

SCLE^{ONLUS}
ROSI
MULT
iPLA
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM

Cannabinoidi e sclerosi multipla

Dossier scientifico

*Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 12 marzo 2014*

INTRODUZIONE

I farmaci contenenti derivati della cannabis esistono da diversi anni: possono essere sintetici, cioè contenenti sostanze ottenute da procedimenti industriali, o di origine naturale. Alcuni sono in uso autorizzato per determinate patologie, per la sclerosi multipla le ricerche sono ancora in corso. Gli studi sui cannabinoidi nella SM seguono due direzioni: quella di valutare i cannabinoidi come possibili trattamenti sintomatici e come eventuali trattamenti di base, analizzando le sue potenzialità neuroprotettive. In paesi come Canada, Gran Bretagna, Olanda e Belgio, farmaci a base di cannabis sono stati autorizzati da tempo per il trattamento di nausea e vomito nelle chemioterapie antitumorali, per l'anorexia in malati di AIDS e per il controllo del dolore nelle persone con SM.

In Italia è stato approvato in data 30 aprile 2013 il Sativex, il primo farmaco a base di endocannabinoidi . Guarda il [Dossier Sativex](#)

COSA SONO I CANNABINOIDI

Nella pianta *Cannabis sativa* sono state identificate più di 400 sostanze chimiche differenti, oltre 60 delle quali appartengono alla famiglia dei cannabinoidi.

Il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) è generalmente considerato il capostipite di questa famiglia di sostanze ed è quello su cui sono state effettuate più ricerche. Ma non è l'unico principio attivo della cannabis. Tra gli altri vale la pena in particolare di ricordare il cannabidiolo (CBD), un cannabinoide non-psicoattivo, privo cioè di effetti sul cervello, ma tuttavia in grado di modulare l'azione del THC a livello cerebrale, prolungandone la durata d'azione e limitandone gli effetti collaterali. È inoltre di per sé dotato di una certa efficacia quale farmaco anticonvulsivante e analgesico.

Delle proprietà di molti altri cannabinoidi ancora si sa poco, ma non si può escludere che anch'essi contribuiscano a determinare in qualche modo gli effetti terapeutici della cannabis.

COME REAGISCONO I CANNABINOIDI

Nell'organismo umano - sia a livello del sistema nervoso centrale sia a livello delle cellule del sistema immunitario come i linfociti e i macrofagi - esistono recettori che "riconoscono" i cannabinoidi. Questo perché il nostro organismo produce normalmente sostanze simili ai cannabinoidi, gli "endocannabinoidi", una cosa simile accade del resto per gli oppiacei, farmaci usati nella terapia del dolore, che agiscono grazie all'esistenza nell'organismo di recettori per gli "oppioidi endogeni".

I cannabinoidi interagiscono con due differenti recettori (recettori CB, di tipo 1 e 2). I recettori CB1 e CB2 sono distribuiti in maniera molto differente, con i CB1 sostanzialmente concentrati nel sistema nervoso centrale (talamo e corteccia, ma anche altre strutture) ed i CB2 sostanzialmente nelle cellule del sistema immunitario. Tali recettori sono fisiologicamente attivati dagli endocannabinoidi endogeni (prodotti dall'organismo stesso), in particolare dall'anandamide, un derivato dell'acido arachidonico prodotto dal corpo umano, con effetti simili a quelli del THC. L'esatto ruolo fisiologico di tali sostanze nel nostro organismo è tuttora oggetto di indagine.

Non solo, in condizioni sperimentali la cannabis ha dimostrato di agire favorevolmente su molti dei complessi meccanismi che determinano l'apoptosi (morte "massiva" dei neuroni), per tali motivi farmaci contenenti cannabinoidi sono stati ipotizzati per il trattamento del morbo di Parkinson, della sclerosi laterale amiotrofica, e di altre patologie ove vi è una "degenerazione nervosa", compresa la SM, ove esistono fenomeni di neurodegenerazione, specie quando la malattia progredisce.

È stato dimostrato, inoltre, che alcune molecole derivate dai cannabinoidi sono in grado di ridurre l'infiammazione del tessuto nervoso e la perdita di mielina nell'encefalite allergica sperimentale. Infine, un'altra azione documentata dei cannabinoidi è quella sul cosiddetto "traffico leucocitario", cioè sulla capacità dei globuli bianchi, le cellule immuni dell'organismo, di spostarsi dentro e fuori il cervello, i dentro e fuori le zone più infiammate, per iniziare o continuare il danno ai tessuti nervosi.

