



FONDAZIONEISTUD

Master “Scienziati in Azienda” _ISTUD Business School
Ed. 2016/2017

PROJECT WORK: “USI TERAPEUTICI DELLA CANNABIS”



*A cura di: Annalisa Amerotti, Flavia Ascione, Fabrizio Benedetto, Elvira
Damiano, Giusi D'Amico, Federica Fragnito*

INDICE.....	PAG.
BOTANICA DELLA CANNABIS.....	3-4
STORIA DELLA CANNABIS.....	4-7
CANNABIS: CONOSCENZA E PERCEZIONE.....	7-13
CANNABINOIDI.....	13-14
RECETTORI CANNABINOIDI.....	14-15
ENDOCANNABINOIDI.....	15-17
RUOLO FISILOGICO DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE.....	17
FARMACI.....	18
VIE DI SOMMINISTRAZIONE.....	19
PREPARAZIONI GALENICHE.....	20-21
USI TERAPEUTICI DELLA CANNABIS.....	21
SCLEROSI MULTIPLA.....	22-24
TERAPIA FARMACOLOGICA.....	25
TERAPIE ALTERNATIVE: CANNABIS.....	26
SATIVEX®.....	27
INFIORESCENZE DI CANNABIS: BEDROCAN.....	28-30
RIFERIMENTI NORMATIVI.....	31
USO TERAPEUTICO DELLA CANNABIS IN ITALIA.....	32-38
USO TERAPEUTICO DELLA CANNABIS ALL'ESTERO.....	39-48
ASSOCIAZIONI CHE PROMUOVONO L'USO TERAPEUTICO DELLA CANNABIS IN ITALIA.....	48-55
ESEMPI DI MODELLI PER LA RICHIESTA DI FARMACI A BASE DI CANNABIS.....	55-59
CONCLUSIONE.....	60-61
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	62



Report Project Work: “Usi Terapeutici della Cannabis”

Master “Scienziati in Azienda” _ISTUD Business School
2016/2017

A cura di: Annalisa Amerotti, Flavia Ascione, Fabrizio Benedetto, Elvira Damiano, Giusi D'Amico, Federica Fragnito

BOTANICA DELLA CANNABIS

Originaria dell'Asia centrale, la *Cannabis* o *Canapa* è una pianta arbustiva inclusa nella categoria delle *Angiosperme*, ovvero quelle piante che contengono ovuli chiusi all'interno dell'ovario, e che appartiene alla famiglia delle *Cannabinacee*, piante dell'ordine *Urticales*. Attualmente, secondo la maggior parte dei botanici, tale famiglia ne comprende un'unica specie, la *Cannabis Sativa*, che a sua volta comprende diverse sottospecie; altri invece, sostengono la presenza di tre specie, la *Cannabis Sativa*, alta fino a tre metri e dalla forma piramidale, la *Cannabis Indica*, più bassa e con un maggior numero di rami e foglie e la *Cannabis Ruderalis*, alta al massimo mezzo metro e priva di rami. Queste non sono specie diverse dal punto di vista morfologico, sono in realtà delle varietà chimiche ovvero a differente contenuto di *cannabinoidi*, in particolare di THC, il *tetraidrocannabinolo*.

- La *Cannabis Sativa*: è la più comune e contiene una percentuale molto alta di THC, l'elemento con proprietà inebrianti.
- La *Cannabis Indica*: è la canapa indiana e contiene una percentuale moderata di THC, è particolarmente adatta all'uso medico.
- La *Cannabis Ruderalis*: è la canapa selvatica, cresce spontaneamente e il suo contenuto di THC è irrisorio, è molto ricca di fibre ed è quindi maggiormente adatta alla produzione di carta e stoffe.

Possono essere ottenute diverse forme di *Cannabis* secondo il tipo di consumo; la più familiare e conosciuta è la Marijuana (dal messicano *maraguanquo* = pianta inebriante) che può essere consumata per via enterale come ingrediente di ricette per torte e biscotti, o per via inalatoria come sigarette rollate o sigari svuotati. La Marijuana si riferisce ad una

miscela grezza di foglie secche e sbriciolate, piccoli steli ed estremità fiorite. La potenza della Marijuana è data dal contenuto di THC, la cui concentrazione può variare dal 7% al 14%.

La canapa è una pianta erbacea a durata annuale con un ciclo di vita che va dai tre ai dieci mesi a seconda delle varietà e delle condizioni ambientali.

Essa presenta una lunga radice a fittone e un fusto ruvido la cui altezza varia da 80 cm a 3 metri. In caso di crescita in masse fitte, le piante sviluppano pochi rami corti con gli internodi lontani, altrimenti esse presentano fitte ramificazioni, che in alcune varietà possono essere lunghe come lo stelo centrale. Le foglie sono opposte, picciolate, palmate, e sono composte da foglioline lanceolate e seghettate che inizialmente si sviluppano opposte poi, durante la fioritura, alternate. Sono composte dapprima di una fogliolina, poi di 3, 5, 7, fino a un massimo di 13, secondo la quantità di luce quotidiana.

Ad eccezione di rari casi di ermafroditismo, le piante di canapa sono dioiche, esistono cioè esemplari con fiori maschili ed altri con fiori femminili, il riconoscimento del genere è possibile solo dopo i primi tre-quattro mesi di vita della pianta. I fiori maschili, di color bianco-giallognolo, sono riuniti in grappoli terminali detti pannocchie e ciascuno presenta cinque tepali fusi alla base e cinque stami. Giunti a maturazione rilasciano il polline e la pianta maschio, giunta alla fine del suo ciclo, muore.

I fiori femminili, portanti il seme, sono riuniti in gruppi di 2-6, formando così delle corte spighe; sono composti da un calice contenente un ovulo pendulo e da uno o due pistilli; è nel calice che si trova la più alta concentrazione di resina ed è lì che, in caso di fertilizzazione, comincia a formarsi il seme. La pianta germina in primavera e fiorisce in estate inoltrata. L'impollinazione è anemofila, ovvero è il vento che favorisce il trasporto del polline da un fiore all'altro.

Il ritmo di crescita della canapa è molto veloce, nasce e si sviluppa a qualsiasi latitudine e cresce su quasi tutti i terreni rendendoli estremamente fertili grazie al volume delle sue radici, che penetrando in profondità garantiscono un ottimo drenaggio.

STORIA DELLA CANNABIS

La *Cannabis*, detta anche *Marijuana* o *Ganja*, si è sviluppata in Asia più di 5000 anni fa, molto probabilmente in Cina dove erano già note le sue diverse proprietà medicinali, stupefacenti e non solo. Gran parte del successo di diffusione, lo deve principalmente alla fibra che da essa se ne ricava, numerosi ritrovamenti infatti indicano Asia e Medio Oriente come i primi luoghi dove, in queste epoche antiche, la canapa veniva coltivata ed utilizzata

per la realizzazione di papiri e soprattutto come fibra tessile. In ambito medico si capì immediatamente il potenziale che la pianta possedeva per la cura del dolore: per questa ragione i malati venivano sottoposti ad inalazioni o vaporizzazioni dei fumi provenienti dalla combustione delle foglie, con ottimi riscontri e grande successo. Dal punto di vista ricreazionale, invece, ebbe largo utilizzo nei differenti credo religiosi, utilizzata soprattutto durante riti e cerimonie. Anche se in Europa, la sua diffusione fu tarda, gli antichi Greci avevano già una certa familiarità con tale sostanza per via delle attività commerciali intraprese con i paesi dell'Oriente. Proprio lo storico greco Erodoto, in un suo scritto, affermava che i Traci già nel 450 a. C. producevano abiti in canapa di fine qualità, e la utilizzavano per svariati rituali poiché i suoi effetti erano molto simili a quelli provocati dal consumo di vino, il nettare degli dei. Successivamente, grazie alla conoscenza delle sue molteplici proprietà, dei suoi utilizzi e della facilità di coltivazione, la *Cannabis* si diffuse in breve tempo anche in Europa. Il suo utilizzo fu legato principalmente all'ambito terapeutico ed industriale, in particolare durante il periodo delle Repubbliche Marinare, la *Cannabis* era sfruttata per la realizzazione di corde e tessuti per le flotte navali. Tuttavia, anche le proprietà allucinogene erano ben conosciute negli ambienti artistici e psichiatrici, il filosofo Charles Baudelaire e lo psichiatra Jacques-Joseph Moreau sono solo alcune personalità importanti che facevano un uso abituale di *Cannabis*. Nonostante oggi nel nostro territorio l'utilizzo di tale sostanza sia vincolato da un certo tipo di proibizionismo, l'Italia, ne fu per molto tempo una delle principali produttrici soprattutto nei territori di Bologna e Ferrara per la produzione di oli, fibre tessili e mangime per il bestiame. Con la scoperta dell'America, la *Cannabis* arrivò anche nel Nuovo Continente, dove riscosse molto successo. Anche in epoca precoloniale, grazie ai commerci con l'Africa, la pianta si diffuse in un'area geografica che andava dal Sud-Africa al Congo. Negli USA, la richiesta dei derivati della *Cannabis*, fu così imponente da diventare uno dei prodotti più coltivati. Dalla pianta veniva estratto sia un olio commestibile, tra i più digeribili in assoluto, che una resina utilizzata nella produzione di solventi e vernici. Allo stesso tempo, gli studi condotti sul suo utilizzo come medicinale sfruttando anche le conoscenze mediche di letteratura cinese ed indiana, confermarono le peculiarità di questa sostanza nel trattamento di diversi disturbi e patologie.

Durante gli anni intercorsi tra il 1840 e il 1890, vennero pubblicati oltre 100 trattati medici inerenti le proprietà della *Cannabis* quale rimedio contro la perdita di appetito, l'insonnia, l'emicrania, i dolori durante il travaglio, la tosse eccessiva e contro le dipendenze da alcol e da oppiacei. Sir William Osler, anche conosciuto come il padre della medicina moderna, affermava nel suo trattato medico, scritto nel 1915 che la *Cannabis* era il trattamento più

efficace contro l'emicrania. Allora, esistevano fino a 30 differenti preparazioni di *Cannabis*, messe a punto dalle principali compagnie farmaceutiche e disponibili in tutto il Nord America.

Molti volti noti, quali, Thomas Jefferson e George Washington avevano più volte esaltato le molteplici proprietà della canapa, ma le loro opinioni non vennero considerate a causa del forte fermento dovuto alla Rivoluzione Industriale e così i valori degli americani furono completamente ristabiliti. Le politiche interne guidate dalle idee capitalistiche e i pregiudizi contro la popolazione di colore, la principale consumatrice di *Cannabis* a scopo ricreativo, confluirono nel *Marijuana Tax Act* del 1937, disegno di legge che, di fatto, abolì qualsiasi utilizzo della canapa attraverso l'imposizione di una tassa improponibile su qualsiasi impiego della pianta. Nonostante l'interesse palesato dall'Associazione Medica Americana e da un certo numero di compagnie farmaceutiche, come la Ely Lilly e la Parke-Davis, e senza prendere in alcun modo in considerazione le numerose industrie di fibra di canapa, come la Ford Corporation, che all'epoca aveva progettato un veicolo costituito principalmente da fibre di canapa, né tantomeno le diverse migliaia di contadini americani, il governo degli Stati Uniti mise al bando la *Cannabis* e tutti i suoi possibili impieghi. Tutto ciò basandosi semplicemente sulle menzogne di alcune leggi federali, i cui mandanti vennero sostenuti dal magnate della carta stampata William Randolph Hearst. Hearst diffuse l'isterismo e la paura nei confronti di una droga del diavolo chiamata "erba", le cui radici sono piantate direttamente all'inferno. Dal momento che la maggior parte della gente non aveva alcuna conoscenza né alcuna esperienza in merito alla pianta di Marijuana, la maggior parte degli americani si fecero facilmente convincere da ciò che costui andava raccontando. Poche persone erano a conoscenza della perdita che ciò avrebbe rappresentato per la scienza medica. La cattiva propaganda messa in atto, aveva l'unico scopo di arrestare l'industria della canapa, in quanto principale concorrente all'impero della carta dell'industriale Hearst, così come rappresentava un pericolo per gli imprenditori delle fibre sintetiche, come Dupont ed altri. Da lì, gli studi sulla *Cannabis* e sulle sue numerose applicazioni mediche si ridussero al minimo in pochi decenni. L'ignoranza forzata prevalse fino agli anni '60, quando la rivoluzione culturale riportò alla luce l'argomento, infatti con l'aumento della popolarità della Marijuana tra i giovani, ebbe inizio anche una rinascita per la ricerca scientifica. Tale periodo ebbe vita breve, dal *Marijuana Act* del 1937 si passò al *Controlled Substances Act* del 1970 che inseriva la Marijuana nella Tabella I delle droghe, quella inerente alle sostanze senza alcun valore medico ma con un alto potenziale dal punto di vista dell'abuso, creando ulteriori e maggiori ostacoli alla ricerca.

Attualmente la Marijuana è una delle sostanze stupefacenti più utilizzate al mondo e gli scopi terapeutici sono una frontiera tanto antica quanto innovativa.

Ci chiediamo alla luce di tutto ciò, ovvero tenendo conto degli effetti terapeutici della *Cannabis*, della storia che ha accompagnato nei secoli questa sostanza ed anche dell'uso ricreativo, è sempre lecito e fondato il suo proibizionismo, soprattutto al giorno d'oggi?

CANNABIS: CONOSCENZA E PERCEZIONE

In questi ultimi anni si nota a livello globale una lenta apertura per quanto riguarda l'uso della *Cannabis*, sia a scopo terapeutico che ricreativo. Se in alcuni Stati permane la completa illegalità, in altri si è innescato un meccanismo volto a rendere legale il possesso, la coltivazione e l'uso di Marijuana. L'esempio più chiaro di questo processo è rappresentato dal caso americano, in cui è stato sia possibile assistere al totale fallimento del proibizionismo, durante la presidenza Nixon, sia all'avvio dell'iter di legalizzazione, che consente oggi in alcuni Stati, di acquistare e/o coltivare Marijuana senza pericoli di essere perseguiti dalla legge. Negli USA si è passati dalla demonizzazione a politiche più permissive, che portano numerosi vantaggi sia allo Stato che ai cittadini stessi, liberi di acquistare legalmente un prodotto controllato e senza rischio alcuno di avere guai con la giustizia.

In Europa è l'Olanda il Paese più all'avanguardia per quanto riguarda la legalizzazione ma altri stati, come la Spagna, il Portogallo e il Belgio hanno avviato processi di depenalizzazione e regolamentazione del possesso e coltivazione della *Cannabis*.

Ad oggi gli usi terapeutici della *Cannabis* sono molteplici, e le patologie che prevedono la somministrazione di farmaci di derivazione cannabinoide riportando miglioramenti, sono numerose. Pazienti colpiti dalla Sclerosi Multipla, da mielo-lesioni, dolori neuropatici, Artrite Reumatoide, HIV, da Parkinson e pazienti oncologici provano sollievo a seguito dell'assunzione di questi farmaci. I cannabinoidi inoltre vengono impiegati per il controllo della rigidità muscolare, nella prevenzione e nel trattamento dell'Alzheimer e di altre infiammazioni cerebrali.

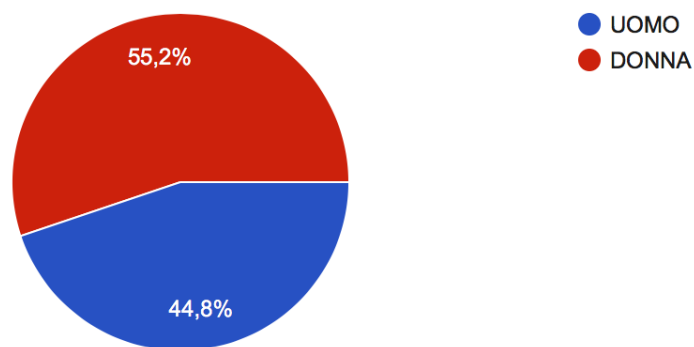
Alla luce di quanto detto sin'ora, qual è attualmente la situazione in Italia, in particolare la gente comune che conoscenza e percezione ha della *Cannabis* ed in particolare dell'aspetto terapeutico di tale sostanza?

Per rispondere a questa domanda, alquanto complessa, visto le controversie politiche a riguardo, abbiamo deciso di fornire un questionario che potesse permetterci di comprendere quale fosse l'idea comune sulla cosiddetta "pianta del diavolo", la *Cannabis*.

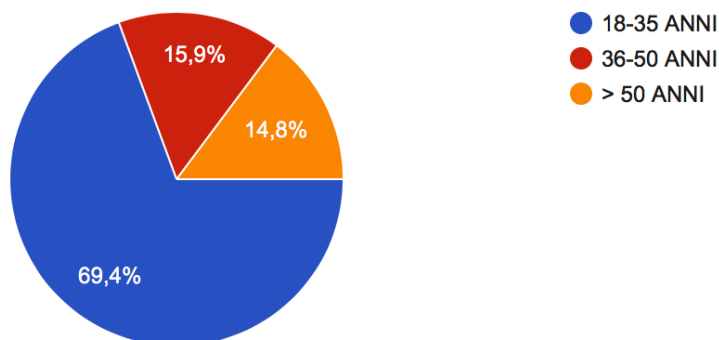
Il questionario anonimo è stato strutturato in modo tale da poter ottenere delle risposte semplici ed univoche, utili ad una buona analisi dei dati. È stato articolato in 13 domande chiare e schiette alle quali la modalità di risposta multipla scelta, non lasciava in nessun caso una libera interpretazione.

Sulla base di ciò, come si evince dai grafici sottostanti, le persone che hanno risposto all'intero questionario sono per il 52.5% donne e per la restante parte uomini con un'età compresa tra i 18-35 anni.

Genere: (542 risposte)

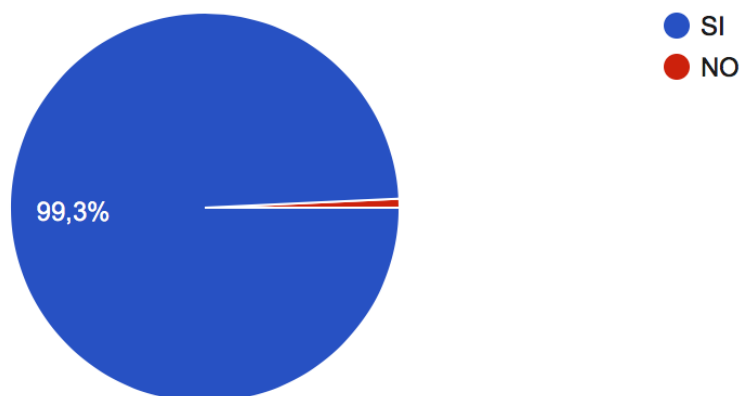


Fascia d'età: (542 risposte)

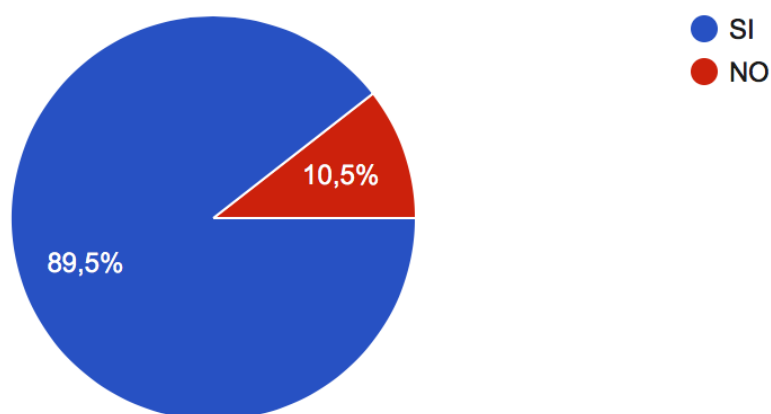


Alla domanda “ha mai sentito parlare della *Cannabis*”, si è riscontrata una risposta positiva unanime che non lascia alcun tipo di dubbio. Per quanto riguarda invece la domanda che rimandava al possibile uso della *Cannabis* in ambito terapeutico, circa l’89% degli intervistati ha confermato la propria conoscenza e solo l’11% non ne aveva mai sentito parlare.

Ha mai sentito parlare della Cannabis (Canapa, Marijuana, Ganja)?

