



**CANNABIS HERBAL PARA
USO MEDICINAL: UN
ESPECTRO DE ENFOQUES
REGULATORIOS**

Cannabis herbal para uso medicinal: un espectro de enfoques regulatorios

En las últimas décadas, diversos procesos políticos, legislativos y judiciales han impulsado iniciativas para permitir el uso de la planta de cannabis y de sus productos derivados con fines medicinales. Los productos de cannabis que actualmente se utilizan con fines terapéuticos pueden adoptar distintas formas. Estas van desde preparaciones farmacéuticas que cuentan con autorización de comercialización hasta la planta de cannabis.

Farmacéutico

Extractos y preparaciones magistrales.¹ Estas preparaciones suelen estar reguladas por marcos normativos existentes desde hace mucho tiempo.

marcos que rigen los productos farmacéuticos, mientras que los extractos de la planta de cannabis, las preparaciones magistrales y otros productos a base de cannabis han comenzado a regularse más recientemente. Los enfoques para regular el cannabis medicinal difieren ampliamente entre países, lo que genera variaciones sustanciales en cuanto a los productos disponibles, el acceso de los pacientes y los mecanismos de suministro, con impactos potencialmente distintos sobre el mercado no medicinal del cannabis.

Productos a base de cannabis

El término «productos a base de cannabis» se refiere a una amplia gama de productos y puede incluir cualquiera de los siguientes:

■ Cannabis herbal, es decir, las inflorescencias femeninas cosechadas y secadas, que contienen las concentraciones más altas de cannabinoides como THC, CBD, CBG (cannabigerol), entre otros.

■ El cannabis herbal también es un término genérico utilizado para designar productos de cannabis que no son productos farmacéuticos con autorización de comercialización, como el nabiximols.

Extracto de la planta de cannabis se refiere al extracto elaborado a partir de las flores resinosas y las pequeñas hojas de la planta de cannabis.

Un producto de cannabis de grado médico es cannabis medicinal que ha sido certificado en cuanto a biocompatibilidad mediante una serie de pruebas y normas, y que cumple con los estándares de buenas prácticas agrícolas y de recolección (GAP), buenas prácticas de

fabricación (GMP) y principios activos farmacéuticos (API). Diferentes los distintos lotes de un producto de cannabis de grado médico tendrán la misma composición y la misma proporción de los principales cannabinoides. Sin embargo, un producto de cannabis de grado médico puede no contar con autorización de comercialización.

En el presente capítulo, el término «productos a base de cannabis» se utiliza para describir el uso medicinal de cualquiera de los productos mencionados anteriormente.

Además, un «producto farmacéutico con autorización de comercialización» ha pasado por ensayos clínicos de seguridad y eficacia, cumple con las directrices de calidad para la producción (por ejemplo, las buenas prácticas de fabricación) y cuenta con una autorización de comercialización emitida por una autoridad reguladora de medicamentos.

Este capítulo ofrece una visión general de la heterogeneidad de los enfoques regulatorios existentes para los productos a base de cannabis, a partir de algunos ejemplos de países. El objetivo es proporcionar al lector elementos clave que definan los distintos enfoques regulatorios del mercado medicinal del cannabis herbal, analizando el acceso de los pacientes (el “quién”) a determinados productos (el “qué”) a través de diversos mecanismos de suministro (el “cómo”). Con ello, se busca identificar los factores regulatorios que determinan en qué medida los enfoques médicos sobre los productos a base de cannabis difieren, ya sea por las limitaciones en el acceso a estos productos medicinales o por las condiciones habilitantes que podrían facilitar desvíos hacia los mercados no medicinales.

La justificación de los distintos enfoques para regular los productos a base de cannabis puede surgir de diversos factores de “empuje” y “atracción”, incluidos los provenientes de grupos de incidencia y de la industria, que moldean el grado general de permisividad en el acceso a los productos a base de

cannabis y los niveles de control sobre su producción, su contenido y su calidad. Lo que se presenta en este capítulo no constituye una revisión exhaustiva ni integral de los enfoques regulatorios sobre los productos de cannabis para uso medicinal. Se basa en un número limitado de países con el fin de ilustrar el abanico de enfoques adoptados.

Uno de los desafíos de regular el uso medicinal de los productos a base de cannabis, como ocurre con cualquier producto médico, es garantizar el equilibrio adecuado entre asegurar el uso supervisado de productos aprobados para condiciones reconocidas y promover su uso racional, al tiempo que se previene su desvío y uso no médico.² De manera similar a la práctica médica habitual, esto implicaría asegurar un mecanismo regulatorio mediante el cual la aprobación de los productos medicinales se base en evidencias de su seguridad y eficacia para tratar condiciones específicas, y que estos cumplan con medidas de control de calidad, sean asequibles y accesibles para los pacientes que los necesitan, y cuenten con las salvaguardas necesarias.^{3 4}

La regulación del cannabis con fines médicos en la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, enmendada por el Protocolo de 1972

- El establecimiento de una agencia nacional del cannabis (de conformidad con los artículos 28 y 23 de la Convención de 1961, en su versión enmendada). Las funciones de dicha agencia incluyen, en particular, la designación de las zonas específicas y parcelas de tierra donde se permitirá el cultivo, así como el establecimiento de un sistema de licencias para el cultivo y la producción de productos a base de cannabis.
- Garantizar que la agencia compre y tome posesión física de las cosechas de cannabis y que tenga el derecho exclusivo de importar, exportar, realizar comercio mayorista y mantener existencias de productos de cannabis (artículo 23).
- Estimar el consumo previsto de cannabis con fines medicinales y presentar anualmente a la Junta dichas estimaciones, junto con informes estadísticos sobre el consumo, las existencias y la producción de cannabis para esos fines (artículos 19 y 20).
- Garantizar que la prescripción de cannabis para uso medicinal se realice con el conocimiento médico competente y bajo la debida supervisión.
- Garantizar que el etiquetado bajo el cual se ofrece a la venta el cannabis con fines medicinales indique con exactitud su contenido, ya sea en peso o en porcentaje (artículo 30).
- Garantizar que la provisión de cannabis medicinal y su práctica se basen en la evidencia científica disponible y en la consideración de los posibles efectos secundarios.

Fuente: Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, enmendada por el Protocolo de 1972, Naciones Unidas, 1975.

¿Es “medicinal” o “medical”?

El término “medical” se refiere a la práctica de la medicina, a los medicamentos, productos y dispositivos, y al campo más amplio de la medicina. Por ejemplo, la expresión “medical use of cannabis” se refiere a la práctica de permitir el uso del cannabis con fines médicos o al uso de un producto a base de cannabis con fines médicos.

El término «medicinal» se utiliza principalmente para describir los efectos beneficiosos de un fármaco o de una hierba. Cuando una sustancia se emplea para curar una enfermedad o aliviar el dolor, el término puede usarse en referencia a sus propiedades medicinales o a su uso con fines medicinales. Un ejemplo es el uso medicinal del cannabis para la epilepsia.

En el presente capítulo, los términos «medical» y «medicinal» se han utilizado con los significados establecidos anteriormente.

Evidencia de la eficacia del cannabis para tratar afecciones médicas

El renovado interés en el potencial terapéutico del cannabis y de los extractos de cannabis surgió tras el descubrimiento del sistema endocannabinoide a mediados de la década de 1980 y la creciente comprensión de dicho sistema a lo largo de la década de 1990.^{a, b}

No obstante, la evidencia sobre la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de determinadas afecciones sigue siendo limitada, y por lo general se recomienda su uso después de que el paciente no haya respondido a los tratamientos convencionales para esas condiciones o como terapia complementaria.^{c, d} Existe evidencia concluyente o, al menos, sustancial de que el cannabis y los cannabinoides son eficaces para el tratamiento del dolor crónico en adultos, para el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, y para mitigar los síntomas de espasticidad reportados por pacientes con esclerosis múltiple, así como para la epilepsia.^{e, f} Sin embargo, la evidencia sobre la eficacia del cannabis en el tratamiento de otras afecciones es moderada, insuficiente o inconclusa.^d

En la literatura científica, los investigadores han planteado la hipótesis de un «efecto séquito» (entourage effect), según la cual la combinación de fitocannabinoides, terpenos y otros componentes de la planta de cannabis en su conjunto tendría un efecto medicinal mayor que el de un extracto aislado de cannabinoides presente

en un producto farmacéutico.^g Este posible efecto también ha llevado a que pacientes en algunas jurisdicciones indiquen su preferencia por el cannabis herbal, en lugar de cannabinoides específicos o extractos de cannabis.^d

^a Roger G. Pertwee, «Farmacología de los cannabinoides: los primeros 66 años», *British Journal of Pharmacology*, 147, núm. S1 (enero de 2006): S163–S171.

