

Sativex® e i cannabinoidi: la posizione della Società Italiana di Neurologia

Introduzione

La *Cannabis Sativa* è una pianta in cui sono state identificate almeno 400 sostanze chimiche differenti, oltre 60 delle quali ascrivibili al gruppo dei cannabinoidi, il cui capostipite è rappresentato dal delta-9-tetraidrocannabinolo (THC). Tra i molti altri, dei quali ancora poco si conosce circa gli effetti farmacologici (ed eventualmente terapeutici), si può citare il cannabidiolo (CBD), che non agirebbe direttamente sul sistema nervoso ma attraverso la modulazione del THC, prolungandone la durata d'azione e compensandone gli effetti collaterali, oltre a essere di per sé dotato di proprietà analgesiche.

Queste sostanze sono in grado di agire modulando l'attività di specifici recettori endogeni che riconoscono sostanze chimicamente affini note come endocannabinoidi (ad esempio l'anandamide). Nello specifico ad oggi sono riconosciuti due distinti recettori, CB1 e CB2. Il primo è particolarmente espresso nel sistema nervoso centrale (soprattutto in sede talamica e corticale) e modula importanti processi cognitivi implicati nella memoria, nella concentrazione, nella coordinazione, nella neuroprotezione [1]; il secondo è caratteristicamente presente su diversi tessuti linfoidei, come la milza o le tonsille, nonché sulla superficie di numerose cellule del sistema immunitario (linfociti e macrofagi) dove regola processi di immunomodulazione, rilascio di citokine pro- e antiinfiammatorie, migrazione cellulare [2].

Negli anni sono stati prodotti diversi cannabinoidi sintetici, con differente contenuto di THC e CBD. Tra questi citiamo il dronabinol (Marinol®) - prodotto dalla Solvay Pharmaceuticals, Inc. - in commercio in Germania, Olanda e negli USA, ed il nabilone, (Cesamet®) - prodotto dalla Cambridge Laboratories Ltd, UK. Entrambi sono approvati per il trattamento della nausea e del vomito nelle chemioterapie antitumorali e nell'anoressia in malati di AIDS. In seguito, l'armamentario farmaceutico si è arricchito per la disponibilità di altre specialità medicinali a base di infiorescenze di *C. Sativa*, tra cui il Bedrocan®, il Bedrobinol®, il Bediol® e il Bedrolite®. Il 30 aprile 2013 - con autorizzazione sulla Gazzetta Ufficiale n. 100 (supplemento n 33) [3] - l'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato Nabiximols (Sativex®) in Italia, come farmaco a base di cannabinoidi, per il trattamento della spasticità da moderata a grave in persone con SM, che non abbiano manifestato una risposta adeguata ad altri farmaci antispastici.

La legislazione italiana

Nel 2001, in virtù della difficoltà da parte dei medici nel prescrivere analgesici stupefacenti, nonché per la rigidità di compilazione, sono state introdotte modifiche sostanziali alla normativa, in particolare con la legge 8 febbraio 2001 n. 12 (Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore)[4]. Un'ulteriore semplificazione pubblicata su G.U. n. 98 del 28 aprile 2007 (DM 18 aprile 2007) ha apportato modifiche alla prescrizione e tabulazione dei cannabinoidi, che sono stati inseriti nella Tabella II, sezione B delle sostanze stupefacenti e psicotrope [5]. Questo passaggio ha aperto la strada al loro utilizzo come alternativa terapeutica, ponendo le basi normative per l'immissione in commercio di Sativex®, avvenuta nel 2013. Si tratta del primo trattamento sintomatico a base di cannabinoidi prescrivibile a carico del sistema sanitario nazionale, essendo stato inserito dall'Agenzia Italiana del Farmaco in fascia H.

Ulteriore decreto approvato due anni dopo (GU Serie Generale n.279 del 30/11/2015) ha dettato le indicazioni circa la produzione e l'impiego medico, delegando alle singole Regioni italiane l'aspetto della rimborsabilità e dell'eventuale allargamento delle indicazioni all'uso terapeutico dei cannabinoidi [6]. Ciò ha portato alla determinazione di un quadro disomogeneo in cui alcune Regioni hanno prodotto normative in cui non è prevista completa rimborsabilità del farmaco; in altri casi è addirittura carente una regolamentazione dedicata. Nel 2017, la legge 172 del 4 dicembre ha colmato in parte tali problematiche permettendo la rimborsabilità a carico del Sistema Sanitario Nazionale per le indicazioni poste dalla legge 38/2010 (accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore) nonché per gli impieghi previsti dal Decreto del Ministero della Salute del novembre 2015 (tra cui la spasticità nella Sclerosi Multipla). Rimangono invece a pagamento del cittadino eventuali ulteriori impieghi. Rispetto a tale legiferazione, ad oggi tale regolamentazione è complessivamente disattesa, in quanto molte Regioni non si sono adeguate.

