

DOSSIER

CANNABIS E CANNABINOIDI NELLA SCLEROSI MULTIPLA

**Contenuti del
dossier**

- Cannabinoidi:
che cosa sono?
- Applicazioni
terapeutiche
della cannabis
- Meccanismi di
azione

PREMESSA

Farmaci contenenti derivati della cannabis esistono da anni, alcuni di essi sono sintetici, cioè contenenti sostanze ottenute da procedimenti industriali altri sono di origine naturale. Alcuni di questi sono in uso (autorizzato) solo per alcune patologie, mentre per altre più numerose applicazioni sono in corso ampie ricerche, come per esempio nel caso della SM.

In particolare le ricerche sui cannabinoidi nella SM seguono due direzioni, quella di valutare i cannabinoidi come possibili trattamenti sintomatici e come eventuali trattamenti di base, valutandone le sue potenzialità "neuroprotettive". Dall'interesse, sempre costante, in questo settore è nata l'idea di creare un documento (dossier) monotematico che

ripercorra gli studi fatti e che spieghi le possibilità di accedere a questo tipo di trattamento.

CANNABINOIDI: CHE COSA SONO?

Nella Cannabis sativa sono state identificate oltre 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. Tuttavia non è l'unico principio attivo della cannabis, che ne contiene molti altri, alcuni dei quali hanno interessanti proprietà terapeutiche. Tra questi vale la pena in particolare di ricordare il cannabidiolo (CBD). Si tratta di 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. E' inoltre di per sé dotato di una certa efficacia quale farmaco anticonvulsivante e analgesico. Delle proprietà di molti altri cannabinoidi, ancora si sa molto poco, ma non si può escludere che anch'essi contribuiscano a determinare in qualche modo gli effetti terapeutici della cannabis.

L'industria farmaceutica ha prodotto differenti cannabinoidi sintetici. Alcuni di questi sono stati registrati per uso terapeutico e vengono commercializzati in alcuni paesi. Altri sono stati messi a punto puramente per scopi sperimentali e non sono mai stati saggiati nell'uomo. 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.

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®) in commercio in Germania, Olanda e negli USA prodotto dalla Solvay Pharmaceuticals, Inc. ed il nabilone, (Cesamet®), con proprietà farmacologiche simili al THC ed in commercio in Gran Bretagna e Canada prodotto dalla Cambridge Laboratories Ltd, UK; 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 recentemente aggiunte due specialità medicinali a base di infiorescenze di Cannabis Sativa, il Bedrocan® e il SIMM18®, disponibili dal 1 settembre 2003 nelle farmacie olandesi. Infine dal 20 giugno 2005 è 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 21 giugno 2010 le aziende GW Pharma e Bayer Schering Pharma hanno annunciato di aver ottenuto l'autorizzazione alla

commercializzazione del Sativex® in Inghilterra, come trattamento per la spasticità nella SM. Le aziende stanno attendendo l'autorizzazione anche per la Spagna e dovrebbero entro il secondo semestre del 2010 chiedere l'autorizzazione alla commercializzazione anche per gli altri paesi della Comunità Europea.

Il 28 luglio 2009 le aziende farmaceutiche Almirall e GW Pharmaceutical hanno comunicato che le autorità sanitarie spagnole hanno concesso l'autorizzazione per il Sativex® come trattamento della spasticità da moderata a grave dovuta alla SM. La procedura di rimborso è terminata a fine marzo e pertanto il Sativex® è prescrivibile in Spagna per la spasticità nella SM.

In data 22 marzo 2011 le aziende farmaceutiche Almirall e GW Pharmaceutical hanno annunciato il completamento della prima parte della procedura di autorizzazione per 6 paesi europei (Germania, Italia, Danimarca, Svezia, Austria e Repubblica Ceca). Successivamente in data 26 maggio e 8 giugno è stato comunicato che sia la Germania che la Danimarca hanno approvato il Sativex® come trattamento per la spasticità da moderata a grave qualora le persone con SM non abbiano risposto adeguatamente agli altri farmaci. Per l'Italia, l'Austria e la Repubblica Ceca si aspetta l'autorizzazione nel 2012.