^b Vincenzo Di Marzo y Stefania Petrosino, «Endocannabinoides y la regulación de sus niveles en la salud y la enfermedad», *Current Opinion in Lipidology*, 18, núm. 2 (abril de 2007): 129–140.

^c Tratamiento o terapia adyuvante significa que determinados medicamentos se añaden a otros tratamientos médicos, en lugar de utilizarse de forma independiente.



^d European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, *Uso médico del cannabis y los cannabinoides: preguntas y respuestas para la formulación de políticas* (Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2018).

^e National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine y el Consejo de Salud Poblacional y Práctica de Salud Pública, *Los efectos del cannabis y los cannabinoides en la salud: estado actual de la evidencia y recomendaciones para la investigación*, Colección de las Academias Nacionales: Informes financiados por los Institutos Nacionales de Salud (Washington D. C.: National Academies Press (EE. UU.), 2017).

^f Anne Katrin Schlag, «Evaluación de los regímenes regulatorios del cannabis medicinal: ¿qué lecciones pueden aprenderse para el Reino Unido?», *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 3, núm. 1 (15 de enero de 2020): 76–83.

^g Sari Goldstein Ferber et al., «El “efecto séquito”: terpenos combinados con cannabinoides para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y los trastornos de ansiedad», *Current Neuropharmacology*, 18, núm. 2 (23 de enero de 2020): 87–96.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y PRODUCTOS A BASE DE CANNABIS

		Medical products				
 <p>Productos médicos con autorización de comercialización</p>		<p>Nabilona: Cápsula oral que contiene un cannabinoide sintético similar al THC.</p>	<p>Dronabinol: Cápsula oral o solución que contiene THC sintético.</p>	<p>Nabiximols: Contiene cantidades equilibradas de THC y CBD.</p>	<p>Epidiolex: (cannabidiol) Solución oral de CBD de origen vegetal.</p>	<p>Muchos países han regulado y permitido el uso médico de fármacos cannabinoideos del mismo modo que cualquier otro producto farmacéutico con autorización de comercialización, con condiciones claramente definidas y recomendaciones específicas sobre la dosificación y las condiciones de uso.</p>
		<p>Composición variable de THC/CBD</p>				
 <p>Cannabis-based products</p>		<p>Productos médicos a base de cannabis magistrales estandarizados</p>	<p>preparaciones</p>	<p>Productos a base de cannabis con composición no especificada</p>	<p>Cannabis en estado bruto</p>	<p>Muchos países han regulado y permitido el uso médico de fármacos cannabinoideos de la misma manera que cualquier otro producto farmacéutico con autorización de comercialización, con condiciones claramente definidas y recomendaciones específicas sobre la dosificación y las condiciones de uso.</p>
		<p>Composición variable de THC/CBD</p>				

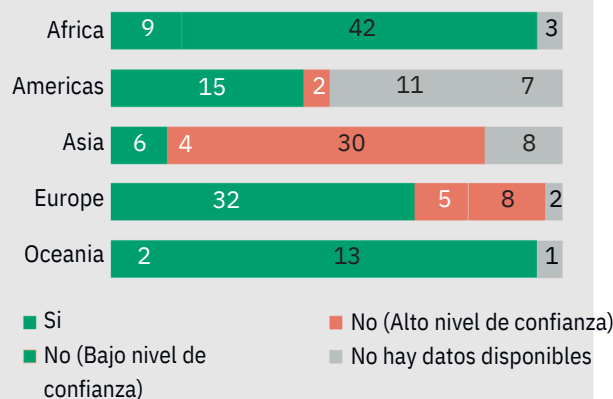
Fuente: Adaptado del European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), «Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking» (Luxemburgo, 2018); y de United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), respuestas al cuestionario del informe anual.

PAÍSES QUE TIENEN DISPOSICIONES PARA EL USO MÉDICO DEL CANNABIS, 2021

A partir de 2021, 64 países contaban con disposiciones en su legislación nacional, o habían desarrollado directrices, que permiten el uso médico de preparaciones farmacéuticas a base de cannabinoideos y/o de productos a base de cannabis para una variedad de afecciones médicas.

De los 64 países, 34 permiten el uso de productos a base de cannabis para el tratamiento de una variedad de afecciones médicas.

Número de países que cuentan con disposiciones para el uso médico del cannabis, 2021:



¿Es similar la regulación de los productos a base de cannabis para uso médico a la regulación de las medicinas herbales tradicionales?

Los países que permiten el uso médico de productos a base de cannabis se enfrentan a una serie de opciones y desafíos en relación con la regulación de dichos productos, similares a los que pueden afectar a la regulación de las medicinas y productos herbales tradicionales.

Los enfoques para regular el uso médico del cannabis pueden variar desde aquellos utilizados para regular productos farmacéuticos hasta los empleados para regular las medicinas herbales. Incluso dentro de las opciones regulatorias aplicables a las medicinas herbales, existe un abanico de alternativas que los países han elegido y aplican en distintos grados.

Aparte de aquellos productos herbales que están exentos del control regulatorio, la mayoría de los

productos herbales para uso medicinal se regulan de una manera que no difiere considerablemente de la regulación de los productos farmacéuticos.

Sin embargo, el control regulatorio de los productos herbales puede variar entre países, y no todos los requisitos regulatorios aplicables a las medicinas herbales tradicionales se aplican necesariamente a un producto herbal en particular.

Tradicionalmente, los países han adoptado distintos enfoques para regular los productos herbales de uso médico, en función de cómo estos se definan como productos. Algunas medicinas herbales tradicionales, al igual que cualquier otro producto farmacéutico, requieren una supervisión y controles estrictos, incluido el acceso únicamente mediante prescripción médica, mientras que otras, como los suplementos, están disponibles sin receta.⁵

Uno de los desafíos en la regulación de los

ENFOQUES REGULATORIOS DE LOS PRODUCTOS MEDICINALES HERBALES TRADICIONALES



Comparación de las directrices generales para productos herbales y farmacéuticos		
	Productos herbales	Productos farmacéuticos o de grado médico
Agencia	Ley, política o regulación nacional sobre medicinas tradicionales	Autoridad nacional reguladora de productos farmacéuticos
Farmacopea y monografía	Descripción de la farmacopea y monografía que define las condiciones y la dosificación calificadas	Farmacopea o monografía que define las condiciones y la dosificación calificadas
Evidencia de eficacia y seguridad	Evidencia de los efectos terapéuticos y beneficios basada en prácticas establecidas de la medicina herbal tradicional, así como evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de las medicinas herbales. Para los suplementos dietéticos, se puede aceptar cualquier afirmación.	Ensayos de laboratorio y clínicos en humanos basados en evidencia, con evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos, e identificación del principio activo farmacéutico.
Designación	Puede ser como: <ul style="list-style-type: none"> • Medicinas herbales con receta • Medicinas herbales de venta libre • Suplementos dietéticos • Alimentos para la salud 	Puede ser como: <ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos con receta • Medicamentos de venta libre • Suplementos dietéticos
Fabricación	Aseguramiento de la calidad mediante: <ul style="list-style-type: none"> • Aplicación de buenas prácticas de fabricación (BPF o GMP) • Buenas prácticas de laboratorio • Principios activos farmacéuticos (PAF o API) • Buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR o GAP/GACP) 	Aseguramiento de la calidad (laboratorios nacionales) mediante: <ul style="list-style-type: none"> • Aplicación de buenas prácticas de fabricación (BPF o GMP) • Principios activos farmacéuticos (PAF o API)
Marketing	Autorización de comercialización	Autorización de comercialización
Farmacovigilancia	Vigilancia postcomercialización de medicinas herbales para detectar efectos adversos	Farmacovigilancia basada en la notificación de efectos adversos
Lista de medicamentos esenciales	Ley, política o regulación nacional sobre medicinas tradicionales	Lista nacional de medicamentos esenciales Requisitos de registro para establecer la intercambiabilidad (bioequivalencia)