Farmaci a base di cannabinoidi

L'industria farmaceutica ha prodotto differenti cannabinoidi sintetici. In alcuni paesi sono stati registrati per uso terapeutico e vengono commercializzati. Altri sono stati messi a punto solo per scopi sperimentali e non sono mai stati testati sull'uomo.

Al fine di ottenere prodotti efficaci e ben tollerati sono in atto in corso studi per mettere a punto farmaci di derivazione naturale (estratti della pianta), a differente contenuto di THC, CBD e di altri cannabinoidi. Tra questi ricordiamo il dronabinol (Marinol®) - prodotto dalla Solvay Pharmaceuticals, Inc. - in commercio in Germania, Olanda e negli USA, ed il nabilone, (Cesamet®) - prodotto dalla Cambridge Laboratories Ltd, UK - con proprietà farmacologiche simili al THC in commercio in Gran Bretagna e Canada. Entrambi sono approvati per il trattamento della nausea e del vomito nelle chemioterapie antitumorali e nell'anoressia in malati di AIDS.

A questi si sono aggiunte successivamente (2003) altre specialità medicinali a base di infiorescenze di Cannabis Sativa, tra cui il Bedrocan®, il Bedrobinol®, il Bediol® e il SIMM18®, disponibili presso le farmacie olandesi. Nel 2005 è diventato disponibile nelle farmacie canadesi il Sativex®, estratto naturale a contenuto standardizzato di THC e CBD, registrato per il trattamento del dolore neuropatico nella sclerosi multipla.

In data 30 aprile 2013 - con autorizzazione sulla Gazzetta Ufficiale n. 100 (supplemento n 33) - l'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato il Sativex® in Italia, come farmaco a base di cannabinoidi, per il trattamento della spasticità da moderata a grave in persone con SM, che non abbiano manifestato una risposta adeguata ad altri farmaci antispastici.

Al momento il Sativex® è stato approvato in 21 paesi nel mondo ed è già commercializzato in altri 6 paesi europei, incluso Germania, Spagna e Regno Unito. Va fatto notare che i derivati sintetici sembrano mostrare minore efficacia e maggiore incidenza di effetti collaterali rispetto ai derivati naturali, a tutt'oggi preferiti da molti pazienti.

EFFETTI COLLATERALI

Marinol® (dronabinolo): vertigini, sonnolenza, confusione, esagerato senso di benessere, secchezza delle fauci, nausea, vomito, mal di stomaco, astenia, tachicardia, palpitazioni, dolore addominale. In alcuni studi condotti in America nel post marketing, cioè dopo l'immissione in commercio, maggiore frequenza di crisi epilettiche.

Cesamet® (nabilone): vertigini, secchezza delle fauci, euforia, mal di testa, difficoltà di concentrazione.

Bedrocan® (tetraidrocannabinolo, delta-9-THC e cannabidiolo) : tachicardia, ipotensione ortostatica, mal di testa, sonnolenza, senso di caldo o freddo nelle mani e piedi, bruciore agli occhi e arrossamento, debolezza muscolare e secchezza delle fauci

Sativex® (tetraidrocannabinolo, delta-9-THC e cannabidiolo) : sonnolenza, nausea e vertigini, stipsi, depressione, anoressia o aumento appetito, euforia, secchezza delle fauci, astenia

STORIA E STUDI CLINICI

Fino agli anni '90

Nel secolo XIX la cannabis fu ampiamente utilizzata dalla medicina ufficiale come antiemetico, analgesico e anticonvulsivante, mentre nella prima metà del '900 fu di uso comune nel trattamento di alcuni sintomi neurologici (spasmi muscolari, insonnia, nausea), nonostante la documentazione scientifica al riguardo fosse scarsa. Per una serie di circostanze, nel 1942 essa fu cancellata dalla farmacopea degli Stati Uniti e nei primi anni '70 fu classificata in molti paesi come sostanza priva di effetti terapeutici.

Anni '90

Una riabilitazione dell'uso terapeutico della *Cannabis sativa* è avvenuta a seguito di referendum in sette Stati degli Stati Uniti nella seconda metà degli anni '90. Tra il 1998 e il 1999 diversi Enti internazionali hanno sollecitato la rivalutazione dell'uso terapeutico dei derivati della cannabis (Science and Technology Committee della Camera dei Lord del Regno Unito, Governo Israeliano, International Narcotics Board dell'ONU, Ministri della Sanità del Canada e della Germania, Commissione Federale della Accademia Nazionale delle Scienze degli USA).