APPLICAZIONI TERAPEUTICHE DELLA CANNABIS

Tra le varie sostanze che la pianta della canapa contiene, sono di particolare interesse, in campo medico, i *cannabinoidi*, tra i quali il **tetraidrocannabinolo** (THC) gioca il ruolo farmacologico più importante. Nell'organismo umano, infatti, sia a livello del sistema nervoso centrale sia a livello delle cellule del sistema immunitario come i linfociti e i macrofagi esistono dei 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". Una volta che i recettori per i cannabinoidi endogeni hanno legato quelli provenienti dall'esterno iniziano complessi eventi biochimici in grado di modificare le funzioni delle cellule coinvolte. Poiché, come detto, le cellule su cui agiscono sono quelle cerebrali e quelle coinvolte nei processi immunitari, è evidente l'interesse potenziale che queste sostanze hanno nelle malattie neurologiche e nelle malattie immunologiche e anche nella SM. Non va dimenticato, però, che gli eventi che i cannabinoidi riescono a produrre entro l'organismo non sono ancora ben chiari. Non si sa con precisione quali siano le modifiche chimiche o cellulari che essi causano, né per quanto tempo le determinino. I farmaci sintetici o naturali a base di cannabis si differenziano a seconda del tipo e della quantità di cannabinoidi che contengono, e quindi degli

effetti potenziali sull'organismo. Lo scopo ideale sarebbe quello di sviluppare molecole capaci di effetti positivi sempre più notevoli e riproducibili, ma privi o quasi di effetti sulla psiche, in particolare della possibilità di dare dipendenza o di modificare le capacità interrelazionali. In alcuni paesi come Canada, Gran Bretagna, Olanda e Belgio, alcuni farmaci a base di cannabis sono stati autorizzati da tempo per il trattamento di nausea e vomito nelle chemioterapie antitumorali, per l'anoressia in malati di AIDS e per il controllo del dolore nelle persone con SM.

MECCANISMI DI AZIONE

I cannabinoidi esplicano le loro azioni farmacologiche tramite l'interazione 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 SNC (talamo e corteccia, ma anche altre strutture) ed i CB2 sostanzialmente nelle cellule del sistema immunitario. Questi recettori sono fisiologicamente attivati dagli endocannabinoidi endogeni (prodotti dall'organismo stesso) ed 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.**

STUDI CLINICI

Nel secolo XIX la cannabis fu ampiamente utilizzata dalla medicina ufficiale come antiemetico, analgesico e anticonvulsivo, 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.

Una riabilitazione dell'uso terapeutico della marijuana 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).

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).

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.

Seguendo la via tracciata dai precedenti studi tra il 2003 ed il 2004 hanno visto la pubblicazione numerosi lavori riguardanti la cannabis e le sue potenziali applicazioni nella SM. In particolare sono stati pubblicati diversi lavori riguardanti l'uso della cannabis nella SM, questi studi sono orientati in due direzioni: a) **trattamento sintomatico della SM**, b) **trattamento "di base" della malattia (azione "neuroprotettiva")**.

a) Trattamento sintomatico della SM

Nel 2003 viene pubblicata una delle pietre miliari degli studi sulla cannabis nella SM è lo studio **Clinico nella Sclerosi Multipla (CAMS)** sulla rivista *Lancet* (*J. Zajicek et al. Lancet 2003 Nov 8; 362: 1517-1526*).

Lo studio clinico aveva lo scopo di verificare la teoria che la cannabis ed i cannabinoidi avessero un effetto benefico sullo spasticità e potessero contribuire ad alleviare anche altri sintomi correlati alla SM. 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.

Tra i parametri valutati nel corso dello studio vi era la spasticità attraverso la scala di Ashworth (valutazione del sintomo in 10 coppie di gruppi di muscoli delle braccia e delle gambe), la mobilità prima, durante e dopo il trattamento utilizzando un questionario conosciuto come indice di mobilità di Rivermead (Rivermead Mobility Index). La mobilità è stata valutata tramite il confronto del tempo impiegato per completare una camminata di 10 metri prima che venisse effettuato il trattamento ed alla conclusione del periodo di trattamento. Infine sono state prese in considerazione anche le esperienze soggettive dei partecipanti allo studio tramite questionari autocompilati. 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. Tuttavia, 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 maggiore è stato riportato.

Nel 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 autori concludono 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 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 di 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.

Negli anni successivi numerosi altri lavori vengono pubblicati, nel 2005 un lavoro inglese pubblicato sulla rivista *Neurology (Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. 2005 Sep 27; 65(6): 812-9)* ha valutato 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.