Fuente: Basado en World Health Organization, «Global Report on Traditional and Complementary Medicine 2019», Ginebra, 2019; y World Health Organization, «Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations – Forty-Eighth Report», Serie de Informes Técnicos, No. 986, Ginebra, 2014.

productos herbales medicinales es la variabilidad natural que se produce en los componentes de una planta. Una planta —o un producto de origen herbal derivado de ella— puede contener uno o más principios activos, y distintos lotes de la misma planta o hierba puede variar en su contenido de principios activos. Además, las variaciones en el entorno de cultivo (por ejemplo, suelo, agua, luz solar, humedad, pesticidas, hongos y otros contaminantes) pueden afectar la calidad de cualquier medicina herbal.⁶ Por estas razones, se recomiendan prácticas de control de calidad para las preparaciones farmacéuticas de origen vegetal, que también pueden aplicarse a los productos a base de cannabis para uso médico, con el objetivo de proteger la salud del consumidor asegurando que los medicamentos sean efectivos, seguros y de alta calidad.⁷

Enfoques para el acceso de los pacientes a productos a base de cannabis para uso médico: desde el acceso restringido únicamente a unas pocas condiciones predeterminadas hasta la supervisión limitada para condiciones no especificadas.

Una variedad de enfoques regulatorios brinda a los pacientes acceso a productos a base de cannabis para uso médico. En un extremo del espectro se encuentra el enfoque regulatorio en el que solo los pacientes con condiciones muy específicas pueden acceder a los productos de cannabis medicinal. Por ejemplo, en el Reino Unido, los productos de cannabis para uso médico solo pueden ser recetados por un especialista basado en un hospital para condiciones específicas, tales como

Prácticas recomendadas de control de calidad para preparaciones medicinales de origen vegetal		
Práctica de control de calidad	Descripción	Resultado o propósito
GAP – Buenas prácticas agrícolas GACP – Buenas prácticas agrícolas y de recolección	Mecanismo de aseguramiento de la calidad que garantiza la homogeneidad de las concentraciones de las preparaciones herbales (por ejemplo, las concentraciones de cannabinoides en el caso de los productos a base de cannabis) aplicado a plantas medicinales con el fin de obtener productos estandarizados.	Control de la variación entre lotes (por ejemplo, el perfil de cannabinoides en el caso de los productos a base de cannabis); limitación de la contaminación microbiológica y química (por ejemplo, pesticidas, metales pesados) del material herbal; y garantía de que el material vegetal esté libre de contaminación microbiológica (por ejemplo, bacterias y hongos).
GMP – Buenas prácticas de fabricación	Aseguramiento de la calidad para la producción de productos herbales a escala industrial (en el contexto de productos a base de cannabis, garantizando medidas de control de calidad en la producción, incluyendo el contenido y la composición de los cannabinoides).	Certificación del sitio de producción y evaluación de los parámetros básicos de calidad, incluido el cumplimiento de los criterios establecidos en las monografías farmacopéicas.
API – Principios activos farmacéuticos	Aseguramiento de la calidad para cada producto farmacéutico herbal (en el contexto de productos a base de cannabis, incluiría aquellos que son extractos de cannabis).	Homogeneidad de la composición química y del contenido (en el contexto de los productos a base de cannabis, sería para garantizar la homogeneidad de los cannabinoides).

Fuentes: Souza, Maira Ribeiro de, Amélia Teresinha Henriques y Renata Pereira Limberger. “Medical Cannabis Regulation: An Overview of Models around the World with Emphasis on the Brazilian Scenario.” *Journal of Cannabis Research* 4, núm. 1 (16 de junio de 2022): 33; World Health Organization, «Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations – Fifty-Fifth Report», Serie de Informes Técnicos, No. 1033, Ginebra, 2021; World Health Organization, «Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants», Ginebra, 2003; **World Health Organization*, «Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues», Ginebra, 2007.

náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, espasticidad asociada a la esclerosis múltiple y epilepsias resistentes al tratamiento.^{8,9} En Alemania, cualquier médico puede prescribir productos medicinales a base de cannabis. El médico tiene la responsabilidad de cada receta individual de un producto de cannabis medicinal; sin embargo, para la primera prescripción, se requiere la aprobación de la compañía de seguro de salud del paciente.¹⁰

En el Reino de los Países Bajos, un médico general puede prescribir productos a base de cannabis medicinal, y su prescripción solo está permitida cuando los tratamientos convencionales (utilizando medicamentos autorizados) han fallado o producen efectos adversos.^{11,12,13} En Israel, las directrices sobre cannabis establecen las condiciones para las cuales se pueden prescribir productos a base de cannabis medicinal. El médico tratante debe determinar el tipo de producto apropiado y ajustar la potencia, la vía de administración, la cantidad mensual, la dosis diaria y el consumo de acuerdo con dichas directrices.¹⁴

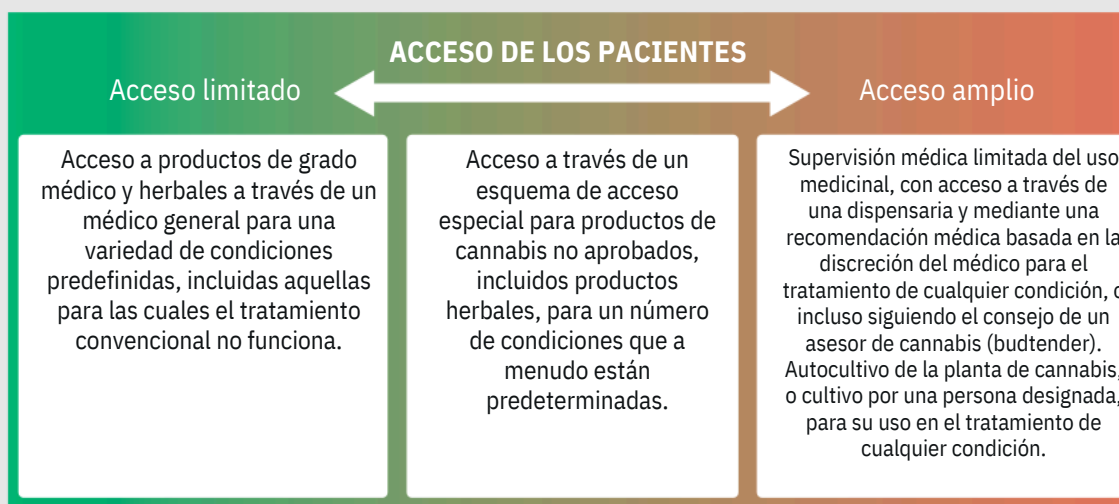
Algunos países, por ejemplo Australia y Brasil, ponen los productos a base de cannabis a disposición de un conjunto limitado de pacientes con condiciones específicas a través de los esquemas existentes de acceso terapéutico especial.¹⁵ Estos programas nacionales existentes, comúnmente conocidos como “esquemas de acceso compasivo” o “programas de uso compasivo”, o “esquemas de prescriptores autorizados”, permiten el uso de productos a base de cannabis. En

el caso de Australia, el “Special Access Scheme” autoriza el acceso legal a ciertos médicos y enfermeros especializados que pueden prescribir productos de cannabis medicinal no aprobados a pacientes clínicamente apropiados bajo su cuidado. Como condición para la aprobación del uso de productos de cannabis medicinal no aprobados a través de estos esquemas, el profesional de la salud que prescribe debe haber considerado todas las opciones de tratamiento clínicamente apropiadas antes de solicitar el acceso a un producto de cannabis medicinal no aprobado para su paciente, y debe informar sobre eventos adversos y defectos asociados con el medicamento no aprobado a la Therapeutic Goods Administration.¹⁶