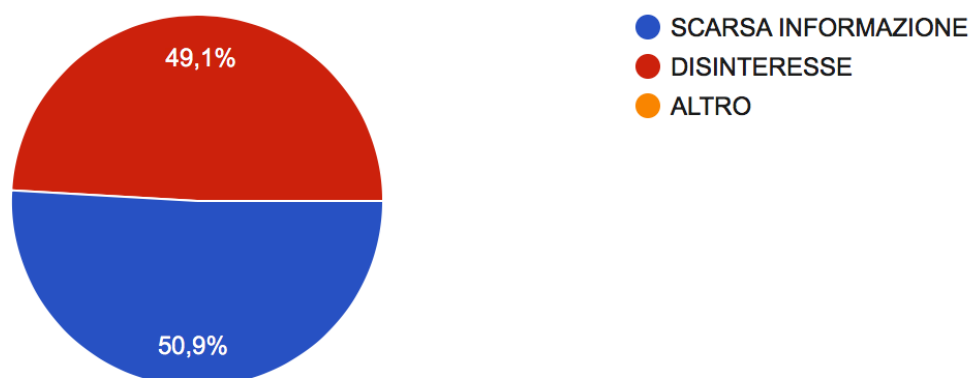


E' a conoscenza dell'uso terapeutico della Cannabis? (522 risposte)



Questo dato risulta molto importante in quanto abbiamo potuto constatare che, chi era del tutto ignaro del prezioso utilizzo di tale sostanza lo era e lo è per disinteresse nel 49% dei casi e per disinformazione nel restante 51%.

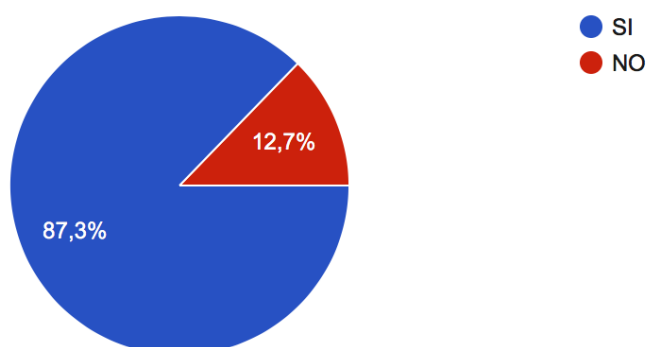
Per quale motivo? (55 risposte)



Tale dato non è affatto da sottovalutare poiché la scarsa informazione che regna sovrana nell'ambito dell'utilizzo terapeutico della *Cannabis* sfocia inevitabilmente nel generare disinteresse in una popolazione dove, tutt'oggi è ben radicata l'idea che la *Cannabis* abbia come fine ultimo quello di generare "sballo e dipendenza".

Successivamente il questionario poneva delle domande altamente specifiche e personali. Se le dicessimo che oggi diverse patologie prevedono una terapia a base di *Cannabis* e il suo medico gliela consigliasse, sarebbe disposto a farne uso?

Se le dicessimo che oggi diverse patologie prevedono una terapia a base di Cannabis e il suo medico gliela consigliasse, sarebbe disposto a farne uso? (526 risposte)



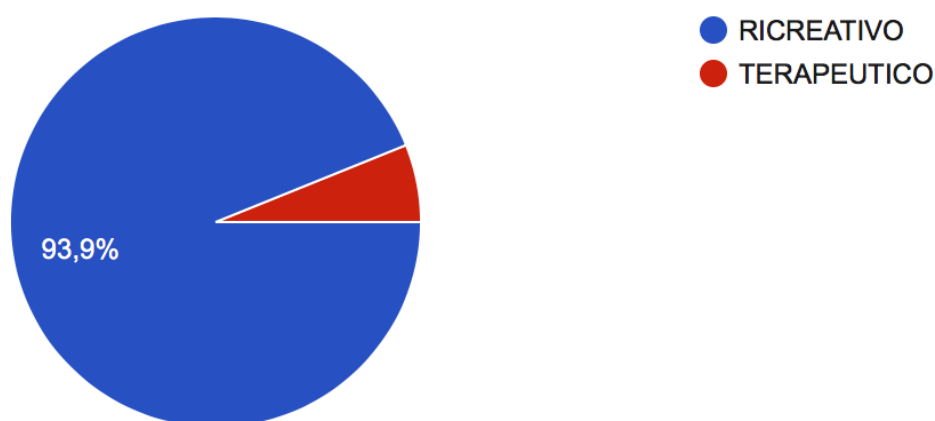
L'87% degli intervistati ha risposto positivamente, cosa che si riallaccia all'esigenza di tutela della salute e principalmente al paradigma salute-diritto.

Oggi la salute è annoverata tra uno dei principali diritti dell'uomo, ed allora sorge spontanea la domanda, "può lo Stato privarci di tale diritto se esso stesso durante i secoli ha lottato per ottenere "blocchi di leggi" atti a tutelare la salute dei cittadini?"

“È lecito inoltre informare i medici riguardo le eventuali terapie a base di *Cannabis* per diverse patologie e fare in modo che il flusso di informazioni sia fruibile a ciascun cittadino-paziente?”

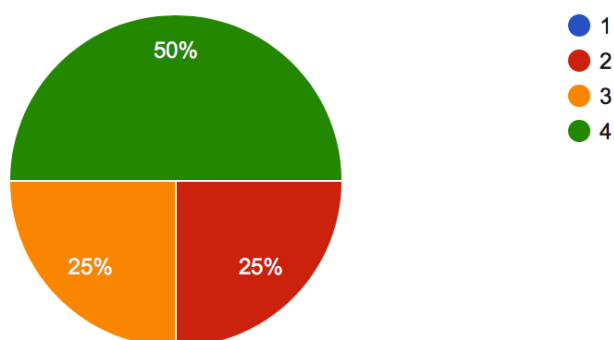
Inoltre è importante considerare che il 50% degli intervistati ha fatto e fa utilizzo di *Cannabis* e che, di questi il 7%, principalmente a scopo terapeutico riscontrandone enormi benefici.

A quale scopo? (262 risposte)



Da 1 a 4, dia una stima del vantaggio terapeutico che ne ha tratto, dove 1 e 4 corrispondono rispettivamente a scarso e massimo beneficio

(16 risposte)

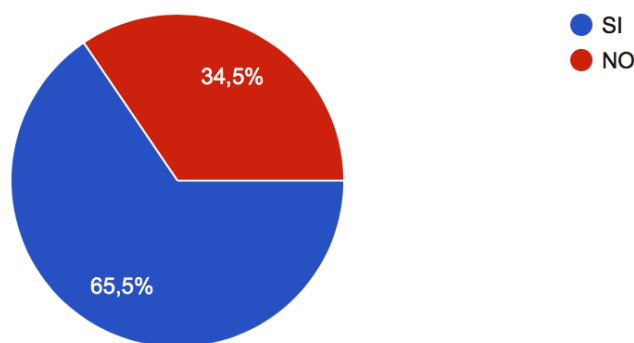


Il restante 50% ne ha fatto e ne fa un uso, al solo scopo ricreativo. Ciò è imputabile non solo ad una mancata informazione, ma soprattutto ad una lunga campagna di proibizionismo. La *Cannabis* in Italia, è catalogata come una droga leggera classificata per lo Stato in una tabella che le assegna un'assenza di efficacia terapeutica. Dal momento che oggi, la maggior parte dei giovani consuma "erba", per il semplice gusto di trasgredire le regole, non sarebbe meglio regolamentarne l'utilizzo?

Se in presenza di una patologia grave, l'uso della *Cannabis* fosse un sollievo al dolore, sarebbe disposto a procurarsela per vie non lecite?

Se in presenza di una patologia grave, l'uso della Cannabis fosse un sollievo al dolore, sarebbe disposto a procurarsela per vie non lecite?

(539 risposte)



È proprio a tale domanda che “casca l’asino”.

Come atteso, il 65% delle persone sarebbe disposto ad intraprendere contatti con i cosiddetti “pusher di strada”. In realtà non è una notizia che ha suscitato meraviglia, dal momento che la regolamentazione italiana in tale ambito non riesce a comprendere a pieno quali siano le esigenze dei pazienti che soffrono di gravi disturbi e che trovano giovamento fisico e psichico nell'utilizzo terapeutico della *Cannabis*.

Ma non solo, la proibizione totale o parziale, la non legalizzazione di tale sostanza, non farà altro che alimentare ulteriormente i traffici illegali di droghe leggere incrementando il potere economico di chi, in maniera losca, risulta più furbo di chi governa il nostro paese. La confusione tra legalizzazione e incentivo a fare uso di droghe è il grande equivoco su cui discutere.

Legalizzazione è esattamente il contrario della promozione al consumo.

CANNABINOIDI

Nella *Cannabis* sono stati identificati più di 400 composti chimici differenti. Oltre 60 appartengono alla famiglia dei cannabinoidi naturali o fitocannabinoidi. Gli altri composti sono i terpeni e i flavonoidi. Importanti proprietà farmacologiche sono attribuite ai cannabinoidi, aventi una struttura a 21 atomi di carbonio che può essere descritta come un sistema ad anello benzopiranicopurico oppure come un terpene unito ad un resorcinolo.

In passato si pensava che i fitocannabinoidi fossero presenti esclusivamente nella pianta di *Cannabis sativa*, ma recentemente alcuni bibenzili simili ai cannabinoidi sono stati trovati in alcune briofite (*Radula perrottetii* e *Radula marginata*).

Il capostipite di questa famiglia è il Tetraidrocannabinolo (THC), in particolare l'isomero delta-9-tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC).

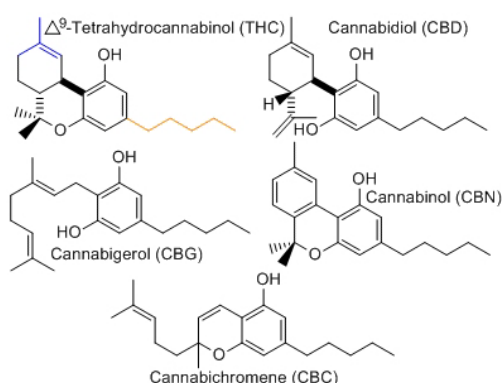


Fig.1: I principali cannabinoidi della *Cannabis sativa*.

Gli altri principi attivi della *Cannabis* sono:

- cannabidiolo (CBD)
- tetraidrocannabivarina (THCV)
- cannabinolo (CBN)
- cannabichromene (CBC)
- cannabicitrilo (CBL)
- cannabielsoino (CBE)
- cannabigerolo (CBG)
- cannabinidiolo (CBND)
- cannabitriolo (CBT)

- cannabivarina (CBV)
- cannabidivarina (CBDV)
- cannabicromevarin (CBCV)
- cannabigerovarina (CBGV)
- cannabigerolomonoetiletere (CBGM)

La composizione varia nei differenti ceppi di *Cannabis* ed in genere solo tre o quattro cannabinoidi si trovano in una pianta in concentrazioni superiori allo 0.1%. Il contenuto di THC maggiore si ritrova nell'olio di *Cannabis* (40-60%) mentre nell'Hashish è del 10-20% e nella Marijuana è del 3-10%.

RECETTORI CANNABINOIDI

L'identificazione del Δ^9 -THC ha portato alla sintesi di potenti agonisti cannabinoidi, i quali hanno permesso di scoprire, all'inizio degli anni '90, la presenza nell'organismo umano di due tipi di recettori a cui si legano i cannabinoidi: il CB1, espresso quasi esclusivamente nel Sistema Nervoso e il CB2 identificato nelle cellule del Sistema Immunitario.

Si tratta di due tipi di recettori che appartengono alla numerosa famiglia dei recettori accoppiati alla proteina G, con una struttura a sette domini transmembrana.

Il recettore CB1, principalmente espresso nel Sistema Nervoso Centrale e in alcuni tessuti periferici, è stato scoperto nel 1990 da Matsuda. Studi autoradiografici e immunoistochimici hanno rilevato le seguenti localizzazioni e funzioni:

- gangli basali, con coinvolgimento nelle funzioni motorie, cognitive e nell'apprendimento;
- cervelletto, in cui sono implicati nella coordinazione della funzione motoria, della postura e dell'equilibrio;
- corteccia, sede delle attività cognitive superiori;
- ippocampo, con un ruolo nei processi di apprendimento, di memoria e di stress;
- ipotalamo in cui presiedono alla regolazione della temperatura, dell'attività neuroendocrina, dell'appetito;
- amigdala, in cui integrano la dimensione emozionale-affettiva delle percezioni;
- midollo spinale dove sembrano prevalentemente coinvolti nell'effetto antinocicettivo;
- tronco encefalico, da cui presiedono al controllo di nausea e vomito, dell'appetito e della nocicezione;

- nucleo del tratto solitario, in cui sono coinvolti nelle percezioni viscerali e nei meccanismi di nausea e vomito;
- sostanza grigia periacqueduttale, da cui originano i meccanismi dell'analgesia.

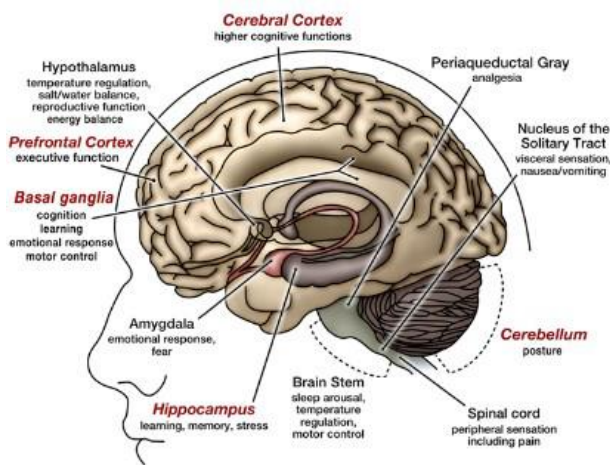


Fig. 2: Localizzazione dei recettori CB1 a livello del sistema nervoso centrale. In rosso le regioni a maggior densità, in nero le regioni con una minor espressione recettoriale.

I recettori CB1 sono presenti in minor quantità, anche in alcuni organi e tessuti periferici tra cui ghiandole endocrine, ghiandole salivari, leucociti, milza, cuore e parte dell'apparato riproduttivo, urinario e gastrointestinale.

Nei centri vegetativi del diencefalo, mesencefalo e metencefalo sono quasi totalmente assenti e questo potrebbe spiegare perché non sono ancora noti casi di morte per overdose da *Cannabis Sativa*.

Il recettore CB2 fu individuato per la prima volta da Munro nel 1993 ed è stato finora identificato quasi esclusivamente in cellule del sistema immunitario (milza, leucociti, tonsille, timo, linfociti, cellule ematopoietiche): la massima concentrazione di CB2 è presente sulle cellule NK (*natural killer*) e sui linfociti B, mentre è minima sui linfociti T8 e T4. Questi recettori sembrano leggermente diversi dai recettori CB1 dal punto di vista morfologico, ma sono comunque in grado di legare il Δ^9 -THC con elevata affinità.

Il loro ruolo fisiologico consiste nell'inibire la proliferazione delle cellule T, la secrezione di citochine pro-infiammatorie e la Risposta Umore Mediate dalle cellule B.

ENDOCANNABINOIDI

L'esistenza di specifici recettori nelle cellule dei mammiferi in grado di legare i fitocannabinoidi ha sollevato l'idea della presenza di ligandi endogeni. Con il termine cannabinoidi endogeni o endocannabinoidi si identifica una classe di messaggeri lipidici endogeni, accomunati dalla capacità di interagire con almeno uno dei recettori

cannabinoidi a livello centrale o periferico, regolando alcune funzioni fisiologiche e comportamentali. Tutti gli endocannabinoidi sono derivati di acidi grassi polinsaturi, che si differenziano, nella struttura chimica, dai fitocannabinoidi.

Le prime conferme giunsero nel 1992, con l'isolamento dal cervello di maiale del lipide Arachidonoiletanolammide (AEA), amide dell'Acido Arachidonico con l'Etanolamina.

Tale molecola, denominata **Anandamide** (dal sanscrito *ananda* "stato di grazia o gioia profonda"), mostrava un'alta affinità recettoriale, mimandole proprietà del THC. Agisce, infatti, come agonista parziale dei recettori CB1, mentre, pur legandosi ai recettori CB2, mostra verso di essi una minor affinità e un'azione antagonista.

Tre anni più tardi la scoperta dell'Anandamide, fu identificato ad opera di due gruppi indipendenti, un secondo endocannabinoide: il *2-arachidonoilglicerolo* (2-AG). Questo composto rispetto all'Anandamide mostra un'affinità per i due recettori simile, ma un'attività superiore e nel cervello risulta essere circa 170 volte più abbondante.

Più recentemente sono stati identificati altri 5 endocannabinoidi:

- *Noladin etere*, che mostra una buona affinità per il recettore CB1 ed una debole capacità legante per il CB2;
- *Virodamina*, agonista parziale dei recettori CB1 (con attività antagonista *in vivo*) e agonista dei recettori CB2;
- *N-arachidonoildopamina* (NADA), con affinità maggiore per CB1;
- *Dihomo-γ-linoleoiletanolammide* (HEA), con affinità per CB1;
- *Docosotetraenoiletanolammide* (DEA), con affinità per CB1.

I precursori degli endocannabinoidi sono contenuti nelle membrane neuronali post-sinaptiche che rilasciano gli endocannabinoidi attivi nella fessura intersinaptica.

L'Anandamide deriva dall'idrolisi enzimatica catalizzata da una Fosfolipasi D dell'*N*-arachidonil-fosfatidiletanolamina. Mentre il 2-AG è prodotto dall'idrolisi enzimatica di diacilgliceroli attraverso una Lipasi.

A causa della loro natura lipidica, gli endocannabinoidi non vengono immagazzinati nelle vescicole sinaptiche come accade per numerosi altri neurotrasmettitori monoamminici, ma sono sintetizzati all'occorrenza dai neuroni, in seguito alla depolarizzazione della membrana e all'aumento intracellulare dei livelli del calcio.

Gli endocannabinoidi così liberati, possono funzionare da messaggeri retrogradi, legandosi ai recettori cannabinoidi CB1 presinaptici, i quali a loro volta, inibiscono i canali del calcio voltaggio dipendente e attivano quelli del potassio. Questo causa

un'iperpolarizzazione di membrana e una inibizione del rilascio di altri neurotrasmettitori (quali glutammato, dopamina, GABA), rivestendo un ruolo importante in alcune forme di plasticità sinaptica sia a breve che a lungo termine.

Allo stesso tempo, il legame degli agonisti comporta sia una riduzione della produzione di AMP ciclico per inibizione dell'attività dell'Adenilatociclastasi che una stimolazione della via delle MAP chinasi, regolando così l'espressione genica neuronale.

Il processo neuromodulatorio degli endocannabinoidi termina con un meccanismo di ricaptazione all'interno dei neuroni, che prevede la presenza di un possibile trasportatore di membrana. Una volta all'interno del neurone, vengono degradati dal FAAH "Fatty Acid Amide Hydrolase", un enzima che scinde l'Anandamide nelle sue componenti: l'acido Arachidonico e l'Etanolamina. Questi ultimi saranno riesterificati in fosfolipidi di membrana.

RUOLO FISIOLOGICO DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Il sistema endocannabinoide è un complesso sistema endogeno di comunicazione tra cellule. Con i suoi specifici recettori, ligandi ed enzimi inattivanti svolge dunque un ruolo neuromodulatorio, influenzando l'attività degli altri sistemi di neurotrasmissione.

I cannabinoidi sono coinvolti nell'effetto antinocicettivo, nel controllo del movimento e nell'inibizione della memoria a breve termine.

Hanno ruolo fondamentale nella regolazione della secrezione di ormoni, non solo attraverso un'azione sull'ipotalamo, ma anche attraverso un'azione diretta sulla ghiandola pituitaria.

La modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ad opera dei cannabinoidi, ed il coinvolgimento nelle risposte su base di stress sono supportate dalla dimostrazione che gli agonisti cannabinoidi sono in grado di produrre effetti ansiolitici.

Inoltre il sistema endocannabinoide è in grado di modulare le risposte immunitarie ed infiammatorie e varie funzioni fisiologiche, tra cui quelle cardiovascolari (inducendo vasodilatazione e variazioni nella frequenza e nella gittata cardiaca), quelle respiratorie (provocando iper- o ipoventilazione e broncodilatazione), quelle riproduttive (inibendo la secrezione di testosterone, provocando anovulazione, rilassamento uterino) e quelle oculari (riducendo la pressione endoculare).

Un'altra prospettiva estremamente interessante è quella legata alle proprietà antitumorali. Da aggiungere è infine il ruolo neuroprotettivo sostenuto da questa classe di composti, particolarmente utile nel danno ipossico e traumatico.

FARMACI

Il Δ^9 -THC è stato sintetizzato per la prima volta da Gaoni e Mechoulam nel 1964 ed è riproducibile anche in laboratorio. L'industria farmaceutica ha elaborato diversi cannabinoidi di sintesi, alcuni già in commercio in vari paesi, altri soggetti a valutazione clinica e altri ancora messi a punto per scopi sperimentali.

