



Associazione per la Cannabis Terapeutica (ACT)

sede legale: studio Campanelli/Averni via Dardanelli 37, 00195
Roma

cod. fiscale : 900 3011 0507

c.c. bancario: n. 410618055 cod. ABI 01020 cod. CAB 04621

c.c. postale: n.80554009

sito internet: <http://medicalcannabis.it> - e-mail: act@medicalcannabis.it

Alla Regione Marche
Giunta Regionale
Via Gentile da Fabriano, 9
60125 Ancona

e, p.c., al Ministero della Salute
via Giorgio Ribotta 5
00144 Roma

alla Federazione Nazionale Ordini dei Medici
Chirurghi e degli Odontoiatri
Piazza Cola di Rienzo 80/a
00192 Roma

alla Federazione Italiana Medici di Famiglia
piazza Guglielmo Marconi, 25

all'Associazione Anestesiisti Rianimatori Ospedalieri
Italiani
Via XX Settembre, 93
00187 Roma

alla Società Italiana di Anestesia Analgesia
Rianimazione e Terapia Intensiva
Istituto di Anestesia e Rianimazione
Università degli Studi di Milano
Via Francesco Sforza 35
20122 Milano

alla Società Italiana Cure Palliative
via Nino Bonnet, 2
20124 Milano

alla Società Italiana di Anestesia Rianimazione
Emergenza e Dolore
Via XX Settembre, 93
00187 Roma

alla Associazione Italiana Studio del Dolore
c/o Pres. Giustino Varrassi
Anestesiologia e Rianimazione
Università degli Studi de l'Aquila

alla Associazione Italiana Sclerosi Multipla

alla Società Italiana di Fitoterapia
Dip. Scienze Ambientali
Sez. Biologia Farmaceutica
Università di Siena
Via Pendola 62
53100 Siena

agli Organi di Informazione

Oggetto: delibera 470 del 1 aprile 2008 (Modalità di erogazione dei cannabinoidi a carico del Servizio Sanitario Regionale)

Egredi componenti della Giunta Regionale della Regione Marche, apprezziamo la volontà di dare una risposta a tanti pazienti che non trovano, o non trovano più, una risposta alle loro sofferenze con l'uso di farmaci presenti sul mercato nazionale.

I cannabinoidi, reperibili in vari paesi stranieri, possono in alcuni casi essere considerati perlomeno un tentativo terapeutico palliativo basato comunque su una ricca bibliografia di ricerche sperimentali e una ormai abbondante mole di studi clinici.

Su questa linea si colloca il Decreto Ministeriale 18.04.2007 che inserisce nella Tabella II, sezione B, i derivati naturali e di sintesi dei cannabinoidi.

Facciamo riferimento a questo Decreto, nonché al DPR 309 del 9.10.1990, testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope.

Appaiono stridenti rispetto alla legislazione vigente alcuni punti fondamentali della delibera in oggetto.

Riportiamo dal paragrafo "Rimborsabilità": "I farmaci importati in applicazione del D.M. 11.2.1997 sono a carico dell'SSR qualora il medico richiedente sia alle dipendenze di strutture pubbliche e se il paziente è trattato in regime di ricovero o day hospital." E, nel paragrafo "Percorso terapeutico proposto": "...si propone che 1. il Nabilone, Dronabinolo e Δ^9 THC, sotto forma di specialità medicinali o di preparati galenici magistrali possano essere prescritti dal medico specialista in neurologia o in oncologia nei casi in cui altri farmaci disponibili si siano dimostrati inefficaci o inadeguati al bisogno terapeutico".

La limitazione della prescrivibilità ai soli dipendenti da strutture pubbliche e ai soli specialisti in neurologia ed oncologia è un atto gravissimo di restrizione della libertà di prescrizione e cura. Non esiste alcuna legge o regolamento che limiti la libertà dei medici a curare secondo scienza e coscienza (a parte le regolamentazioni riguardanti gli specialisti in anestesia e rianimazione e gli specialisti in radiologia, viste le particolarità e le gravi responsabilità di queste discipline).

Ci chiediamo per quale motivo un medico di medicina generale possa (giustamente) prescrivere morfina, fentanile transdermico, buprenorfina e/o altri farmaci con dimostrato basso rapporto dose tossica/dose terapeutica e gli venga negata la possibilità di prescrivere cannabinoidi. Ancora più assurdo che tale possibilità sia negata ad altre figure,

quali ad esempio gli anestesisti rianimatori, gli antalgologi e i palliativisti (a meno che non siano oncologi o neurologi).

Non si comprende inoltre perché “la fase di inizio del trattamento possa essere effettuata in ambito ospedaliero poichè gli effetti terapeutici attesi sono condizionati dalla risposta individuale”. Tale affermazione è lapalissiana e valida per qualsiasi altro farmaco, e ricordiamo che i cannabinoidi hanno di per sé un alto indice terapeutico, infatti la loro Dose Letale è solo teorica, essendo circa 40.000 volte la Dose Terapeutica. L'ospedalizzazione forzata ci appare arbitraria, e la dispensazione di questi farmaci può essere facilmente compiuta in regime di Day Hospital, come peraltro sta già avvenendo in varie realtà sanitarie italiane.