1999

Uno studio retrospettivo del 1999 a cura dell'Associazione della Cannabis come Medicina (Germania), compiuto su 170 individui affetti da varie malattie, di cui l'11% da sclerosi multipla, riporta che il 71% dei soggetti hanno riferito sostanziali miglioramenti della sintomatologia dopo assunzione di cannabis, senza effetti Collaterali degni di nota. La natura stessa di questo studio peraltro è tale da non fornire dati scientificamente validati e utilizzabili (*Schnelle et al., Forschende Complementarmedizin 6 Suppl. 3: 28-36, 1999*).

2000

Una rassegna del dicembre 2000 (*Williamson e Evans, Drugs 60: 1303-1314, 2000*) concorda nell'affermare che vi sono in letteratura numerose pubblicazioni riportanti esperienze che suggeriscono un effetto terapeutico della cannabis e dei suoi derivati e richiama l'attenzione sulla necessità di studi più accurati e più estesi per definire l'efficacia, il dosaggio, le indicazioni terapeutiche e gli effetti indesiderati, nonché per stabilire quali componenti dell'estratto di cannabis siano efficaci e se i singoli componenti siano più o meno attivi dell'estratto grezzo in cui sono tutti presenti.

2003

Viene pubblicata una delle pietre miliari degli studi sulla cannabis nella sclerosi multipla: lo Studio Clinico nella Sclerosi Multipla (CAMS) sulla rivista *Lancet* (*J.Zajicek et al. Lancet 2003 Nov 8;362:1517-1526*).

Lo studio aveva lo scopo di verificare la teoria se la cannabis ed i cannabinoidi avessero un effetto benefico sulla spasticità e potessero contribuire ad alleviare anche altri sintomi correlati alla sclerosi multipla. Hanno partecipato allo studio 657 persone con SM e spasticità e ad ogni partecipante allo studio è stato assegnato l'estratto completo della cannabis, con Tetraidrocannabinolo (THC) o placebo per un periodo di 15 settimane. Dall'elaborazione dei dati è emerso che nessuno dei trattamenti con derivati della cannabis ha avuto un effetto significativo sulla spasticità (misurato dalla scala di Ashworth), si è verificato un piccolo miglioramento nei punteggi per tutti e tre i gruppi di trattamento e questi miglioramenti erano leggermente maggiori nei gruppi trattati con la cannabis rispetto al gruppo trattato con il placebo. Nessuno di questi cambiamenti ha raggiunto la significatività statistica.

Le persone con SM hanno percepito miglioramenti rispetto a quelli trattati con il placebo relativamente al dolore, qualità del sonno, spasmi e spasticità, anche se nessun effetto soggettivo di trattamento è stato rilevato su irritabilità, depressione, stanchezza, tremore e energia. L'indice di mobilità di Rivermead non ha suggerito miglioramenti nella mobilità, tuttavia, la mobilità come misurata dal tempo di camminata è risultata significativamente migliorata con il trattamento attivo. Infine i farmaci utilizzati nello studio clinico erano ben tollerati, nessun effetto collaterale peggiorare è stato riportato.

Per quanto riguarda il filone di ricerca sulla cannabis come trattamento di base per la sclerosi multipla, un lavoro di un gruppo di ricercatori inglesi (Pryce G, et al., *Brain* 2003; 126: 2191-2202) condotto sul modello animale della SM, ha dimostrato che i topi deficitari dei recettori CB1 per i cannabinoidi tollerano molto meno gli attacchi infiammatori e citotossici sviluppando neurodegenerazione.

Sempre in relazione al ruolo della cannabis per la neuro protezione sono degni di nota altri lavori come quello spagnolo pubblicato sulla rivista *The Journal of Neuroscience* (2003 Apr 1; 23(7): 2511-6), quello americano apparso sulla rivista *The Journal of Clinical Investigation* (2003 Apr; 111(8): 1231-40) e infine il lavoro olandese pubblicato sulla rivista *Journal of Neuroimmunology* (2003 Apr ; 137 (1-2) : 140-3).

Tali lavori condotti sul possibile ruolo degli endocannabinoidi sui meccanismi immunitari, hanno valutato un eventuale ruolo sui processi patologici di base, che dovrà essere approfondito con ulteriori studi.

2004

Vengono pubblicate altre ricerche interessanti, un gruppo di ricercatori inglesi (*P.Fox, et al., Neurology* 2004; 62:1105-1109) ha condotto una ricerca su 14 persone con SM e tremore allo scopo di valutare l'efficacia di un estratto di cannabis somministrato per via orale (cannador). Purtroppo tale derivato non ha prodotto miglioramenti funzionali significativi sul tremore, anche se gli autoriconcludono il lavoro ipotizzando miglioramenti soggettivi del tremore, probabilmente mediati da effetti sull'umore.