I principali composti e molecole, naturali e sintetici, in grado di esplicare la loro azione sul sistema endocannabinoide sono suddivisi in 4 categorie:

- Farmaci contenenti principi attivi di derivazione naturale, di cui fa parte il Sativex®;
- Farmaci contenenti versioni sintetiche dei principi attivi presenti nella pianta, di cui fa parte il dronabinol/Marinol®;
- Farmaci contenenti principi attivi simili a quelli ritrovati nella pianta, di cui fanno parte nabilone/Cesamet®, dexamabinolo, acido ajulemico;
- Farmaci che non agiscono come la Marijuana ma che ne condividono gli stessi meccanismi centrali d'azione, di cui sono un esempio l'antagonista rimonabant/Acomplia®, l'agonista inverso Taranabant, e anche la molecola AM281 che blocca la ricezione dei cannabinoidi a livello cerebrale.

I farmaci attualmente disponibili sul mercato sono 3: Sativex®, dronabinol/Marinol®, nabilone/Cesamet®.

L'antagonista Rimonabant, dopo due anni dalla sua immissione in commercio, è stato revocato dall'EMA nell'ottobre 2008 a causa dell'elevato rischio di problemi psichici e suicidio.

I cannabinoidi sintetici hanno rivelato alcuni limiti: numerosi pazienti hanno lamentato una minor efficacia e maggiori effetti collaterali rispetto ai cannabinoidi naturali.

La maggior tollerabilità dei prodotti naturali pare correlata all'associazione del Δ^9 -THC con il CBD, sostanza in grado di modulare l'azione del primo attenuandone gli effetti collaterali e prolungandone la durata d'azione.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

La maggior efficacia dei cannabinoidi naturali è inoltre legata alle diverse vie di somministrazione.

I metodi di somministrazione raccomandati sono due: orale ed inalatorio, ma ne esistono ulteriori:

- ORALE: tisana (decotto), capsule decarbossilate, capsule apribili per tisana con polvere micronizzata, olio, resina, tinture alcoliche e glicoliche, estratti.
- INALATORIO: vaporizzazione
- OCULARE: collirio
- RETTALE: supposte
- VAGINALE: ovuli
- TOPICA: crema, gel transdermico.

Gli effetti farmacologici sono più rapidi e intensi, ma meno prolungati, se la somministrazione avviene per inalazione.

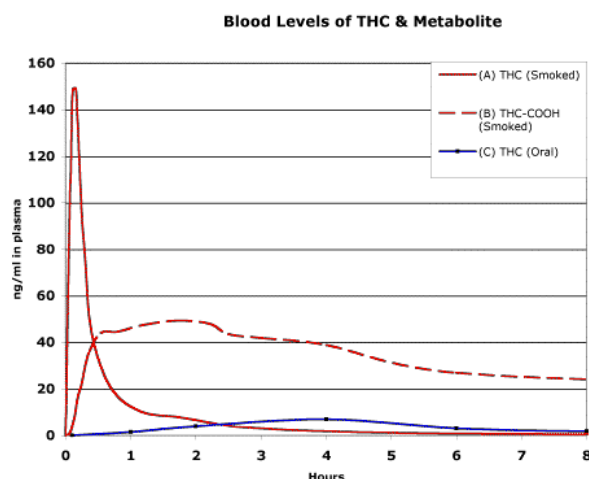


Fig.3: In rosso la Cannabis vaporizzata, in tratteggiato la cannabis fumata, in blu la cannabis assunta in tisana

PREPARAZIONI GALENICHE

Le seguenti sono le principali preparazioni galeniche a base di *Bedrocan*, *Bediol*, *Bedrobinol*, *Bedica* e *Bedrolite* allestite in farmacia.

CARTINE: ogni cartina contiene l'esatta quantità di *Cannabis* terapeutica indicata in ricetta e in forma grezza. Questo consente al paziente una duplice via di somministrazione, orale e inalatoria.

- Per uso orale: il contenuto di una cartina viene impiegato per la preparazione di un decotto.
- Per uso inalatorio: la vaporizzazione prevede il riscaldamento della *Cannabis* ad alta temperatura, mediante l'utilizzo di appositi vaporizzatori. Ci si attesta su temperature medie di 210°C , evitando così la combustione. In questo modo i cannabinoidi vengono preservati e rilasciati sotto forma di vapore, che può essere inalato direttamente dal paziente. I primi effetti si manifestano nel giro di pochi minuti e svaniscono lentamente nell'arco di 3-4 ore. L'inalazione è consigliata a pazienti che richiedono un effetto rapido e intenso (in caso di dolore, epilessia, nausea, vomito).

CAPSULE:

- Apribili: queste capsule non devono essere ingerite. Il loro contenuto va utilizzato per la preparazione di un decotto. In un pentolino si aggiunge acqua fredda e l'intero contenuto della capsula. Si lascia ad ebollizione per 20 minuti. Dopo si aggiunge un 20% del volume di latte intero. È importante bere il decotto e mangiare il residuo sul fondo.
- Decarbossilate gastroresistenti: contengono cannabinoidi decarbossilati e già attivi, pronti per la somministrazione orale. Essendo gastroprotetti, superano in modo inalterato l'ambiente acido dello stomaco in modo da poter svolgere la loro azione terapeutica.

OLIO: si tratta di un estratto oleoso ottenuto dalle infiorescenze femminili della *Cannabis*. Generalmente si utilizza l'olio di oliva per estrarre e conservare il maggior numero di cannabinoidi, ma possono essere utilizzati anche l'olio di arachide e di cocco. L'olio va assunto a gocce o ml per via sublinguale oppure ponendo le gocce in un volume di latte intero.

RESINA: La resina di *Cannabis* è una preparazione galenica liquida, viscosa e scura, da somministrare per via sublinguale per mezzo di una siringa. I principi attivi della *Cannabis* vengono estratti con l'impiego di alcool etilico puro, che poi viene eliminato mediante

evaporazione. Questa tecnica di estrazione spiega l'elevata concentrazione di cannabinoidi nella resina e la sua grande potenzialità terapeutica già a piccole dosi. Se ingerita occorrono 30-90 minuti prima che si avvertano gli effetti, raggiungendo il picco massimo dopo 2-3 ore e per svanire dopo 6 ore. Per via sublinguale invece i tempi sono inferiori. È indicata nel trattamento di patologie croniche che necessitano di una copertura durante il giorno.

Queste preparazioni possono essere dispensate in farmacia solo con presentazione di Ricetta Medica Non Ripetibile.

USI TERAPEUTICI DELLA CANNABIS

Numerose sono le patologie sulle quali la *Cannabis* ha un effetto terapeutico; tra queste in primo luogo la Sclerosi Multipla, il Morbo di Parkinson, Artrite Reumatoide, Glaucoma, HIV, Epilessia, disturbi del movimento e sintomatologia del dolore.

In questo lavoro ci siamo soffermati sull'uso terapeutico nella Sclerosi Multipla.

La Sclerosi Multipla classificata come malattia autoimmune cronica neurodegenerativa demielinizzante, affligge circa 2,5 milioni di persone al mondo; e la spasticità ad essa correlata interessa oltre l'80% dei pazienti. Arrestare il decorso della malattia, inibirne la causa ed alleviarne i sintomi sono i principali obiettivi della ricerca. Proprio quest'ultima, negli ultimi decenni sta conseguendo nuove scoperte, soprattutto per quanto riguarda i potenziali effetti benefici mediati dalla *Cannabis* e dalla sinergia dei suoi principi attivi, primi fra tutti i cannabinoidi.

Nonostante questi composti abbiano sempre sollevato diversi problemi pratici ed etici per il loro potenziale abuso; grazie ai numerosi successi terapeutici conseguiti, il binomio *Cannabis*-Sclerosi Multipla sta suscitando sempre più l'interesse mediatico e scientifico.

SCLEROSI MULTIPLA

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia cronica e autoimmune che aggredisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC). Tale patologia prende il nome di “multipla” in quanto si verificano un danno e una perdita di mielina in più aree del SNC. Queste aree di perdita di mielina (“demyelinizzazione”) sono di grandezza variabile e prendono il nome di placche (o lesioni) che possono evolvere da una fase infiammatoria iniziale a una fase cronica, in cui assumono caratteristiche simili a cicatrici, da cui deriva il termine “sclerosi”.

La sostanza grigia contiene i corpi cellulari delle cellule nervose, chiamate anche neuroni. La sostanza bianca contiene i loro prolungamenti, o assoni, che connettono tra di loro le cellule nervose. La cellula nervosa una volta eccitata, è in grado di propagare gli impulsi lungo gli assoni e di trasferirli, tramite le sinapsi, sulle cellule nervose dove vanno a terminare, o sui loro prolungamenti. Gli assoni sono rivestiti da una “guaina mielinica” che funge da isolante e va ad aumentare la velocità degli impulsi. Dunque la demielinizzazione comporta un rallentamento nella conduzione degli impulsi lungo le vie nervose che ne sono interessate. Ad esempio lo stimolo che si genera nella corteccia cerebrale motoria arriverà in ritardo al midollo e ciò, sul piano sintomatico, si evidenzierà come un deficit motorio che, se grave, può raggiungere la plegia, cioè la paralisi totale.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), la SM colpisce più di due milioni di persone in tutto il mondo, di cui 600.000 in Europa e circa 110.000 in Italia.

La SM può esordire ad ogni età della vita, ma è diagnosticata per lo più tra i 20 e i 40 anni. Ha un'incidenza molto più alta nelle donne rispetto agli uomini con un rapporto di 2 a 1. Per frequenza è la seconda malattia neurologica nel giovane adulto e la prima di tipo infiammatorio cronico.

Nonostante siano passati più di 100 anni da quando Charchot, Carswell, Cruveilhier, e altri scienziati abbiano descritto le caratteristiche patologiche e cliniche della SM, ancora oggi l'eziopatogenesi di questa malattia rimane ignota.

CAUSE

Le cause sono ancora in parte sconosciute, tuttavia le evidenze scientifiche indicano che la malattia origina da una combinazione di fattori ambientali, genetici e infettivi. Sarebbe l'insieme di più fattori ad innescare il meccanismo autoimmune alla base dell'insorgenza dei sintomi.

La ricerca delle cause e dei meccanismi che scatenano la SM è ancora in corso. Alla base della perdita di mielina c'è un'alterazione nella risposta del sistema immunitario che, in condizioni normali, ha il compito di difendere l'organismo da agenti esterni, principalmente virus e batteri. Il sistema immunitario esercita questo controllo attraverso linfociti, macrofagi e altre cellule che circolano nel sangue e che, in caso di necessità, attaccano e distruggono i microrganismi estranei, sia direttamente che attraverso la liberazione di anticorpi e altre sostanze chimiche.

Nella SM il sistema immunitario attacca i componenti del Sistema Nervoso Centrale scambiandoli per agenti estranei; questo meccanismo di danno si definisce "autoimmune". Uno dei principali bersagli della risposta immunitaria alterata è la "proteina basica della mielina" che è uno dei costituenti della mielina stessa.

Le cellule del sistema immunitario quindi, attraversano le pareti dei vasi sanguigni e superando la barriera emato-encefalica, penetrano nel Sistema Nervoso Centrale causando infiammazione e perdita di mielina.

La barriera emato-encefalica è una rete di capillari, che divide la circolazione sanguigna del cervello dal resto del torrente circolatorio, impedendo alla maggior parte delle sostanze e delle cellule di entrare nel Sistema Nervoso Centrale. Le cause di questa alterazione nel funzionamento del sistema immunitario sono molte e sono argomento di innumerevoli ricerche.

In questi ultimi anni la ricerca ha fatto grandi passi nel chiarire il modo con cui la malattia agisce, permettendo così di arrivare ad una diagnosi e ad un trattamento precoce che consentono alle persone con SM di mantenere una buona qualità di vita per molti anni. La SM è complessa e imprevedibile, ma non riduce l'aspettativa di vita, infatti la vita media delle persone ammalate è paragonabile a quella della popolazione generale.

SINTOMI

I sintomi della SM variano in base alle zone del cervello e del midollo spinale affette da demielinizzazione, causa del rallentamento degli impulsi nervosi; e variano notevolmente da soggetto a soggetto. In una stessa persona, la frequenza con cui essi si manifestano è diversa: alcuni sono frequenti, altri sono rari o compaiono solo dopo anni dai primi sintomi. Inoltre, essi possono presentarsi singolarmente oppure simultaneamente.

I sintomi si possono distinguere, a seconda della loro natura, in:

- *Sintomi primari*, sono quelli conseguenti direttamente alla demielinizzazione come, debolezza, intorpidimento, tremore, perdita della vista o disfunzione della vescica.

- *Sintomi secondari*, sono le complicazioni derivanti dai sintomi primari. Ad esempio, la disfunzione vescicale può causare infezioni croniche del tratto urinario; la paralisi può portare le piaghe da decubito.
- *Sintomi terziari*, sono le conseguenze sociali, professionali e psicologiche dei sintomi primari e secondari. La depressione è molto diffusa tra i malati di SM.

Tra i sintomi più comuni ritroviamo i disturbi visivi che si manifestano maggiormente all'esordio, tra i quali offuscamento della vista, diplopia, dolore perioculare o al movimento bulbare. Si possono avere disturbi sensitivi rappresentati da formicolii, pizzicorii o intorpidimento, a volte con sensazione dolorosa. Si può presentare un calo di sensibilità, con difficoltà a maneggiare gli oggetti e a riconoscerli al tatto. La fatica sintomo molto comune nella SM (presente per il 90% dei casi), spesso invalidante; può insorgere anche anni prima dell'esordio della malattia. A volte è il sintomo più marcato nei casi di minimo danno neurologico e può interferire pesantemente con le attività quotidiane. E poi i disturbi motori, nei casi lievi si manifestano con debolezza e impedimento motorio a uno o più arti, indicati come paresi. In caso di deficit di forza muscolare (ipostenia) più grave, si può arrivare ad un annullamento totale di movimento, in tal caso si parla di plegia. Può essere colpito un solo arto (monoparesi o monoplegia), gli arti di un lato del corpo (emiparesi o emiplegia), entrambi gli arti inferiori (paraparesi o paraplegia), o tutti e 4 gli arti (tetraparesi o tetraplegia). Associata al deficit di forza può aversi ipertonicità muscolare, che si manifesta con una resistenza maggiore del normale ai movimenti passivi, fino ad arrivare, in certi casi, ad una grave spasticità, uno dei sintomi più debilitanti della SM. Può essere talmente grave da portare spasmi incontrollati, anche dolorosi, alle estremità. Può inoltre causare dolore o rigidità delle articolazioni. Questo meccanismo è il tentativo dell'organismo di bilanciare la ridotta forza muscolare: la rigidità permette di stare in piedi e camminare. La spasticità può peggiorare in presenza di temperature rigide, umidità o infezioni.

Questi sintomi e tanti altri possono manifestarsi singolarmente, ma anche associati tra loro, con grande variabilità, il termine che definisce al meglio questa malattia. La sintomatologia all'esordio ha una durata che oscilla da pochi giorni a settimane. Generalmente i sintomi regrediscono parzialmente o completamente, ma talvolta si stabilizzano nel tempo al massimo della loro espressione.

TERAPIA FARMACOLOGICA

Dal momento che l'eziologia della SM non è nota, il trattamento non può essere rivolto alle cause della malattia. Infatti ad oggi non esistono terapie definitive che riescano a debellare totalmente la patologia, ma sono disponibili numerosi trattamenti che riescono a ridurre l'incidenza e la gravità degli attacchi della SM. La terapia per la SM quindi persegue tre obiettivi principali:

- ridurre la *gravità* degli attacchi, al fine di ridurre il deficit motorio e neurologico che ne deriva
- ridurre il *numero* delle ricadute
- rallentare la *progressione* della malattia

Finalità primaria nel trattamento è prevenire i danni irreversibili alla mielina e agli assoni neuronali, che si manifestano a partire già dalle prime fasi della malattia; è importante quindi agire in maniera tempestiva subito dopo il primo attacco della malattia.

Per conseguire i primi due obiettivi sono spesso impiegati i *corticosteroidi*. Con lo scopo di ridurre la progressione, vengono invece utilizzati farmaci *immunomodulanti*, *immunosoppressori* ed *anticorpi monoclonali*. Gli *anticorpi monoclonali* costituiscono una nuova frontiera nella terapia delle malattie immunitarie. Si tratta di molecole prodotte con sofisticate tecniche di ingegneria biomedica in grado di legare un bersaglio specifico e modificare di conseguenza la risposta immunitaria.

I farmaci steroidei (cortisonici) si usano in presenza di ricadute, numerosi studi clinici hanno dimostrato che essi abbreviano la durata dell'attacco riducendone anche la gravità, sebbene la risposta al cortisonico sia variabile da individuo ad individuo e da ricaduta a ricaduta.

Vi è poi la possibilità di intervenire sui sintomi della SM attraverso varie terapie farmacologiche e/o trattamenti fisici e riabilitativi.

I vari sintomi trattati sono: spasticità, tremore, dolore, disturbi vescicali e intestinali, la fatica. Lo scopo dei trattamenti sintomatici è quello di alleviare i sintomi al fine di ottenere un miglioramento della qualità della vita delle persone affette da SM. Inoltre sono in corso numerosi studi per ottenere nuovi farmaci sempre più efficaci e con scarsi effetti collaterali.

TERAPIE ALTERNATIVE: CANNABIS

Tra le varie terapie vi è quella che prevede l'utilizzo di farmaci a base di *Cannabis*, che viene usata per attenuare i sintomi della patologia dagli spasmi muscolari all'incontinenza urinaria.

Il gruppo di lavoro europeo EUSPASM definisce la spasticità come un “disordine del controllo sensomotorio secondario a lesione dei motoneuroni superiori, che si manifesta come attivazione involontaria intermittente o persistente della muscolatura”. Da un'indagine condotta in soggetti affetti da SM si è ricavata una definizione più pratica di spasticità: “non comune contrazione dei muscoli percepita come rigidità e irrequietezza delle gambe, movimenti ripetitivi del piede, crampi muscolari alle gambe o alle braccia, spostamento della gamba contratta e tesa verso l'esterno o verso l'alto”.

La spasticità è un sintomo comune della SM che interessa oltre l'80% dei pazienti, ed è il risultato della degradazione della mielina e delle fibre nervose. Le placche inibiscono il controllo sovraspinale dell'attività riflessa e compromettono i movimenti funzionali dei muscoli degli arti e del tronco. I sintomi ad esso connesso causano disabilità, quali, difficoltà nello svolgere attività di vita quotidiana, problemi di deambulazione, di mantenimento della postura, di controllo delle funzioni vescicali e disturbi del sonno; causando seri danni a lungo termine. Il trattamento della spasticità ha lo scopo di alleviare il dolore e il fastidio, migliorare l'uso degli arti e la capacità di svolgere le attività quotidiane. Numerosi sono i farmaci antispastici usati, tra cui baclofene, tizanidina, dantrolene, benzodiazepine (diazepam e clonazepam), ma quando la spasticità affligge solo un'area localizzata (focale), gli antispastici hanno in genere un'applicabilità limitata.

Grazie a numerosi studi sia in vitro che in vivo si è visto che l'utilizzo di farmaci a base di *Cannabis* migliora i sintomi connessi alla spasticità muscolare, con un netto potenziamento delle prove di coordinazione motoria ed una significativa riduzione del tremore muscolare.

I cannabinoidi contenuti nella *Cannabis Sativa* mimano gli effetti degli endocannabinoidi regolando la trasmissione degli impulsi nervosi; in particolare provocano una riduzione del rilascio di segnali tra le cellule. Di conseguenza, si ha una riduzione del dolore e della frequenza degli spasmi, quindi un miglioramento della spasticità nella SM e di altri sintomi ad essa correlati, quali disturbi del sonno e problemi alla vescica.

Grazie quindi all'introduzione di farmaci a base di THC e CBD si fornisce una nuova opportunità per la gestione della spasticità ai pazienti con SM che non hanno tratto un adeguato beneficio dai normali farmaci antispastici.

SATIVEX®

Il Sativex® è il primo farmaco a base di cannabinoidi approvato in Italia con Decreto pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 30 aprile 2013. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato il Sativex® per il trattamento della spasticità da moderata a grave in persone con SM che non abbiano manifestato una risposta adeguata ad altri farmaci antispastici.