Al paragrafo reperibilità si afferma: “I farmaci sono disponibili unicamente in alcuni paesi europei e nord-americani, in Israele e Sud-Africa: contengono i principi attivi in forma pura e standardizzata il Marinol®(dronabinolo), il Cesamet® (nabilone), il Sativex® (Δ)THC associato.”; più avanti si afferma, come già riportato: “..si propone che 1. il Nabilone , Dronabinolo e Δ 9THC, sotto forma di specialità medicinali o di preparati galenici magistrali possano essere prescritti...”. **Vogliamo ricordare che da alcuni anni ormai sono presenti sul mercato farmacologico olandese le specialità Bedrocan, Bedrobinol e Bediol. Si tratta di specialità farmaceutiche a tutti gli effetti**, costituite da infiorescenze a concentrazione standardizzata in principi attivi, prodotte sotto il controllo del Ministero della Sanità Olandese, dal quale dipende un apposito servizio (Office of medicinal cannabis, raggiungibile al sito www.cannabisbureau.nl). Vari pazienti italiani utilizzano già questi preparati, e non vorremmo che un'interpretazione letterale e ristretta della delibera in oggetto portasse al blocco di terapie già iniziate e alla mancata possibilità futura di intraprendere percorsi terapeutici basati su questi farmaci.

Vorremmo inoltre ricordare che sono allo studio all'estero altri cannabinoidi naturali e sintetici, come il Cannador, il Namisol, l'acido ajulemico, nonché sistemi di cessione transdermica; una lista positiva di cannabinoidi attualmente disponibili potrebbe precludere per sempre l'utilizzo di farmaci disponibili sul mercato in futuro.

Al di là di queste note che riteniamo fondamentali da chiarire dal punto di vista legislativo, vorremmo esprimere il nostro parere riguardo alcune affermazioni presenti nella delibera e sulle quali non concordiamo dal punto di vista scientifico.

L'enfasi attribuita ai derivati di sintesi non è conforme alle conoscenze che si hanno sull'importanza del fitocomplesso della Cannabis. Ricordiamo che il concetto di fitocomplesso, cioè l'insieme equilibrato dei componenti di una pianta medicinale, che collaborano nel migliorarne la farmacocinetica, nel ridurre gli effetti collaterali e nell'aumentarne l'efficacia terapeutica, è uno dei capisaldi della moderna disciplina scientifica della fitoterapia. Questo può essere riassunto nelle parole di Heinrich M et al.

(Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy, 2004):“...Il concetto di Sinergia, inteso nel senso per cui un estratto vegetale mostra un effetto maggiore della somma delle sue parti, dà sostanza alla percezione che le medicine naturali abbiano qualcosa da offrire, e ciò che originariamente era percepito come una complicazione può essere pensato come un vantaggio, da utilizzarsi per ottenere determinati benefici terapeutici.”.

La Cannabis, che contiene circa sessanta cannabinoidi, oltre ad acidi grassi, terpeni e flavonoidi, è considerata un tipico esempio di pianta a fitocomplesso (Williamson E, Interactions within herbal medicines, ESCOP, The European Phytojournal). Vogliamo ricordare che già da tempo la sperimentazione ha dimostrato che estratti di cannabis producevano effetti da 2 a 4 volte maggiori rispetto a quanto aspettato dal loro contenuto in THC sia negli animali che nell'uomo.(Carlini et al. Br J Pharmacol 1974); che la presenza di “ potenti sinergici” non identificati dava una attività 330% maggiore nel topo che il THC da solo (Fairbairn JW, Pickens JT. Brit J Pharmacol 1981); pazienti che assumevano Cannabis sperimentarono un miglioramento del 70-100% da nausea e

vomito, mentre quelli che avevano usato compresse di THC sperimentarono un miglioramento del 76-88% (R Musty, R Rossi, 2001); inoltre un componente non identificato della pianta ha mostrato proprietà anticonvulsivanti di potenza uguale ai cannabinoidi (Whalley et al. Neurosci lett 2004); ancora nell'esperienza di Karniol et al. (Eur J Pharmacol 1974) con il THC puro i pazienti riportavano sensazioni di ansietà, il cannabidiolo cambiava i sintomi così che i pazienti mostravano meno ansietà, e riportavano più effetti piacevoli. Inoltre in uno studio su malati di tumore non responsivi alle usuali terapie anti-vomito, si aveva il 23% di frequenza di successi in più tra coloro che assumevano Cannabis rispetto a quelli che assumevano THC (Board of Pharmacy, State of Tennessee, 1983. Annual report); ancora, il 90.39% dei pz nel gruppo che assumeva Cannabis mostrò miglioramenti mentre solo 59.65 dei pz nel gruppo che assumeva THC per bocca mostrò miglioramenti (Health and Environment Department, New Mexico, 1983). I ricercatori del California Board of Pharmacy trovarono che la cannabis e il THC orale producevano risultati simili nei pz., tuttavia i medici giudicavano la Cannabis naturale più efficace come antiemetico (California Research Advisory Panel. 1986). Vinciguerra V et al (1988) riportano che 29% dei pz che non avevano risposto al THC risposero alla Cannabis. Non a caso anche recentissime ricerche cliniche hanno dimostrato, in studi sia aperti che in doppio cieco e controllati, l'efficacia della pianta in toto (Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. Abrams DI, et al Neurology. 2007; A case series of patients using medicinal marijuana for management of chronic pain under the Canadian marijuana medical access regulations, Lynch E et al, Journal of pain and symptom management 2005).