Un lavoro inglese (*DT Wade et al., Multiple Sclerosis* 2004, 10; 434) è stato condotto su 160 pazienti con SM. Lo studio ha valutato l'effetto di estratti standardizzati di cannabis (Sativex®) su alcuni sintomi tra cui spasticità, disturbi urinari, tremore, dolore. In particolare non sono stati osservati effetti collaterali importanti sull'umore o sulle funzioni cognitive con una tossicità complessiva modesta. Infine la spasticità misurata con

Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 12 marzo 2014

scala apposita era diminuita dal Sativex® rispetto al placebo.

Sempre nello stesso anno e sulla stessa rivista è stato pubblicato un lavoro di un gruppo di ricercatori svizzeri (*C. Vaney et al., Multiple Sclerosis 2004, 10 ; 417*), che ha verificato l'attività estratti standardizzati di cannabis sativa, somministrati per via orale, in 50 soggetti scarsamente responsivi ai comuni trattamenti antispastici. Lo studio avrebbe dimostrato le potenzialità nel diminuire la frequenza degli spasmi muscolari e aumento della mobilità con effetti collaterali di entità moderata.

2005

Un lavoro inglese pubblicato sulla rivista *Neurology (Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. 2005 Sep 27;65(6):812-9)* valuta l'efficacia del Sativex in 66 persone con SM e dolore neuropatico di tipo centrale. Sia l'intensità del dolore che i disturbi del sonno sono risultati significativamente ridotti nel gruppo trattato con Sativex® rispetto al gruppo placebo. Il CBM è stato generalmente ben tollerato, anche se due pazienti hanno sospeso il trattamento per comparsa di disturbi psichiatrici (un soggetto) e di tachicardia e aumento della pressione arteriosa (un soggetto). Inoltre, un numero maggiore di pazienti, nel gruppo CBM, ha riportato senso di confusione mentale, sonnolenza, disturbi dell'attenzione.

2006

Un altro studio inglese (*Freeman RM et al. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2006 Nov;17(6):636-41*) ha valutato l'attività della cannabis e dei cannabinoidi nel trattamento dell'incontinenza associata a SM. Lo studio, facente parte della sperimentazione clinica multicentrica condotta in Inghilterra su 630 pazienti (CAMS study), ha somministrato estratti naturali di cannabis (Cannador®), THC sintetico per via orale (Marinol®), o un placebo, per quindici settimane. Per i soggetti cui erano stati dati gli estratti di cannabis si è rilevata stata una riduzione del 38% degli episodi di incontinenza, mentre per i pazienti che avevano preso il THC per via orale c'è stato un miglioramento del 33% rispetto ai pazienti che avevano assunto il placebo. I ricercatori concludono che questi dati dimostrano un effetto clinico benefico dei derivati della cannabis sulla incontinenza urinaria dei pazienti con sclerosi multipla.

2007

Ancora uno studio inglese, facente parte della procedura di richiesta per l'approvazione del Sativex® per la spasticità nella sclerosi multipla presentata nel settembre 2006 in quattro paesi europei, viene pubblicato sulla rivista *Eur J Neurology (Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, for the Sativex Spasticity in MS Study Group 2007;14(3):290-296)*.

Un totale di 189 soggetti con sclerosi multipla e spasticità hanno ricevuto o Sativex® (124 persone) o placebo (65 persone) per sei settimane. I partecipanti trattati con l'estratto di cannabis hanno percepito una riduzione della spasticità rispetto al gruppo di controllo. Un parametro obiettivo della spasticità, il cosiddetto Indice di Ashworth, non è risultato migliorato in misura significativa; però era pur sempre modificato in favore del trattamento attivo rispetto al placebo. Nel gruppo cannabis il 40% delle persone ha ottenuto un miglioramento superiore al 30%. Otto interruzioni della sperimentazione sono state attribuite a effetti collaterali. Sei di queste erano sotto trattamento attivo e due sotto placebo. I ricercatori hanno concluso che l'estratto di cannabis "potrebbe rappresentare un utile nuovo agente per il trattamento sintomatico della spasticità nella sclerosi multipla".

Sempre nel 2007 viene pubblicato uno studio (*Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA. Clin Ther 2007;29(9):2068-79*) che ha valutato l'efficacia del Sativex® a lungo termine nel trattamento del dolore neuropatico in persone con SM, i ricercatori concludono il lavoro affermando che il Sativex® mantiene la sua efficacia nel tempo contro il dolore e che non sono necessari aumenti delle dosi.