Si tratta di un prodotto formulato come spray-orale da 5,5 ml (per 48 erogazioni) o da 10 ml (per 90 erogazioni), a base di composti naturali estratti da *Cannabis*: il THC ed il CBD. Con ogni spruzzo si liberano 100 µL di spray contenenti 2,7 mg di THC e 2,5 mg di CBD, in rapporto 1:1. In seguito alla somministrazione, THC e CBD sono assorbiti e divengono rilevabili nel plasma entro 15 minuti. Il prodotto deve essere spruzzato nel cavo orale o all'interno della guancia o ancora sotto la lingua. Il numero di erogazioni necessarie varia da paziente a paziente in base all'entità del dolore.

La dose ottimale di Sativex® deve essere raggiunta attraverso un periodo di titolazione protratto sino a due settimane, aumentando la dose di uno spruzzo al giorno, sino al raggiungimento dell'attenuazione ideale dei sintomi. La dose media usata è pari a otto spruzzi al giorno, ma se necessario è possibile assumere un massimo di dodici spruzzi al giorno e tra una somministrazione e l'altra deve intercorrere un periodo di almeno 15 minuti. Le prime erogazioni di Sativex® possono causare sensazioni di sonnolenza e capogiri che generalmente si affievoliscono col passare dei giorni. Questi effetti collaterali possono tuttavia essere ridotti diradando la frequenza delle erogazioni o aumentando l'intervallo di somministrazione tra due spray. Studi in pazienti affetti da SM, hanno riscontrato che l'interruzione del trattamento non comporta in alcun modo la manifestazione di crisi di astinenza da cannabinoidi. Inoltre, il prodotto non ha causato disturbi psicopatologici rilevanti di alcun tipo. Il trattamento è stato inserito dall'AIFA in classe H (ospedaliera) cioè a carico del Sistema Sanitario Nazionale, è disponibile presso le farmacie ospedaliere/farmacie delle ASL territoriali in seguito alla prescrizione da parte dei neurologi dei Centri di SM. Con l'obiettivo di monitorare correttezza ed appropriatezza terapeutica, è stato istituito un Registro Nazionale a cui vengono iscritti i pazienti in cura con Sativex®. Il medico che lo prescrive deve essere informato su tutti gli altri farmaci che la persona sta assumendo, anche se sono prodotti di erboristeria. Particolare attenzione deve essere posta nell'utilizzo di farmaci ipnotici, sedativi e farmaci con potenziale effetto sedante, in quanto in associazione con Sativex® potrebbe verificarsi un aumento della

sonnolenza e della sedazione. Infine, Sativex® può interagire con l'alcol e può influenzare il coordinamento, la concentrazione e la capacità di rispondere rapidamente.

L'uso di Sativex® è controindicato in pazienti :

- con ipersensibilità ai cannabinoidi o a qualsiasi altro eccipiente in esso contenuto (glicole propilenico, etanolo e olio di menta piperita)
- con storia personale o familiare di schizofrenia, psicosi o altri disturbi psichiatrici significativi, esclusa la depressione che potrebbe essere disturbo della malattia
- durante l'allattamento
- con età inferiore ai 18 anni.

INFIORESCENZE DI CANNABIS: BEDROCAN

Esistono prodotti completamente a base di infiorescenze di *Cannabis* che permettono di trarre beneficio dalla sinergia dei composti attivi della pianta, ottenendo migliori risultati. Grazie a tali prodotti, i pazienti affetti da diverse malattie, tra cui la SM, stanno riuscendo ad arginare sintomi e progressione della patologia .

In base alla varietà di *Cannabis* medicinale si hanno differenti composizioni, concentrazioni in cannabinoidi ed effetti. Ci sono cinque varietà di *Cannabis* medicinali: Bedrocan®, Bediol®, Bedica®, Bedrobinol® e Bedrolite®. Si tratta di tipi diversi di fiori - tutti prodotti dall'azienda olandese Bedrocan - che differiscono tra di loro per le percentuali di THC e di CBD contenute.

- Bedrocan®: con THC al 19% e CBD < 1% *varietà SATIVA*
- Bedrobinol®: con THC al 12% e CBD < 1% *varietà SATIVA*
- Bediol®: con THC al 6% e CBD al 7,5% *varietà SATIVA*
- Bedica®: con THC al 14% e CBD < 1% *varietà INDICA*
- Bedrolite®: con THC <0,4% e CBD al 9% *varietà SATIVA*

Bedrocan e Bedrobinol sono disponibili in forma di punte di fiori secchi (flos); invece Bediol è fornito sotto forma di granuli. Tutte le tre varietà possono essere usate per fare il decotto o inalate attraverso il vaporizzatore.

Ogni prodotto ha la propria composizione e concentrazione di principi attivi quindi, a seconda dei sintomi riportati dal paziente, potrà essere prescritta una varietà piuttosto che un'altra. Gli effetti dei prodotti, non dipendono solo dai sintomi ma anche dalle caratteristiche fisiologiche, età, sesso e peso del soggetto.

Per ottenere tali farmaci sono due le strade che si possono seguire: quella dell'importazione dall'estero e quella dei normali canali italiani (nel caso in cui venga prescritta una preparazione galenica). La prima opzione comporta numerosi passaggi burocratici ma riesce a fornire al paziente (o alle Asl se si tratta di una regione in cui è prevista una fornitura a carico del Servizio Sanitario Regionale) il farmaco senza nessun onere ulteriore rispetto a quello che è il prezzo di vendita da parte del fornitore olandese. La seconda opzione, invece, sebbene consenta di saltare una serie di passaggi necessari all'importazione dall'estero e di poter ottenere il farmaco in una qualsiasi farmacia che effettui preparazioni galeniche, ha come svantaggio un incremento del prezzo di vendita. La tabella seguente riporta alcune indicazioni su possibili dosaggi in relazione alle varie patologie, tuttavia è fondamentale ricordare che questi dosaggi sono puramente indicativi e che è sempre fondamentale la valutazione dell'efficacia del farmaco sul paziente.

INDICAZIONE TERAPEUTICA	DOSE THC	QUANTITA' DI BEDROCAN (19% THC)
SNC: spasticità da para/tetraplegia, danno spinale, SLA, Corea di Huntington, morbo di Parkinson, ecc.	Da 10 mg a 20 mg/die.	Da circa 50 mg/die a circa 100 mg/die
Sclerosi multipla	Da 5-10 mg/die fino a 25 mg/die	Da circa 25 mg/die a circa 130 mg/die
Malattia di Alzheimer	Da 2,5 mg alla sera fino a 5 mg 2 v. al dì	Da circa 15 mg/die a circa 25 mg 2 v. al dì
Emicrania, emicrania a grappolo	Singola dose da 5 mg durante l'attacco	Circa 25 mg in singola dose
Paura/ansia, stress post-traumatico, depressione	Da 2,5 mg a 7,5 mg/die	Da circa 15 mg a circa 40 mg/die
Disturbi del sonno, apnee notturne	Da 2,5 mg a 10 mg/die	Da circa 15 mg/die a circa 50 mg/die
Sindrome di Tourette	Da 10 mg a 20 mg/die	Da circa 50 mg a circa 100 mg /die

Dolore cronico: dolore neuropatico, artrite, dolore fantasma	Da 10 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 70 mg/die	Da circa 50 mg poi aumentare settimanalmente di circa 15 mg fino a circa 400 mg/die
Fibromialgia	Da 2,5 mg poi aumentare settimanalmente di 2,5 mg fino a 15 mg/die	Da circa 15 mg poi aumentare settimanalmente di circa 15 mg fino a circa 80 mg/die
Terapia combinata con oppioidi	Da 10 mg a 20 mg/die	Da circa 50 mg a circa 100 mg /die
BPCO, asma	3-4 mg 2 volte al dì, prima dei pasti	Circa 15-20 mg 2 volte al dì, prima dei pasti
Malattie infiammatorie intestinali croniche: morbo di Crohn, colite ulcerosa, colon irritabile, enteropatia da glutine	Da 7,5 a 15 mg/die	Da circa 40 mg a circa 80 mg/die
Nausea, vomito da chemioterapia	Singola dose da 5-10 o 20 mg 2 ore prima del trattamento, ripetuta ogni 3-4 ore fino ad un massimo di 40 mg/die	Singola dose da circa 25-50 o 100 mg 2 ore prima del trattamento, ripetuta ogni 3-4 ore fino ad un massimo di circa 210 mg/die
Anoressia, cachessia	Da 2,5 mg a 10 mg due volte al giorno prima dei pasti	Da circa 15 mg a circa 50 mg due volte al giorno prima dei pasti
Incontinenza urinaria, disturbi vescicali	Da 5 mg a 25 mg/die	Da circa 25 mg a circa 130 mg/die

L'USO DELLA CANNABIS: RIFERIMENTI NORMATIVI

La *Cannabis* è inserita nella Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, collocata all'interno della Tabella 7 contenente l'elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope, sottotabella I, punto 6. L'uso della *Cannabis* è disciplinato dalla legge n. 162/1990, la cosiddetta legge *Jervolino-Vassalli* dal nome dei suoi promotori, poi inserita nel Testo Unico sulle sostanze stupefacenti con Decreto del Presidente della Repubblica n. 309/1990. La Legge n. 49 del 21 febbraio 2006, avente come oggetto le modifiche al Testo Unico, inserisce nella Tabella I la *Cannabis indica*, i prodotti da essa ottenuti, i tetraidrocannabinoli, i loro analoghi naturali, le sostanze ottenute per sintesi o semisintesi che siano ad essi riconducibili per struttura chimica o effetto farmacologico. La legge individua in questi composti il solo potenziale stupefacente, psicotropo e suscettibile di abuso, senza riconoscere alcun impiego clinico. Il Decreto Ministeriale 18 aprile 2007 avente come oggetto l'aggiornamento ed il completamento delle tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope, stabilisce che nella Tabella II sezione B, sono aggiunte le seguenti sostanze: due farmaci derivati della *Cannabis*, il Δ^9 -THC e il trans- Δ^9 -THC (dronabinol), ed un farmaco cannabinoide di sintesi, il nabilone. Il Decreto riconosce l'attività farmacologica delle tre sostanze e rende possibile il loro utilizzo in terapia (quali adiuvanti del dolore e della Sclerosi Multipla), creando le basi normative per l'autorizzazione all'immissione in commercio nel mercato italiano ad opera di AIFA. L'origine di questo decreto risiede nel Disegno di legge presentato alla Camera dei Deputati dall' On. Turco, varato dal Consiglio dei Ministri il 18 ottobre 2006, nato dall'esigenza di favorire una sensibilizzazione in merito alla terapia del dolore severo e cronico, in malati terminali e di garantire una semplificazione delle procedure amministrative e burocratiche. Secondo dati Istat, infatti, l'Italia è all'ultimo posto tra i Paesi sviluppati per l'attenzione che dedica alla terapia del dolore.

USO TERAPEUTICO DELLA CANNABIS IN ITALIA

In Italia l'impiego della *Cannabis* per finalità terapeutiche è stato ufficialmente legalizzato nel 2013, ad oggi sono 12 le regioni in cui la dispensazione della *Cannabis* è a carico del Sistema Sanitario Nazionale (Friuli-Venezia Giulia, Toscana, Veneto, Emilia-Romagna, Marche, Umbria, Abruzzo, Puglia, Basilicata, Sicilia, Lombardia e Campania), nelle altre regioni i farmaci a base di cannabinoidi sono posti a carico del paziente.

La Toscana è stata la prima regione a fare da apripista e ad autorizzare l'utilizzo della *Cannabis* in medicina, con la legge n. 18 dell' 8 maggio del 2012.

Paolo Poli - per anni primario dell'unità operativa di Terapia del dolore dell'ospedale di Pisa, pioniere nell'uso della *Cannabis* a scopo terapeutico e fondatore e presidente di SIRCA, la società scientifica italiana che studia l'impiego della *Cannabis* a scopo terapeutico formata da medici, biologi, farmacisti e avvocati - spiega la sua esperienza e perché per lui la *Cannabis* sia prima di tutto un farmaco: «Quando uscì la legge in Toscana che autorizzava l'utilizzo della *Cannabis* in medicina ero totalmente contrario, non capivo perché utilizzare la *Cannabis* nel trattamento del dolore quando ci sono già degli analgesici validi che possono essere prescritti. Poi alcuni miei collaboratori mi hanno mostrato gli ottimi risultati della *Cannabis* come farmaco nel trattamento di diverse patologie come quelle del sistema nervoso centrale e anche in altre patologie come la riduzione del dolore nel trattamento di cefalee e fibromialgie. Inoltre, migliora la qualità del sonno e favorisce l'appetito». Quello che però Poli tiene a precisare è che l'impiego della *Cannabis* per scopo terapeutico non è da confondere con l'uso ricreativo. «Vogliamo prendere le distanze dalla legalizzazione a scopo ricreativo. Per noi la *Cannabis* è prima di tutto un farmaco. Tanto per cominciare non si fuma, ma viene somministrata attraverso infusi o come gocce per via orale. La *Cannabis* per uso terapeutico è un farmaco molto meno pericoloso di altri come per esempio gli oppioidi. Il principio attivo responsabile degli effetti collaterali tipici del fumo ludico è il THC che nella *Cannabis* usata a scopo terapeutico è presente in percentuale controllata».

A livello nazionale, nel settembre 2014 il Ministro della Salute Beatrice Lorenzin e il Ministro della Difesa Roberta Pinotti hanno presentato e sottoscritto l'accordo di collaborazione per l'avvio di un progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di *Cannabis*. La produzione si svolge presso lo SCFM - Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze ed è incentrata su due varietà di *Cannabis* terapeutica prodotte in Olanda (Bediol e Bedrocan). La prima è un

equivalente del Bediol, cioè *Cannabis* con un rapporto 1:1 tra la concentrazione dei principi attivi THC e cannabidiolo (CBD), ed è quella che ha già concluso la sperimentazione ed è pronta per l'immissione in commercio. La seconda varietà è invece un equivalente del Bedrocan, medicinale con una forte concentrazione di THC (di poco inferiore al 20%) ed ha da poco terminato il primo ciclo di sperimentazione sui tre previsti, con l'obiettivo di essere pronta per la distribuzione nel 2017. Entrambe le varietà sono coltivate e selezionate con l'obiettivo di ottenere prodotti quanto più simili possibile ai due farmaci di produzione olandese, per garantire così la continuità terapeutica a tutti i malati che la stanno utilizzando. I risultati dei primi cicli di sperimentazione della varietà simil-Bediol sono stati soddisfacenti, come confermato da Gianpaolo Grassi, primo ricercatore del CRA di Rovigo, l'ente di ricerca statale che ha selezionato le varietà di *Cannabis* a uso medico attualmente in produzione a Firenze: «I tre cicli di sperimentazione previsti si sono conclusi e hanno dato esito positivo e allo Stabilimento farmaceutico militare hanno già stoccato la *Cannabis* in circa 2mila confezioni da 5 gr cadauna, che verranno consegnate alle farmacie non appena concluse le pratiche burocratiche previste». La varietà simil-Bedrocan, invece, ha mostrato alcuni problemi nella concentrazione di THC ottenuta. «Si tratta di una tipologia di *Cannabis* di difficile lavorazione perché non è semplice selezionare e pulire le infiorescenze nel modo giusto in varietà a così alta concentrazione di principio attivo, per questo anche l'azienda olandese che produce il Bedrocan effettua la lavorazione a mano. A Firenze, per far fronte ai costi di questa fase e ai limiti di budget, hanno tentato invece di utilizzare un macchinario apposito, con risultati non del tutto soddisfacenti. Tutti i dati stanno venendo analizzati e serviranno per correggere gli errori nei prossimi due cicli di sperimentazione previsti, come è normale che sia».

Oltre alla Toscana, anche la regione Puglia è stata tra le prime in Italia ad avviare una fase di regolamentazione dell'uso terapeutico della *Cannabis* con la delibera della Giunta regionale n. 308/2010, firmata dall'allora presidente della regione, Nichi Vendola, che stabilisce l'erogazione a carico del Servizio Sanitario Regionale. Seconda la delibera della regione Puglia i derivati della *Cannabis*, sotto forma di specialità medicinali o di preparati galenici magistrali, anche in associazione, possono essere prescritti dal medico specialista in neurologia, oncologia o preposto al trattamento della terapia del dolore cronico e acuto, in strutture sanitarie pubbliche, nei casi in cui altri farmaci disponibili si siano dimostrati inefficaci. Queste condizioni possono verificarsi nella spasticità secondaria in malattie neurologiche, nella nausea e vomito indotto da chemioterapia e radioterapia, nel dolore cronico neuropatico non rispondente alle terapie disponibili.

La prescrizione viene effettuata su Ricetta Non Ripetibile e ha la durata di trenta giorni. La delibera autorizza le farmacie ospedaliere delle aziende sanitarie a garantire la dispensazione dei cannabinoidi a carico del SSR. Nel 2014 la regione Puglia ha approvato la legge regionale sulla *Cannabis* terapeutica, una legge che ha creato un dibattito nazionale seguita da una proposta di legge di creare nella regione delle piantagioni di *Cannabis* a scopo terapeutico e di ricerca scientifica. La legge apre anche alla possibilità di utilizzare a titolo sperimentale la *Cannabis* per casi di autismo, epilessia o di demenza. Nel corso del 2015, circa trecento pazienti della regione Puglia hanno fatto uso di 44 Kg di *Cannabis*, importando dall'Olanda due farmaci che sono il Bediol e il Bedrocan.

In Friuli-Venezia Giulia, la proposta di legge del Movimento Cinque Stelle, in materia di produzione di medicinali a base di cannabinoidi per scopi terapeutici, ha raccolto un consenso unanime ed è stata approvata a fine giugno 2016. La legge consente la rimborsabilità dei farmaci a base di *Cannabis* non solo quando vengono somministrati in ambito ospedaliero, ma anche durante il proseguimento della terapia a domicilio. L'inizio della terapia avviene sia in regime ambulatoriale, sia in regime di ricovero, che in ambito domiciliare presso i centri del SSR. Il paziente può proseguire la terapia domiciliare, con oneri a carico del SSR, sulla base della prescrizione del medico specialista, del medico di base e del piano terapeutico redatto dallo specialista. Il paziente può procurarsi il farmaco presso le farmacie indicate dalla regione, presso i presidi ospedalieri o le sedi delle aziende per l'assistenza sanitaria. Inoltre, la regione ha stabilito una convenzione con l'Istituto Militare di Firenze per piantare la *Cannabis* terapeutica in Friuli.

Un'altro passo avanti nell'uso della *Cannabis* per finalità terapeutiche è stato fatto dalla regione Lombardia, grazie all'insieme delle norme varate per governare la sanità lombarda nel 2016. Nel provvedimento, il consiglio regionale della Lombardia, recepisce un decreto del Ministero della Salute del 2015, con il quale vengono individuate cinque patologie per le quali potranno essere usati i farmaci contenenti i principi attivi della *Cannabis*.

Le terapie con farmaci a base di *Cannabis* saranno permesse per le patologie che comportano sia dolore che spasmi, come la Sclerosi Multipla e le lesioni del midollo spinale. Vengono prese in considerazione anche l'anoressia, le malattie che causano dolore cronico, la sindrome di *Gilles de la Tourette* (che comporta movimenti involontari). Infine, per i pazienti sottoposti a chemioterapia, radioterapia e terapie per l'HIV che non riescono più a combattere gli effetti collaterali con farmaci tradizionali.

A beneficiarne, secondo gli esperti di terapia del dolore, dovrebbero essere un migliaio di pazienti, sugli oltre 80mila che in Lombardia soffrono di dolore cronico. In Lombardia, all'inizio del 2016, la distribuzione di farmaci contenenti cannabinoidi a carico del SSR

avveniva soltanto in ospedale, mentre le cure somministrate a domicilio, erano a carico del paziente. Lo scenario è poi cambiato soltanto alcuni mesi dopo, infatti, nell'agosto del 2016 la regione Lombardia ha dato il via alla sperimentazione dell'uso della *Cannabis* per SLA e Sclerosi Multipla. Questo è stato il risultato di un ordine del giorno del Movimento Cinque Stelle, con la consigliera Iolanda Nanni come prima firmataria: «E' un risultato storico. E il voto del Consiglio, chiarisce ogni dubbio che la regione Lombardia è pronta per sperimentare farmaci cannabinoidi. Ora il mandato alla giunta regionale di trovare le risorse per avviare la sperimentazione è limpido e scritto nero su bianco», ha commentato la consigliera Iolanda Nanni.

Intanto il PD ha presentato un nuovo progetto di legge regionale sulla *Cannabis*, che dovrebbe prevedere la prescrizione di farmaci a base di cannabinoidi per tutte le patologie previste dal decreto di fine dicembre 2015, ed estendere la rimborsabilità del farmaco, oltre che per le prescrizioni effettuate in ospedale, anche in quelle effettuate dal medico di base.