En el caso de Brasil, los productos a base de cannabis se ponen a disposición de manera controlada y bajo condiciones reguladas¹⁷. El acceso a los productos a base de cannabis está sujeto a la prescripción por un profesional de la salud calificado, quien es responsable de definir las indicaciones y la dosis apropiada del producto a base de cannabis sobre la base de una evaluación clínica del paciente.¹⁸

En algunas jurisdicciones de Estados Unidos, un programa de uso compasivo permite el uso de productos a base de cannabis con bajo contenido de THC para pacientes con un conjunto limitado de condiciones médicas.¹⁹

ESPECTRO DE ENFOQUES PARA REGULAR EL ACCESO DE LOS PACIENTES AL CANNABIS MEDICINAL



En el otro extremo del espectro se encuentran enfoques regulatorios como los de Canadá y varios estados de Estados Unidos, donde los pacientes con condiciones médicas calificadas, como “dolor crónico”, “ansiedad” y “espasmos musculares”, pueden obtener una recomendación de un profesional de la salud autorizado para el uso de cannabis.^{20, 21, 22} De manera similar, en Sudáfrica, los productos a base de cannabis medicinal pueden ser prescritos para cualquier condición de salud si el médico con el que el paciente está registrado determina que podría ayudar en el tratamiento de esa condición.^{23, 24}

Existen orientaciones o directrices en muchos países para informar sobre el uso médico de productos a base de cannabis, incluyendo Australia, Canadá, el Reino Unido, Israel, el Reino de los Países Bajos y algunos estados de Estados Unidos.²⁵ Por ejemplo, la Agencia de Cannabis Medicinal de Israel cuenta con una “Cannacopoeia” de cannabis de grado médico — un manual para médicos prescriptores como guía de buenas prácticas clínicas— así como directrices para la práctica de alta calidad en todos los segmentos de la cadena de suministro. Cabe destacar que la orientación clínica sobre las condiciones calificadas y la prescripción de productos específicos a base de cannabis para esas condiciones puede variar según el país o incluso dentro de un mismo país.²⁶

Productos a base de cannabis medicinal en el mercado: desde productos estandarizados hasta preparaciones de cannabis con composición no especificada

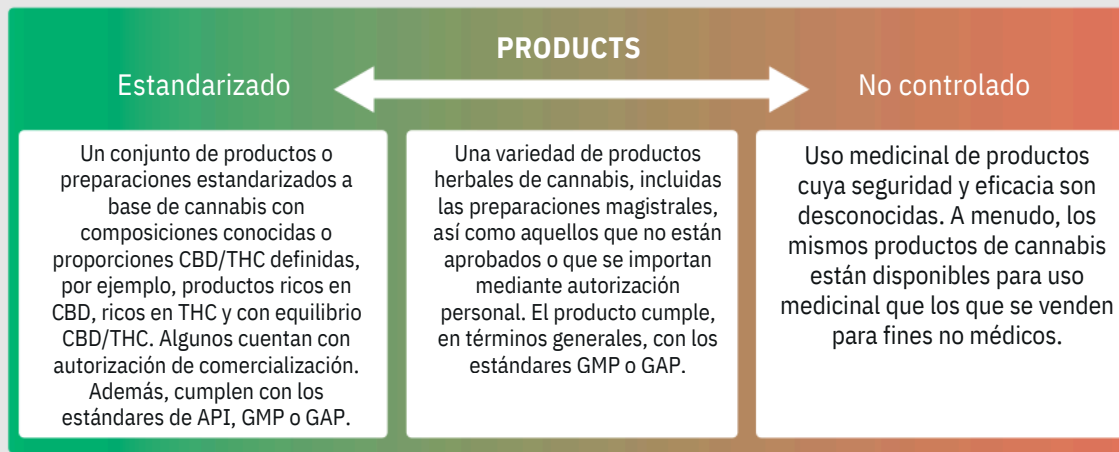
Uno de los desafíos en la regulación del uso médico de productos a base de cannabis es definir qué productos se deben poner a disposición, si solo se permitirá la planta o también sus derivados o extractos, y qué procesos de producción estarán permitidos.

Diferentes productos a base de cannabis, basados en flores de cannabis y extractos de cannabis, se comercializan en algunos países como preparaciones medicinales herbales, a menudo sin autorizaciones regulares de comercialización. Estos productos van desde productos estandarizados estrictamente aprobados con contenidos y concentraciones conocidas hasta cualquier preparación de cannabis con composición no especificada. Por ejemplo, por un lado, en muchos países de la Unión Europea, las farmacias pueden preparar productos específicos para cada paciente (preparaciones magistrales) basándose en la prescripción de un médico.^{27, 28} Por otro lado, en algunas jurisdicciones de Estados Unidos y Canadá, se comercializan productos con alto contenido de THC, incluidos productos de cannabis para fumar con carcinógenos conocidos, alquitranes y otros efectos nocivos para la salud^{29, 30} (como enfermedades respiratorias),

Productos de cannabis medicinal en el Reino de los Países Bajos			
Categoría	Producto	THC	CBD
Alto contenido de THC, bajo contenido de CBD	Bedrocan®	@ 22	<1
	Bedica®	@ 14	<1
	Bedrobinol®	@13.5	<1
THC y CBD equilibrados	Bediol®	6.3	8
Bajo contenido de THC, alto contenido de CBD	Bedrolite®	<1	9

Fuente: Brunetti, Pietro; Simona Pichini; Roberta Pacifici; Francesco Paolo Busardò; y Alessandro Del Rio. «Preparaciones herbales de cannabis medicinal: un vademécum para médicos prescriptores». Medicina (Kaunas, Lituania) 56, núm. 5 (15 de mayo de 2020): 237.

ESPECTRO DE PRODUCTOS A BASE DE CANNABIS DISPONIBLES PARA USO MÉDICO



La hoja de cannabis, la inflorescencia y los extractos están disponibles como preparaciones medicinales herbales.^{31, 32, 33} Sin embargo, estos productos no han sido aprobados por la Food and Drug Administration federal, y su comercialización y uso es ilegal bajo la ley federal en todo Estados Unidos.

Algunas jurisdicciones, como Israel y el Reino de los Países Bajos, requieren que los productores de productos a base de cannabis presenten evidencia de la calidad y consistencia del producto a una autoridad reguladora central y aseguren que los pacientes reciban dosis estandarizadas de productos a base de cannabis libres de contaminantes y adulterantes.³⁴ En el Reino de los Países Bajos, por ejemplo, la Oficina de Investigación del Cannabis Medicinal pone a disposición cinco tipos de productos medicinales a base de cannabis con diferentes composiciones y contenidos de cannabinoides, para ser usados en condiciones calificadas específicas. La calidad del cannabis herbal en cada uno de los productos se garantiza mediante supervisión constante para asegurar el cumplimiento de las buenas prácticas agrícolas y de fabricación, y mediante análisis de control de calidad lote por lote realizados por un laboratorio certificado.³⁵

En Alemania, varios cientos de productos herbales de cannabis de grado farmacéutico, que se importan desde

Más de una docena de países diferentes, están disponibles en el mercado.³⁶ Las concentraciones de los productos médicos específicos varían desde menos del 1% hasta el 30% de THC y desde menos del 1% hasta el 17% de CBD.³⁷ Algunos de estos productos, similares a los del Reino de los Países Bajos, incluyen preparaciones con alto THC y bajo CBD (por ejemplo, Tilray THC 25[®] contiene 25% de THC y menos del 1% de CBD), THC y CBD equilibrados (por ejemplo, Tilray THC 10[®] contiene 10% de THC y 10% de CBD), y alto CBD y bajo THC (por ejemplo, Bedrolite[®], contiene menos del 1% de THC y 8,1% de CBD).³⁸

La Agencia de Cannabis Medicinal de Israel pone a disposición dos formas de productos médicos a base de cannabis: inflorescencia y extracto de cannabis diluido en aceite. Cada una de estas formas se fabrica en tres grupos de productos: productos con alto contenido de CBD, con 20% o más de CBD y 1% o menos de THC; productos con alto contenido de THC, que contienen entre 10 y 20% de THC y 2 a 4% de CBD; y productos equilibrados CBD-THC, que contienen cantidades casi iguales de ambos cannabinoides (5% de THC y CBD o 10% de CBD y THC).³⁹

Cada producto a base de cannabis medicinal aprobado para comercialización médica y de calidad adecuada para uso médico está marcado como "IMC-Medical Grade".⁴⁰ Sin embargo, a diferencia de

En el Reino de los Países Bajos, aunque todos los aspectos de la cadena de suministro están estandarizados, la producción o fabricación de esos productos medicinales a base de cannabis no está centralizada.

