begränsad till specifika medicinska indikationer.

Lagen tillåter cannabis att ordineras för alla livshotande sjukdomar, eller en som kommer att påverka patientens livskvalitet permanent på grund av allvarliga hälso-problem. Man tillåts upp till högst 100 g per månad och försäkringsbolagen måste täcka dessa kostnader för kroniskt och obotligt sjuka patienter.

För att etablera inhemsk produktion och säkerställa att de levererade cannabispreparaten är av standardiserad kvalitet, inrättades cannabisbyrån "[Cannabisagentur](#)" av regeringen (liknande den i Nederländerna). I april 2017

gick ett anbud ut för 10 företag att odla ca 2 000 kg cannabis för medicinska ändamål, men det är osannolikt att produktionen kommer att börja före 2019.

Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i Italien

Regelverket i Italien visar hur ett land kan begränsa läkemedel samtidigt som man investerar i produktion av standardiserade cannabisberedningar. Marinol eller Cesamet är inte godkända. Det enda godkända cannabinoidläkemedlet är Sativex, som ersätts av det nationella sjukförsäkrings-systemet.

Via en förordning från 2007 av Hälsovårdsministeriet listas växtbaserade och syntetiska cannabinoidderivat i listan över substanser med terapeutisk aktivitet, så att de kunde förskrivas. Under 2013 tillsattes cannabisextrakt och aktiva föreningar av cannabisplantan till listan, så att läkare kan förskriva cannabisberedningar för medicinsk användning. År 2015 fastställdes de medicinska indikationerna såsom: MS-smärta, kronisk smärta resistent mot konventionell behandling och illamående, kräkningar och avmagring i samband med cancer eller HIV/AIDS. Varje läkare kan förskriva för medicinskt bruk och förberedelserna kan göras i alla apotek, i enlighet efter recept för en individuell patient.

Cannabisextrakt ska ges endast oralt, genom infusion eller via olja, eller genom inhalering (med vaporizer), inte genom rökning.

För närvarande uppskattas att 9 000–10 000 patienter får cannabis för medicinsk användning. Inledningsvis importerades cannabisprodukter från Bedrocan, Nederländerna, och under 2017 importerades 280 kg. Inhemsk odling av cannabis inleddes emellertid 2014 i en statslicensierad farmaceutisk odlingsanläggning som drivs av det [militära farmaceutiska kemiska institutet i Florens](#) som är certifierad för [God jordbruksked](#) (GOP) och GMP under övervakning av [Hälsovårdsministeriet](#) med förväntade skördar på 1 000 kg per år framöver. Distributionen började i slutet av 2016. Det odlas två olika sorter av Cannabis sativa L., nämligen [FM1](#) (beräknat 14–15% THC och <1% CBD) och [FM2](#) (5–8% THC och 6,5–12% CBD), båda produkterna kostar cirka 42 EUR för 5 g.

(5) Under 2000 vann åtta patienter med olika medicinska tillstånd inför författningsdomstolen för att få laglig tillgång till växtbaserad cannabis. År 2007 tillät Federala institutet för läkemedel och medicintekniska produkter som ligger under Federala Hälsoministeriet, dom lokala apoteken att sälja importerad cannabisblommor och extrakt. Cirka 900 patienter fick ett godkännande, men de hävdade att importerad cannabis inte var överkomlig.

Exempel på metoder som tagits av några andra länder för att tillåta medicinsk användning av cannabis och cannabinoider

Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i Israel

Fallet med Israel ger ett exempel på ett regelverk där cannabinoidläkemedel är godkänd och ersätts, samt riktlinjer för användning av cannabis som medicin har utvecklats över tiden. Hälso- och sjukvårdspersonal har spelat en viktig roll i utvecklingen av medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i Israel. Antalet medicinska indikationer för vilka växtbaserad cannabis är tillåtna är begränsad, men Israel tillåter, till skillnad från EU-länder, patienter att röka cannabis. Nya regelverket 1587: "*Cannabis för medicinska och forskningsändamål*", från 2016 syftar till att höja och standardisera kvaliteten på utbudet, förskrivning och klinisk praxis. Dessa har lett till en ökning av antalet registrerade patienter, genom att endast kräva standard istället för speciella recept och tillåta distribution av cannabis genom apotek i stället för odlare som tidigare.

I Israel är Marinol och Cesamet inte godkända som läkemedel. Sativex är godkänt för behandling av måttlig till svår spasticitet vid MS och som en kompletterande behandling för cancersmärta. Det ersätts av sjukförsäkringsbolag eller statens socialförsäkringssystem.

Israel var ett av de första länderna utanför Nordamerika att tillåta medicinsk användning av cannabis, under godkännande och övervakning av vad som nu är [Israels Medicinska Cannabisbyrå](#) (IMCA) inom [Hälsövarsministeriet](#). IMCA godkänner odlarna att producera cannabis (från tidigare 8 odlare som har ökat till 60). Under några år såldes det direkt till patienterna av odlarna, men efter 2016-års regelverk levererar odlarna det endast till registrerade apotek. Cannabisen levereras som olja eller som torkade blommor för rökning eller förångning. Den innehåller 12% THC och specificerad mängd CBD angiven av läkaren.

Genom regelverket ska odlare och bearbetningsföretag följa IMCA:s guide "*Cannacopeia*" för medicinsk kvalitetsklassad cannabis för God jordbruks-, tillverknings-, distributions-, säkerhets- och klinisk praxis. Hittills har 30 läkare varit behöriga att förskriva cannabis, dock har 81 ytterligare läkare gått en standardiserad utbildning som påbjuds av regelverket. Växtbaserad cannabis är inte statligt subventionerad, och patienterna betala cirka 30 EUR för 10 gram.

Sedan juli 2014 har tillstånd att använda cannabis tillåtits för en kort lista över medicinska indikationer, och endast när en läkare har angett att en patient inte har svarat på erkända behandlingar. De godkända indikationerna innefattar: cancerbehandling, IBS, neuropatisk smärta (efter mer än ett års behandling i en smärtklinik), AIDS-relaterad avmagring, neurologiska sjukdomar såsom: MS, Parkinsons sjukdom och Tourettes syndrom, ångestsjukdomar såsom posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) och dödliga sjukdomar. Det israeliska programmet listar också följande kontraindikationer för medicinsk användning av cannabis: kronisk hjärtsvikt, psykos, ångestsyndrom, eller en nära släkting med en psykisk störning (särskilt dom under 30 år) och en personlig historia av drogmissbruk eller beroende.

I undantagsfall kan israeliska patienter använda cannabis för andra medicinska tillstånd om en specialistläkare begär ett "*Exceptionellt godkännande*", d.v.s. licensförskrivning. Läkaren måste beskriva varje patient som detaljerat fall till IMCA och hur de skulle bedöma hur patienten svarar på cannabisbehandlingen samt att de rapporterar eventuella biverkningar (*Ablin et al., 2016*).