Diversa è la situazione in Emilia-Romagna dove, a due anni dalla legge regionale che regola la prescrizione dei farmaci a base di *Cannabis*, ad inizio agosto 2016 è arrivata la delibera che permette alla legge di diventare effettiva. La Regione ha stanziato 1 milione di euro per coprire i costi dei farmaci e l'erogazione a carico del SSR che, dal 1 settembre 2016 è stata prevista per la riduzione del dolore per pazienti affetti da Sclerosi Multipla e da dolore neuropatico resistenti ai trattamenti convenzionali. Tutti gli altri casi resteranno, per ora, a carico del paziente. La prescrizione di farmaci a base di *Cannabis* potrà essere effettuata da tutti i medici sia dipendenti che convenzionati con il SSR, sia liberi professionisti. Tutti però dovranno essere iscritti al portale Sole, dove la regione ha messo a disposizione in formato digitale una scheda di prescrizione della *Cannabis*. A fini statistici, infatti, la ricetta dovrà essere integrata con i dati anonimi del paziente relativi a età, sesso, posologia ed esigenza di trattamento. Tutti i dati, saranno poi trasmessi al Ministero della Salute per il monitoraggio, come prevede il Decreto Ministeriale del novembre 2015. Il medico potrà prescrivere un quantitativo di *Cannabis* fino ad un massimo di trenta giorni di terapia e la ricetta dovrà essere rinnovata mensilmente.

La regione ha inoltre definito il percorso per la prescrizione e la dispensazione dei farmaci a base di cannabinoidi, in modo da favorire il corretto comportamento dei prescrittori. Una volta valutate le condizioni cliniche del paziente, il medico dovrà raccogliere il suo consenso per il trattamento a base di *Cannabis*, ma solo dopo averlo informato su tutti gli aspetti, tra cui: proposta terapeutica, benefici attesi, modalità e tempi di somministrazione, possibili effetti collaterali e rivalutazione della terapia stessa. Il consenso dovrà essere

raccolto nuovamente nel caso di ulteriore prescrizione della terapia con cannabinoidi allo stesso paziente ma da medico diverso.

In Campania, la proposta di legge sull'uso terapeutico della *Cannabis* è stata portata in Consiglio regionale il 6 maggio 2016 e soltanto due mesi dopo il Consiglio ha approvato all'unanimità la proposta di legge. L'uso dei cannabinoidi sarà ammesso come trattamento per diversi sintomi (nausea, vomito, dolore, spasmi muscolari) e patologie come disturbi d'ansia, disturbi post-traumatici da stress, diabete e Artrite Reumatoide, oltre che per Sclerosi Multipla, lesioni del midollo spinale, dolore cronico ed effetti di chemioterapia e radioterapia come avviene in altre regioni. Alberto Ritieni, professore di Chimica degli Alimenti all'Università Federico II di Napoli, tra gli studiosi che hanno appoggiato il comitato per l'approvazione della legge, commenta il risultato: «Fino ad adesso potevi curarti con la *Cannabis*, ma era tutto a carico tuo. Nel momento in cui la regione ne riconosce l'utilità e metta una voce di spesa anche per questo, c'è la possibilità, per alcune patologie, di porre il costo a carico del welfare statale». Per rendere meno gravoso per il SSR il costo della preparazione dei farmaci, è stata prevista anche una intesa con le Università campane. Sarà creato anche un Comitato tecnico-scientifico con il compito di diffondere la conoscenza dei vari impieghi e degli effetti della *Cannabis*. Toccherà sempre al Comitato formare e aggiornare gli operatori sanitari e provvedere alla realizzazione di progetti di ricerca per le cure palliative e per la terapia del dolore. La dottoressa Annunziata Lombardi consulente tecnico-scientifica per la stesura della legge e farmacista specializzata in galenica tradizionale, spiega i passi avanti della legge per evitare che i medici obiettori ostacolino le nuove regole: «Esistono già degli Hub, con medici istruiti per la terapia con i farmaci cannabinoidi, ma al di là degli Hub inizierà la formazione prima sui medici specialistici e poi sui medici di base, per la prescrizione di farmaci cannabinoidi. Ma una prescrizione non intesa solo in termini di formalità da mettere in ricetta, ma come capacità di seguire i pazienti nel dosaggio». Gli Hub di cui parla la dottoressa Lombardi sono i centri della terapia del dolore, ma l'esperta specifica: «La rimborsabilità introdotta non è rivolta solo alle malattie che rientrano nella terapia del dolore, ma anche a chi soffre di Glaucoma, a chi ha problemi di resistenza alla terapia convenzionale, a chi soffre di Epilessia e Parkinson».

Nella regione Marche, dopo tre anni dall'approvazione della legge che disciplina l'uso dei derivati della *Cannabis* a scopi terapeutici, a fine giugno 2016, è arrivato il via libera alla legge. Il regolamento attuativo della legge regionale n. 1/2013, disciplina gli aspetti organizzativi che coinvolgono gli operatori sanitari nella gestione (prescrizione e somministrazione) dei farmaci contenenti *Cannabis*. Questi medicinali saranno a carico del

SSR solo per i pazienti residenti nelle Marche e saranno forniti da centri autorizzati dalla Regione, per il trattamento di alcune patologie, somministrati per via orale o inalatoria.

In Veneto, il Consiglio regionale approva il 28 settembre 2012 la legge n. 38: "Disposizioni relative alla erogazione dei medicinali e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche". I medicinali cannabinoidi possono essere prescritti con oneri a carico del Servizio Sanitario Nazionale dal medico specialista e dal medico di medicina generale, sulla base di un piano terapeutico redatto dallo specialista. Qualora l'inizio del trattamento avvenga nelle strutture ospedaliere o in quelle alle stesse assimilabili, i medicinali sono acquistati dalla farmacia ospedaliera o dalla ULSS (azienda unità locale socio sanitaria) di appartenenza dell'assistito e posti a carico del SSR, anche nel caso del prolungamento della terapia dopo le dimissioni. La legge prevede, inoltre, la possibilità per la Giunta regionale di stipulare convenzioni con i centri e gli istituti autorizzati, ai sensi della normativa vigente, alla produzione o alla preparazione dei medicinali cannabinoidi e di avviare azioni sperimentali o progetti pilota con il centro per la ricerca per le colture industriali di Rovigo, con lo stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze o con altri soggetti autorizzati a produrre medicinali cannabinoidi.

Nella regione Abruzzo, il Consiglio regionale ha approvato il 4 gennaio 2014 la legge n. 4 in merito alla modalità di erogazione dei farmaci e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi. Secondo tale provvedimento, i medicinali cannabinoidi possono essere prescritti con oneri a carico del SSR, da medici specialisti e da medici di medicina generale, sulla base del piano terapeutico redatto dallo specialista. I medicinali cannabinoidi sono acquistati dalla farmacia ospedaliera o dall' Azienda Sanitaria di appartenenza dell'assistito qualora l'inizio del trattamento avvenga nelle strutture ospedaliere o in quelle ad esse assimilabili, anche nel caso del prolungamento della cura il paziente ha la possibilità di proseguire la terapia a domicilio con oneri a carico del SSR.

Il provvedimento dispone, inoltre, l'istituzione di un apposito capitolo di spesa nel bilancio regionale di 50mila euro annui denominato "fornitura farmaci cannabinoidi ad uso terapeutico", al fine di assicurare la copertura finanziaria alle previsioni di tale legge.

Infine come già per la legge della regione Veneto, il provvedimento apre la possibilità per la Giunta regionale di stipulare convenzioni con i centri e gli istituti autorizzati e ad avviare azioni sperimentali o progetti pilota con altri soggetti autorizzati a produrre medicinali cannabinoidi.

In Sicilia la Giunta regionale ha emanato il 26 marzo 2014 la delibera n. 83, secondo tale provvedimento qualora l'inizio del trattamento avvenga in una struttura ospedaliera o ad essa assimilabile, i medicinali cannabinoidi sono acquistati dalla farmacia della struttura e

posti a carico della stessa. Il paziente può proseguire il trattamento a domicilio su prescrizione dello specialista ospedaliero che lo ha in cura. La delibera prevede, inoltre, l'onere di pubblicare periodicamente sul sito istituzionale dell'Assessorato alla Salute i dati relativi al numero di pazienti trattati e alla spesa. La giunta regionale si impegna anche a favorire la diffusione delle evidenze scientifiche più aggiornate sull'efficacia e sicurezza dei trattamenti con cannabinoidi, anche attraverso informazione ai medici e ai farmacisti. Infine la Giunta siciliana si impegna a valutare la possibilità di contenimento dei costi attivando convenzioni o specifici progetti pilota con centri e istituti nazionali autorizzati alla preparazione di medicinali cannabinoidi.

Il consiglio regionale dell'Umbria ha approvato il 17 aprile 2014 la legge n. 7, la quale stabilisce che, l'erogazione di farmaci cannabinoidi per finalità terapeutiche può avvenire sia in ambito ospedaliero che domiciliare. La spesa per tali farmaci resta a carico del SSR solo qualora il medico che fa la prescrizione sia alle dipendenze del SSR e utilizzi il ricettario del SSR. Il testo dispone, inoltre, l'istituzione di un apposito comitato tecnico-scientifico. Tale organo, oltre a definire i protocolli attuativi della legge, ha il compito di promuovere campagne informative rivolte ai pazienti umbri e corsi di aggiornamento e formazione per gli operatori sanitari.

La legge regionale della Basilicata in materia di utilizzo di farmaci cannabinoidi è stata approvata l'11 luglio 2014. Il testo prevede che la somministrazione dei farmaci a base di cannabinoidi possa avvenire in ambito ospedaliero, domiciliare e nelle strutture sanitarie private accreditate, e che sia effettuata nei limiti del budget aziendale, in coerenza con gli strumenti della programmazione aziendale. La somministrazione in ambito domiciliare può avvenire su prescrizione del medico di medicina generale con oneri a carico del SSR, sulla base del piano terapeutico redatto dallo specialista ospedaliero che ha in cura il paziente. La legge impegna la giunta regionale a promuovere campagne di informazione e di sensibilizzazione nei confronti degli operatori sanitari.

USO TERAPEUTICO DELLA CANNABIS ALL'ESTERO

CENNI DI STORIA

La *Convenzione internazionale sull'oppio* è stata la prima legge sulla proibizione delle droghe firmata nella città olandese L'Aia, sede del governo dello stato, il 23 gennaio del 1912 e ottenne validità mondiale il giorno 28 giugno del 1919 essendo incorporata nel trattato di Versailles. L'accordo fu firmato da Germania, Stati Uniti, Cina, Francia, Regno Unito, Italia, Giappone, Paesi Bassi, Persia (l'attuale Iran), Portogallo, Russia e Siam (l'attuale Thailandia). L'obiettivo primario della convenzione era quello di introdurre delle restrizioni sulla coltivazione, importazione, esportazione, vendita e distribuzione della *Cannabis*, dell'oppio, della cocaina e dei loro derivati.

Il 19 febbraio del 1925 venne firmata a Ginevra una revisione della Convenzione internazionale sull'oppio che entrò in vigore il 25 settembre 1938; tale revisione inserì un sistema di controllo statistico per esser supervisionato dall'Organo Internazionale per il Controllo degli Stupefacenti, un organismo della Società delle Nazioni. In quella occasione già si andavano ad accendere i riflettori sull'uso terapeutico della *Cannabis* dato che l'Egitto, con l'appoggio di Cina e Stati Uniti, raccomandava l'inserimento del hashish alla Convenzione con questa proposta: «*L'uso di Cannabis indica e la preparazione di prodotti derivati, sarà autorizzata unicamente con fini medicinali e scientifici. Tuttavia, la resina naturale estratta dalle piante femmine di Cannabis sativa L., assieme a differenti preparati che si ottengono da essa, non essendo attualmente utilizzata per fini medicinali ed essendo solo utilizzata per fini nocivi, allo stesso modo di altri narcotici non potrebbe essere prodotta, venduta, commercializzata, ecc., in nessuna circostanza*». Sebbene la proposta non venne accolta, dato che sia in India che in altri paesi sarebbe entrata in conflitto con abitudini sociali e religiose, si raggiunse il compromesso che riguardava sia il divieto di esportare la canapa *indica* nei paesi dove è proibito l'uso e l'obbligo per i paesi importatori di firmare certificati dichiaranti che la *Cannabis* importata fosse esclusivamente per uso medico o scientifico.

La *Convenzione internazionale sull'oppio* è stata poi sostituita dalla *Convenzione unica sugli stupefacenti* del 1961 approvata dall'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) e firmata da 185 paesi; la convenzione è entrata ufficialmente in vigore il giorno 8 agosto del 1975 vietando la produzione e la fornitura di specifiche sostanze stupefacenti e di farmaci

con effetti affini, eccetto che dietro licenza e per scopi specifici, come ad esempio cure mediche e di ricerca.

LA SITUAZIONE ATTUALE

Dal 1975 ad oggi la situazione riguardo l'uso terapeutico della *Cannabis* si è evoluta, sebbene non mutando radicalmente. Oggigiorno esistono paesi in cui non viene ancora riconosciuto dall'opinione pubblica e dalla legge l'uso medicale della *Cannabis* e questa infatti, viene ancora considerata una droga leggera o addirittura messa alla pari di droghe più pesanti come la cocaina. La situazione legale rispetto al consumo di *Cannabis*, varia da paese a paese; esistono nazioni che hanno optato per la legalizzazione di marijuana a scopo ricreativo, come ad esempio l'Uruguay, ce ne sono invece altre che si mostrano più reticenti, ma che hanno deciso lo stesso di aprire le porte all'uso terapeutico, come il Canada, Israele, Paesi Bassi o alcuni territori degli Stati Uniti e in ciascuno di questi paesi è presente una regolamentazione diversa, così come anche il suo inserimento nelle terapie.

In virtù della presenza di queste differenze tra stato e stato e anche tra stati all'interno di una stessa nazione, è utile fare una distinzione tra legalizzazione e decriminalizzazione, termini che spesso vengono usati in maniera intercambiabile. Per legalizzazione infatti, si intende che non è considerato illegale sia l'uso che la coltivazione di marijuana e che il tutto è sotto la competenza della legge; allo stesso modo di tabacco ed alcol, anche la marijuana è tassata e lo Stato inoltre controlla sia il fornitore assicurandosi che sia autorizzato a coltivarla e distribuirla rispetto alla quantità consentita, sia l'acquirente assicurandosi di conoscere le condizioni di acquisto e il fine d'utilizzo. Con il termine decriminalizzazione invece, si intende che l'uso della *Cannabis* è illegale, tuttavia non è considerato un reato; le persone infatti trovate in possesso di marijuana, non vengono punite con pene detentive bensì pecuniarie, piuttosto che con lavori socialmente utili. La decriminalizzazione consente il possesso di piccole quantità di marijuana e l'uso personale, ma la vendita, la distribuzione e la coltivazione su larga scala rimane comunque illegale.

La situazione nel mondo circa lo status legale della *Cannabis* sia per uso ricreativo che terapeutico è attualmente quello mostrato nelle figure riportate di seguito.

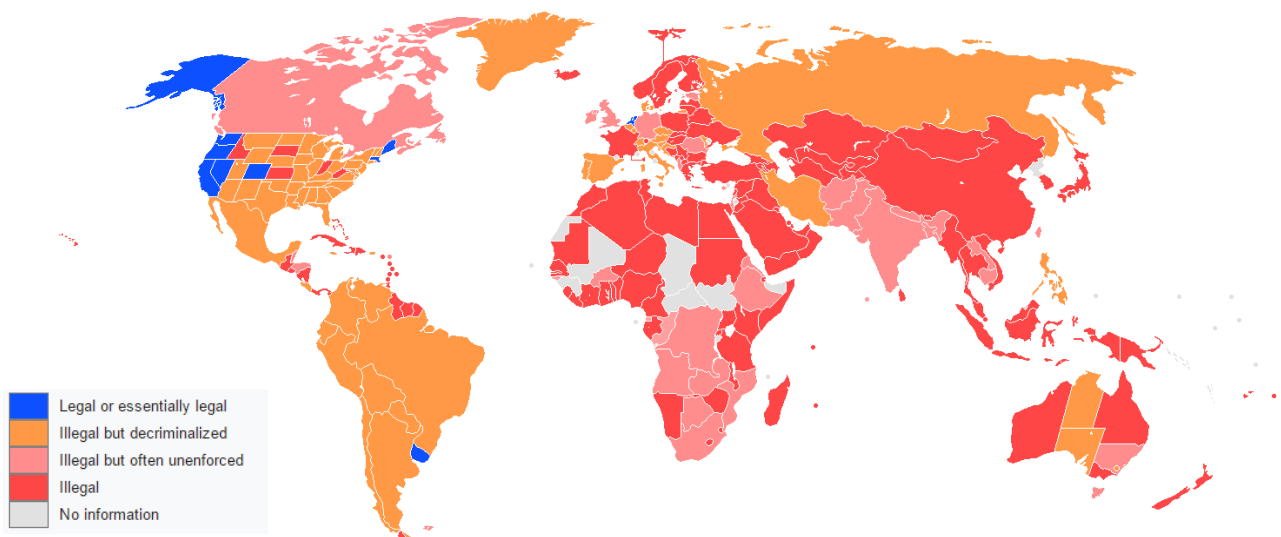


Figura 1 Status legale della Cannabis per uso ricreativo nel mondo.
Da <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fd/World-Cannabis-laws.png>

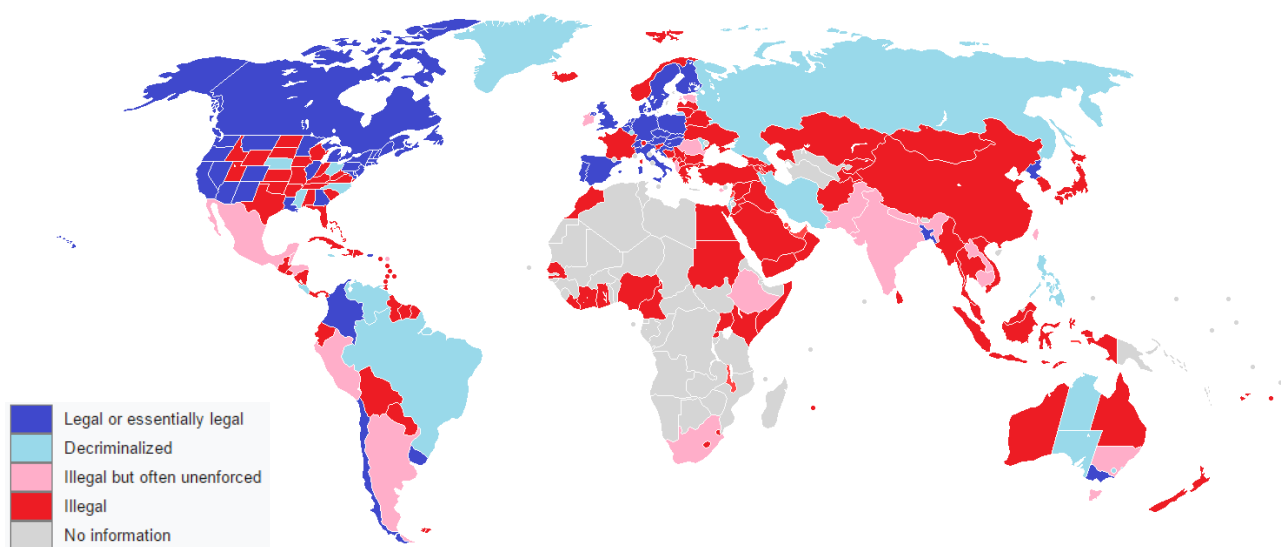


Figura 2 Status legale della Cannabis per uso terapeutico nel mondo.

Come è possibile dedurre da queste due immagini, esistono nazioni in cui l'uso terapeutico della Cannabis e l'uso ricreativo vanno di pari passo dal punto di vista legale come ad esempio in Cina, Russia, India, Brasile e Uruguay dove è illegale, legale o decriminalizzato in entrambi i casi, mentre altre nazioni adottano una politica del tutto differente dove l'uso ricreativo è illegale sebbene decriminalizzato, mentre l'uso terapeutico è legale così come accade in Italia, Spagna e Canada.

A tal proposito, per comprendere meglio la situazione che ha portato alla legalità dell'uso terapeutico della Cannabis, verrà fatto un focus su quattro nazioni illustrandone il loro status legale al riguardo.

CANADA

Il Canada ha una legislazione molto dettagliata sul consumo, il trasporto, la coltivazione e la vendita di droghe leggere. Secondo la legge la marijuana è illegale, ma il suo utilizzo può divenire legale previa apposita licenza governativa permettendone un uso medico e industriale; lo stesso discorso viene anche esteso alla coltivazione della stessa pianta, i cittadini infatti, necessitano di una licenza da richiedere all'Health Canada che è un'istituzione governativa pari al ministero della salute italiano.