En otras jurisdicciones, los productos a base de cannabis disponibles para uso médico pueden no estar limitados ni altamente regulados. Si bien el Gobierno de Australia pone a disposición productos a base de cannabis para uso médico a través de su esquema de acceso especial, los productos específicos utilizados por los pacientes no están aprobados por el regulador federal de medicamentos, la Therapeutic Goods Administration, aunque esta Administración sí requiere que las empresas o individuos que producen o cultivan un producto medicinal a base de cannabis sigan las buenas prácticas de fabricación de medicamentos.⁴¹ Más de 40 empresas estaban registradas en 2022, y se han aprobado varias docenas más de productos importados, ofreciendo a los pacientes en Australia una amplia gama de opciones de productos a base de cannabis medicinal con diversas composiciones de cannabinoides, incluidos productos únicamente con CBD o predominio de CBD, equilibrados CBD-THC y productos únicamente con THC o predominio de THC.⁴²

Canadá y algunas jurisdicciones de Estados Unidos han permitido un abanico mucho más amplio de productores y productos a base de cannabis en sus mercados médicos; en el caso de Estados Unidos, esto incluye productos que no están aprobados por la Food and Drug Administration federal y que, por lo tanto, son ilegales bajo la ley federal en todo el país.⁴³ En Canadá, las personas pueden acceder a productos a base de cannabis para fines médicos registrándose con productores de cannabis autorizados, registrándose en Health Canada para producir una cantidad limitada para sus propios fines médicos, o designando a otra persona para producir cannabis para ellos.⁴⁴

Los productos a base de cannabis disponibles para fines médicos (y también para fines no médicos) incluyen productos que van desde plantas o semillas hasta cannabis seco y fresco, extractos, comestibles y ungüentos tópicos.⁴⁵

Existen riesgos asociados con el autocultivo o cultivo doméstico de cannabis para uso medicinal. Los extractos de las plantas de cannabis pueden contener pesticidas o herbicidas, así como otros contaminantes. La potencia de THC puede variar de una planta a otra, lo que dificulta determinar la dosis precisa para el consumo.

del cannabis y, en lugar de proporcionar beneficios terapéuticos, dicho uso puede realmente perjudicar a la persona. Además, si los productos a base de cannabis no se almacenan de manera segura en una vivienda, incluso podría derivar en su desvío.⁴⁶ Diferentes estudios que han revisado los productos a base de cannabis disponibles en dispensarios de cannabis medicinal en jurisdicciones de Estados Unidos han reportado una gran variedad de productos disponibles; varios estudios también han señalado que estos productos son similares a los productos a base de cannabis ofrecidos para uso no médico.^{47, 48, 49}

Otro problema señalado en estudios sobre el mercado de cannabis medicinal en Estados Unidos es que el contenido de los productos a base de cannabis no siempre coincide con lo indicado en las etiquetas. Por ejemplo, en un estudio algunos productos contenían cantidades insignificantes de CBD y otros contenían significativamente más THC de lo indicado en la etiqueta; la proporción mediana THC-CBD de los productos analizados fue de 36:1, lo que pone a los pacientes en riesgo de experimentar efectos adversos.⁵⁰

En otro estudio, el contenido de THC observado en las muestras analizadas se consideró lo suficientemente alto como para producir intoxicación o deterioro, especialmente entre los niños, anulando cualquier posible respuesta clínica.⁵¹

El nivel de THC y CBD y su proporción son factores importantes en los efectos terapéuticos de los productos. Por ejemplo, en un estudio se demostró que la exposición de pacientes con dolor crónico a concentraciones altas de THC, es decir, superiores al 10-15% de THC, los pone en riesgo de experimentar efectos secundarios o adversos sin obtener un beneficio adicional en el alivio del dolor.⁵²

De manera similar, un producto equilibrado THC-CBD se considera apropiado para el manejo del dolor, mientras que productos a base de cannabis con otras proporciones THC-CBD o con un contenido de THC superior al 15% podrían no proporcionar el beneficio terapéutico deseado.⁵³

Suministro de productos a base de cannabis medicinal: desde sistemas centralizados hasta suministro no autorizado o no regulado

El control regulatorio del suministro de cannabis medicinal puede variar, estableciéndose límites en el número de productores, distribuidores y minoristas que suministran productos de cannabis medicinal, así como límites sobre los productos realmente permitidos. Las regulaciones también pueden referirse a la práctica de cultivo y producción de productos medicinales a base de cannabis, requiriendo que los proveedores sigan buenas prácticas agrícolas, buenas prácticas de fabricación o aseguren la consistencia de los ingredientes farmacéuticos activos.

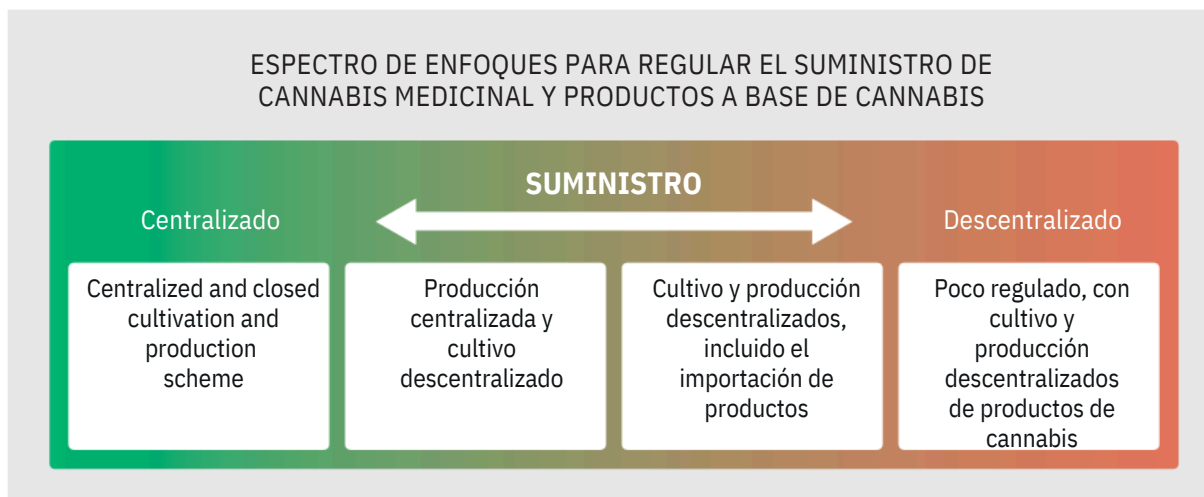
Además, los enfoques regulatorios pueden ir desde un sistema de cultivo y producción centralizado y cerrado hasta enfoques descentralizados y, en última instancia, enfoques con supervisión limitada o nula sobre la producción o la calidad de los productos a base de cannabis para uso medicinal. Los estándares de buenas prácticas agrícolas y buenas prácticas de fabricación pueden aplicarse en cualquiera de estos enfoques, aunque la supervisión de la aplicación de dichos estándares puede ser más sencilla en un sistema más centralizado y cerrado.