Det finns begränsade uppgifter om antalet patienter som får cannabis i Israel. Hälsövarsministeriet angav 2013 att 8 713 patienter hade fått tillstånd att använda cannabis för medicinska ändamål, inklusive 1 518 med cancer och 4 864 med kronisk smärta. *Waissengrin et al. (2015)* presenterade data om cancerpatienter behandlade med cannabis på ett större israeliskt cancersjukhus. Dessa omfattade 270 patienter som hade fått tillstånd att använda cannabis för medicinska ändamål utav cirka 17 000 patienter som behandlades på sjukhuset i ett år (1,7% av patienterna). Dessa fick cannabis för att behandla smärta, aptitlöshet och illamående. Nästan hälften (46%) dog inom 6 månader efter inledande behandling. 46% av dom som fortfarande levde efter 6 månader förnyade sina medicinska cannabis-tillstånd.

Författarna tillskriver den låga upptagningsgraden på detta sjukhus både till läkarnas motvilja att förskriva cannabis och patienternas motvilja mot att använda en olaglig substans. Sådan motvilja hos läkare har också rapporterats på annat håll. Attityderna kan dock förändras dels med erfarenhet av att förskriva cannabis (*Sharon et al., 2018*) och dels med det nya utbildningsprogrammet för läkare som genomförs. Antalet licensierade medicinska cannabispatienter har ökat de senaste åren och nådde 28 000 patienter med giltiga licenser i mars 2017 (*Zarhin et al., 2017*).

Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i Schweiz

Den schweiziska modellen från 2011 är ett exempel på ett system som begränsar förskrivarens val till antingen en godkänd medicinsk cannabinoidprodukt eller som ett

extemporeläkemedel och begränsar förskrivningar till sökande på en namngiven patientbasis. Även om de kvalificerade medicinska tillstånden inte identifieras individuellt, anges de som *"potentiellt livshotande"*.

I Schweiz finns Marinol (med specialtillstånd) och Sativex tillgängliga som godkända läkemedel. Ersättning för Sativex sker från fall till fall på begäran till försäkringsbolaget.

År 2011 lagstiftade Schweiz om att tillåta medicinsk användning av cannabis under *"exceptionella omständigheter"*, d.v.s. licensförskrivning, under överinseende av [Federala byrån för folkhälsa](#) (Federal Office of Public Health, FOPH) (Kilcher et al., 2017). Läkare måste begära en licens för varje patient som gör det möjligt för patienten att använda antingen ett syntetiskt framställt THC (Marinol), 2,5 mg, 5 mg eller 10 mg, eller en tinktur av växtbaserad Cannabis sativa L. som innehåller 5% THC beredd av en apotekare (d.v.s. extemporeläkemedel). Förskrivaren måste dokumentera att patienten har ett potentiellt livshotande tillstånd samt beskriva den troliga nyttan från THC och inkludera bevis för att patienten har lämnat ett informativt samtycke till att använda cannabisprodukten.

Kilcher et al. (2017) rapporterade data om patienter behandlade under detta regelverk under 2013 och 2014. Endast 8 av 1 656 förfrågningar avvisades och 1 193 patienter behandlades (542 förfrågningar 2013 och 825 förfrågningar 2014) av 332 invärtesmedicinska specialister (55%) och neurologer (14%). De flesta patienter (91%) betalade 400–500 USD per månad eftersom dessa läkemedel inte täcktes av försäkringar. Drygt hälften (57%) var kvinnor, med en medelålder på 57 år. De främsta diagnoserna var neurologiska sjukdomar (49%), muskuloskeletala sjukdomar (25%) och cancer (10%), och de främsta anledningarna till användning var kronisk smärta (49%) och spasticitet (40%). De flesta patienterna (62%) tog ingen annan mediciner. När de tog mediciner var smärtstillande medel de vanligaste medicinerna. Licenserna gavs i 6 månader men kunde förlängas och andelen som förlängdes gick från 26% 2013 till 39% 2014.

I juli 2018 meddelade FOPH sin avsikt att utvidga tillgången till regelverket, med en ny lag som ska föreslås sommaren 2019.

Medicinsk användning av cannabis och cannabinoider i Australien

2016 lagstiftade Australiens parlament regelverket som gör det möjligt för patienter att få tillgång till godkända cannabisprodukter för medicinsk användning enligt de särskilda tillgångsbestämmelserna i *"Therapeutic Goods Act"* (Freckelton, 2015).

Delstatliga regeringar i New South Wales, Queensland och Victoria har också gjort lagstiftningsändringar som tillåter medicinsk användning av cannabis och odling av cannabis för medicinskt bruk.

Det australiska regelverket för medicinsk användning av cannabis möttes av stort motstånd från onkologer, neurologer och smärtspecialister, vilka är de enda läkare som kan initiera behandling. Dessa specialister hävdar att det finns få bevis för att stödja medicinsk användning av cannabis och att mycket bättre behandlingar finns tillgängliga för kemoterapiinducerat illamående och kräkningar, neuropatisk smärta, muskelspasticitet och epilepsi (se till exempel; ANZCA Faculty of Pain Medicine, 2015 ; Cancer Council Australia and Clinical Oncology Society of Australia, 2016; Martin et al., 2018). Förskrivares juridiska ansvar för eventuella skador som patienter drabbas av är också ett problem och därför har patienter svårt att få recept på cannabis. Patienter klagar också på den komplicerade godkännandeprocessen som produceras genom överlappande federala och delstatliga/territoriella krav. Kritiskt för många patienter är att kostnaderna för import av cannabisprodukter inte ersätts av det australiensiska sjukvårdssystemet. Patienterna måste därför betala de stora kostnaderna för import av läkemedlet, ca 400 AUD (cirka 250 EUR) per månad för läkemedelsklassad CBD för att behandla epilepsi.

Sammanfattning och diskussion

Det är uppenbart att inget standardregelverk för cannabisberedningar och cannabinoidprodukter har utvecklats och att det finns stor variation mellan länderna i de olika metoderna, vilket speglar en rad historiska och kulturella faktorer. I de flesta länder har utbudet av cannabis- och cannabinoidprodukter och preparat för medicinska ändamål utvecklats över tid, ofta som svar på patientbehov eller produktutveckling, och situationen fortsätter att förändras snabbt. Men i allmänhet kan tre huvudtyper av tillvägagångssätt ses, även om länder ofta använder fler än en av dessa parallellt.