L'impianto normativo che disciplina le pratiche in materia di utilizzo e coltivazione di *Cannabis* per scopi medici in Canada, è l'*Access to Cannabis for Medical Purposes Regulations* (ACMPR) entrato in vigore il 24 agosto del 2016 che sostituiscono le *Marihuana for Medical Purposes Regulations* del 2013 che a loro volta sostituivano le *Marihuana Medical Access Regulations* del 2001. Queste norme introducono una nuova linea guida circa la coltivazione della *Cannabis* per i pazienti autorizzati, i quali hanno il permesso di coltivare due piante all'aperto, fino a un massimo di cinque piante al chiuso oppure parzialmente sia all'interno che all'esterno dichiarando però, nel momento della sottomissione della richiesta, l'opzione scelta; tuttavia questo numero può variare se viene riconosciuta una necessità da parte del medico. Inoltre i pazienti che non possono provvedere da soli alla coltivazione, potranno designare a terzi, a patto che la persona in questione non sia stata condannata per un reato di droga negli ultimi 10 anni e non stia coltivando per più di due persone, inclusi se stessi. In Canada è possibile tuttavia acquistare *Cannabis* da 34 aziende autorizzate dal Health Canada, permettendo in questo modo l'accesso a tutti i pazienti che ne hanno bisogno.

Cosa ha portato però, il Governo canadese ad introdurre una regolamentazione in materia di uso terapeutico della *Cannabis*? Questo tema venne sollevato in seguito al caso di Terry Parker, un quarantatreenne di Toronto che per anni aveva fatto uso di marijuana per tenere sotto controllo l'epilessia di cui soffriva e a cui non si riusciva a trovare rimedio per altre vie. Parker venne accusato di aver violato le leggi sulla droga canadesi, ma decise di far valere le proprie ragioni, intraprendendo un lungo iter giudiziario che lo ha portato fino alla Corte Suprema dell'Ontario, ottenendo con una sentenza pronunciata il 30 luglio 2000, la possibilità di continuare a coltivare marijuana per uso terapeutico personale. Nella sentenza il giudice Rosenberg sottolineò che Parker si trovava a dover scegliere tra la propria salute e il carcere e che questo violava i suoi diritti alla libertà della persona. La stessa Corte diede un anno di tempo al governo canadese per apportare le opportune modifiche alla legge sulla droga, pena la sua decadenza in quanto incostituzionale. Fu

così che venne intrapresa una riforma legislativa che portò nel 31 luglio 2001 la formulazione delle linee guida da parte del ministero della salute canadese, scaturite poi nelle *Marihuana Medical Access Regulations* (MMAR). Tali *Regulations* prevedevano l'attuazione di un percorso di monitoraggio sull'applicazione delle nuove norme e sulla loro efficacia, con il coinvolgimento di medici, pazienti e forze dell'ordine; un finanziamento di 840.000 dollari per la ricerca sull'efficacia della marijuana fumata nel trattamento della sindrome da deperimento nei malati di Aids, da tenersi presso il *Community Research Initiative* di Toronto; l'assegnazione alla *Praire Plant System Inc.* dell'appalto che prevede la fornitura per cinque anni di marijuana certificata, da distribuire attraverso il sistema sanitario nazionale; l'autorizzazione, nell'attesa del primo raccolto di marijuana "legale", ai malati che hanno ottenuto un riconoscimento dal ministero della salute, di poter comunque coltivare un limitato numero di piante o di affidare questo compito a terzi, che si impegnano a farlo al loro posto. Le *Marihuana Medical Access Regulations* riconoscevano tre categorie di pazienti a cui è consentito il possesso di marijuana per uso medico personale: la prima comprende malati terminali con un'attesa di vita non superiore ai 12 mesi; la seconda categoria comprende i malati che soffrono di particolari patologie come la sclerosi multipla, cancro, lesioni del midollo spinale, AIDS ed altre patologie; la terza ed ultima categoria comprende i malati che soffrono di patologie diverse da quelle inserite nella seconda categoria.

Dal quadro normativo canadese è facile intuire che l'accesso all'autorizzazione è molto regolamentato tuttavia di facile accesso; sul sito dell'istituzione governativa Health Canada, i pazienti canadesi hanno la possibilità di accedere a tutte le linee guida e di conseguenza a tutti i documenti necessari per poter usufruire della terapia a base di *Cannabis*, per poterla coltivare indipendentemente o per accedere ai servizi dei fornitori autorizzati dal governo canadese.

STATI UNITI D'AMERICA

Negli Stati Uniti non è presente una legge uniforme a livello nazionale. A livello federale l'uso della *Cannabis* è considerato illegale e ogni stato ha la propria politica in relazione alla legalizzazione della *Cannabis*. In 29 stati è legale per fini medici ed in cinque di essi (Colorado, Washington, Oregon, Alaska e il distretto di Columbia) l'uso è legale anche per fini ricreativi. L'ultimo referendum risale al 8 novembre del 2016 quando, insieme alle elezioni per scegliere il nuovo presidente degli Stati Uniti d'America con esito poi a favore del repubblicano Donald Trump, altri 9 stati sono stati chiamati per esprimere il proprio

parere in merito alla legalizzazione della marijuana; 4 di questi quali Florida, North Dakota, Montana ed Arkansas si sono aggiunti ai 25 Stati in cui l'utilizzo della *Cannabis* in medicina era già stato reso legale permettendo ai pazienti di accedere alla *Cannabis* ed i suoi derivati

La *Cannabis* si trova nella Lista I della *Controlled Substances Act*, la legge federale sugli stupefacenti che non riconosce alcun uso medico o terapeutico legale per i derivati della *Cannabis* che è considerata un narcotico alla stregua dell'eroina, dell'LSD, dell'ecstasy e di altre droghe per le quali, in base alla classificazione della DEA (Drug Enforcement Administration), l'uso medico non è accettato. Nel 2015 è stato presentato un progetto di legge ribattezzato con il nome di "CARERS Act" (Compassionate Access, Research Expansion and Respect States Act) il cui obiettivo era quello di porre fine al divieto federale riguardante la marijuana medicinale e ricollocarla allo stesso livello di medicinali come l'Adderall, il Ritalin o l'Ossicodone (presenti nella Lista II) che sono utilizzati per alleviare il dolore in determinate patologie.

Negli Stati Uniti per lo stato federale, cioè il governo che ha sede a Washington DC e guidato dal presidente, l'uso e il possesso di marijuana è illegale da decenni: il divieto risale al *Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act* del 1970, una legge approvata sotto la presidenza di Richard Nixon tuttora in vigore. Secondo la legge, la marijuana e il suo principio attivo, il THC, sono inclusi nella categoria più alta delle sostanze pericolose delle cinque categorie, distinte per gradi di pericolosità. Negli anni però diversi stati hanno avviato politiche autonome di legalizzazione del commercio e dell'uso della marijuana consentendo l'utilizzo della *Cannabis* per scopi medici o ricreativi. Il Colorado è stato il primo fra gli stati americani ad adottare una legislazione che approvasse il consumo, la coltivazione e la vendita della marijuana a scopo ricreativo approvata con un referendum popolare nel novembre 2012 ed è entrata ufficialmente in vigore il 10 dicembre 2012. La California invece è stata il primo stato americano a legalizzare la marijuana per uso terapeutico nel 1996 avvalorando la tesi che la marijuana servisse ad alleviare dolori legati soprattutto a patologie croniche e neoplastiche. L'introduzione di quella legge ha permesso l'apertura di numerosi centri autorizzati di produzione di *Cannabis*, centri specifici di trattamento e strutture parafarmaceutiche di distribuzione.

Era il 1976 quando Robert Randall, un ammalato di glaucoma sviluppato in età giovanile, sollevò per primo il problema relativo all'uso medico della *Cannabis* ottenendo il diritto di farne uso dopo una battaglia durata 6 anni fino al 1982. Randall aveva da sempre coltivato e fatto uso della *Cannabis* da quando il suo medico gli aveva predetto che avrebbe perso

la vista nel giro di pochi anni, fino a quando è stato arrestato e condannato proprio per questo motivo. Dopo una serie di ricerche riuscì a dimostrare che non c'era nessun'altra medicina disponibile contro il glaucoma in grado di tenere sotto controllo la malattia e utilizzò proprio questo argomento per fare richiesta alla Corte federale a Washington per avere accesso alla marijuana da parte del governo.

Nel 1978 il Governo federale istituì un programma speciale, il *Compassionate Investigational New Drug* (IND), istituito dalla Food and Drug Administration (FDA) e con il quale Randall e pochi altri pazienti, ottennero accesso al farmaco non autorizzato. Nel 1981 Randall e sua moglie Alice O'Leary fondarono la *Alliance for Cannabis Therapeutics* (ACT), una organizzazione per la riforma delle leggi che proibiscono l'uso medico della marijuana. Nei primi anni 90 Randall si concentrò sugli effetti terapeutici della marijuana nei pazienti AIDS, e aiutava i pazienti di AIDS ad ottenere accesso alla *Cannabis* sotto il programma Compassionate IND. Centinaia di pazienti richiesero la *Cannabis* secondo questo programma, che il governo interruppe improvvisamente. Solamente Randall e altri sette pazienti continuarono ad ottenere della marijuana medica legale da parte del governo.

La situazione negli Stati Uniti rimane comunque molto eterogenea nonostante il fatto che sia il presidente Barack Obama che l'attuale Donald Trump si siano espressi in merito. In una sua ultima intervista da presidente in carica rilasciata alla rivista *Rolling Stones*, Obama sosteneva che «*l'uso della marijuana dovrebbe essere trattato come una questione di salute pubblica, così come facciamo per il tabacco o gli alcolici, questo sarebbe il modo più intelligente*» aggiungendo anche che la situazione eterogenea degli USA era ormai insostenibile sebbene non sia riuscito a fare molto per cambiarla dato che le leggi federali sulla marijuana non sono facili da cambiare.

L'attuale presidente Donald Trump sembra esprimersi a favore dell'uso terapeutico della *Cannabis* sin dalla sua campagna elettorale che lo ha portato allo studio ovale; Trump infatti sembra essere totalmente favorevole «*...al 100%*» e convinto anche che dovrebbe essere una questione gestita stato per stato. Tuttavia, in base alla sua campagna elettorale, sembra che l'uso medico della *Cannabis* non sia in cima alla lista delle sue priorità.

AUSTRALIA

L'ultima approvazione di legge in merito all'uso terapeutico della *Cannabis* in Australia, la *Narcotic Drugs Amendment Act 2016*, risale al 24 febbraio 2016 sotto il governo di Malcolm Turnbull, primo ministro d'Australia ed entrata in vigore il 30 ottobre 2016. Tale legge rappresenta un emendamento del *Narcotic Drugs Act* del 1967 permettendo alle aziende australiane di far domanda di licenza per coltivare *Cannabis* o per produrre derivati della pianta per fini medici, o per condurre ricerche correlate. Tale normativa permette ai pazienti e ai medici un accesso a una fonte sicura, affidabile e legale di *Cannabis* per uso medicinale. Al farmaco è stata riconosciuta l'efficacia nel trattamento di malattie infiammatorie intestinali, nella riduzione di emicranie e nella stimolazione dell'appetito in persone affette da HIV. Inoltre, chi fa domanda di licenza deve superare test di sicurezza e soddisfare stretti requisiti e starà poi agli stati della federazione australiana, decidere chi e a quali condizioni potrà usare la *Cannabis* medicinale. Questa legge rappresenta il pezzo mancante nel percorso di trattamento di un paziente che può ora accedere alla *Cannabis* terapeutica in farmacia, tuttavia non legalizza né la coltivazione né l'uso di *Cannabis* per uso ricreativo. Allo stesso tempo, dato che la *Cannabis sativa* era presente nella scheda 9 del *Poisons Standard* rendendone l'accesso estremamente limitato, era stato proposto di riclassificarla inserendola nella scheda 8 meno restrittiva al pari di sostanze come ad esempio la morfina, in questo modo a partire dal 1 novembre 2016 la gestione dei prodotti medicinali provenienti da *Cannabis* risulta più semplificata. Ciononostante si tratta di una riclassificazione a livello federale, implicando il fatto che poi ciascun singolo Stato ha il diritto di mantenerla sul livello di "droga soggetta a restrizioni".

Qual è quindi, la situazione nei vari territori australiani? Nel *Queensland*, dal marzo 2017, un medico specialista sarà in grado di prescrivere la *Cannabis* medica a pazienti affetti da sclerosi multipla, epilessia, cancro o AIDS; non ci saranno restrizioni in base all'età, ma l'accesso alle cure potrà essere garantito soltanto dal medico che dovrà dimostrare che il paziente potrà ottenere effettivamente benefici dalla terapia. Nel *New South Wales* l'uso di *Cannabis* terapeutica sarà accessibile soltanto a pazienti adulti affetti da malattia terminale. Nello stato del *Victoria*, agli inizi del 2017 i bambini affetti da forme severe di epilessia avranno accesso alla terapia. L'*Australian Capital Territory* è attualmente impegnata a lavorare sulla legislazione che si aspetta entrerà in vigore nel 2017 e che includerà anche programmi educativi per la classe medica. La *Tasmania* sta attualmente sviluppando un piano di accesso controllato che permetta ai pazienti di accedere alla

terapia a base di *Cannabis*, l'entrata in vigore è attesa per il 2017. Lo stato del *Western Australia* si è allineato con la legge federale entrata in vigore il 30 ottobre 2016, ciò comporta che i medici da quella data potranno prescrivere la marijuana per fini terapeutici sotto requisiti molto stretti; i prodotti saranno dispensati soltanto nelle farmacie ma ad oggi non sono ancora disponibili sul mercato. Non si hanno invece informazioni per quanto riguarda lo stato del *South Australia* o del *Northern Territory*.

Una prima richiesta di licenza è arrivata dalla *United in Compassion*, un'associazione no profit schierata con i pazienti e fondata dalla famiglia Daniel Haslam, un ragazzo che soffriva di cancro all'intestino al quarto stadio. A causa delle continue sedute di chemioterapia e radioterapia, iniziò a fare uso di marijuana per combattere la nausea e l'inappetenza dopo ogni seduta ed era però costretto a procurarsela dal mercato nero. Daniel Haslam è stato protagonista di una battaglia a favore della *Cannabis* e ha contribuito a cambiare nel Paese la percezione della stessa in ambito medico anche grazie alla fondazione dell'associazione *United in Compassion*. In seguito alla sua morte il 24 febbraio 2015, la madre Lucy Haslam prese in mano le redini dell'associazione e lanciò una petizione chiedendo al governo di rendere legale l'uso di *Cannabis* per alcune terapie.

Sebbene sia stato compiuto un passo avanti con la legalizzazione della *Cannabis* per uso terapeutico, sembra comunque che i tempi di attesa per i pazienti per poter usufruire del prodotto siano ancora lunghi, il governo australiano infatti, è ancora in fase organizzativa per definire le quantità consentite e affinché il sistema alla base per potervi accedere funzioni correttamente.

OLANDA

In Olanda l'uso di *Cannabis* a scopo medicinale è permesso da marzo 2003, e si vende legalmente nelle farmacie dal 1° settembre dello stesso anno. Dietro questa svolta vi sono una serie di disposizioni internazionali e nazionali. A livello internazionale, la *Convenzione unica sugli stupefacenti* del 1961 delle Nazioni Unite stabilisce che se un paese autorizza la coltivazione della *Cannabis*, ciò deve avvenire sotto la supervisione di un organo governativo. In Olanda tale organo è l'*Office of Medical Cannabis* (OMC), facente capo al Ministero della Salute, del Benessere e dello Sport e che si occupa di supervisionare la coltivazione, lavorazione e confezionamento della *Cannabis* realizzata secondo i protocolli farmaceutici. Sul piano nazionale esiste l'*Opium Act*, approvato nel 1919 e modificato nel 1976. Il documento ha come aspetto saliente la distinzione tra le *hard drugs*, i cui rischi

sono ritenuti inaccettabili, e le *soft drugs*, di cui fanno parte anche la *Cannabis* e suoi derivati, con un minore margine di pericolosità. Una delle conseguenze immediate delle modifiche apportate nel 1976, è stata l'apertura dei *coffee shop* in cui è possibile, se maggiorenni, acquistare e consumare hashish e marijuana. Un'ulteriore modifica al documento, apportata il 17 marzo 2003, autorizza i medici a prescrivere a fini terapeutici e le farmacie a vendere marijuana ai pazienti in possesso della prescrizione del proprio medico.

Il Ministero della Salute olandese ha reso disponibile presso le farmacie dal 1 settembre 2003 due prodotti a base di infiorescenze di *Cannabis Sativa*: BEDROCAN e SIMM18. Il BEDROCAN, prodotto dalla ditta Bedrocan, ha un contenuto di THC di circa 18% e di CBD di circa 0,8%; il prezzo al pubblico è di 50€ per la confezione di 5g. Il SIMM18, prodotto dallo Stichting Institute of Medical Marijuana, ha un contenuto di THC pari al 15% e di CBD dello 0,7%; il prezzo si aggira intorno ai 44€ per la confezione di 5g. Nel febbraio 2005 l'*Office of Medical Cannabis* (OMC) ha introdotto una nuova varietà di Cannabis medicinale, che è andata a sostituire la varietà SIMM18 precedentemente ritirata dal commercio: si tratta del Bedrobinol, il cui contenuto di THC è circa il 18% e di CBD circa lo 0,2%. Nel marzo 2007, è stato reso disponibile il Bediol, con concentrazione di THC del 6% e di CBD del 7%. Il Bediol® si trova sul mercato in forma granulare: questo significa che la pianta essiccata viene tritурata in parti di dimensioni massime di 5 mm, ed in questo modo è più facile dosare la quantità di prodotto.

ASSOCIAZIONI CHE PROMUOVONO L'USO TERAPEUTICO DELLA CANNABIS IN ITALIA

Gli evidenti effetti terapeutici della *Cannabis*, rivelatisi nel tempo nella cura di disparate patologie come: sclerosi multipla(SM), SLA, autismo, dolore cronico da cancro, HIV e tante altre, hanno portato un numero elevatissimo di pazienti a far sentire la propria voce mediante la costituzione di Associazioni “ pro-*Cannabis* Terapeutica”. Il fine di queste Associazioni si traduce, non solo in un concreto supporto psicologico della collettività dei pazienti che adoperano *Cannabis*, ma anche in operazioni di stampo divulgativo, informativo circa tutto quello che costituisce l'iter da percorrere per l'ottenimento dei farmaci a base di *Cannabis* nel nostro paese. Le domande più ricorrenti che è possibile rintracciare sulle “Landing Pages” delle Associazioni sono domande di questo tipo:

Cosa devo fare per ottenere i farmaci a base di *Cannabis*?

Si fa fatica ad accedere a questo tipo di farmaci?

Qual è la difficoltà maggiore?

Le leggi regionali come stanno influenzando?

Le Associazioni hanno il compito di chiarificare tutte queste incertezze e dar risposta a queste domande in un quadro che risulta essere non di facile lettura. Per quale motivo?

Sulla base di quanto recepito dalle nostre interviste, video-interviste e questionari anonimi posti alle persone (in assenza di patologia e in presenza delle più disparate) è stato reso evidente che non esiste sufficiente informazione e spesso è più facile approcciare all'argomento in modo disinteressato per deviare da risposte scomode riguardanti la *Cannabis*. Le Associazioni si adoperano in modo concreto per risolvere i dubbi e i quesiti, di cui sopra, mettendosi a disposizione nell'ottica di *tutela del paziente* e nell'ottica di agevolazione della fruizione di ciò che concerne la *Cannabis* Terapeutica, vista ancora solo come una droga leggera alle soglie del 2017.