Nel 2006 un altro studio inglese (*Freeman RM et al. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006 Mar 22) 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'e' 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.

Nel 2007 un altro 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 (2007; 14(3):290-296 Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, for the Sativex Spasticity in MS Study Group), un totale di 189 soggetti con sclerosi multipla e spasticità hanno ricevuto o Sativex (124 pazienti) o placebo (65 pazienti) 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% dei pazienti 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.

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**.

Al momento in alcuni paesi (Germania, Gran Bretagna, Olanda, Belgio, Svizzera, Canada, USA, Israele e Sud-Africa ma non in Italia) alcuni prodotti derivati dalla cannabis sono approvati come trattamento della nausea e vomito in chemioterapia, per stimolazione l'appetito nell'AIDS. Sono in corso studi clinici per valutare e successivamente ottenere l'indicazione all'utilizzo e l'approvazione in altre patologie, come per esempio nella terapia del dolore, nella sclerosi multipla, epilessia.

Nel giugno 2010 una review (Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P., Mult Scler. 2010 Jun; 16(6):707-14) ha concluso che il Sativex® è ben tollerato e può essere un aiuto nel **diminuire la spasticità**, mentre nel settembre 2010 vengono pubblicati i risultati di uno studio clinico (Kavia R,

De Ridder D, Constantinescu C, Stott C, Fowler C. *Mult Scler.* 2010 Sep 9) condotto su 135 persone con SM e iperattività vescicale. Le persone sono state trattate con Sativex® o placebo. Anche se l'endpoint primario non ha raggiunto una significatività statistica, gli autori concludono che il Sativex® potrebbe avere un impatto sui sintomi dovuti all'iperattività vescicale in persone con SM, fornendo evidenze di **lievi miglioramenti dei sintomi associati alle disfunzioni vescicali.**

b) Trattamento "di base" della malattia (azione "neuroprotettiva").

La **cannabis** in condizioni sperimentali 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.

La ricerca sull'uomo, in questo settore, risulta molto più complessa rispetto agli studi sui sintomi, ed è ancora agli inizi. La SM non è solo una patologia degenerativa, ma è anche, specie in fase iniziale, una patologia immunitaria, nella quale si scatenano fenomeni infiammatori a carico della mielina. Anche sul versante immunitario e infiammatorio i cannabinoidi hanno mostrato in laboratorio e *in vivo* proprietà potenzialmente molto interessanti.

È stato dimostrato 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 ultimo effetto documentato dei cannabinoidi è quello sul cosiddetto "traffico leucocitario", cioè sulla capacità dei globuli bianchi, le cellule immuni dell'organismo, di spostarsi dentro e fuori il cervello, o dentro e fuori le zone più infiammate, per iniziare o continuare il danno ai tessuti nervosi. Proprio su questi meccanismi agiscono gli anticorpi monoclonali, farmaci promettenti nel trattamento della SM. Anche su questo versante mancano però ad oggi studi attendibili sull'uomo.

Appartengono a questa area di ricerca alcuni lavori pubblicati per esempio nel 2003, tra cui citiamo un lavoro di un gruppo di ricercatori inglesi (Pryce G, et al., *Brain* 2003; 126: 2191-2202) condotto sul modello animale della SM. Tale lavoro ha dimostrato che i topi deficitari dei recettori CB1 per i cannabinoidi tollerano molto meno gli attacchi infiammatori e citotossici sviluppando neurodegenerazione. In riferimento sempre all'argomento neuroprotezione sono degni di nota altri lavori come: a) 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, b) 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, c) Killestein J, et al. *Immunomodulatory effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis.* *J Neuroimmunol* 2003 Apr ; 137 (1-2) : 140-3). Tali lavori condotti sul possibile ruolo degli

endocannabinoidi sui meccanismi immunitari, valutano un eventuale ruolo sui processi patologici di base, che dovrà essere approfondito con ulteriori studi.

In anni più recenti sono stati pubblicati lavori che hanno preso in esame le **potenzialità immunosoppressive dei cannabinoidi** (Rieder SA, Chauhan A et al, *Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression*. Immunobiology 2009 May 20; Basavarajappa Bs, Nixon RA et al, *Endocannabinoid system: emergine role from neurodevelopmente to neruodegeneration*. Mini Rev med chem. 2009 Apr;9(4):448-62).