Tillåta användning av läkemedel som innehåller cannabinoider

Som beskrivits ovan har flera läkemedelscannabinoider godkänts för medicinskt bruk (t.ex. Marinol och Cesamet), men i allmänhet används dessa inte i stor utsträckning på grund av patienter tycker att det är svårt att uppnå de önskade terapeutiska fördelarna utan att uppleva också oövelkomna psykoaktiva effekter. Dessutom resulterade vissa av dessa läkemedel begränsad finansiell avkastning för de företag som marknadsförde dem, vilket kan ha bromsat produktutvecklingen.

Sativex och Epidiolex har sedan dess utvecklats och godkänts för medicinsk användning för neuropatisk smärta och svårbehandlad epilepsi, på grundval av bevis på deras effektivitet från RCT. Dessutom pågår kliniska studier av vissa standardiserade cannabispreparat, så i framtiden kan några av dessa få marknadsgodkännande som läkemedel.

Men många regeringar står inför efterfrågan från patienter som vill använda cannabis och cannabinoider för att behandla symtom på sjukdomar för vilka det för tillfället finns lite eller inget bevis på effekt eller säkerhet. Detta inkluderar många av de hälsotillstånd som cannabis brukar användas för i länder som har regelverk som ger bred tillgång, nämligen: ångeststörningar, depression, sömnstörningar, andra neurologiska tillstånd, cancer och inflammatoriska tarmsjukdomar. För närvarande finns det inte tillräckligt med data från kliniska studier som bygger på godkännande av deras användning vid behandling av dessa tillstånd, vilket kan leda till att patienterna tillgriper svarta marknaden för cannabisprodukter. Detta har lett till utvecklingen i vissa länder av alternativa metoder för tillgång till cannabis och cannabinoider.

Tillåta medicinsk användning av icke godkända produkter eller beredningar

Särskilda åtkomstprogram för att tillåta medicinsk användning av icke godkända produkter eller beredningar tar ett antal former. I vissa fall kan den medicinska användningen av cannabis tillåtas under viss variation av ett särskilt åtkomstprogram för icke godkända läkemedel som en interimistisk åtgärd i väntan på resultaten av kliniska studier eller i väntan på godkännande. Detta tillvägagångssätt har tagits i exempelvis Australien, Israel och Nederländerna. Deras regelverk tillåter läkare att förskriva cannabis och cannabinoider som icke godkända läkemedel för olika medicinska ändamål.

Andra regelverk tillåter cannabis och cannabinoider som ska levereras till patienter på recept, ofta genom CUP. Vissa regelverk begränsar användningen till medicinska tillstånd för vilka det finns bevis på effekt (t.ex. illamående och kräkningar, muskelspasticitet och kronisk smärta). Ibland godkänns åtkomst från fall till fall, på namngiven patientbasis. Vissa regelverk begränsar cannabisprodukter till att endast läkemedelscannabinoider eller standardiserade växtextrakt får användas.

Vissa andra regelverk begränsar cannabisprodukter till att endast läkemedelscannabinoider eller standardiserade växtextrakt får användas. Andra regelverk tillåter användning av växtbaserade cannabisprodukter som har standardiserats och kvalitetsstyrts. I allmänhet är dessa regelverk fortfarande parallella med regleringsmetoden för läkemedel.

En stor utmaning i många av dessa tillvägagångssätt har varit läkarnas motvilja mot att förskriva cannabis av etiska och medicinska skäl. Patienter klagar också över besvärliga godkännandeprocesser, kvaliteten och kostnaden för cannabis och cannabinoider som finns tillgängliga och restriktioner på cannabisprodukter som de får använda.

Fristående medicinska cannabisprogram via rättslig resning (*de novo*)

Några fristående medicinska cannabisprogram har upprättats utanför läkemedelsregleringarna. Till exempel i USA har lagstiftningskraven för läkemedel undvikits genom att passera medborgarinitierade folkomröstningar som tillåter patienterna att röka cannabis och använda andra cannabisprodukter för mycket brett definierade medicinska skäl. Läkare har ibland varit ovilliga att "rekommendera" cannabis under sådana program på grund av osäkerhet om kliniska indikationer och rädsla för att hållas juridiskt ansvarig för eventuell skada som patienter kan erhålla. I vissa amerikanska delstater har denna fråga kringgåts genom att legalisera det kommersiella utbudet av cannabis via reglerade cannabisapotek.

I allmänhet underlättar dessa fristående åtkomstprogram inte genomförandet av kliniska studier och upprättandet av en bevisbas för att bedöma fördelar och skador med medicinsk användning av cannabis och cannabinoider. Andra metoder, som kan inbegripa storskaliga kohortstudier eller upprättande av register för medicinska cannabisanvändare för att övervaka fortsättningsgraden och biverkningar behövs. Sådana studier kan kräva finansiering av regeringen.

Del 4

Vilka är de rättsliga utmaningarna för att tillåta medicinsk användning av cannabis och cannabinoider?

Många EU-länder tillåter nu, eller överväger att tillåta, medicinsk användning av cannabis eller cannabinoider i någon form. De tillvägagångssätt som vidtas för att göra dessa tillgängliga är emellertid mycket varierande, både vad gäller de läkemedel och preparat som är tillåtna och de regelverk som reglerar deras tillhandahållande. Beaktningen av dessa olika metoder framhäver ett antal viktiga frågor som måste åtgärdas som en del av någon process för att göra cannabis- eller cannabinoidinnehållande produkter eller preparat tillgängliga för medicinsk användning.

Läkemedel som har följt läkemedelsregleringen (inklusive Cesamet, Marinol, Sativex och Epidiolex) kommer att ha haft många beslut som förutbestämts genom den processen, såsom doser, indikationer och administreringsvägar. Men när länder överväger att tillåta cannabisberedningar för medicinsk användning, måste dessa och ett antal andra regleringsfrågor beaktas.

Viktiga frågor är:

- Vilka typer av läkemedel eller cannabisberedningar ska tillåtas? Regeringar kan besluta att endast tillåta läkemedel som har följt läkemedelsregleringen och godkänts för marknadsföring i landet. Regeringarna kan också överväga att ge tillgång till otillåtna substanser och beredningar genom en rad andra mekanismer, såsom licensförskrivning, CUP och namngivna patienter eller utökade åtkomstprogram (se "Del 2" i denna rapport).
- Vilka former av cannabisberedningar bör tillåtas? Regeringar kan överväga att tillåta rå cannabis såsom extemporeläkemedel gjorda av en apotekare, andra cannabisberedningar såsom standardiserade cannabisextrakter, cannabisoljor och/eller andra former av cannabis
- Vilka administrationsvägar för cannabisberedningar bör tillåtas? Cannabis kan tillverkas som orala preparat såsom kapslar eller oljor, som preparat som kan inhaleras eller i andra former.
- För vilka medicinska tillstånd ska behandling med cannabisberedningar eller läkemedel tillåtas? Regeringar kan överväga att godkänna cannabispreparat för att behandla endast medicinska tillstånd för vilka det finns bevis för effekt (t.ex. illamående och kräkningar, muskelspasticitet och kronisk smärta) eller de kan under vissa förutsättningar överväga godkännande för något tillstånd där vissa patienter har rapporterat fördelar.
- Om cannabispreparat skulle göras tillgängliga, skulle de kräva recept? Om så är fallet, vem skulle vara behörig att förskriva (t.ex. endast specialistläkare eller allmänläkare och/eller sjuksköterska)?
- Om cannabis görs tillgänglig för medicinsk användning, hur ska regeringarna ta itu med läkarnas eventuella motvilja att förskriva cannabis av etiska eller medicinska skäl och osäkerhet om kliniska indikationer och dosering, särskilt när någon läkare har rätt att förskriva cannabispreparat? Skulle riktlinjer och utbildning ges och i så fall av vem?
- För vilket regelverk som än planeras, hur mycket av kostnaden ska patienterna stå för? Kommer läkemedel eller cannabisberedningar att ersättas till patienter? Ska kostnaden för dessa läkemedel eller cannabisberedningar omfattas av det nationella sjukvårdssystemet eller sjukförsäkringssystemet?