Associazioni che si mettono in gioco, in Italia, rispondono al nome di:

L'Associazione per la Cannabis Terapeutica (ACT) si è costituita a Parma il 4 marzo 2001 le cui finalità statutarie sono quelle di:

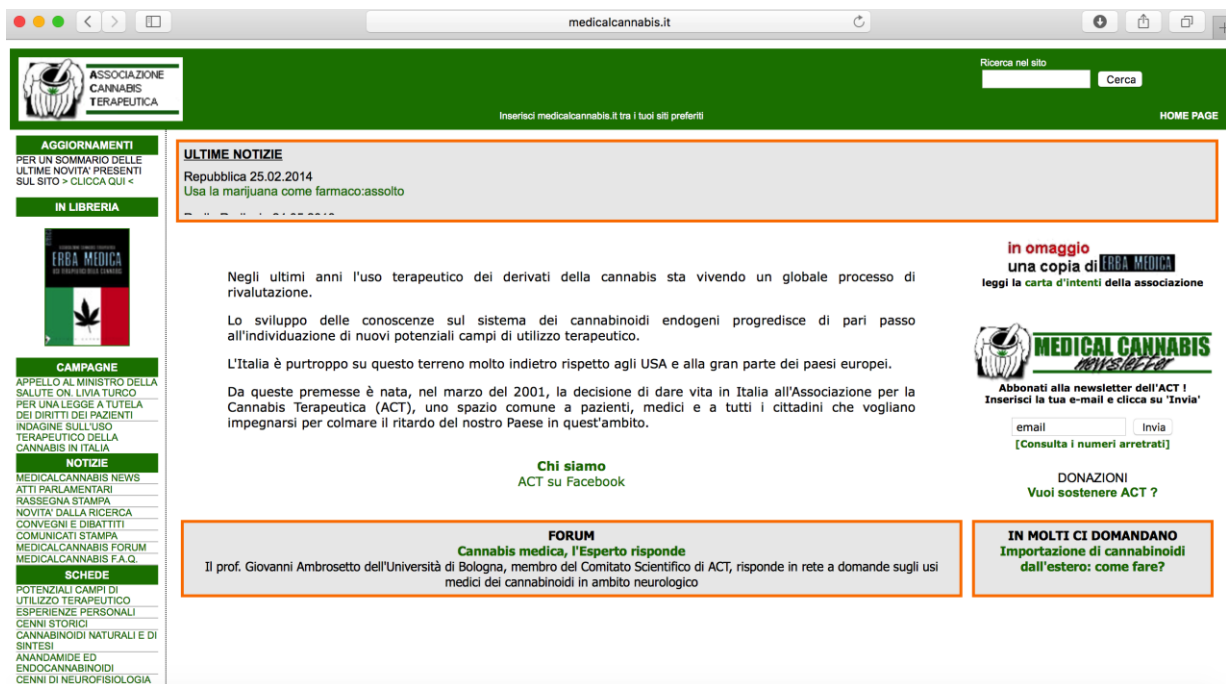
agevolare, promuovere e sostenere la ricerca scientifica sulla *Cannabis* e sui cannabinoidi (endogeni, naturali o di sintesi) a fini terapeutici;

intraprendere e condurre iniziative di divulgazione e di aggiornamento scientifico all'interno del mondo medico-sanitario, per diffondere le conoscenze sugli usi terapeutici dei cannabinoidi;

svolgere opera di informazione e sensibilizzazione nei confronti della popolazione in generale e delle autorità pubbliche in particolare sul rilievo medico e sociale della ricerca scientifica sui cannabinoidi e sui loro usi terapeutici;

agevolare l'accesso alla terapia con cannabinoidi dei pazienti che ritengano di averne bisogno per la loro malattia; sostenerli in eventuali azioni, anche legali, a difesa del proprio inalienabile diritto alla salute e al benessere, anche a fronte di carenze o ostacoli di natura legislativa e normativa;

promuovere tutte le iniziative individuali e collettive atte a modificare, nel senso più utile ai pazienti, le norme di legge e le disposizioni ministeriali che ostacolano o limitano l'accesso alla terapia medica con cannabinoidi, o la rendono di fatto non equivalente ad altre terapie farmacologiche;



promuovere e favorire la raccolta di dati epidemiologici, sociali e scientifici sugli usi terapeutici dei cannabinoidi.

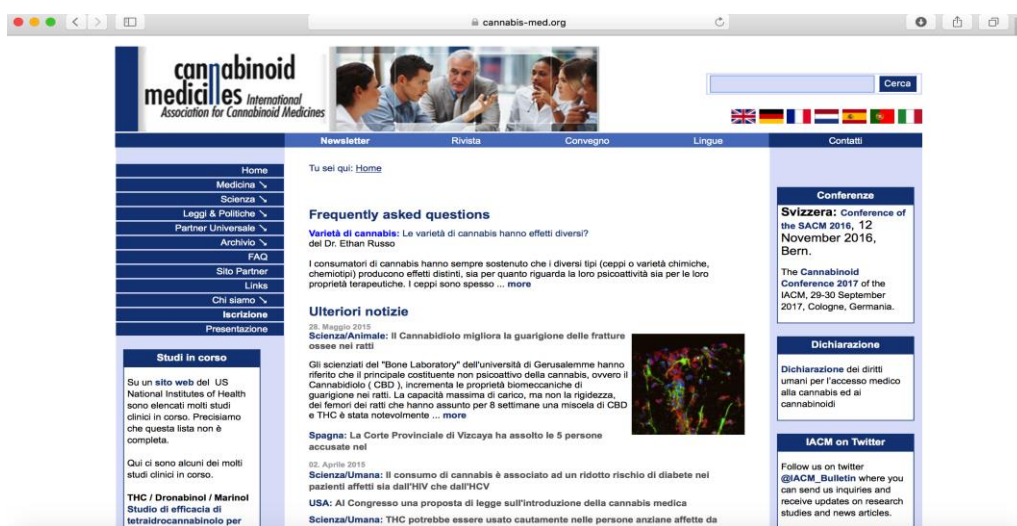
L'Associazione Luca Coscioni è attiva per promuovere l'accesso ai farmaci cannabinoidi sia attraverso un accesso gratuito ai farmaci che possono esser prescritti sia attraverso la regolamentazione della coltivazione personale da parte del paziente-coltivatore. Nel 2016 l'Associazione lancerà anche una serie di iniziative per la regolamentazione legale della produzione, consumo e commercio della *Cannabis* e suoi derivati anche per fini non medico-scientifici.

Essa insieme ad altre, conduce una battaglia politica perché il libero accesso ai farmaci cannabinoidi sia reso effettivo, sia attraverso un accesso immediato e gratuito ai farmaci, sia attraverso la regolamentazione dell'"autocoltivazione", cioè della coltivazione ai fini esclusivi di utilizzo terapeutico da parte del paziente-coltivatore.

È un'associazione no profit di promozione sociale e soggetto costituente il Partito Radicale. Lo scopo dell'associazione è promuovere la libertà di cura e di ricerca scientifica, l'assistenza personale autogestita e affermare i diritti umani, civili e politici delle persone malate e disabili anche nelle scelte di fine.



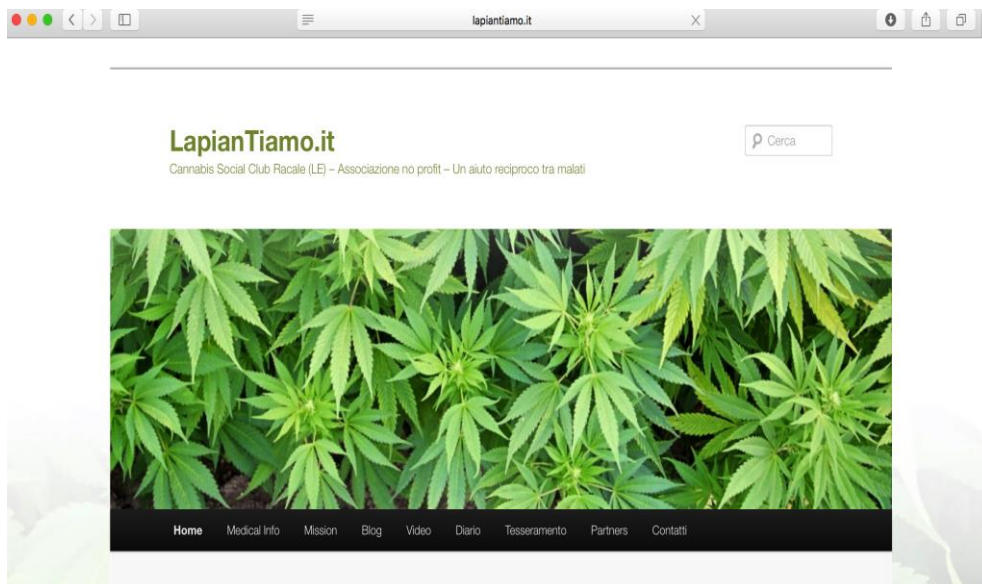
International Association for Cannabinoid Medicines (IACM): L'Associazione Internazionale per la *Cannabis* come Medicina (IACM) è stata fondata nel marzo del 2000. Essa è una società scientifica che si batte per il miglioramento della situazione legale per quanto riguarda l'utilizzo della pianta della canapa (*Cannabis Sativa* L.) e dei suoi componenti farmacologici più importanti, i cannabinoidi, per le applicazioni terapeutiche tramite la promozione della ricerca e la distribuzione della informazione. La IACM dichiara che è un diritto dei medici poter discutere l'uso medico della *Cannabis* con i loro pazienti.



L'Associazione "LapianTiamo" il cui progetto nasce dall'idea di due ragazzi pugliesi, Andrea Trisciuoglio e Lucia Spiri, entrambi affetti da Sclerosi Multipla e attualmente in cura con il Bedrocan (medicinale a base di infiorescenze di canapa) fornito gratuitamente dal Servizio Sanitario Regionale e oggi sono ne sono diventati parte integrante Salomone Romano (Lallo) e Roberto Bruni (Betto), entrambi paraplegici in cura con il Bedrocan, unico farmaco adatto a lenire le sofferenze causate dalle loro lesioni midollari.

Arrivare a questo farmaco è un vero e proprio calvario, una meta irraggiungibile per molti, quasi per tutti! Le alternative sono rivolgersi al mercato nero o coltivare illegalmente la canapa in casa. Dalla prepotente urgenza delle persone malate, nasce nel 2013 l'Associazione LapianTiamo, il primo *Cannabis* Social Club d'Italia (CSC).

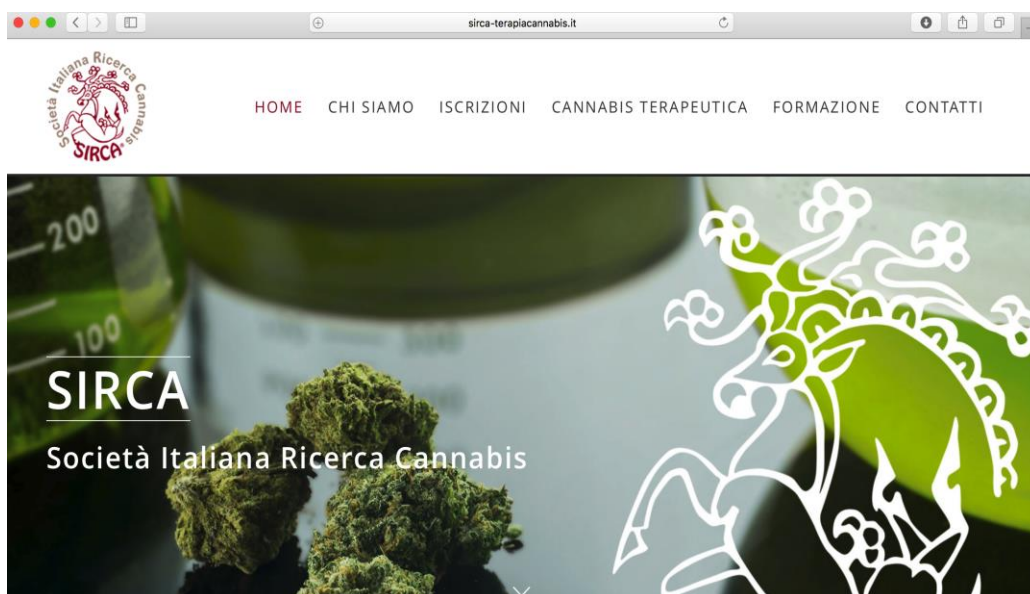
L'Associazione LapianTiamo offre la massima attenzione ai malati di varie patologie che potranno trarre beneficio dall'utilizzo della canapa medicinale e il lavoro che viene svolto ogni giorno in favore di chi richiede informazioni sull'uso e sull'approvvigionamento di *Cannabis* Terapeutica è una novità assoluta nel panorama italiano che vede ancora criminalizzata la pianta dalla quale molti malati in tutto il mondo ottengono enormi benefici.



La **SOCIETA' ITALIANA RICERCA CANNABIS (SIRCA)** ha come obiettivi lo sviluppo ed il progresso dello studio e della ricerca da un punto di vista scientifico didattico ed assistenziale nelle conoscenze sugli usi medici della *Cannabis* e dei cannabinoidi.

Essa opera stimolando ricerche, raccogliendo e diffondendo informazioni, fornendo consigli tecnico-metodologici, incoraggiando ed incentivando l'addestramento di personale qualificato, organizzando e mantenendo i rapporti con Associazioni o Società italiane e straniere che hanno obiettivi comuni.

Inoltre si propone di tutelare i valori morali e professionali di coloro che si dedicano allo studio ed alla prassi della terapia con cannabinoidi.



Le Associazioni appena elencate e brevemente descritte danno risposte univoche circa le domande più ricorrenti poste in principio, ovvero:

- *Cosa devo fare per ottenere i farmaci a base di Cannabis?*

Per ottenere tali farmaci sono due le strade che si possono seguire: quella dell'importazione dall'estero (D.M. 2/97) e quella della normale prescrizione da un medico su ricetta bianca. La prima opzione comporta numerosi passaggi burocratici (compilazione del modulo di importazione da parte del medico, consegna alla farmacia territoriale o ospedaliera, richiesta di "nulla osta" per l'importazione al ministero della Salute, acquisto direttamente dal Ministero della salute olandese), ma riesce a fornire al paziente il farmaco gratuitamente se prescritto da un medico ospedaliero, o se prescritto dal medico di base con costo variabile dai 9 ai 15 euro al grammo, dipende dalle quantità, ovvero senza nessun aggravio ulteriore rispetto a quello che è il prezzo di vendita da parte del Ministero olandese, eccetto le spese di spedizione. Questa operazione è possibile solo per richieste di massimo 90 giorni. La seconda opzione consiste nel farsi prescrivere da un medico su ricetta bianca non ripetibile la *Cannabis* in forma di infiorescenze indicando il numero di dosi e la quantità per dose. Sebbene consenta di saltare una serie di passaggi e di poter ottenere il farmaco in una qualsiasi farmacia che effettui preparazioni galeniche, ha come svantaggio un incremento del prezzo di vendita con un rincaro minimo del 3-400%, ovvero dai 7 euro al grammo (più le spese di spedizione) del prezzo di vendita del ministero olandese, si arriva a 35-40 euro al grammo, ma anche il doppio, come prezzo di vendita nelle farmacie italiane.

Su quasi tutti i siti delle Associazioni figurano i moduli di richiesta, di consenso informato che riporto qui di seguito, per rendere l'idea:

I passi per accedere alla *Cannabis* terapeutica olandese:

- 1) Parlarne con i propri medici. Da qualche mese il THC è ufficialmente in Tabella II sezione B, quella delle benzo-diazepine, cioè sostanza di riconosciuto valore terapeutico
- 2) Ottenere dal medico curante "di famiglia" (Mmg) o dallo specialista ospedaliero la "prescrizione" (in realtà è una "richiesta di importazione di medicinale in commercio all'estero", ai sensi del D.M. 11-2-97), sul modulo appositamente predisposto dal Ministero della Salute, di uno dei farmaci a base di cannabinoidi, in quantità necessaria al massimo per 3 mesi di cura.

3a) Nel caso la richiesta sia firmata dal Mmg, consegnare il modulo alla Farmacia Territoriale della ASL di riferimento, che a sua volta richiederà l'autorizzazione all'importazione del medicinale al Ministero della salute.

Ottenuta l'autorizzazione del Ministero (dopo più o meno una settimana), la ASL stessa importerà il medicinale e, quando il farmaco arriva, avviserà il medico o il paziente. Complessivamente, dai 20 giorni ai 2 mesi circa ed anche più, se per quella Farmacia è la prima volta e non sono pratici. La maggior parte delle F.T. Asl, ma non tutte, chiedono al paziente di pagare il costo di farmaco e procedure di importazione (dai 600 ai 2000 euro anticipati per tre mesi di terapia). Sono autorizzate a farlo dal D.M. 11-2-97 e dalle circolari del Ministero, si pagano solo le spese senza il ricarico commerciale delle farmacie 'normali'.

3b) Se è lo specialista a compilare la richiesta, in teoria basterebbe che lo stesso la consegna alla Farmacia dell'Ospedale e si dovrebbe ottenere il farmaco gratis tramite il day-hospital, come prevede la legge. In pratica però, molti dei "managers" che dirigono gli Ospedali boicottano illegittimamente l'applicazione della legge per motivi ideologici. Vale comunque la pena tentare. Ma di solito, dopo che la Farmacia dell'ospedale avrà impedito al medico interno di poterle anche solo presentare il modulo ministeriale (le Farmacie non hanno la facoltà di entrare nel merito della richiesta del medico per il proprio paziente - tanto meno respingerla- e come le F.T. sono tenute solo ad inoltrare al Ministero la richiesta per l'autorizzazione, quindi solo se non risulta alcuna richiesta presentata non c'è illecito), allo specialista non resterà che far consegnare il modulo dal paziente alla F.T. Asl, dove previo pagamento il farmaco arriverà senza problemi.

Per correttezza, precisiamo che alcune Farmacie Ospedaliere hanno iniziato ad accettare le pratiche, grazie alla dedizione di alcuni medici. Non è giusto che in una società civile un malato possa curarsi gratis, un altro solo se ha reddito sufficiente ed altri ancora rischiano la galera. Ci sono pazienti che sono morti senza essere riusciti ad ottenere la medicina che avrebbe loro come minimo alleviato la sofferenza.

Non ci impressiona l'ideologia anti-scientifica della solita filiera politica, esigiamo il rispetto dei nostri diritti costituzionali.

Esempi di modelli reperibili dalle landing pages delle Associazioni menzionate:

1) *Modello per richiedere al proprio medico l'importazione di farmaci a base di Cannabis (dall'Olanda):*

MODELLO DI RICHIESTA PER L' IMPORTAZIONE DI MEDICINALI STUPEFACENTI NON REGISTRATI IN ITALIA	
(D.M. 11/02/1997 e successive modificazioni ed integrazioni)	
DA INVIARE VIA FAX AL Ministero della Salute Ufficio Centrale Stupefacenti Via G. Ribotta n. 5 – 00144 Roma - FAX 06 59943226	
INDIRIZZO COMPLETO DELLA STRUTTURA SANITARIA RICHIEDENTE: Presidio Assistenza Farmaceutica n. (farmacia territoriale/farmacia ospedaliera/casa di cura) Via	
Tel..... Fax:.....	
MEDICO RICHIEDENTE: Dr....., Medico di Medicina Generale convenzionato con la ASL.....	
MEDICINALE	
NOME COMMERCIALE:	
DENOMINAZIONE PRINCIPIO ATTIVO:	dronabinol (delta-9-tetraidrocannabinolo)
FORMA FARMACEUTICA:	Materiale vegetale essiccato e trattato con raggi gamma, in flaconi sigillati sterili
DOSAGGIO:	dronabinol %, cannabidiolo e cannabigerolo (misurato come CBD) %, cannabinolo %
CONFEZIONI DA:	5 gr. contenenti g di dronabinol e g di CBD
NUMERO CONFEZIONI RICHIESTE:	confezioni
POSOLOGIA PRESCRITTA:	 g. due volte al dì per via orale (in infusione, o il contenuto della confezione in infusione da due litri, una tazza -0,2litri- da prepararsi al mattino e una la sera) o per inalazione (aerosol nebulizzato a 190° C.tramite vaporizzatore elettrico).
INDIRIZZO COMPLETO DELLA DITTA ESTERA ESPORTATRICE: Bureau voor Medicinale Cannabis- Postbus16114-NL 2500 BC Den Haag - (c/o Ministero della Salute olandese) Indirizzo: Wijnhaven 16, NL-2511 GA THE HAGUE, Olanda e-mail: info@cannabisbureau.nl Telefono +31 70 340 5113 Fax +31 70 340 7426 www.cannabisoffice.nl www.cannabisbureau.nl www.minvws.nl	
DOGANA DI INGRESSO NEL TERRITORIO ITALIANO: Roma Ciampino	
<u>DICHIARAZIONE A CURA DEL MEDICO RICHIEDENTE</u>	
<u>Il sottoscritto</u> Dr. Dichiara che il medicinale: - è regolarmente registrato nel paese di provenienza; - non è sostituibile con altri medicinali registrati in Italia e non sono disponibili al momento alternative terapeutiche - verrà impiegato sotto la sua diretta responsabilità per un (1) paziente già individuato, dopo aver ottenuto il consenso informato scritto del paziente stesso o, in caso di minori o incapaci, di chi esercita la patria potestà e che le generalità del paziente e i documenti relativi al consenso informato saranno in possesso dello scrivente medico curante; -il quantitativo richiesto è necessario per una cura non superiore a 90 giorni.	
Data:/...../.....	IL MEDICO CURANTE (firma e timbro personale)
IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO DI FARMACIA (firma e timbro personale)	

2) Modello per richiedere il Bedrocan (3 mesi di continuità)

MODELLO DI RICHIESTA PER L' IMPORTAZIONE DI MEDICINALI STUPEFACENTI NON REGISTRATI IN ITALIA

(D.M. 11/02/1997 e successive modificazioni ed integrazioni)

DA INVIARE VIA FAX AL
Ministero della Salute
Ufficio Centrale Stupefacenti
Via G. Ribotta n. 5 – 00144 Roma
- FAX 06 59943226

INDIRIZZO COMPLETO DELLA

STRUTTURA SANITARIA RICHIEDENTE:

(farmacia territoriale/farmacia ospedaliera/casa di cura)

Presidio Assistenza Farmaceutica ASLRME

Via 00136 Roma

Tel: 06

Fax: 06

MEDICO RICHIEDENTE: Dr., Medico di Medicina Generale convenzionato con la ASL RME

MEDICINALE

NOME COMMERCIALE:

Bedrocan

DENOMINAZIONE PRINCIPIO ATTIVO:

dronabinol (delta-9-tetraidrocannabinolo)

FORMA FARMACEUTICA:

Materiale vegetale essiccato e trattato con raggi gamma,
in flaconi sigillati sterili

DOSAGGIO:

dronabinol 19%, cannabidiolo e cannabigerolo (misurato come CBD) 0.8%,
cannabinolo <1%

CONFEZIONI DA:

5 gr. contenenti 0.95 g di dronabinol

NUMERO CONFEZIONI RICHIESTE:

18 confezioni

POSOLOGIA PRESCRITTA:

0,5 g. due volte al dì per via orale (in infusione, o il contenuto della confezione
in infusione da due litri, una tazza -0,2litri- da prepararsi al mattino e una la sera)
o per inalazione (aerosol nebulizzato a 190° C. tramite vaporizzatore elettrico).