2009

A marzo 2009 sono stati comunicati i risultati dello studio di fase III sull'utilizzo del Sativex® nel trattamento della spasticità nella SM, in particolare il presente studio evidenzia che il 74% delle persone partecipanti ha avuto un miglioramento della spasticità maggiore del 30% dei livelli di spasticità iniziali. In questo anno vengono pubblicati anche lavori che prendono in esame le potenzialità immunosoppressive dei cannabinoidi (*Rieder SA, Chauhan A et al, Immunobiology 2010 Aug;215(8):598-605; Basavarajappa Bs, Nixon RA et al., Mini Rev med chem. 2009 Apr;9(4):448-62*).

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 12 marzo 2014

2010

A settembre sulla rivista *Neurotoxicology* (2010 Sep;31(5):562-71) viene pubblicato un lavoro americano, che prende in rassegna studi sui meccanismi neurotossicologici del delta 9 tetraidrocannabinolo, sottolineando che diversi danni neurologici potrebbero essere modulati dagli endocannabinoidi e che i farmaci o anche sostanze tossiche potrebbero influenzare le vie di trasmissione degli endocannabinoidi.

2011

Nell'aprile un lavoro italiano pubblicato sulla rivista *Urology* (Apr;77(4):1006.e9-1006.e15) ha valutato su animali il meccanismo di azione attraverso cui estratti a base di cannabinoidi agirebbero sulla contrattilità vescicale, suggerendo una possibile azione sulla neurotrasmissione colinergica. Potrebbe essere utile approfondire tale aspetto per capire meglio il ruolo dei cannabinoidi nel trattamento dell'incontinenza nelle persone con SM.

Nello stesso anno un lavoro israeliano pubblicato sulla rivista *British Journal of Pharmacology* (2011 Aug;163(7):1507-19) ha valutato l'utilità del cannabidiolo nel trattamento della forma sperimentale della SM. Il trattamento con cannabidiolo somministrato alla comparsa della malattia ha determinato miglioramenti nella gravità dei sintomi, in particolare ha determinato una diminuzione del danno assonale e del processo infiammatorio.

Una revisione irlandese pubblicata sulla rivista *CNS Neurosci Ther.* (2011 Dec;17(6):637-44) ha affrontato l'argomento della neuroprotezione, sottolineando l'importanza di sviluppare tale argomento, nell'ambito di diverse patologie neurodegenerative, tra cui l'Alzheimer e la SM.

2012

Nel giugno una pubblicazione spagnola sulla rivista *Cell Death and Disease* (2012 Jun 28;3:e331) ha evidenziato il ruolo protettore del cannabidiolo contro i danni, mediati dal sistema immunitario, alle cellule progenitrici degli oligodendrociti, tramite azione specifica. Nello stesso mese un altro gruppo di ricercatori spagnoli ha pubblicato sulla rivista *Neuropharmacology* .2012 Jun;62(7):2299-308 un lavoro condotto per valutare l'effetto di un agonista dei recettori CB1 e CB2 chiamato WIN55,512-2 sul modello sperimentale di SM, osservando effetti positivi sulla spasticità, sul dolore, inoltre tale sostanza sembrerebbe in grado di rallentare la progressione della malattia, probabilmente attraverso una riduzione della morte degli oligodendrociti e una riduzione del danno assonale. Sono dati preliminari ma sicuramente interessanti per le loro possibili ripercussioni sulla neurodegenerazione.

Succeivamente sulla rivista *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* (2012 Jul 12) uno studio inglese, condotto su 270 persone con SM, ha valutato l'efficacia dell'estratto di cannabis nella spasticità muscolare nella SM, valutandone anche l'impatto su altri disturbi come per esempio il dolore, l'insonnia e gli spasmi muscolari. Lo studio ha dimostrato la superiorità dell'estratto di cannabis, rispetto al placebo, per quanto riguarda il trattamento della spasticità muscolare.

Un lavoro spagnolo, condotto su animali e pubblicato sulla rivista *European Journal of Pain* (*Eur J Pain* 16 (2012) 1116–1127), ha infine evidenziato che i cannabinoidi tramite l'azione sui recettori CB1 e CB2 hanno effetto antinocicettivo, suggerendo inoltre che la somministrazione locale di agonisti cannabinoidi potrebbe essere una nuova e utile strategia farmacologica nel trattamento del dolore muscolare. Infine una revisione spagnola pubblicata su *Rev Neurol* (2012 Oct1;55(7):421-30.) ha osservato che la spasticità è un sintomo della SM che ha un notevole impatto sulla qualità di vita delle persone e che contribuire a migliorarne la gestione porterebbe ad un conseguente miglioramento della loro qualità di vita.