La spasticità come problema sociale

La spasticità è un sintomo comune della Sclerosi Multipla, definita come *“sostenuta e involontaria attivazione muscolare risultato di una lesione del primo motoneurone”*. E' una condizione spesso associata a dolore (soprattutto crampi muscolari), disturbi del sonno, incapacità nel deambulare e cadute. Può essere inoltre un presupposto negativo per successive complicanze come piaghe da decubito, contratture con sviluppo di deformazioni articolari, vescica neurologica con conseguenti difficoltà nel riempimento e/o svuotamento, depressione del tono dell'umore e isolamento sociale. E' pertanto un problema che impiega ingenti risorse sociali ed economiche. I farmaci adottati nel trattamento della spasticità (baclofen, gabapentin, diazepam, tizanidina, dantrolene) hanno limitata efficacia [7, 8]. Solo il trattamento con baclofen intratecale si è dimostrato efficace nel migliorare i sintomi della spasticità, ma si tratta di una procedura invasiva, costosa e pertanto non applicabile su larga scala [7-9]. Per ciò che concerne la spasticità focale, trova chiara evidenza l'impiego della tossina botulinica di tipo A che agisce direttamente sull'inibizione dell'attività colinergica muscolare. Si tratta però anche questa di una procedura eseguibile presso pochi centri con esperienza riconosciuta [7].

Sativex®, le evidenze e la nostra esperienza

Sativex® è una formulazione spray oromucosale di colore giallo/bruno di THC e CBD (approssimativamente in rapporto 1:1) estratta da cloni di *C. Sativa*, coltivata a condizioni controllate. Ogni flacone da 10 mL contiene fino a 90 spruzzi, ciascuno dei quali rilascia circa 100 µL di volume contenente 2.7 mg di THC e 2.5 mg di CBD, preparati in una soluzione di etanolo, glicole propilenico e olio di menta piperita [10]. Nel 2011 il primo importante studio di fase III dimostrò come Sativex® fosse un farmaco in grado di alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave legata alla Sclerosi Multipla e non responsiva terapie di prima linea, con un buon profilo di tollerabilità e di sicurezza [11, 12]. L'efficacia è stata confermata in numerosi studi “real world” prospettici che hanno coinvolto diverse nazioni [2]. L'Italia ha svolto parte attiva con uno dei maggiori studi multicentrici che ha coinvolto 1615 pazienti [13]. Gli autori hanno dimostrato come nel primo mese di trattamento il 70.5% dei pazienti avesse raggiunto un miglioramento $\geq 20\%$ rispetto alla condizione basale, misurata attraverso la scala NRS; di questi, il 28.2% ha addirittura ottenuto un miglioramento $\geq 30\%$. Il risultato si è mantenuto significativo a 3 e a 6 mesi di distanza, anche con una leggera riduzione del numero di puffs necessari. Gli effetti collaterali più comunemente riscontrati sono l'affaticamento e i capogiri; meno frequentemente sonnolenza, bocca secca e nausea. Un altro importante studio multicentrico ha inoltre dimostrato come la terapia a lungo termine con Sativex® non sia associata né a deterioramento cognitivo, né ad alterazioni del tono dell'umore, oltre ad essere stato complessivamente ben tollerato [12]. Tutti i risultati hanno pertanto concordato nel

ritenere Sativex® un'opzione terapeutica efficace e sicura in pazienti affetti da spasticità farmaco-resistente correlata alla Sclerosi Multipla.

Sebbene Sativex® rappresenti un importante passo in avanti nel trattamento sintomatico della Sclerosi Multipla, vi sono alcune limitazioni al suo utilizzo. Innanzitutto è possibile assumerlo esclusivamente per via oromucosale, non esistendo altre vie di somministrazioni ugualmente efficaci e validate. In seconda analisi il processo con cui si estraggono THC e CBD determina la perdita di sostanze potenzialmente utili come i terpeni (ad es. il mircene) [14]. Inoltre il prezzo di vendita risulta elevato e ciò non può che rappresentare una barriera alla sua dispensazione nonostante sia concepito per una categoria di pazienti destinata ad aumentare negli anni.