- Hur ska cannabinoider passa in i befintlig behandling för de medicinska tillstånden för vilka de kan användas (t ex som tilläggsbehandling eller som förstahandsbehandling)?
- Hur kan förskrivningar begränsas? Hur ska övervakning av behandlingsresultat och biverkningar utföras och av vem?
- Vilken typ av kvalitetsstandarder bör tillämpas? Om cannabis odlas hemma för medicinska ändamål, kommer några standarder att tillämpas och hur kommer de att verkställas?
- Om cannabis ska vara en verksam substans vid framställning av cannabispreparat som oljor eller kapslar, kommer tillverkaren att uppfylla relevanta kvalitetsstandarder, såsom EU:s GMP och [God distributionssed](#) (GDP)?
- Hur kan regeringar tillåta tillverkning och distribution av cannabis för medicinska ändamål? Ska regeringar kontraktera privata cannabisproducentföretag? Kan patienter tillåtas att odla sin egen cannabis för medicinska ändamål? Hur ska cannabis distribueras till patienter? Skulle det kunna göras via apotek, specifika cannabisapotek (dispensary) eller andra distributionskanaler?
- Hur kommer det nödvändiga farmakovigilanssystemet (läkemedelssäkerhets- och biverkningsövervakningssystemen och datainsamling för rapportering) till INCB att organiseras?
- Kommer datasystem att inrättas för att samla in bevis på de bredare folkhälsoproblemen och samhällets resultat av de regelverksförändringar och att bidra till att stärka bevisbasen? Hur kommer detta att organiseras och vilka roller kan regeringen, forskningsorganen och industrin spela i detta (t.ex. genom att underlätta eller genomföra omfattande kohortstudier eller upprätta patientregister)?
- Inom EU kan hänsyn tas till eventuella problem med gränsöverskridande patienttåtkomst som kan uppstå när grannländerna har olika nationella regelverkssystem.

Ovanstående lista är inte uttömmande. Det framhäver komplexiteten i beslutsfattandet om att göra cannabis eller cannabinoider tillgängliga för medicinsk användning. Överväganden måste ges till flera frågor längs hela kedjan av händelser från produktutveckling genom produktion och distribution till övervakningsresultat för både säkerhet och effektivitet. I vad som är ett mycket snabbväxande område kännetecknas av en ofta hett omtvistad debatt så har denna rapport försökt ge en objektiv syn på nuvarande bevis, praxis och erfarenhet. Det illustrerar mångfalden av tillvägagångssätt som för närvarande tas och pekar på vikten av att utveckla en överenskommen konceptuell ram och terminologi för att hjälpa till med att bygga en bas för att bedöma medicinsk användning av cannabis och cannabinoider.

Ordlista

AIDS — (av "*acquired immunodeficiency syndrome*", på svenska "*förvärvat immunbristsyndrom*") är en dödlig sjukdom som kännetecknas av svåra skador på immunförsvaret.

Cannabinoider — substanser som finns i cannabisplantan som verkar på specifika receptorer (CB) i hjärnan och i kroppen. De är de viktigaste aktiva ingredienserna i både läkemedel som härrör från cannabis och cannabispreparat. De två mest studerade cannabinoiderna är THC och CBD. Cannabinoider finns också i människokroppen (endocannabinoider), men de som konsumeras för medicinsk användning kan härröra från cannabisväxter (växtbaserade cannabinoider, även kända som fyto-cannabinoider) eller syntetiseras i laboratoriet (syntetiska cannabinoider).

Cannabis som extemporeläkemedel — rå cannabis som bereds av en apotekare för konsumtion, i enlighet med ett specificerat recept för en namngiven patient.

Cannabisberedningar — i denna rapport, produkter som härrör från *Cannabis sativa L.*-plantan som inte har ett godkännande för försäljning för medicinsk användning. Dessa kan innefatta rå cannabis som blomknoppar (flos), komprimerat harts eller hasch, oljor extraherade från växten, koncentrerade cannabisextrakter och andra cannabisberedningar, såsom mjuka geler, tinkturer eller som övrig ätbar cannabis i form av ex.vis bakverk.

CBD — cannabidiol; se *Cannabinoider*.

CNCP — kronisk icke-cancerbaserad smärta.

Dronabinol — syntetisk THC; aktiv substans i godkända läkemedel som Marinol® och Syndros®. Dock kan "dronabinol" ibland användas för att referera till växtbaserad THC.

EES — Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (European Economic Area, EEA).

EMA — Europeiska läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency).

ECNN — Europeiska centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA).

Endocannabinoider — se *Cannabinoider*.

EU — Europeiska Unionen.

FDA — USA:s Livsmedels- och läkemedelsmyndighet (U.S. Food and Drug Administration).

Läkare — allmänläkare/distriktsläkare.

HIV — Humant immunbristvirus.

INCB — Internationella narkotikakontrollstyrelsen (International Narcotics Control Board).

Nabilone — syntetisk THC; aktiv substans i godkända läkemedel som Cesamet® och Canemes®.

Sativex — växtbaserat cannabisextrakt innehållande ungefär lika stora kvantiteter THC och CBD; aktiva substanser i godkända läkemedel som Sativex® och Nabiximols®.

NASEM — USA:s Nationella akademier för vetenskap, teknik och medicin - en paraplyorganisation för USA:s akademier (U.S. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine).

OR (Oddsquotient) — hur en variabel som man är intresserad av förhåller sig till en annan variabel (*odds ratio* (OR)).

Fytocannabinoider — se *Cannabinoider*.

RCT — randomiserade kontrollerade studier (randomized controlled trial).