INDIRIZZO COMPLETO DELLA

DITTA ESTERA ESPORTATRICE:

Bureau voor Medicinale Cannabis- Postbus 16114-NL 2500 BC

Den Haag - (c/o Ministero della Salute olandese)

Indirizzo: Wijnhaven 16, NL-2511 GA THE HAGUE, Olanda

e-mail: info@cannabisbureau.nl Telefono +31 70 340 5113 Fax +31 70 340 7426

www.cannabisoffice.nl www.cannabisbureau.nl www.minvws.nl

DOGANA DI INGRESSO NEL TERRITORIO ITALIANO:

Roma Ciampino

DICHIARAZIONE A CURA DEL MEDICO RICHIEDENTE

Il sottoscritto Dr.

Dichiara che il medicinale:

- è regolarmente registrato nel paese di provenienza;

- non è sostituibile con altri medicinali registrati in Italia e non sono disponibili al momento alternative terapeutiche

- verrà impiegato sotto la sua diretta responsabilità per un (1) paziente già individuato, dopo aver ottenuto il

consenso informato scritto del paziente stesso o, in caso di minori o incapaci, di chi esercita la patria potestà e che le generalità
del paziente e i documenti relativi al consenso informato saranno in possesso dello scrivente medico curante;

-il quantitativo richiesto è necessario per una cura non superiore a 90 giorni.

Data: ../..

IL MEDICO CURANTE

(firma e timbro personale)

IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO DI FARMACIA

(firma e timbro personale)

3) Modello per richiedere il Bedrobinol (continuità 3 mesi)

MODELLO DI RICHIESTA PER L' IMPORTAZIONE DI MEDICINALI STUPEFACENTI NON REGISTRATI IN ITALIA	
(D.M. 11/02/1997 e successive modificazioni ed integrazioni)	
DA INVIARE VIA FAX AL Ministero della Salute Ufficio Centrale Stupefacenti Via G. Ribotta n. 5 – 00144 Roma - FAX 06 59943226	
INDIRIZZO COMPLETO DELLA STRUTTURA SANITARIA RICHIEDENTE: Presidio Assistenza Farmaceutica ASLRME (farmacia territoriale/farmacia ospedaliera/casa di cura) Via 00136 Roma	
Tel: 06 Fax: 06	
MEDICO RICHIEDENTE: Dr., Medico di Medicina Generale convenzionato con la ASL RME	
MEDICINALE	
NOME COMMERCIALE:	Bedrobinol
DENOMINAZIONE PRINCIPIO ATTIVO:	dronabinol (delta-9-tetraidrocannabinolo)
FORMA FARMACEUTICA:	Materiale vegetale essiccato e trattato con raggi gamma, in flaconi sigillati sterili
DOSAGGIO:	dronabinol 12%, cannabidiolo e cannabigerolo (misurato come CBD) 0.8%, cannabinolo <1%
CONFEZIONI DA:	5 gr. contenenti 0.6 g di dronabinol
NUMERO CONFEZIONI RICHIESTE:	18 confezioni
POSOLOGIA PRESCRITTA:	0,5 g. due volte al dì per via orale (in infusione, o il contenuto della confezione in infusione da due litri, una tazza -0,2litri- da prepararsi al mattino e una la sera) o per inalazione (aerosol nebulizzato a 190° C.tramite vaporizzatore elettrico).
INDIRIZZO COMPLETO DELLA DITTA ESTERA ESPORTATRICE: Bureau voor Medicinale Cannabis- Postbus16114-NL 2500 BC Den Haag - (c/o Ministero della Salute olandese) Indirizzo: Wijnhaven 16, NL-2511 GA THE HAGUE, Olanda e-mail: info@cannabisbureau.nl Telefono +31 70 340 5113 Fax +31 70 340 7426 www.cannabisoffice.nl www.cannabisbureau.nl www.minvws.nl	
DOGANA DI INGRESSO NEL TERRITORIO ITALIANO:	Roma Ciampino
<u>DICHIARAZIONE A CURA DEL MEDICO RICHIEDENTE</u>	
<u>Il sottoscritto</u> Dr. Dichiara che il medicinale: - è regolarmente registrato nel paese di provenienza; - non è sostituibile con altri medicinali registrati in Italia e non sono disponibili al momento alternative terapeutiche -verrà impiegato sotto la sua diretta responsabilità per un (1) paziente già individuato, dopo aver ottenuto il consenso informato scritto del paziente stesso o, in caso di minori o incapaci, di chi esercita la patria potestà e che le generalità del paziente e i documenti relativi al consenso informato saranno in possesso dello scrivente medico curante; -il quantitativo richiesto è necessario per una cura non superiore a 90 giorni.	
Data: ../../	IL MEDICO CURANTE (firma e timbro personale)
IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO DI FARMACIA (firma e timbro personale)	

4) Modello per la richiesta di Bediol (continuità 3 mesi)

MODELLO DI RICHIESTA PER L' IMPORTAZIONE DI MEDICINALI STUPEFACENTI NON REGISTRATI IN ITALIA

(D.M. 11/02/1997 e successive modificazioni ed integrazioni)

DA INVIARE VIA FAX AL
Ministero della salute
Ufficio Centrale Stupefacenti
Via G. Ribotta n. 5 – 00144 Roma
- **FAX 06 59943226**

INDIRIZZO COMPLETO DELLA

STRUTTURA SANITARIA RICHIEDENTE:

(farmacia territoriale/farmacia ospedaliera/casa di cura)

Presidio Assistenza Farmaceutica ASLRME

Via 00136 Roma

Tel: 06

Fax: 06

MEDICO RICHIEDENTE: Dr., Medico di Medicina Generale convenzionato con la ASL RME

MEDICINALE

NOME COMMERCIALE:

Bediol

DENOMINAZIONE PRINCIPIO ATTIVO:

dronabinol (delta-9-tetraidrocannabinolo)

FORMA FARMACEUTICA:

Materiale vegetale essiccato e trattato con raggi gamma,
in flaconi sigillati sterili

DOSAGGIO:

dronabinol 6%, cannabidiolo e cannabigerolo (misurato come CBD) 7,5%,
cannabinolo <1%

CONFEZIONI DA:

5 gr. contenenti 0.3 g di dronabinol e 0,375 g di CBD

NUMERO CONFEZIONI RICHIESTE:

12 confezioni

POSOLOGIA PRESCRITTA:

0,33 g. due volte al dì per via orale (in infusione, o il contenuto della confezione
in infusione da due litri, una tazza -0,2litri- da prepararsi al mattino e una la sera)
o per inalazione (aerosol nebulizzato a 190° C. tramite vaporizzatore elettrico).

INDIRIZZO COMPLETO DELLA

DITTA ESTERA ESPORTATRICE:

Bureau voor Medicinale Cannabis- Postbus16114-NL 2500 BC

Den Haag - (c/o Ministero della Salute olandese)

Indirizzo: Wijnhaven 16, NL-2511 GA THE HAGUE, Olanda

e-mail: info@cannabisbureau.nl Telefono +31 70 340 5113 Fax +31 70 340 7426

www.cannabisoffice.nl www.cannabisbureau.nl www.minvws.nl

DOGANA DI INGRESSO NEL TERRITORIO ITALIANO:

Roma Ciampino

DICHIARAZIONE A CURA DEL MEDICO RICHIEDENTE

Il sottoscritto Dr.

Dichiara che il medicinale:

- è regolarmente registrato nel paese di provenienza;
- non è sostituibile con altri medicinali registrati in Italia e non sono disponibili al momento alternative terapeutiche
- verrà impiegato sotto la sua diretta responsabilità per un (1) paziente già individuato, dopo aver ottenuto il consenso informato scritto del paziente stesso o, in caso di minori o incapaci, di chi esercita la patria potestà e che le generalità del paziente e i documenti relativi al consenso informato saranno in possesso dello scrivente medico curante;
- il quantitativo richiesto è necessario per una cura non superiore a 90 giorni.

Data: ../..

IL MEDICO CURANTE

(firma e timbro personale)

IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO DI FARMACIA

(firma e timbro personale)

5) Modello Consenso Informato

Modulo per il Consenso informato:

Il/la sottoscritto/a
dichiara di essere stato/a dettagliatamente e comprensibilmente informato/a dal
Dottor.....sulla possibilità di impiego, nell'ambito della mia
patologia, del farmaco e sui suoi potenziali effetti collaterali.

In particolare dichiaro di essere consapevole che il farmaco in questione mi viene proposto per una
indicazione diversa da quella indicata nella scheda tecnica del farmaco medesimo ma che ciò avviene
sulla base della convinzione, suffragata dai risultati di lavori apparsi sulla letteratura medica
internazionale, che esso possa risultare utile nel trattamento di alcuni dei sintomi connessi alla mia
malattia.

La necessità di ricorrere alla specialità medicinale sopraindicata è dovuta alla mancanza di valida
alternativa terapeutica, avendo il sottoscritto praticato, senza benefici, le alternative disponibili in
commercio sul territorio nazionale.

Firma.....

Li.....

- *Si fa fatica ad accedere a questo tipo di farmaci?*

Oggi arriva più facilmente rispetto a quando abbiamo iniziato a cercare di ottenerli anni fa. Una volta le stesse farmacie delle Asl non sapevano che pesci prendere e il problema ulteriore è che ogni Asl decide per sé, non c'è una procedura standard.

- *Qual è la difficoltà maggiore?*

Ad oggi la cosa più difficile resta trovare un medico informato, per avere la prescrizione e per quanto riguarda la produzione olandese di *Cannabis* terapeutica fa fatica a soddisfare le esigenze di tutti i Paesi europei.

- *Le leggi regionali come stanno influenzando?*

Dopo anni di impegno, come associazione, nella stesura dei testi e nei contatti con i politici locali, si è arrivati all'approvazione della prima legge regionale in Toscana. Sembrava una buona cosa, ma a sorpresa, il primo regolamento conteneva un sacco di limiti, come ad esempio quello di prescrizione per sole 4 patologie. Finalmente, dopo un anno di pressioni e proposte di modifica, a novembre scorso è stato cambiato, ma ancora i medici non

sanno cosa fare: sullo stesso sito dell'Ordine dei Farmacisti di Firenze, le informazioni che vengono date ai medici che vorrebbero prescrivere farmaci a base di *Cannabis*, fanno ancora riferimento al vecchio regolamento. Quello nuovo, oltre a non limitare il numero di patologie, prevede anche che i costi per i farmaci a base di *Cannabis* siano a carico del Servizio Sanitario. Per fare questo un paziente ha bisogno di ottenere la prima prescrizione da una farmacia ospedaliera, per poi continuare il trattamento anche a casa propria, gratis. Anche nelle altre regioni, la situazione è ferma. Anche in Umbria, siamo stati inseriti nella commissione che ha il mese scorso iniziato a lavorare sul regolamento ed è ancora tutto work in progress.

CONCLUSIONE

L'intervista ad Andrea Trisciuglio (Segretario dell'Associazione Lapiantiamo) , i suoi frames video e la video-intervista concessaci da Francesco Piazzolla (reduce da una lesione midollare C5) ci hanno concesso di capire cosa realmente spinga malati e pazienti a battersi per l'ottenimento della *Cannabis* Terapeutica, ci ha concesso di comprendere il punto di vista di queste persone strettamente correlato con quella che è la percezione della *Cannabis* alle soglie del 2017. Dalle interviste è emerso che per queste persone, la parola *Cannabis* non include assolutamente l'accezione di droga ma solo ed esclusivamente di *farmaco* e preparato che allevia e consente di convivere con la patologia dimenticandosi di alcune manifestazioni della stessa, incisive e invalidanti, come perdita dell'appetito e manifestazione del dolore (come ci descrive Francesco nella video-intervista) e l'eliminazione della rigidità e dei dolori (come ci descrive Andrea Trisciuglio). In conclusione possiamo affermare che si è molto motivati a portare a termine l'attività di fruizione semplice e concreta dell'accesso alla *Cannabis* Terapeutica, nonostante questo, ci sono ancora impedimenti, vicoli apparentemente ciechi ed è lotta aperta che ad oggi guadagna sempre più persone interessate a migliorare la condizione dei pazienti. Nel 2016 c'è una cospicua frangia di popolazione disposta a mettersi in gioco, sulla base di evidenze terapeutiche, che crede fermamente nel potere terapeutico della *Cannabis* e lotta per una vita più sostenibile, cercando di sensibilizzare e divulgare il più possibile la conoscenza di questa pianta. In definitiva l'obiettivo di questo project work è quello di rendere palese che dietro la parola *Cannabis* c'è un mondo infinito di evidenze terapeutiche , un mondo di sorrisi dei pazienti che riescono ad affrontare meglio le proprie patologie e che lotta per "star bene" e difendere il proprio diritto alla SALUTE mediante l'ottenimento di questi farmaci e non si arrendono ma restano aderenti a questa massima: "chi lotta può perdere, chi non lotta ha già perso".

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. <https://it.wikipedia.org/wiki/Cannabis>
2. https://it.wikipedia.org/wiki/Marihuana_Tax_Act
3. <http://lamedicinainunoscatto.it/2014/12/storia-cannabis-conoscere-per-valutare/>
4. "Il sistema endocannabinoide e le sue funzioni", Bellamoli Elisa, Seri Catia, Rimondo Claudia, Serpelloni Giovanni, Schifano Fabrizio
5. www.medicalcannabis.it/documenti/premiosteve/lotan.doc
6. http://www.ordfarmacistips.it/imgup/tesi_valeria_fabbri.pdf
7. www.medicalcannabis.it/documenti/tesi_VS.doc
8. www.cannabis-med.org/italian/journal/it_2006_01_2.pdf
9. http://www.farmaciadelpavaglione.it/preparazioni_galeniche_cannabis-terapeutica-uso-galenica.php
10. <http://www.farmaciaternelli.it>
11. Canal N, Ghezzi A, Zaffaroni M. Sclerosi multipla, attualità e prospettive. Elsevier, 2011
12. Ghezzi A, Zaffaroni M. Conoscere la sclerosi multipla – guida pratica per i pazienti ed i familiari. Fondazione Cesare Serono, quinta edizione gennaio 2013
13. Flachenecker and Stuke. National MS registries. J Neurol 2008. 255 [Suppl 6]:102–108; Kingwell et al. BMC Neurology 2013, 13:128
14. J. Sellner et al. Autoimmunity Reviews 2011, 495–502
15. Nicola Canal, Angelo Ghezzi, Mauro Zaffaroni *Sclerosi multipla. Attualità e prospettive*, p.528, 2011
16. <http://www.aism.it>
17. tesi di laurea "L'utilizzo di cannabinoidi nel trattamento della spasticità da sclerosi multipla" di Viviana Gatto A.A. 2014/2015
18. Barnes et al. 2003
19. Beard et al. 2003
20. Rizzo et al. 2004
21. Monografia di prodotto. Sativex nella spasticità da sclerosi multipla. Almirall, 2013
22. Thaera GM et al., 2009
23. SATIVEX- dossier scientifico 2013
24. Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
25. InfoFarma Numero 4, 2013
26. <http://www.bedrocan.nl/home.html>
27. (https://en.wikipedia.org/wiki/International_Opium_Convention)
(https://en.wikipedia.org/wiki/Single_Convention_on_Narcotic_Drugs)
28. (<https://www.dinafem.org/it/blog/programma-Cannabis-medicinale-mondo/>)
29. (<https://massroots.com/blog/legalization-vs-decriminalization>)
30. (<http://www.ama.coop/news/free-marijuana-global-market-legalizzazione-depenalizzazione-ed-affari-miliardari-99.html>)
31. (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/about-a-propos-eng.php>)
(<http://healthycanadians.gc.ca/publications/drugs-products-medicaments-produits/understanding-regulations-medical-Cannabis-medicales-comprehension-reglements/index-eng.php#a4>)
32. (<http://www.medicalCannabis.it/mainpage.php?do=specialecanada.htm>)

33. (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/access-acceder-eng.php>)
(<http://healthycanadians.gc.ca/drugs-products-medicaments-produits/buying-using-achat-utilisation/Cannabis-medical/access-acces/personal-production-personnelle/registration-instructions-inscription-eng.php>)
34. <http://www.Cannabisterapeutica.info/2016/11/15/Cannabis-terapeutica-in-usa-e-legale-in-29-stati/>
35. (<https://www.dinafem.org/it/blog/usa-legalizzazione-marijuana/>)
36. <http://www.ilpost.it/2016/11/06/i-referendum-sulla-marijuana-negli-stati-uniti/>
37. http://www.Cannabis-med.org/italian/bulletin/www_it_db_Cannabis_artikel.php?id=28
38. <http://www.rollingstone.com/politics/features/obama-on-his-legacy-trumps-win-and-the-path-forward-w452527>
39. <http://time.com/4594445/legal-marijuana-trump-sessions-policy/>
40. ([https://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/5E437BF8715C3EBAC_A257F540078A07A/\\$File/Public%20Information%20Paper.pdf](https://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/5E437BF8715C3EBAC_A257F540078A07A/$File/Public%20Information%20Paper.pdf))
(<https://www.tga.gov.au/access-medicinal-Cannabis-products>)
41. (<http://www.abc.net.au/news/2016-10-29/medicinal-marijuana-to-become-legal-explainer/7975194>)
42. (<http://www.unitedincompassion.com.au/about.html>) (<http://www.dansstory.com.au/#story>)
43. (<https://www.zamnesia.com/it/blog-l-australia-legalizzera-la-Cannabis-terapeutica-n1097>)
44. (http://www.medicalCannabis.it/mainpage.php?subaction=showfull&id=1152656615&archive=&start_from=&ucat=28&&do=news)
(<http://www.medicalCannabis.it/mainpage.php?do=specialeolanda.htm>)
45. (http://www.medicalCannabis.it/mainpage.php?subaction=showfull&id=1098120106&archive=&start_from=&ucat=28&&do=news)
(http://www.medicalCannabis.it/mainpage.php?subaction=showfull&id=1108379341&archive=&start_from=&ucat=28&&do=news)
46. <http://www.associazionelucacoscioni.it/sites/default/files/CANNABIS%20DEF.pdf>
47. <http://www.farmaciaassarotti.it/docs/cannabis.pdf>
48. <http://www.fuoriluogo.it/eodp/grassmain2.htm#LEGGE>
49. <http://www.dolcevitaonline.it/biografia-degli-interventi-legislativi-italiani-in-materia-di-stupefacenti/>
50. http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=43685
51. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&p=dalministero&id=1737
52. <http://www.cannabisterapeutica.info>
53. <http://www.associazionelucacoscioni.it/cannabis-terapeutica-tutte-le-leggi-regionali/>