Il numero delle pubblicazioni in letteratura scientifica sta progressivamente aumentando, contribuendo a mantenere sempre alto l'interesse della comunità scientifica su tale argomento e migliorando sempre di più la comprensione dei meccanismi che stanno alla base non solo dell'effetto sintomatologico della cannabis ma anche al ruolo neuroprotettivo.

Legislazione Italiana

Nel 2001 in considerazione del fatto che i medici non prescrivevano con facilità gli analgesici stupefacenti, stante la eccessiva rigidità di compilazione, sono state introdotte modifiche sostanziali alla normativa esistente, al fine di garantire un più efficace trattamento del dolore nei malati terminali o nelle persone con dolore cronico severo, in particolare con la legge 8 febbraio 2001, n 12 (Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore).

Successivamente, nell'ottica di una continua semplificazione per l'utilizzo di farmaci antidolore, è stato pubblicato su G.U. n. 98 del 28 aprile 2007 il DM 18 aprile 2007 che apporta ulteriori modifiche alla prescrizione e tabulazione dei cannabinoidi. Con tale provvedimento alcuni farmaci derivati dalla cannabis, come il Delta-9-tetraidrocannabinolo, il Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo

(Dronabinol) ed il Nabilone sono stati inseriti nella Tabella II, sezione B delle sostanze stupefacenti e psicotrope. L'introduzione dei cannabinoidi nella Tabella II ha reso possibile la loro utilizzazione nella terapia farmacologica (terapia del dolore, sclerosi multipla) e ha creato le basi normative per un'eventuale autorizzazione al commercio nel mercato italiano. Infatti, allo stato attuale non sono ancora presenti nel mercato nazionale medicinali a base di Delta-9- tetraidrocannabinolo, di Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo (Dronabinol) e di Nabilone. Esistono però medicinali come questi che sono registrati in diversi paesi stranieri pur non sono presenti nel mercato italiano. Talvolta tali medicinali sono indispensabili per soddisfare le necessità terapeutiche di particolari categorie di malati affetti con patologie come per esempio neoplasie, sclerosi multipla. Per questo motivo l'Ufficio centrale stupefacenti del Ministero della Salute rilascia, su richiesta del medico curante (medico di medicina generale o specialista) o del medico ospedaliero, effettuata per il tramite delle aziende sanitarie locali o delle farmacie ospedaliere, autorizzazioni per l'importazione di medicinali stupefacenti registrati nel paese di provenienza e non presenti qui. Al fine di garantire la massima sicurezza i medicinali importati sono sottoposti a tutte le procedure di controllo di autorizzazione valide nel paese dove sono regolarmente utilizzati.

Nonostante i diversi provvedimenti legislativi emanati, l'accesso alle terapie con derivati della cannabis in Italia continua ad essere molto difficoltoso. Oltre alle difficoltà correlate alle procedure di importazione, si sono verificati problemi nell'interpretazione su chi deve pagare i suddetti farmaci.

A tale proposito l'articolo 5 del DM 11.2.1997 che regola le procedure di importazione dice:
“L'onere della spesa per l'acquisto dei medicinali di cui all'articolo 1 non deve essere impatto ai fondi attribuiti allo stato alle regioni e province autonome per l'assistenza farmaceutica, tranne il caso in cui l'acquisto medesimo venga richiesto da una struttura ospedaliera per l'impiego in ambito ospedaliero. In quest'ultimo caso, fatti salvi i vincoli di bilancio e quelli eventualmente posti dalla normativa regionale, l'azienda ospedaliera potrà far gravare la relativa spesa nel proprio bilancio al pari dei farmaci in commercio in Italia e degli altri beni necessari per lo svolgimento delle prestazioni di assistenza sanitaria.”

Tale norma è stata interpretata in maniera diversa a seconda delle varie ASL: alcune per esempio hanno ritenuto di poter dispensare gratuitamente il farmaco facendo ricorso alla somministrazione in day hospital o con una interpretazione ancora più estesa, al regime di assistenza domiciliare integrata (ADI), mentre altre ASL hanno interpretato la norma in maniera più restrittiva e hanno posto il costo della terapia interamente a carico degli utenti.

Per tali motivi l'ufficio centrale stupefacenti del Ministero della Salute ha cercato di chiarire la situazione tramite la pubblicazione di circolari.

In data 3 ottobre 2006 l'Ufficio Centrale Stupefacenti ha diramato una nota esplicativa concernente la gestione, da parte delle farmacie ospedaliere e delle farmacie territoriali della ASL, di farmaci con principi attivi derivati dalla cannabis. Questa circolare precisa che non solo le farmacie ospedaliere ma anche le farmacie territoriali possono essere utilizzate per la gestione della importazione, specificando inoltre è possibile, per ragioni di economia e semplificazione inoltrare un'unica richiesta di importazione cumulativa per più di un paziente.