Standardiserade cannabisberedningar — rå cannabis som bereds av tillverkaren (till exempel i kapslar) i större satser, innehållande en konstant sammansättning av cannabinoider (exempel på standardiserade cannabisberedningar innefattar preparat av cannabisblommor såsom "*Bedrocan*" (22:1) från Bedrocan eller som granulat (mald cannabisblomma) såsom "*Bediol*" (6:8) också från Bedrocan samt som oljeextrakter eller kapslar, såsom "*10:10 Balance Oil*" eller "*10:10 Balance Capsules*" från Tilray.

Syntetiska cannabinoider — cannabinoider syntetiserade i laboratorier.

THC — tetrahydrocannabinol; se *Cannabinoider*.

FN — Förenta nationerna.

WHO — FN:s Världshälsoorganisationen.

WHO:s ECDD — WHO:s Expertkommitté för drogberoende (Expert Committee on Drug Dependence, ECDD).

Referenser

- Ablin, J., Ste-Marie, P. A., Schafer, M., Hauser, W. and Fitzcharles, M. A. (2016), 'Medical use of cannabis products: lessons to be learned from Israel and Canada', *Schmerz* 30, pp. 3-13.
- Abraham, C. (2002), 'Medicinal-marijuana harvest on hold', *The Globe and Mail*, 22 April 2002, p. A4.
- Abuhasira, R., Schleider, L. B.-L., Mechoulam, R. and Novack, V. (2018), 'Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly', *European Journal of Internal Medicine* 49, pp. 44-50.
- Aldington, S., Harwood, M., Cox, B., Weatherall, M., Beckert, L., Hansell, A., et al. (2008), 'Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study', *European Respiratory Journal* 31, pp. 280-286.
- Ammerman, S., Ryan, S. and Adelman, W. P. (2015), 'The impact of marijuana policies on youth: clinical, research, and legal update', *Pediatrics* 135, e769-785.
- Anderson, D. M., Hansen, B. and Rees, D. I. (2013), 'Medical marijuana laws, traffic fatalities, and alcohol consumption', *Journal of Law and Economics* 56, pp. 333-369.
- Anderson, D. M., Rees, D. I. and Sabia, J. J. (2014), 'Medical marijuana laws and suicides by gender and age', *American Journal of Public Health* 104, pp. 2369-2376.
- Andrae, M. H., Carter, G. M., Shaparin, N., Suslov, K., Ellis, R. J., Ware, M. A., et al. (2015), 'Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data', *Journal of Pain* 16, pp. 1221-1232.
- Anthony, J. (2006), 'The epidemiology of cannabis dependence', in Roffman, R. A. and Stephens, R. S. (eds.), *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 58-105.
- Anthony, J., Warner, L. and Kessler, R. (1994), 'Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey', *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2, pp. 244-268.
- ANZCA Faculty of Pain Medicine (2015), 'Statement on "medicinal cannabis" with particular reference to its use in the management of patients with chronic non-cancer pain', Faculty of Pain Medicine, Australian and New Zealand College of Anaesthetists, Melbourne (<http://fpm.anzca.edu.au/documents/pm10-april-2015.pdf>).
- Bachhuber, M. A., Saloner, B., Cunningham, C. O. and Barry, C. L. (2014), 'Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010', *JAMA Internal Medicine* 174, pp. 1668-1673.
- Balasubramanian, G., Morampudi, S., Chhabra, P., Gowda, A. and Zomorodi, B. (2016), 'An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states', *Intractable and Rare Diseases Research* 5, pp. 244-254.
- Bar-Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Lederman, V., Hilou, M., Lencovsky, O., Betzalel, O., et al. (2018), 'Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer', *European Journal of Internal Medicine* 49, pp. 37-43.
- Barnes, R. E. (2000), 'Reefer madness: legal and moral issues surrounding the medical prescription of marijuana', *Bioethics* 14, pp. 16-41.
- Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J. O., Bellman, P., Yangco, B., et al. (1995), 'Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS', *Journal of Pain and Symptom Management* 10, pp. 89-97.
- Bogdanoski, T. (2010), 'Accommodating the medical use of marijuana: surveying the differing legal approaches in Australia, the United States and Canada', *Journal of Law and Medicine* 17, pp. 508-531.
- Bostwick, J. M. (2012), 'Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana', *Mayo Clinic Proceedings* 87, pp. 172-186.
- Bramness, J. G., Dom, G., Gual, A., Mann, K. and Wurst, F. M. (2018), 'A survey on the medical use of cannabis in Europe: a position paper', *European Addiction Research* 24, pp. 201-205.

- Campbell, G., Hall, W. D., Peacock, A., Lintzeris, N., Bruno, R., Larance, B., et al. (2018), 'Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study', *Lancet Public Health* 3, e341-e350.
- Cancer Council Australia, Clinical Oncology Society of Australia (2016), 'Position statement — medical use of cannabis' (<https://www.cosa.org.au/media/332295/medical-use-of-cannabis-position-statement-17052016.pdf>).
- Cerda, M., Wall, M., Keyes, K. M., Galea, S. and Hasin, D. S. (2012), 'Medical marijuana laws in 50 states: investigating the relationship between state legalization of medical marijuana and marijuana use, abuse and dependence', *Drug and Alcohol Dependence* 120, pp. 22-27.
- Choo, E. K., Benz, M., Zaller, N., Warren, O., Rising, K. L. and McConnell, K. J. (2014), 'The impact of state medical marijuana legislation on adolescent marijuana use', *Journal of Adolescent Health* 55, pp. 160-166.
- Cohen, P. J. (2006), 'Medical marijuana, compassionate use, and public policy: expert opinion or vox populi?', *Hastings Center Report* 36, pp. 19-22.
- Cohen, P. J. (2010), 'Medical marijuana 2010: it's time to fix the regulatory vacuum', *Journal of Law, Medicine and Ethics* 38, pp. 654-666.
- Cohen, S. P. (2008), 'Cannabinoids for chronic pain', *BMJ* 336, pp. 167-168.
- Collin, C., Ehler, E., Waberszinek, G., Alsindi, Z., Davies, P. and Powell, K., et al. (2010), 'A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis', *Neurological Research* 32, pp. 451-459.
- Conboy, J. R. (2000), 'Smoke screen: America's drug policy and medical marijuana', *Food and Drug Law Journal* 55, pp. 601-617.
- Crean, R. D., Crane, N. A. and Mason, B. J. (2011), 'An evidence-based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions', *Journal of Addiction Medicine* 5, p. 1.
- de Hoop, B., Heerdink, E. R. and Hazekamp, A. (2018), 'Medicinal cannabis on prescription in the Netherlands: statistics for 2003-2016', *Cannabis Cannabinoid Res* 3, pp. 54-55.
- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., et al. (2016), 'Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial', *Lancet Neurology* 15, pp. 270-278.
- Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., et al. (2017), 'Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome', *New England Journal of Medicine* 376, pp. 2011-2020.
- Dos Santos, R. G., Hallak, J. E., Leite, J. P., Zuardi, A. W. and Crippa, J. A. (2014), 'Phytocannabinoids and epilepsy', *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 40, pp. 135-143.
- Dryburgh, L. M., Bolan, N. S., Grof, C. P. L., Galettis, P., Schneider, J., Lucas, C. J. and Martin, J. H. (2018), 'Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects', *British Journal of Clinical Pharmacology*, pp. 2468-2476.
- Eddy, M. (2009), *Medical marijuana: review and analysis of federal and state policies*, Congressional Research Service, Washington, DC.
- Ekor, M. (2014), 'The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety', *Frontiers in Pharmacology* 4, p. 177.
- EMA (European Medicines Agency) (2016), *The European regulatory system for medicines: a consistent approach to medicines regulation across the European Union*, EMA, London (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2014/08/WC500171674.pdf).
- European Parliament and Council (2001), Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001, on the Community code relating to medicinal products for human use, *Official Journal of the European Communities* L 311/67.
- Fischer, B., Kuganesan, S. and Room, R. (2015), 'Medical marijuana programs: implications for cannabis control policy — observations from Canada', *International Journal of Drug Policy* 26, pp. 15-19.