Existen sistemas centralizados para el suministro de productos de cannabis medicinal en países como el Reino de los Países Bajos, Italia, Israel y Alemania. En el Reino de los Países Bajos, la Oficina de Cannabis Medicinal compra cannabis a todos los productores autorizados y mantiene un monopolio sobre el suministro de productos a base de cannabis medicinal a farmacias y médicos generales.⁵⁴ La Agencia de Cannabis de Alemania controla el cultivo

de cannabis medicinal en Alemania y su distribución. Los cultivadores de cannabis medicinal en Alemania y la empresa encargada de su distribución fueron seleccionados mediante un proceso de licitación a nivel europeo.⁵⁵ Otro ejemplo de producción centralizada es Italia, donde solo dos productos estandarizados a base de cannabis de grado farmacéutico (FM2, que contiene 5–8% de THC y 7–12% de CBD, y FM1, que contiene 13–20% de THC y menos del 1% de CBD) se ponen a disposición a través de la Fábrica Militar de Productos Químicos Farmacéuticos de Florencia.^{56,57} La Agencia de Cannabis Medicinal de Israel también cuenta con directrices para la producción de productos estandarizados a base de cannabis medicinal, equivalentes a las directrices de buenas prácticas de manufactura aplicadas en la Unión Europea, e internaliza toda la cadena de suministro mediante un sistema centralizado.⁵⁸

Ejemplos de enfoques menos regulados son los observados en Sudáfrica y Brasil. La Autoridad Reguladora de Productos Sanitarios de Sudáfrica permite a los pacientes acceder a productos a base de cannabis no registrados solicitando una autorización individual.⁵⁹ La Autoridad emite licencias para el cultivo de cannabis y la fabricación de productos a base de cannabis. Tales licencias están sujetas a regulaciones más amplias sobre buenas prácticas agrícolas y buenas prácticas de manufactura, así como a controles estrictos para garantizar la seguridad y prevenir el desvío de los productos a base de cannabis.

En Brasil, la agencia nacional responsable del programa de cannabis medicinal (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) emite autorizaciones individuales de importación, así como autorizaciones más amplias para que los productos a base de cannabis se comercialicen en Brasil por un período determinado.⁶⁰ Sin embargo, los solicitantes que buscan autorización han sido exentos de la obligación de presentar pruebas de seguridad y eficacia de los productos, ya que muchos de los productos importados no están sujetos a aprobación regulatoria como medicamentos en sus países de origen.⁶¹



Otros ejemplos de cadenas de suministro menos o mínimamente reguladas se encuentran en algunas jurisdicciones estatales de Estados Unidos, donde a los pacientes o a sus cuidadores se les permite cultivar su propio cannabis con fines medicinales sin necesidad de una licencia formal ni de cumplir con buenas prácticas agrícolas o buenas prácticas de manufactura para las plantas y otros productos de cannabis medicinal que se producen, con los riesgos inherentes de variación y contaminación del producto, por ejemplo, con pesticidas y metales pesados. Los dispensarios de cannabis medicinal también operan en muchas de estas jurisdicciones, con requisitos legales que varían entre estados respecto a los productos y los contenidos que se permiten vender, las empresas autorizadas para fabricar esos productos y las prácticas que pueden seguir.^{62, 63}

Otros problemas y consideraciones para regular los productos a base de cannabis con fines medicinales

Además de las principales áreas de regulación del cannabis medicinal revisadas anteriormente, existen otros aspectos que podrían influir en la evolución de los enfoques regulatorios de los productos a base de cannabis medicinal. La evidencia sobre las condiciones para las cuales los productos a base de cannabis medicinal pueden ser efectivos está en constante evolución, y el uso de productos a base de cannabis para condiciones en las que se percibe un beneficio también puede cambiar con el tiempo.

Otros factores que también pueden influir en los enfoques regulatorios de los productos a base de cannabis medicinal incluyen los cambios en la percepción del riesgo y los daños del consumo no medicinal de cannabis, así como la innovación y diversificación de productos impulsadas por intereses comerciales, lo que también podría abrir el mercado para el uso recreativo o no medicinal del cannabis.

Dosificación de productos a base de cannabis

Aún existe investigación limitada sobre los productos a base de cannabis para uso terapéutico. Dado el costo y el tiempo que implica desarrollar un nuevo producto médico, especialmente un producto a base de plantas o hierbas como el cannabis, en un entorno en el que se están promoviendo desarrollos para legalizar el uso no medicinal del cannabis, hay menos incentivos para que las compañías farmacéuticas financien ensayos clínicos que generen evidencia utilizando el “estándar de oro” de ensayos clínicos aleatorizados para condiciones médicas calificadas, basándose en la concentración y la dosis exacta en la que los productos de cannabis medicinal pueden ser efectivos.

Por esta razón, la industria farmacéutica no ha ido más allá del desarrollo de productos farmacéuticos como nabiximoles, nabilona y dronabinol. Como resultado, para los productos a base de cannabis, los estándares para dosis efectivas, tipologías y

condiciones médicas para las cuales mostrarían eficacia comprobada no están tan bien establecidos como para los productos farmacéuticos.

Existen defensores que, en lugar de perseguir este “estándar de oro”, prefieren basarse en la experiencia real o vivida de las personas, utilizando información similar a los datos de farmacovigilancia sobre eventos adversos de pacientes que usan una variedad de productos a base de cannabis con fines médicos.⁶⁴ Estos son asuntos que han surgido y que también pueden influir en la regulación de la medicina herbal tradicional.⁶⁵

Una percepción falsa de salud y seguridad

Se ha argumentado que, en ausencia de guías clínicas sobre condiciones médicas específicas que puedan tratarse con productos a base de cannabis o sobre la dosificación de cannabinoides que podrían prescribirse, los profesionales de la salud a menudo se sienten incómodos al hablar con los pacientes sobre estos productos. Por ello, los pacientes pueden recurrir a sus amigos o familiares, redes sociales, dispensarios de cannabis y grupos de defensa del cannabis para informarse sobre la dosificación y la auto-administración de cannabis con fines médicos.⁶⁶

La percepción o creencia, respaldada por grupos de defensa del cannabis y la industria, de que el cannabis herbal y los productos a base de cannabis son un remedio natural y que las personas deben aceptar el “origen natural” de la planta de cannabis sin “preocupaciones de seguridad”, ha reducido la percepción de riesgo para una amplia gama de condiciones de salud, además del uso no médico del cannabis.⁶⁷

La comercialización de productos a base de CBD como productos de salud y bienestar, a menudo etiquetados como cannabis, ha amplificado esta percepción. Si bien existen condiciones para las cuales la ciencia respalda beneficios terapéuticos de los medicamentos a base de cannabis,^{68,69} también hay evidencia creciente que documenta eventos adversos asociados con productos de alto contenido de CBD,⁷⁰ productos de alto contenido de THC y con interacciones farmacológicas con otros medicamentos que pueden utilizarse en el tratamiento de una condición.^{71,72,73,74}

Además, se ha demostrado en varios estudios que los mercados de cannabis medicinal que están mínimamente regulados y expuestos a intereses comerciales competitivos, como los de algunas jurisdicciones en Estados Unidos, otorgan un cierto grado de credibilidad al uso de productos a base de cannabis en general (no solo con fines médicos). Esto ha llevado a un cambio en la opinión pública, fomentando iniciativas de votantes para la legalización del uso no medicinal del cannabis en varios estados,^{75,76,77} así como a un aumento del consumo no medicinal de cannabis por parte de adultos,^{78,79} y a un incremento de visitas a salas de emergencia e ingresos hospitalarios relacionados con efectos adversos, como el síndrome de hiperemesis por cannabis, tras el consumo de cannabis.^{80,81}

Intereses comerciales

Por último, en jurisdicciones con intereses comerciales competitivos, también ha habido una diversificación de productos impulsada por la industria, algunos de los cuales pueden contener un cannabinoide específico o una combinación de THC o CBD, o ambos, en niveles que pueden no ser seguros para las condiciones para las que se publicitan los productos.^{82,83} Existen reportes de pacientes en Estados Unidos que no pueden encontrar productos con las proporciones deseadas de THC y CBD, ya que la industria del cannabis está produciendo en cambio productos que atraen a los usuarios no medicinales.^{84,85,86}

Conclusiones: ¿qué enfoques pueden proporcionar un acceso seguro al cannabis medicinal al tiempo que limitan su uso inseguro?