A marzo 2011 è stato pubblicato uno studio greco (*Brain Research 2011 Mar 12. Administration of 2-arachidonoylglycerol ameliorates both acute and chronic Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*) condotto sull'encefalite allergica sperimentale, modello animale della SM, che ha verificato l'effetto della somministrazione esogena del 2-arachidonoylglicerolo (2AG), una molecola che lega il recettore degli endocannabinoidi, in fase acuta e cronica. Sottolineando che tale molecola è in grado di migliorare sia la forma acuta che cronica, suggerendo inoltre il coinvolgimento di **possibili meccanismi di neuroprotezione diretta e immunomediata**.

Nonostante i molti lavori condotti e che vengono realizzati per chiarire gli esatti meccanismi alla base dell'effetto "neuroprotettore" che avrebbero i cannabinoidi, al momento vi è una grande quantità di dati provenienti dalla "ricerca di base" ma non c'è un corrispettivo operativo nella ricerca clinica.

EFFETTI COLLATERALI DEI PRINCIPALI PRODOTTI IN USO E IN SPERIMENTAZIONE

(Sono stati presi in considerazione i principali prodotti in uso - non in Italia - e in sperimentazione)

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.

Sativex: ben tollerato in base ai dati derivanti dai diversi studi eseguiti. Gli effetti collaterali più frequenti all'inizio del trattamento come sonnolenza, nausea e vertigini, in genere migliorano aggiustando il dosaggio e proseguendo il trattamento.

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 provincie 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.*

Nonostante ciò la situazione è ancora molto complessa per cui da un lato si dichiara di voler facilitare l'accesso alla terapia con cannabinoidi dall'altra parte si creano delle situazioni burocratiche che spesso penalizzano le persone escludendole dalla concreta possibilità di curarsi con tali prodotti, che presentano costi elevati.

Il diritto di accesso alle terapie fa parte dei diritti di ogni malato, quindi negare o comunque ostacolare tentativi terapeutici con cannabinoidi alle persone con patologie dolorose che non traggono giovamento dai trattamenti farmacologici di routine va contro tale diritto fondamentale. Pertanto l'AIMS ha seguito e segue con attenzione sia l'evoluzione della ricerca in questo settore sia la normativa che ne regola l'importazione, sottolineando più volte che uno dei ruoli fondamentali di un'associazione di persone è quello di garantire le cure ma soprattutto tutelare queste persone e fa sì che le cure vengano adeguatamente sperimentate per ottenere autorizzazioni.

DOMANDE E RISPOSTE

I farmaci a base di cannabis sono disponibili in Italia?

No, al momento nessun prodotto a base di cannabis è commercializzato in Italia e pertanto per poter usufruire di tali prodotti si deve ricorrere all'importazione dall'estero, presso le ditte produttrici.

È possibile reperire in commercio farmaci a base di cannabinoidi ?

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). In altre parole l'iter da seguire è questo:

- il Medico curante deve compilare la **richiesta di importazione** sulla base dell'articolo 2 sopra citato allegando il consenso informato del paziente, devono essere indicati: i dati relativi alla persona in trattamento, il prodotto prescritto (posologia, indicazione terapeutica, principio attivo, ditta fornitrice, paese di provenienza), totale delle confezioni prescritte (non superiore a quello necessario per un mese di terapia), forma farmaceutica. *Un facsimile di tale richiesta è presente sul sito del Ministero della Salute italiano in formato PDF scaricabile. (www.ministerosalute.it)*
- Tale richiesta va inoltrata, attraverso una farmacia ospedaliera o altra farmacia della ASL territoriale di competenza, al **Ministero della Salute - Ufficio Centrale Stupefacenti**, che dovrà rilasciare un "nulla osta" ai sensi dell'art. 3 del D.M. 11 febbraio 1997 sopra citato.
- Ottenuta l'autorizzazione, la farmacia dovrà contattare direttamente la ditta estera ed ordinare il farmaco prescritto.

Quali sono le interazioni dei cannabinoidi e gli altri farmaci ?

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 (alcol, 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. Per maggiori dettagli vedere il capitolo: **a) Trattamento sintomatico della SM.**

Chi paga i farmaci?

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....."*

Per maggiori dettagli si consiglia di consultare il capitolo intitolato **Legislazione italiana.**