Le formulazioni galeniche

E' possibile acquistare la cannabis in formulazioni galeniche preparate in cartine (per vaporizzazione o tisana), tinture alcoliche, resine ed estratti oleosi, capsule apribili micronizzate, colliri, supposte, etc. Per l'acquisto è necessaria una ricetta "bianca" (su ricettario privato), redatta da qualsiasi medico iscritto all'Ordine dei Medici Italiani e compilata secondo le modalità previste dalla legge 94/98 [15]. Al momento le varietà di cannabis disponibili in Italia sono quelle indicate qui di seguito.

Varietà	THC*	CBD*	Profilo Terpenico	Tipo di Infiorescenza	Provenienza	Rapporto CBD:THC
Sativex®	2.7%	2.5%	Sativa		UK	≈ 1:1
FM2	5 – 8%	7.5 – 12%	Sativa	Macinata	Italia	≈ 1:1
Bediol®	≈ 6.5%	≈ 8%	Sativa	Granulata	Olanda	≈ 1:1
Bedrobinol®	≈ 12%	<1%	Sativa	Intera	Olanda	≈ 0:1
Bedrocan®	≈ 19 – 22%	<1%	Sativa	Intera	Olanda	≈ 0:1
Bedica®	≈ 14%	<1%	Indica	Granulata	Olanda	≈ 0:1
Bedrolite®	0.4%	≈ 9%	Sativa	Granulata	Olanda	≈ 20:1
Pedanium 22/1	≈ 19 – 22%	<1%	Sativa	Intera	Canada	≈ 0:1
Pedanium 8	≈ 8%	≈ 8%	Indica	Granulata	Canada	≈ 1:1
Pedanium 1/9	<1%	≈ 9%	Ibrido	Granulata	Canada	≈ 10:1

* Le percentuali sono rapportate a 100 mg di prodotto (nel caso di Sativex® a 100 µL).

Ad oggi in Italia quindi la cannabis medica terapeutica arriva attraverso tre distinte vie:

- produzione propria tramite lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze
- importazione dall'Olanda
- importazione tramite bando italiano (per il biennio 2019-2020 dal Canada)

Tra queste indubbiamente spicca la cannabis FM2, prodotta dallo Stabilimento Farmaceutico Militare di Firenze. Costituita da infiorescenze femminili non fecondate, essiccate e macinate con granulometria inferiore a 4 mm è accompagnata da un certificato di analisi che identifica concentrazioni di THC comprese tra il 5% e l'8% e di CBD comprese tra il 7.5% e il 12%. Sono inoltre presenti in percentuale inferiore all'1% cannabigerolo, cannabicromene e tetraidrocannabinivarina. La qualità microbiologica di produzione soddisfa i requisiti della Farmacopea europea per le sostanze e preparazioni non sterili per uso farmaceutico (EU - GMP) su processo produttivo depositato e controllato, in un'officina farmaceutica autorizzata dall'AIFA e la cui distribuzione è autorizzata dall'Organismo statale per la cannabis presso il Ministero della Salute. E' inoltre possibile assumerla con diverse modalità (orale, decotto, o inalatoria mediante vaporizzatore). Il

prezzo di vendita al pubblico è sancito dalla Tariffa Nazionale dei Medicinali (Novembre 2017) che ha indicato la cifra di 9€/grammo (costi di preparazione, supplementi e IVA al 10% esclusi) [16].

La posizione della Società Italiana di Neurologia

Complessivamente FM2 e i suoi affini galenici presentano un potenziale profilo di efficacia che meriterebbe di essere maggiormente studiato. Sono prodotti secondo le recenti normative europee che garantiscono qualità microbiologica. Consentono la possibilità di personalizzare la terapia così da rispondere più precisamente alle esigenze del paziente (“tailored therapy”). Molte sostanze contenute, come ad esempio i terpeni, hanno un potenziale ruolo terapeutico e dunque da approfondire. Sono inoltre decisamente meno costosi di Sativex®.

Ipotizzando di somministrare a un paziente 6 puffs/die di Sativex® (posologia analoga a quella di molti studi), consumeremmo un intero flacone in circa 15 giorni. Considerando che il prezzo di un flacone è pari a ≈ 220€ (tasse incluse), un mese di terapia con Sativex® costerebbe circa 440€. FM2 contiene a parità di peso una quantità più elevata di THC e CBD di Sativex®. Per ottenere una posologia di THC e CBD vicina a quella ottenuta con 6 puffs di Sativex®, sono necessarie circa due cartine. Considerando che il prezzo di 30 cartine da 100 mg è di circa 35€ (tasse incluse), un mese di terapia costerebbe circa 70€. Lo stesso ragionamento è applicabile a tutte le altre varietà galeniche, ottenendo risultati simili.

