

## CANNABIS TERAPEUTICA

**In che termini e modalità è consentita: chi la deve prescrivere, dove bisogna andare per averla, quali sono i costi**

### **IL SATIVEX**

Il Sativex è l'unico farmaco cannabinoide autorizzato all'immissione in commercio in Italia (con determinazione dell'AIFA pubblicata sul supplemento n°33 alla Gazzetta Ufficiale del 30 aprile 2013). Si tratta di uno spray costituito da una miscela di due soli estratti della cannabis sativa, il cannabidiolo (CBD) e delta-9-tetraidrocannabinolo (THC). Il Sativex è indicato unicamente come trattamento per i pazienti affetti da sclerosi multipla che non abbiano manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che oltretutto abbiano mostrato un miglioramento " clinicamente significativo " dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia. Il medicinale è soggetto a prescrizione tramite "ricetta limitativa" (RL) – ovvero vendibile al pubblico solo su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (neurologi) – e "non ripetibile" – ovvero da rinnovare di volta in volta. Trattandosi, inoltre, di un "farmaco sottoposto a monitoraggio" la prescrizione rimane esclusivamente realizzabile tramite la piattaforma web predisposta dall'AIFA sulla quale occorre che gli specialisti registrino i propri dati e quelli dei pazienti, per permettere all'ente la sorveglianza post marketing a tutela della salute dei cittadini. Per quanto riguarda la rimborsabilità, il Sativex è farmaco di Classe H, ovvero rientra nella categoria di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale solo se utilizzati o forniti in ambito ospedaliero, altrimenti il costo al pubblico per una confezione contenente 3 flaconi da 10ml (sufficiente per un mese di terapia) è di 726 euro.

### **LE INFIORESCENZE DI CANNABIS: BEDROCAN, BEDROBINOL, BEDIOL, BEDICA**

Per quanto riguarda le infiorescenze di cannabis sono ammessi all'importazione i prodotti indicati dall'*Office for Medicinal Cannabis del Ministero della salute, del welfare e dello sport olandese*, in quanto oggetto di specifica autorizzazione dell'*International Narcotics Control Board, INCB*. Si tratta di quattro tipi diversi di fiori - tutti prodotti dall'azienda olandese Bedrocan - che differiscono tra di loro per le percentuali di thc e di cbd contenute:

- il Bedrocan, commercializzato con il nome di Cannabis Flos var. Bedrocan, una varietà Sativa con THC tra il 18 e il 21% e CBD minore all' 1%;
- il Bedrobinol, nome commerciale Cannabis Flos var. Bedrobinol, Sativa, con THC tra l'11 e il 13% e CBD minore dell'1%;
- il Bediol, commercialmente chiamato Cannabis Flos varietà Bediol Granuli, costituito da fiori secchi triturati finemente nella dimensione massima di 5 millimetri, con la percentuale di THC tra il 5 e il 7% e il CBD al 7,5%, quantità pari che la rendono non psicoattiva;
- il Bedica, una varietà indica, a sua volta commercializzata in granuli triturati, ricca di mircene, un terpene che dona un effetto molto calmante).

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 alla Asl se si tratta di una regione in cui è prevista una fornitura a carico del Servizio Sanitario regionale) il farmaco al prezzo di 7-9 euro al grammo, ovvero senza nessun aggravio 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 con un rincaro del 500%, ovvero dai 7-9 euro al grammo del prezzo di vendita del fornitore olandese fino a 35-40 euro al grammo del prezzo di vendita nelle farmacie italiane.