Il razionale dell'utilizzo del fitocomplesso di Cannabis sativa viene riassunto in varie pubblicazioni reperibili nelle banche dati mediche, quali "A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Russo E, Guy GW. Med Hypotheses. 2006", oppure "Cannabis and Cannabis Extracts: Greater Than the Sum of Their Parts? McPartland, Russo, J Cannabis Ther 2001, o ancora "Cannabis is more than simply delta(9)-tetrahydrocannabinol. Russo EB, McPartland JM Psychopharmacology 2003.

Ricordiamo inoltre che la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, XI edizione, decreto 2 maggio 2002, alla tabella VII, sottotabella II, riporta la Cannabis indica (foglie e infiorescenze), la Cannabis indica (olio), e la Cannabis indica (resina).

La delibera in oggetto, inoltre, riporta che "...gli studi hanno dimostrato una maggiore efficacia dei cannabinoidi se paragonati con metoclopramide e plocloperazina, ma non se confrontati con farmaci anti-5HT3 (andansentron [sic], granisetron, tropisetron). Probabilmente agli estensori della delibera è sfuggito lo studio di Meiri E et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. Curr Med Res Opin 2007, nel quale si dimostra che il cannabinoide dronabinolo è risultato efficace quanto l'ondansetron nella nausea e nel vomito post-chemioterapia.

Viene riportato inoltre nella delibera che "Gli studi che hanno valutato l'aumento dell'appetito ed il guadagno di peso nei pazienti con grave calo ponderale non sono conclusivi". L'affermazione è corretta, pure se la stimolazione dell'appetito nei pazienti affetti da sindrome da deperimento nell'AIDS è una delle indicazioni approvate ufficialmente dalla Food and Drugs Administration statunitense per il dronabinol. Vogliamo comunque ricordare che, successivamente allo studio di Strasser F et al, 2006, che non trovava differenze fra Cannabis, THC e placebo nella stimolazione dell'appetito in malati di cancro, sono stati pubblicati vari studi aperti (Zutt et al. 2006, Maida V. 2006, Dejesus et al 2007, Wilson et al 2007), nei quali invece si otteneva un effetto positivo; fatto ancora più importante, lo studio controllato di Haney et al (Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers: caloric intake, mood, and sleep. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007)

nel quale si dimostrava che Cannabis e THC davano un aumento dell'introito calorico e del peso corporeo. Vorremmo tra l'altro sottolineare la peculiarità dei cannabinoidi, che non hanno una singola indicazione, ma, vista l'ubiquità e l'importanza del sistema endocannabinoide, sono al contempo analgesici, stimolanti l'appetito, anti-nausea, migliorano il sonno e l'umore, e quindi hanno uno spettro d'azione ampio e utile nei pazienti gravemente sofferenti, con particolare applicabilità nelle Cure Palliative.

Vogliamo infine ricordare che oltre alle indicazioni chiaramente accettate a livello internazionale e riportate nella delibera, ve ne sono altre per le quali i cannabinoidi sono allo studio e sono state oggetto di sperimentazione clinica: Traumi cerebrali/Ictus, Epilessia, Spasticità nelle lesioni midollari (tetraplegia, paraplegia) Allergie, Tumore, Asma bronchiale, Malattie autoimmuni (lupus eritematoso, ...), Malattie neurodegenerative (morbo di Alzheimer, corea di Huntington, Morbo di Parkinson, Sindromi ansioso-depressive', Emicrania, Sindrome di Gilles de la Tourette, Sindrome Fibromialgica Primaria, Sindromi da astinenza nelle dipendenze da sostanze.

Per tutti i succitati motivi, si chiede a codesta Giunta Regionale di porre le opportune correzioni alla delibera 470, 1 aprile 2008.

In particolare **si chiede che**, a norma di legge, a norma del buon senso e del principio di realtà:

- 1) si tolga la possibilità di prescrizione dei farmaci cannabinoidi da parte dei soli medici dipendenti da strutture pubbliche e da parte dei soli specialisti in neurologia e oncologia**
- 2) si tolga il ricovero coatto per i pazienti all'inizio della terapia**
- 3) si aggiungano all'elenco dei farmaci disponibili all'estero il Bedrocan , il Bediol e il Bedrobinol**

Si resta in attesa di riscontro, e si porgono distinti saluti.

Francesco Crestani

Presidente dell'Associazione Cannabis Terapeutica