	Costo materia prima	Onorario professionale	Materiale	Diritti aggiuntivi e IVA al 10%	Costo del prodotto finito	Costo al mese
Sativex®	-	-	-	-	220€	≈ 440€
FM2 30 cartine da 100 mg (=3 g)	≈ 27€	≈ 8€	≈ 10€	≈ 15€	≈ 20€	≈ 70€

Dal punto di vista scientifico mancano però studi solidi riguardo efficacia e sicurezza di queste preparazioni. Il livello di evidenza è scarso o incerto. Allo scrivente è noto al momento un solo studio retrospettivo italiano, condotto su un piccolissimo gruppo di pazienti, che dimostrerebbe una certa efficacia di Bedrocan® formulazione orale in soggetti non-responders a Sativex® [17]. Al di là della suddetta esigua esperienza, di fatto non è mai stato condotto uno studio appropriato e su larga scala per valutare se e come gli altri cannabinoidi possano rappresentare un’alternativa a Sativex®. Al contrario, quest’ultimo si è mostrato un efficace supporto terapeutico, con numerose evidenze raccolte negli anni in lavori condotti con rigore metodologico.

E’ quindi opinione della Società Italiana di Neurologia che, oltre a sottolineare la indubbia efficacia del Sativex in una importante percentuale di pazienti affetti da spasticità, si debba lavorare nei prossimi anni nell’ottica di raccogliere maggiori evidenze sull’efficacia e sulla sicurezza di tali prodotti galenici, al fine di offrirli come possibile, valida e personalizzata alternativa terapeutica, abbattendo i costi (anche sociali) determinati dal problema invariabilmente crescente della spasticità e del dolore nelle malattie neurologiche e in particolar modo nella Sclerosi Multipla, qualora ne venissero dimostrate efficacia e sicurezza. D’altro canto il Legislatore deve impegnarsi nel rendere maggiormente disponibili questi prodotti, aumentandone l’insufficiente produzione territoriale e stabilendo convenzioni con le strutture del territorio (farmacie, USL) che al momento sono poco interessate all’acquisto di questi prodotti a causa della bassa appetibilità economica, della difficoltà di stoccaggio, della complessità tecnica per ottenere il preparato e dei brevi tempi di scadenza. In ultima analisi il Legislatore deve operare al fine di ottenere

l'applicabilità delle regolamentazioni nazionali a livello regionale, in modo che non esistano cittadini più limitati di altri nel diritto di accesso alle cure.

Bibliografia - Sitografia

1. Al-Ghezi, Z.Z., et al., *Combination of cannabinoids, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), mitigates experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by altering the gut microbiome*. Brain Behav Immun, 2019. **82**: p. 25-35.
2. Keating, G.M., *Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray (Sativex((R)))*: A Review in Multiple Sclerosis-Related Spasticity. Drugs, 2017. **77**(5): p. 563-574.
3. AIFA, *Provvedimenti relativi alla commercializzazione di medicinali per uso umano*. 2013.
4. Salute, M.d., *Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore*. G.U. Serie Generale , n. 41 del 19 febbraio 2001.
5. Salute, M.d., *G.U. n. 98 del 28 aprile 2007*. 2007.
6. Salute, M.d., *GU Serie Generale n.279 del 30/11/2015*. 2015.
7. Otero-Romero, S., et al., *Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper*. Mult Scler, 2016. **22**(11): p. 1386-1396.
8. Comi, G., et al., *Italian Consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis*. Eur J Neurol, 2019.
9. (UK), N.C.C.f.C.C.U.L.R.C.o.P., *Multiple sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*. NICE clinical guidelines. 2004.
10. AIFA, *Foglio illustrativo: informazioni per il paziente Sativex Spray per mucosa orale* 2019.
11. Novotna, A., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex((R))), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis*. Eur J Neurol, 2011. **18**(9): p. 1122-31.
12. Vachová M, e.a., *A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Parallel-Group, Placebo- Controlled Study of Effect of Long-Term Sativex® Treatment on Cognition and Mood of Patients with Spasticity Due to Multiple Sclerosis*. . J Mult Scler, 2014. **1**(122).
13. Patti, F., et al., *Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. **87**(9): p. 944-51.
14. Baron, E.P., et al., *Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort*. J Headache Pain, 2018. **19**(1): p. 37.
15. Salute, M.d., *Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria*. G.U. Serie Generale , n. 86 del 14 aprile 1998.
16. Salute, M.d., *Rettifica e modifica del decreto 22 settembre 2017, recante: «Aggiornamento della tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali»*. (18A00518) (GU Serie Generale n.24 del 30-01-2018). 2018.
17. Sacca, F., et al., *The use of medical-grade cannabis in patients non-responders to Nabiximols*. J Neurol Sci, 2016. **368**: p. 349-51.