- | Franz, C. A. and Frishman, W. H. (2016), 'Marijuana use and cardiovascular disease', *Cardiology in Review* 24, pp. 158-162.
- | Freckelton, I. (2015), 'Medicinal cannabis law reform: lessons from Canadian litigation', *Journal of Law and Medicine* 22, pp. 719-738.
- | Friedman, D. and Devinsky, O. (2015), 'Cannabinoids in the treatment of epilepsy', *New England Journal of Medicine* 373, pp. 1048-1058.
- | Gloss, D. and Vickrey, B. (2014), 'Cannabinoids for epilepsy', *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, CD009270.
- | Grinspoon, L. and Bakalar, J. (1993), *Marihuana: the forbidden medicine*, Yale University Press, New Haven.
- | Grotenhermen, F. (2004), 'Cannabinoids for therapeutic use: designing systems to increase efficacy and reliability', *American Journal of Drug Delivery* 2, pp. 229-240.
- | Grucza, R. A., Hur, M., Agrawal, A., Krauss, M. J., Plunk, A. D., Cavazos-Rehg, P. A., et al. (2015), 'A reexamination of medical marijuana policies in relation to suicide risk', *Drug and Alcohol Dependence* 152, pp. 68-72.
- | Hall, W. D. (2015), 'What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use?', *Addiction* 110, pp. 19-35.
- | Hall, W. D. (2018), *A summary of reviews of evidence on the efficacy and safety of medical uses of cannabis and cannabinoids* (http://www.emcdda.europa.eu/publications_en).
- | Hall, W. D. and Degenhardt, L. D. (2003), 'Medical marijuana initiatives: are they justified? How successful are they likely to be?', *CNS Drugs* 17, pp. 689-697.
- | Hall, W. D., Teesson, M., Lynskey, M. and Degenhardt, L. (1999), 'The 12-month prevalence of substance use and ICD-10 substance use disorders in Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-being', *Addiction* 94, pp. 1541-1550.
- | Hall, W. D., Renström, M. and Poznyak, V. (2016), *The health and social effects of nonmedical cannabis use*, World Health Organization, Geneva (http://www.who.int/substance_abuse/publications/msb_cannabis_report.pdf).
- | Harper, S., Strumpf, E. C. and Kaufman, J. S. (2012), 'Do medical marijuana laws increase marijuana use? Replication study and extension', *Annals of Epidemiology* 22, pp. 207-212.
- | Hashibe, M., Morgenstern, H., Cui, Y., Tashkin, D. P., Zhang, Z.-F., Cozen, W., et al. (2006), 'Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study', *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 15, pp. 1829-1834.
- | Hayes, M. J. and Brown, M. S. (2014), 'Legalization of medical marijuana and incidence of opioid mortality', *JAMA Internal Medicine* 174, pp. 1673-1674.
- | Hazekamp, A. and Heerdink, E. R. (2013), 'The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in the Netherlands', *European Journal of Clinical Pharmacology* 69, pp. 1575-1580.
- | Hoffmann, D. E., Weber, E. (2010), 'Medical marijuana and the law', *New England Journal of Medicine* 362, pp. 1453-1457.
- | HPRA (Health Products Regulatory Authority) (2017), *Cannabis for medical use — a scientific review* (<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/cannabis-for-medical-use---a-scientific-review.pdf?sfvrsn=7>).
- | Hussain, S. A., Zhou, R., Jacobson, C., Weng, J., Cheng, E., Lay, J., et al. (2015), 'Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome', *Epilepsy and Behavior* 47, pp. 138-141.
- | INCB (International Narcotics Control Board) (2017), *Alert on control of narcotic drugs: the therapeutic use of cannabis*, INCB, Vienna (https://www.incb.org/documents/News/Alerts/Alert_on_Control_of_Narcotic_Drugs_June_2017.pdf).
- | Institute of Medicine (1999), *Marijuana and medicine: assessing the science base*, National Academy Press, Washington, DC.