Los ejemplos de enfoques regulatorios presentados anteriormente destacan la variedad de opciones que los reguladores deben considerar al definir un mercado médico para productos a base de cannabis. Estas decisiones determinan la permeabilidad del mercado. Existen factores clave que aseguran una disponibilidad limitada de productos, con seguridad y eficacia comprobadas, que pueden atender necesidades médicas legítimas, haciendo que los productos médicos estén disponibles para las condiciones en las que existe evidencia científica. Dichos factores también pueden limitar el posible desbordamiento hacia un mercado de uso no médico o recreativo.

En jurisdicciones con regulación mínima o nula del mercado de productos a base de cannabis medicinal, existen preocupaciones sobre la garantía de calidad de los productos, así como sobre la difusión de nuevos productos que contienen ingredientes que no son adecuados para condiciones médicas, y sobre los cambios en la percepción de riesgo asociados con el uso no médico del cannabis. Los enfoques regulatorios que centralizan el suministro de cannabis medicinal también son propensos a limitar la influencia de entidades del sector privado con intereses comerciales que promueven la aceptación del uso de cannabis y su presentación como una elección saludable.

La regulación de los programas de cannabis medicinal también depende de la expansión de la investigación clínica para obtener la base de evidencia necesaria respecto a las condiciones que califican para el uso de cannabis medicinal, de la participación de las partes interesadas en el desarrollo de los marcos de suministro y regulación, y de guías clínicas que describan los beneficios y riesgos potenciales del cannabis medicinal, así como de estrategias más amplias para promover un acceso seguro y equitativo a productos de cannabis medicinal que cumplan con los estándares de calidad requeridos.⁸⁷

Notas y referencias

- 1 A magistral preparation is prepared by or under the supervision of a pharmacist, specifically according to a detailed medical prescription for the medicinal substances that it contains, applying the technical and scientific standards of the pharmacies.
- 2 Vendula Belackova et al., 'Mapping Regulatory Models for Medicinal Cannabis: A Matrix of Options', *Australian Health Review* 42, no. 4 (30 May 2017): 403–11. WHO, 'Expert Committee on
- 3 Specifications for Pharmaceutical Preparations - Fifty-Fifth Report', Technical Report Series, No. 1033 (Geneva: World Health Organization, 2021). WHO, 'Expert
- 4 Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - Forty-Eighth Report', Technical Report Series, No 986 (Geneva: World Health Organization, 2014). WHO, 'Global
- 5 Report on Traditional and Complementary Medicine 2019' (Geneva: World Health Organization, 2019).
- 6 WHO, 'Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants' (Geneva: World Health Organization, 2003). Ibid. Schlag, 'An Evaluation of Regulatory Regimes of Medical
- 7 Cannabis'. Angela Dowden, 'An Update on Medical Cannabis
- 8 Prescribing in
- 9 the UK', *Prescriber* 32, no. 3 (March 2021): 24–27.
- 10 German Narcotic Drugs Act Article 31 paragraph 6 and German Volume V of the German Social Insurance Code (SGB V),
- 11 Mario Wurglics and Christian Ude, 'Cannabis und Cannabinoide als Arzneimittel', *Arzneimitteltherapie*, no. 38 (2020): 137–45.
- 12 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., *Medical Use of Cannabis and Cannabinoids*, 2018.
- 13 Maira Ribeiro de Souza, Amélia Teresinha Henriques, and Renata Pereira Limberger, 'Medical Cannabis Regulation: An Overview of Models around the World with Emphasis on the Brazilian Scenario', *Journal of Cannabis Research* 4, no. 1 (16 June 2022): 33.
- 14 'U.S. FDA's Questions for the Israel Medical Cannabis Agency (IMCA)' (Israeli Medica Cannabis Agency, August 2021).
- 15 Martin, J. H., Hall, W., Fitzcharles, M. A., Borgelt, L., & Crippa, J. (2020). Ensuring access to safe, effective, and affordable cannabis-based medicines. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(4), 630.
- 16 Jan Borysowski, Hans-Jörg Ehni, and Andrzej Górski, 'Ethics Review in Compassionate Use', *BMC Medicine* 15, no. 1 (December 2017): 136.
- 17 Jan Borysowski and Andrzej Górski, 'Compassionate Use of Unauthorized Drugs: Legal Regulations and Ethical Challenges', *European Journal of Internal Medicine* 65 (July 2019): 12–16.
- 18 de Souza, Henriques, and Limberger, 'Medical Cannabis Regulation'.
- 19 Texas Department of Public Safety, 'Compassionate Use Program', n.d., accessed 12 May 2023.
- 20 Belackova et al., 'Mapping Regulatory Models for Medicinal Cannabis'.
- 21 Medical Marijuana Canada, 'Who Is Eligible', n.d., accessed 18 April 2023.
- 22 Patrick M. Azcarate et al., 'Medical Reasons for Marijuana Use, Forms of Use, and Patient Perception of Physician Attitudes Among the US Population', *Journal of General Internal Medicine* 35, no. 7 (July 2020): 1979–86.
- 23 'Guidance for Cultivation of Cannabis and Manufacture of Cannabis-Related Pharmaceutical Products for Medicinal and Research Purposes' (South African Health Products Regulatory Authority (SAHPRA), May 2020).
- 24 'Medicinal Cannabis Information SA - CannhealthMD', 24 November 2021, <https://cannhealthmd.com/info/>.
- 25 Graham M et al. 2023. Medicinal cannabis guidance and resources for health professionals to inform clinical decision making. Clinical Therapeutics. In Press.
- 26 Belackova et al., 'Mapping Regulatory Models for Medicinal Cannabis'.
- 27 Pietro Brunetti et al., 'Herbal Preparations of Medical Cannabis: A Vademecum for Prescribing Doctors', *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 56, no. 5 (15 May 2020): 237.
- 28 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., *Medical Use of Cannabis and Cannabinoids*, 2018.
- 29 Alison Mack and Janet Joy, 'How Harmful Is Marijuana?', in *Marijuana as Medicine? The Science Beyond the Controversy* (National Academies Press, United States, 2000).
- 30 Mary P Martinasek, Jamie B McGrogan, and Alisha Maysonet, 'A Systematic Review of the Respiratory Effects of Inhalational Marijuana', *Respiratory Care* 61, no. 11 (November 2016): 1543–51.
- 31 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine and Board on Population Health and Public Health Practice, *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*.
- 32 Jennifer H. Martin et al., 'Ensuring Access to Safe, Effective, and Affordable Cannabis-based Medicines', *British Journal of Clinical Pharmacology* 86, no. 4 (April 2020): 630–34.
- 33 Wayne Hall et al., 'Public Health Implications of Legalising the Production and Sale of Cannabis for Medicinal and Recreational Use', *The Lancet* 394, no. 10208 (October 2019): 1580–90.
- 34 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., *Medical Use of Cannabis and Cannabinoids*, 2018.
- 35 Brunetti et al., 'Herbal Preparations of Medical Cannabis'.
- 36 Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Federal Opium Agency
- 37 Wurglics and Ude, 'Cannabis und Cannabinoide als Arzneimittel'.
- 38 Ibid.
- 39 Flora Koch Davidovich, 'Medicinal Cannabis—An Update' (The Knesset Research and Information Centre, May 2020).
- 40 'U.S. FDA's Questions for the Israel Medical Cannabis Agency (IMCA)' (Israeli Medica Cannabis Agency, August 2021).
- 41 Australian Government, Department of Health and Aged Care, Therapeutic Goods Administration (TGA), 'Medicinal Cannabis: Information for Sponsors and Manufacturers', Therapeutic Goods Administration (TGA) (Therapeutic Goods Administration (TGA), 21 June 2022). Therapeutic Goods Administration (TGA)
- 42 Therapeutic Goods Administration (TGA), 'Medicinal Cannabis Products by Active Ingredients', text, Therapeutic Goods Administration (TGA) (Therapeutic Goods Administration (TGA), 21 June 2022), <https://www.tga.gov.au/medicinal-cannabis-products-active-ingredients>.