**1) IMPORTAZIONE DALL'ESTERO** – Per ordinare all'estero tali specialità medicinali, occorre seguire la procedura richiesta dall'art. 2 del [Decreto ministeriale dell'11 febbraio 1997 \(Importazione di specialità medicinali registrate all'estero\)](#). L'iter da seguire prevede che il medico curante (che può essere sia il medico di famiglia, che lo specialista ospedaliero, che lo specialista che ha in cura il paziente) compili la **richiesta di importazione su un apposito modulo predisposto dal Ministero della Salute**. Nel modulo vengono specificate: la denominazione e l'indirizzo della ditta estera presso la quale il medicinale è acquistato; la dogana di ingresso del medicinale nel territorio nazionale; la denominazione, la forma farmaceutica e la quantità del medicinale (per una terapia massima di 90 giorni). Tale richiesta deve essere inoltrata – attraverso una farmacia ospedaliera o altra farmacia della ASL territoriale di competenza – al **Ministero della Salute - Ufficio Centrale Stupefacenti**, che dovrà rilasciare un "nulla osta". Il modulo può essere trasmesso sia tramite posta elettronica certificata (all'indirizzo [dgfdm@postacert.sanita.it](mailto:dgfdm@postacert.sanita.it) Oggetto: STP-IMP-NR1: Import medicinali non registrati) che tramite fax (al numero 06 59943226). Condizione essenziale per il rilascio dell'autorizzazione è la dichiarazione del medico curante relativa alla mancanza di alternative terapeutiche disponibili nel territorio italiano che deve essere riportata nella richiesta. Non va specificata in questa sede, invece, né il nome del paziente (o dei pazienti nel caso in cui si tratti di una richiesta multipla) né la destinazione patologica d'impiego. Giunta alla farmacia l'autorizzazione da parte del Ministero della Salute, questa si occuperà dell'importazione contattando direttamente la ditta estera ed ordinando il farmaco prescritto.

**PRESCRIZIONE** – Nel frattempo il medico effettuerà la prescrizione al paziente su ricetta da rinnovarsi volta per volta e da trattarsi da parte del farmacista (art. 43 comma 9 T.U. 309/90), specificando qui l'indicazione terapeutica e il dosaggio. Ciò deve avvenire sotto la diretta responsabilità del prescrittore, che ha il preciso obbligo di informare il paziente e di acquisirne il consenso informato (così come disposto dall'articolo 2 del D.M. dell'11 febbraio 1997).

**TEMPI** – Entro trenta giorni dalla data di arrivo della richiesta – tempo in cui l'iter per l'erogazione del farmaco dovrebbe concludersi – il paziente può recarsi in farmacia e ritirare il farmaco.

**COSTI** – Solo se forniti in regime ospedaliero (ovvero solo se prescritti da uno specialista ospedaliero e solo se erogati dalle farmacie ospedaliere in regime di day hospital/ricovero/percorso ambulatoriale) tali farmaci sono gratuiti per i pazienti. L'articolo 5 del decreto ministeriale dell'11 febbraio 1997, sull'onere dell'acquisto dei farmaci importati dall'estero, recita infatti:

«L'onere della spesa per l'acquisto dei medicinali di cui all'art.1 non deve essere imputato ai fondi attribuiti dallo Stato alle regioni e province autonome per l'assistenza farmaceutica, tranne il caso in cui l'acquisto medesimo venga richiesto da una struttura

ospedaliera per l'impiego in ambito ospedaliero. In quest'ultimo caso, fatti salvi i vincoli di bilancio e quelli eventualmente posti dalla normativa regionale, l'azienda ospedaliera potrà far gravare la relativa spesa nel proprio bilancio al pari dei farmaci in commercio in Italia e degli altri beni necessari per lo svolgimento delle prestazioni di assistenza sanitaria».

La rimborsabilità nei casi di impiego fuori dall'ambito ospedaliero è a discrezione dei Servizi Sanitari Regionali (come in Puglia, si veda punto 3). Nelle regioni in cui non siano intervenute specifiche normative regionali le farmacie territoriali e le farmacie ospedaliere fanno semplicemente "da tramite" tra i medici e il Ministero per quanto riguarda l'ottenimento del permesso di importazione prima, e tra le ditte estere e i pazienti per quanto riguarda l'erogazione del farmaco in un secondo momento. In questo caso i costi sono a carico dei pazienti, ai quali può essere richiesto di anticipare la somma relativa a tre mesi di terapia (solo una volta ricevuto il bonifico, infatti, *l'Office for medicinal cannabis* olandese, provvede alla spedizione dei farmaci). Il costo al grammo è di circa 7 euro. Per un paziente che ne assuma 3 grammi al giorno (dosaggio tipo di un paziente con Sclerosi multipla) la spesa si aggira, dunque, intorno ai 600 euro mensili. Oltre al costo dei farmaci, come accennato, vanno calcolate le spese d'importazione, divisibili in un gruppo d'acquisto, in caso si tratti di una spedizione multipla per più pazienti: 80 euro per i costi di manifattura, 40 euro per la licenza d'esportazione e 126 euro per il trasporto.