Nella seconda circolare si precisa testualmente quanto segue: *per poter adempire alle formalità previste dalla legge, anche le richieste di importazione sottoscritte da medici curanti per pazienti che non sono in regime di ricovero o di day hospital, devono quindi transitare attraverso una farmacia ospedaliera o territoriale. In questo caso però i medicinali non possono essere dispensati a carico del SSN.*

La situazione rimane comunque complessa, per poter facilitare l'accesso ai cannabinoidi alcune regioni hanno approvato decreti legge per regolamentare, precisare la prescrizione dei farmaci a base di cannabinoidi, tra queste per esempio Toscana, Liguria, Puglia e Marche, mentre in altre regioni proposte di legge sono al vaglio. Esistono d'altra parte contesti in cui – in mancanza di una delibera a livello regionale - sono stati presi provvedimenti individuali.

Tale situazione legislativa non riguarda il Sativex, farmaco spray a base di THC e cannabidiolo, approvato nel 2013 con autorizzazione su [G.U. n 100 \(supplemento 33\)](#), per il quale è possibile la prescrizione a carico del sistema sanitario nazionale, essendo stato inserito dall'Agenzia Italiana del Farmaco in fascia H, con prescrizione da parte del neurologo curante. Guarda il [Dossier Sativex](#)

PER APPROFONDIMENTI LEGISLATIVI:

Liguria

BURL N13 del 7 agosto 2012, legge regionale 3 agosto 2012, N 26
Legge regionale 09 agosto 2013, n. 28 BUR 14.08.2013, n. 14.

Toscana

BURL N22 del 9 maggio 2012, legge regionale 8 maggio 2012, N 18

Puglia

BURP N. 41 del 3 marzo del 2010, legge regionale n 308/2010
Puglia (2014):Legge regionale 12 febbraio 2014, n° 2 BUR 17 febbraio 2014, n° 21

Marche

DGR. 470 del 01/04/2008

Veneto

Legge regionale 28 settembre 2012, n° 38 BUR 5 Ottobre 2012 n° 82

Abruzzo

Legge regionale 4 Gennaio 2014, n° 4 BURA 10 Gennaio 2014 n° 3 Speciale

DOMANDE E RISPOSTE

Quali farmaci a base di cannabis sono attualmente disponibili in Italia?

L'unico farmaco approvato ad oggi in Italia è il Sativex, per il trattamento della spasticità muscolare causata da sclerosi multipla, nelle persone che hanno già assunto altri trattamenti per la spasticità ma non hanno ottenuto un adeguato beneficio o hanno riportato eccessivi effetti collaterali.

Gli altri farmaci sintetici possono essere prescritti e di conseguenza utilizzati?

Sì, per questi prodotti non ancora autorizzati sul territorio italiano è in vigore la procedura di importazione dall'estero.

Qual è la procedura per importare i suddetti farmaci a base di cannabinoidi non presenti sul territorio italiano?

È possibile importare i farmaci a base di cannabinoidi seguendo la procedura di legge dall'art. 2 del D.M. 11-2-1997 (Importazione di specialità medicinali registrate all'estero). Nel seguente link al sito del Ministero della Salute italiano è presente la procedura da utilizzare

http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=STP&idAmb=IMP&idSrv=NR1&flag=P

Chi paga i farmaci non ancora autorizzati in Italia?

La spesa sarà a carico del SSN se la richiesta di importazione viene inoltrata attraverso un farmacia ospedaliera, in particolare l'articolo 5 del DM 11 Febbraio 1997 cita: "...l'onere della spesa per l'acquisto dei medicinali di cui all'art 1 non deve essere imputato ai fondi attribuiti dallo Stato alle regioni e province autonome per l'assistenza farmaceutica, tranne il caso in cui l'acquisto medesimo venga richiesto da una struttura ospedaliera per l'impiego in ambito ospedaliero....."

Quali sono le interazioni dei cannabinoidi e gli altri farmaci ?

Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 12 marzo 2014

Alcuni farmaci possono aumentare o diminuire certi effetti della cannabis e/o del THC, ovvero certi effetti di queste farmaci possono essere aumentati o diminuiti dalla cannabis e/o THC. Inoltre, è possibile che certi effetti vengano aumentati ed altri diminuiti, come nel caso dei neurolettici fenotiazinici. In particolare, devono esser tenuti presenti il potenziamento dell'effetto sedativo di altre sostanze psicotrope (alcool, benzodiazepine) e l'interazione con sostanze che agiscono sul cuore (amfetamine, adrenalina, atropina, beta- bloccanti, diuretici, antidepressivi triciclici, ecc.). Sul lato positivo, di speciale interesse clinico sono il potenziamento dell'effetto analgesico degli oppioidi, di quello antiemetico delle fenotiazine, e probabilmente di quello di certi farmaci antispastici, anticonvulsivanti e anti-glaucoma.