- 43 Hall et al., 'Public Health Implications of Legalising the Production and Sale of Cannabis for Medicinal and Recreational Use'.
- 44 F. Baratta et al., 'Cannabis for Medical Use: Analysis of Recent Clinical Trials in View of Current Legislation', *Frontiers in Pharmacology* 13 (25 May 2022): 888903.
- 45 Martin et al., 'Ensuring Access to Safe, Effective, and Affordable Cannabis-based Medicines'.
- 46 INCB, 'Report of the International Narcotics Control Board for 2022 (E/INCB/2022/1)', 2023.
- 47 Sarah D. Pennypacker et al., 'Potency and Therapeutic THC and CBD Ratios: U.S. Cannabis Markets Overshoot', *Frontiers in Pharmacology* 13 (6 June 2022): 921493.
- 48 Mary Catherine Cash et al., 'Mapping Cannabis Potency in Medical and Recreational Programs in the United States', ed. Tally Largent-Milnes, *PLOS ONE* 15, no. 3 (26 March 2020): e0230167. 49
- Alexandra F. Kritikos and Rosalie Liccardo Pacula, 'Characterization of Cannabis Products Purchased for Medical Use in New York State', *JAMA Network Open* 5, no. 8 (19 August 2022): e2227735.
- 50 Ryan Vandrey et al., 'Cannabinoid Dose and Label Accuracy in Edible Medical Cannabis Products', *JAMA* 313, no. 24 (23 June 2015): 2491–93.
- 51 Marcel O. Bonn-Miller et al., 'Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online', *JAMA* 318, no. 17 (7 November 2017): 1708–9.
- 52 E. Alfonso Romero-Sandoval et al., 'Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations', *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 38, no. 6 (June 2018): 651–62.
- 53 Brunetti et al., 'Herbal Preparations of Medical Cannabis'.
- 54 Ibid.
- 55 'BfArM - Cannabis Agency - Cannabis Agency', n.d., accessed 25 April 2023.
- 56 de Souza, Henriques, and Limberger, 'Medical Cannabis Regulation'.
- 57 Brunetti et al., 'Herbal Preparations of Medical Cannabis'.
- 58 'U.S. FDA's Questions for the Israel Medical Cannabis Agency (IMCA)', August 2021.
- 59 'Guidance for Cultivation of Cannabis and Manufacture of Cannabis-Related Pharmaceutical Products for Medicinal and Research Purposes'.
- 60 de Souza, Henriques, and Limberger, 'Medical Cannabis Regulation'.
- 61 Ibid.
- 62 Sarah B. Klieger et al., 'Mapping Medical Marijuana: State Laws Regulating Patients, Product Safety, Supply Chains and Dispensaries, 2017: State Medical Marijuana Laws', *Addiction* 112, no. 12 (December 2017): 2206–16.
- 63 Emma L. Richard et al., 'How Medical Are States' Medical Cannabis Policies?: Proposing a Standardized Scale', *International Journal of Drug Policy* 94 (August 2021): 103202.
- 64 Anne Katrin Schlag et al., 'The Value of Real World Evidence: The Case of Medical Cannabis', *Frontiers in Psychiatry* 13 (3 November 2022): 1027159.
- 65 For instance with regard to exceptions made in the provisions for herbal medicinal products with a long tradition of safe use in the EU, the European Medicines Agency requires that "Herbal medicinal products that have been used for more than 30 years (including at least 15 years in the EU), and that are intended to be used without the supervision of a medical practitioner and that are not administered by injection, can be authorised in accordance with the requirements laid down in the Traditional Herbal Medicinal Products Directive (Directive 2004/24/EC), that amends Directive 2001/83/EC (Article 16a)". Source: European Medicines Agency, EMA/HMPC/176770/2022 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 25 January 2023
- 66 Jennie E. Ryan, Sean Esteban McCabe, and Carol J. Boyd, 'Medicinal Cannabis: Policy, Patients, and Providers', *Policy, Politics, & Nursing Practice* 22, no. 2 (May 2021): 126–33. no. 2 (May 2021)
- 67 See for instance 'Medical Use of Cannabis and Cannabinoids: Questions and Answers for Policymakers' (Lisbon: Publications Office of the European Union, 2018).
- 68 WHO, 'Expert Committee on Drug Dependence, Forty-First Report', Technical Report Series ,1018 (Geneva: World Health Organization, 2019).
- 69 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine et al., *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*, The National Academies Collection: Reports Funded by National Institutes of Health (Washington D.C.: National Academies Press (US), 2017), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK423845/>.
- 70 Some of the commonly reported adverse effects of CBD include somnolence, diarrhoea and decreased appetite. Other less frequent adverse effects include vomiting, fatigue, weight loss, pyrexia, and upper respiratory tract infections. (Anciones and Gil-Nigel, 'Adverse Effects of Cannabinoids')
- 71 Carla Anciones and Antonio Gil-Nigel, 'Adverse Effects of Cannabinoids', *Epileptic Disorders* 22, no. S1 (January 2020): S29–32.
- 72 Eada Crescioli et al., 'Adverse Events Following Cannabis for Medical Use in Tuscany: An Analysis of the Italian Phytovigilance Database', *British Journal of Clinical Pharmacology* 86, no. 1 (January 2020): 106–20.
- 73 José Diogo R. Souza et al., 'Adverse Effects of Oral Cannabidiol: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials (2020–2022)', *Pharmaceutics* 14, no. 12 (25 November 2022): 2598.
- 74 Myfanwy Graham et al., 'Cannabidiol Drug Interaction Considerations for Prescribers and Pharmacists', *Expert Review of Clinical Pharmacology* 15, no. 12 (2 December 2022): 1383–97.
- 75 Beau Kilmer and Robert J. MacCoun, 'How Medical Marijuana Smoothed the Transition to Marijuana Legalization in the United States', *Annual Review of Law and Social Science* 13, no. 1 (13 October 2017): 181–202.
- 76 Jacob Felson, Amy Adamczyk, and Christopher Thomas, 'How and Why Have Attitudes about Cannabis Legalization Changed so Much?', *Social Science Research* 78 (February 2019): 12–27.
- 77 Hall et al., 'Public Health Implications of Legalising the Production and Sale of Cannabis for Medicinal and Recreational Use'.
- 78 Magdalena Cerdá et al., 'Association Between Recreational Marijuana Legalization in the United States and Changes in Marijuana Use and Cannabis Use Disorder From 2008 to 2016', *JAMA Psychiatry* 77, no. 2 (1 February 2020): 165.

- 79 Nicole V. Tolan et al., 'Impact of Marijuana Legalization on Cannabis-Related Visits to the Emergency Department', *Clinical Toxicology* 60, no. 5 (4 May 2022): 585–95.
- 80 Daniel Thomas Myran et al., 'Changes in Emergency Department Visits for Cannabis Hyperemesis Syndrome Following Recreational Cannabis Legalization and Subsequent Commercialization in Ontario, Canada', *JAMA Network Open* 5, no. 9 (16 September 2022): e2231937. but it is unclear how cannabis commercialization (ie, greater retail store access as well as increased variety and potency of cannabis products
- 81 Douglas R. Roehler et al., 'Trends and Characteristics of Cannabis-Associated Emergency Department Visits in the United States, 2006–2018', *Drug and Alcohol Dependence* 232 (March 2022): 109288.
- 82 David G. Evans, 'Medical Fraud, Mislabeling, Contamination: All Common in CBD Products', *Missouri Medicine* 117, no. 5 (2020): 394–99.
- 83 Pennypacker et al., 'Potency and Therapeutic THC and CBD Ratios'.
- 84 Natalie Fertig, 'Dodgy Science, Poor Access and High Prices: The Parallel Medical World of Medicinal Marijuana in America', *POLITICO*, 27 February 2023.
- 85 Pennypacker et al., 'Potency and Therapeutic THC and CBD Ratios'.
- 86 Kritikos and Pacula, 'Characterization of Cannabis Products Purchased for Medical Use in New York State'.
- 87 Mohammad Ali Ruheel et al., 'Facilitators and Barriers to the Regulation of Medical Cannabis: A Scoping Review of the Peer-Reviewed Literature', *Harm Reduction Journal* 18, no. 1 (December 2021): 106. *{\i{Harm Reduction Journal}}* 18, no. 1 (December 2021)