- Iversen, L. (2003), 'Cannabis and the brain', *Brain* 126, pp. 1252-1270.
- Iversen, L. (2007), *The science of marijuana*, Oxford University Press, Oxford.
- Kalant, H. (2001), 'Medicinal use of cannabis: history and current status', *Pain Research and Management* 6, pp. 80-91.
- Kilcher, G., Zwahlen, M., Ritter, C., Fenner, L. and Egger, M. (2017), 'Medical use of cannabis in Switzerland: analysis of approved exceptional licences', *Swiss Medical Weekly* 147, w14463.
- Koppel, B. S., Brust, J. C., Fife, T., Bronstein, J., Youssof, S., Gronseth, G. and Gloss, D. (2014), 'Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology', *Neurology* 82, pp. 1556-1563.
- Krceviski-Skvarc, N., Wells, C. and Hauser, W. (2018), 'Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: a survey of the status in the chapters of the European Pain Federation', *European Journal of Pain* 22, pp. 440-454.
- Lucas, P. G. (2008), 'Regulating compassion: an overview of Canada's federal medical cannabis policy and practice', *Harm Reduction Journal* 5, p. 5.
- Lucas, P. G. (2012), 'It can't hurt to ask: a patient-centered quality of service assessment of Health Canada's medical cannabis policy and program', *Harm Reduction Journal* 9, p. 2.
- Lutge, E. E., Gray, A. and Siegfried, N. (2013), 'The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS', *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4, CD005175.
- Lynne-Landsman, S. D., Livingston, M. D. and Wagenaar, A. C. (2013), 'Effects of state medical marijuana laws on adolescent marijuana use', *American Journal of Public Health* 103, pp. 1500-1506.
- Martin, J. H. and Bonomo, Y. A. (2016), 'Medicinal cannabis in Australia: the missing links', *Medical Journal of Australia* 204, pp. 371-373.
- Martin, J. H., Bonomo, Y. and Reynolds, A. D. B. (2018), 'Compassion and evidence in prescribing cannabinoids: a perspective from the Royal Australasian College of Physicians', *Medical Journal of Australia* 208, pp. 107-109.
- Martinalbo, J., Bowen, D., Camarero, J., Chapelin, M., Demolis, P., Foggi, P., et al. (2016), 'Early market access of cancer drugs in the EU', *Annals of Oncology* 27, pp. 96-105.
- Masten, S. V. and Guenzburger, G. V. (2014), 'Changes in driver cannabinoid prevalence in 12 U. S. states after implementing medical marijuana laws', *Journal of Safety Research* 50, pp. 35-52.
- Mechoulam, R. (1986), 'The pharmacohistory of cannabis sativa', in Mechoulam, R. (ed.), *Cannabinoids as therapeutic agents*, CRC Press, Boca Raton, FL., pp. 1-9
- Moffat, A. C. (2002), 'The legalisation of cannabis for medical use', *Science and Justice* 42, pp. 55-57.
- Mucke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F. and Hauser, W. (2018a), 'Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults', *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, CD012182.
- Mucke, M., Weier, M., Carter, C., Copeland, J., Degenhardt, L., Cuhls, H., et al. (2018b), 'Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine', *Journal of Cachexia, Sarcopenia, and Muscle* 9, pp. 220-234.
- Nahas, G. G. (1984), 'Toxicology and pharmacology', in Nahas, G. G. (ed.), *Marihuana in science and medicine*, Raven Press, New York, pp. 102-247.
- NASEM (2017), *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*, National Academies Press for the National Academies of Sciences Engineering and Medicine, Washington, DC.
- Navari, R. M. (2009), 'Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on recent developments', *Drugs* 69, pp. 515-533.
- Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S., Novakova, I., Vachova, M., Zapletalova, O., et al. (2011), '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', *European Journal of Neurology* 18, pp. 1122-1131

- | Osakwe, O. (2016), 'Pharmaceutical regulation: the role of government in the business of drug discovery', in Osakwe, O. and Rizvi, S. A. A. (eds.), *Social aspects of drug discovery, development and commercialization*, Elsevier, London, pp.3-27.
- | Pacula, R. L. and Smart, R. (2017), 'Medical marijuana and marijuana legalization', *Annual Review of Clinical Psychology* 13, pp. 397-419.
- | Pacula, R. L., Chriqui, J. and King, J. (2004), *Marijuana decriminalization: what does it mean in the United States?*, RAND, Santa Monica, CA, http://www.rand.org/pubs/working_papers/WR126/.
- | Pertwee, R. G. (1997), 'Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors', *Pharmacology and Therapeutics* 74, pp. 129-180.
- | Pisanti, S. and Bifulco, M. (2017), 'Modern history of medical cannabis: from widespread use to prohibitionism and back', *Trends in Pharmacological Sciences* 38, pp. 195-198.
- | Press, C. A., Knupp, K. G. and Chapman, K. E. (2015), 'Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy', *Epilepsy and Behavior* 45, pp. 49-52.
- | ProCon.org (2018), *31 legal medical marijuana states and DC*, ProCon.org, Santa Monica, CA, <http://medicalmarijuana.procon.org/view.resource.php?resourceID=00881>.
- | Rago, L. K. and Santoso, B. (2008), 'Drug regulation: history, present and future', in van Baxtel, C. J., Santoso, B. and Edwards, I. R. (eds.), *Drug benefits and risks: an international textbook of clinical pharmacology*, OIS Press and Uppsala Monitoring Centre, pp. 65-77.
- | Regan, T. (2011), *Joint ventures: inside America's almost legal marijuana industry*, Wiley, New York.
- | Ries, N. M. (2016), 'Prescribe with caution: the response of Canada's medical regulatory authorities to the therapeutic use of cannabis', *McGill Journal of Law and Health* 9:2, pp. 215-254.
- | Russo, E. B. (2011), 'Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects', *British Journal of Pharmacology* 163, pp. 1344-1364.
- | Russo, E. B. and Guy, G. W. (2006), 'A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol', *Medical Hypotheses* 66, pp. 234-246.
- | Russo, E. B. and Marcu, J. (2017), 'Cannabis pharmacology: the usual suspects and a few promising leads', *Advances in Pharmacology* 80, pp. 67-134.
- | Rylander, M., Valdez, C. and Nussbaum, A. M. (2014), 'Does the legalization of medical marijuana increase completed suicide?', *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 40, pp. 269-273.
- | Sammons, H. M., Gubarev, M. I., Krepkova, L. V., Bortnikova, V. V., Corrick, F., Job, K. M., et al. (2016), 'Herbal medicines: challenges in the modern world. Part 2. European Union and Russia', *Expert Review of Clinical Pharmacology* 9, pp. 1117-1127.
- | Samuels, D. (2008), 'Dr Kush: how medical marijuana is transforming the pot industry', *The New Yorker* (<https://www.newyorker.com/magazine/2008/07/28/dr-kush>).
- | Schuermeyer, J., Salomonsen-Sautel, S., Price, R. K., Balan, S., Thurstone, C., Min, S.-J. and Sakai, J. T. (2014), 'Temporal trends in marijuana attitudes, availability and use in Colorado compared to non-medical marijuana states: 2003-11', *Drug and Alcohol Dependence* 140, pp. 145-155.
- | Serpell, M. G., Notcutt, W. and Collin, C. (2013), 'Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis', *Journal of Neurology* 260, pp. 285-295.
- | Sharon, H., Goldway, N., Goor-Aryeh, I., Eisenberg, E. and Brill, S. (2018), 'Personal experience and attitudes of pain medicine specialists in Israel regarding the medical use of cannabis for chronic pain', *Journal of Pain Research* 11, pp. 1411-1419.
- | Shekelle, P., Woolf, S., Grimshaw, J. M., Schunemann, H. J. and Eccles, M. P. (2012), 'Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development', *Implementation Science* 7, p. 62.
- | Smith, L. A., Azariah, F., Lavender, V. T., Stoner, N. S. and Bettiol, S. (2015), 'Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy', *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11, CD009464.

- Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., et al. (2002), 'Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment', *JAMA* 287, pp. 1123-1131.
- Stockings, E., Campbell, G., Hall, W. D., Nielsen, S., Zagic, D., Rahman, R., et al. (2018a), 'Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic non-cancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies', *Pain* 159, pp. 1932-1954.
- Stockings, E., Zagic, D., Campbell, G., Weier, M., Hall, W. D., Nielsen, S., et al. (2018b), 'Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 89, pp. 741-753.
- Tramer, M. R., Carroll, D., Campbell, F. A., Reynolds, D. J. M., Moore, R. A. and McQuay, H. J. (2001), 'Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review', *British Medical Journal* 323, pp. 16-21.
- UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime) (2013), *The International Drug Control Conventions: Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 as amended by the 1972; Protocol Convention on Psychotropic Substances of 1971; United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances of 1988; with final acts and resolutions*, United Nations, New York (https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Ebook/The_International_Drug_Control_Conventions_E.pdf).
- US FDA (US Food and Drug Administration)(2018), 'FDA news release: FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy', US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm611046.htm>.
- Wade, D. T., Makela, P., Robson, P., House, H. and Bateman, C. (2004), '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', *Multiple Sclerosis* 10, pp. 434-441.
- Waissengrin, B., Urban, D., Leshem, Y., Garty, M. and Wolf, I. (2015), 'Patterns of use of medical cannabis among Israeli cancer patients: a single institution experience', *Journal of Pain and Symptom Management* 49, pp.223-230.
- Wall, M. M., Poh, E., Cerda, M., Keyes, K. M., Galea, S. and Hasin, D. S. (2011), 'Adolescent marijuana use from 2002 to 2008: higher in states with medical marijuana laws, cause still unclear', *Annals of Epidemiology* 21, pp. 714-716.
- Wall, M. M., Poh, E., Cerda, M., Keyes, K. M., Galea, S. and Hasin, D. S. (2012), 'Do medical marijuana laws increase marijuana use? Replication study and extension', *Annals of Epidemiology* 22, pp. 536-537.
- Wang, T., Collet, J.-P., Shapiro, S. and Ware, M. A. (2008), 'Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review', *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 178, pp. 1669-1678.
- Wang, G. S., Le Lait, M. C., Deakne, S. J., Bronstein, A. C., Bajaj, L. and Roosevelt, G. (2016), 'Unintentional pediatric exposures to marijuana in Colorado, 2009-2015', *JAMA Pediatrics* 170, e160971.
- Wang, G. S., Hall, K., Vigil, D., Banerji, S., Monte, A. and VanDyke, M. (2017), 'Marijuana and acute health care contacts in Colorado', *Prevention Medicine* 104, pp. 24-30.
- Wen, H., Hockenberry, J. M. and Cummings, J. R. (2015), 'The effect of medical marijuana laws on adolescent and adult use of marijuana, alcohol, and other substances', *Journal of Health Economics* 42, pp. 64-80.
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., et al. (2015), 'Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis', *JAMA* 313, pp. 2456-2473.
- WHO (2015), *National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines: report of a WHO global survey*, WHO, Geneva (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s7916e/s7916e.pdf>).
- WHO (2018), 'Q&A: WHO Expert Committee on Drug Dependence review of cannabis' (http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cannabis_Review_QA_26July2018.pdf?ua=1).

- | Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H., Wright, D., Vickery, J., Nunn, A. and Thompson, A. (2003), 'Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial', *Lancet* 362, pp. 1517-1526.
- | Zarhin, D., Negev, M., Vulfsons, S. and Szintman, S. (2017), 'Medicalization of cannabis: What does it mean?', *International Journal of Drug Policy* 49, pp. 54-57.

Bekräftelser

Externa expertgranskare: Jørgen Bramness (Norwegian Centre for Addiction Research, University of Oslo), Anne Line Bretteville-Jensen (Norwegian Institute of Public Health), Mary-Ann Fitzcharles (Division of Rheumatology, McGill University), Ian Freckelton (University of Melbourne), Eva Hoch (Ludwig Maximilian University of Munich), Jenny Martin (School of Medicine and Public Health, University of Newcastle), Rosalie Liccardo Pacula (RAND Drug Policy Research Center, RAND Corporation).

ECNN:s expertgranskning och andra bidrag: Danilo Ballotta, Joanna De Morais, Roumen Sedefov, Anna Wcislo.

ECNN:s nätverk av juridiska och politiska ombud bidrog till publikationen.

Sarah Yeates och Daniel Stjepanovic tillhandahöll hjälp vid efterforskning för denna översyn.

Kontakta EU

Besök

Det finns hundratals Europa direkt-kontor i hela EU. Hitta ditt närmaste kontor på https://europa.eu/european-union/contact_sv

Telefon eller e-post

Tjänsten Europa direkt svarar på dina frågor om EU på något av följande sätt:

- Ring det avgiftsfria telefonnumret 0080067891011 (en del operatörer kan ta betalt för samtalet).
- Ring telefonnumret +32 22999696.
- E-posta via webbplatsen (https://europa.eu/european-union/contact_sv).

EU-information

På nätet

På webbplatsen Europa finns det information om EU på alla officiella EU-språk (https://europa.eu/european-union/index_sv).

EU-publikationer

Ladda ned eller beställ både gratis och avgiftsbelagda EU-publikationer (<https://publications.europa.eu/sv/publications>). Om du behöver flera kopior av en gratispublikation kan du kontakta Europa direkt eller ditt lokala informationskontor (https://europa.eu/european-union/contact_sv).

EU-lagstiftning och andra rättsliga handlingar

Rättsliga handlingar från EU, inklusive all EU-lagstiftning sedan 1952, finns på alla officiella EU-språk på EUR-Lex (<http://eur-lex.europa.eu>).

Öppna data från EU

På EU:s portal för öppna data (<http://data.europa.eu/euodp/sv>) finns dataserier från EU. Dataserierna får laddas ned och användas fritt för kommersiella och andra ändamål.



emcdda

Om denna publikation

Denna rapport undersöker bevis för och praxis av att göra cannabis eller cannabisbaserade läkemedel tillgängliga för terapeutiska ändamål. Detta ämne är av växande intresse, inte bara för att ett antal europeiska länder utvecklar praxis på detta område, men också för att den internationella narkotikakonventionen kan förändras efter den nyligen genomförda kritiska granskningen av cannabis av WHO:s Expertkommitté för drogberoende (ECDD, Expert Committee on Drug Dependence) som skedde den 12–16 november 2018.

Om ECNN

Europeiska centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk (ECNN eller EMCDDA av det engelska namnet, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) är den centrala källan och bekräftad myndighet om narkotikarelaterade frågor i Europa. I över 20 år har ECNN, sedan den grundades 1993, samlat in, analyserat och publicerat vetenskapligt tillförlitlig information om narkotika, narkotikamissbruk och dess konsekvenser, och gett en evidensbaserad bild av narkotikasituationen på europeisk nivå.

ECNN:s publikationer är den viktigaste informationskällan för många olika aktörer, däribland politiska beslutsfattare och deras rådgivare, forskare och yrkesverksamma på narkotikaområdet samt – mer generellt – massmedier och allmänheten. Baserat i Lissabon, är ECNN ett av de decentraliserade organen för EU.



Publikationsbyrå