Per quali disturbi potrebbe essere indicato l'utilizzo dei prodotti derivati dalla cannabis nella SM?

In base ai risultati emersi dai diversi studi clinici eseguiti nell'ambito dell'utilizzo dei cannabinoidi come trattamento sintomatico della SM, i prodotti derivati dalla cannabis potrebbero essere utili come trattamento della spasticità, dolore neuropatico, disturbi vescicali.

BIBLIOGRAFIA

- Schnelle M, Grotenhermen F, Reif M, Gorter RW. Results of a standardized survey on the medical use of cannabis products in the German-speaking area., *Forsch Komplementarmed.* 1999 Oct;6 Suppl 3:28-36.
- Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs.* 2000 Dec;60(6):1303-14.
- Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A; UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003 Nov 8;362(9395):1517-26.
- Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJ, Jackson SJ, Croxford JL, Pocock JM, Ledent C, Petzold A, Thompson AJ, Giovannoni G, Cuzner ML, Baker D. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain.* 2003 Oct;126(Pt 10):2191-202. Epub 2003 Jul 22.
- Arevalo-Martin A, et al. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis *J Neurosci* 2003 Apr 1; 23(7): 2511-6
- Croxford JL, Miller SD. Immunoregulation of a viral model of multiple sclerosis using the synthetic cannabinoid R+WIN55,212. *J Clin Invest* 2003 Apr; 111(8): 1231-40
- Killestein J, et al. Immunomodulatory effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003 Apr ; 137 (1-2) : 140-3
- Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2004 Apr 13;62(7):1105-9.
- Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler.* 2004 Aug;10(4):434-41.
- Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, Schnelle M, Reif M. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler.* 2004 Aug;10(4):417-24.
- Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology.* 2005 Sep 27;65(6):812-9
- Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006 Nov;17(6):636-41
- Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S; Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple

Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 12 marzo 2014

sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007 Mar;14(3):290-6.

- Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther.* 2007 Sep;29(9):2068-79
- Rieder SA, Chauhan A et al, Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology.* 2010 Aug;215(8):598-605
- Basavarajappa Bs, Nixon RA et al, Endocannabinoid system: emerging role from neurodevelopment to neurodegeneration. *Mini Rev med chem.* 2009 Apr;9(4):448-62.
- Pope C, Mechoulam R, Parsons L. Endocannabinoid signaling in neurotoxicity and neuroprotection. *Neurotoxicology.* 2010 Sep;31(5):562-71. Epub 2009 Dec 5.
- Capasso R, Aviello G, Borrelli F, Romano B, Ferro M, Castaldo L, Montanaro V, Altieri V, Izzo AA Inhibitory effect of standardized cannabis sativa extract and its ingredient cannabidiol on rat and human bladder contractility. *Urology.* 2011 Apr;77(4):1006.e9-1006.e15.
- Kozela E, Lev N, Kaushansky N, Eilam R, Rimmerman N, Levy R, Ben-Nun A, Juknat A, Vogel Z Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. *Br J Pharmacol.* (2011 Aug;163(7):1507-19. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01379.x.
- Gowran A, Noonan J, Campbell VA The multiplicity of action of cannabinoids: implications for treating neurodegeneration. *CNS Neurosci Ther.* (2011 Dec;17(6):637- 44.
- Mecha M, Torrao AS, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Mechoulam R, Guaza C. Cannabidiol protects oligodendrocyte progenitor cells from inflammation-induced apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Dis.* 2012 Jun 28;3:e331. doi: 10.1038/cddis.2012.71.
- Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG; on behalf of the MUSEC Research Group. Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Jul 12.
- E. Ma Sánchez Robles, A. Bagües Arias, Ma I. Martín Fontelles Cannabinoids and muscular pain. Effectiveness of the local administration in rat. *Eur J Pain* 16 (2012) 1116–1127
- Oreja-Guevara C. Treatment of spasticity in multiple sclerosis: new perspectives regarding the use of cannabinoids *Rev Neurol.* 2012 Oct 1;55(7):421-30.
- De Lago E, Moreno-Martet M, Cabranes A, Ramos JA, Fernández-Ruiz J. Cannabinoids ameliorate disease progression in a model of multiple sclerosis in mice, acting preferentially through CB1 receptor-mediated anti-inflammatory effects. *Neuropharmacology.* 2012 Jun;62(7):2299-308.