## 2) CANALI DISTRIBUTIVI ITALIANI

Con decreto del Ministro della Salute Balduzzi del 23/01/2013, GU n. 33 del 08/02/2013 vengono inseriti nella **Tabella II, sezione B**, i medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tincture). Tale provvedimento introduce la possibilità di utilizzare le infiorescenze di cannabis come materia prima per le preparazioni galeniche in farmacia. Non è quindi necessario alcun modulo di importazione dall'estero o autorizzazione **ma solo la ricetta del medico**. Saranno, infatti, i farmacisti ad acquistare la materia prima-cannabis direttamente dai fornitori italiani per rivenderla ai pazienti. Il fornitore italiano autorizzato ad importare infiorescenze di cannabis dall'*Office for Medicinal Cannabis del Ministero della salute, del welfare e dello sport olandese*, attualmente è la Solmag-Artha S.p.a. con sede a Milano. La ditta provvede a importare direttamente il farmaco e quindi competono a tale azienda tutte le formalità burocratiche. La stessa quindi rivende le infiorescenze alle farmacie italiane che nei loro laboratori preparano le singole dosi.

**PRESCRIZIONE** – Se un medico vuole prescrivere un medicinale galenico a base di Cannabis sativa deve redigere una normale **ricetta non ripetibile su ricettario privato** (c. d. "bianca"). In base a quanto indicato a [Dicembre 2013 dal Ministero della Salute](#) le prescrizioni devono seguire i dettami della Legge "Di Bella" (Legge 94/98), per cui la ricetta deve riportare : codice alfanumerico del paziente (non il nome e cognome o codice fiscale del paziente); prescrizione della sostanza con la percentuale di THC (es. *Cannabis Sativa infiorescenze titolata al 19% in THC 50 mg - Bedrocan*); la forma farmaceutica **cartine** (l'unica possibile attualmente); il numero di dosi (es. *10 cartine*); la motivazione della prescrizione (es. "mancanza di prodotto industriale", "trattamento del dolore in paziente affetto da...", ecc..). La posologia non è obbligatoria, ma è raccomandato che ci sia (es. *assumere 1 cartina al giorno: infondere il contenuto di 1 cartina in 100ml di acqua bollente per 5 minuti e assumere immediatamente*).

Gli unici prodotti che possono essere impiegati per l'allestimento di tali preparazioni sono –

come indicato dal Ministero della Salute - le sostanze vegetali esportate dall' *Office for Medicinal Cannabis del Ministero della salute, del welfare e dello sport olandese*, dunque il Bedrocan, il Bediol, il Bedrobinol e il Bedica che, come già specificato, sono farmaci sprovvisti di autorizzazione all'immissione in commercio in Italia. Trattandosi di farmaci non registrati non esistono nemmeno indicazioni terapeutiche autorizzate per tali sostanze vegetali e la loro prescrizione deve seguire i dettami dei commi 3 e 4 dell'articolo 5 della "Legge Di Bella" 94/1998. Il medico può, dunque, in scienza e coscienza e sotto la sua diretta responsabilità, decidere per quale destinazione terapeutica prescrivere cannabis e a quali dosaggi. Il medico dovrà, quindi, ottenere il consenso del paziente al trattamento medico e specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea. Nella ricetta il medico dovrà trascrivere, senza riportare le generalità del paziente, un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato (comma 3 dell'articolo 5 della legge 94/1998).

**ONERI PER I FARMACISTI** – Il farmacista preparatore, nello spedire la ricetta dovrà apporre data, timbro e prezzo praticato, mentre non dovrà apporre nome e cognome dell'acquirente o estremi di un documento di identità (comma 4 dell'articolo 5 della legge 94/1998). Inoltre dovrà scaricare la sostanza dal registro di carico e scarico degli stupefacenti, conservare la ricetta in originale per due anni e dovrà altresì inviare entro la fine di ogni mese una copia della ricetta alla ASL, mentre l'originale rimane in farmacia allegata al registro stupefacenti. (Art 45 commi 4-5 T.U. 309/90). Ogni Farmacia che si approvvigiona di *cannabis sativa* deve dichiarare per iscritto e ad ogni ordine, che **non cederà la cannabis in quanto tale** (nei contenitori sigillati da 5 grammi venduti dalla Bedrocan), ma solo dopo averla ripartita nelle dosi indicate dal medico in ricetta.

**COSTO** – Il fornitore italiano, in questo caso la Solmag-Artha, acquista dall' *Office for medicinal cannabis del Ministero della salute, del welfare e dello sport olandese* acquista la cannabis ad un prezzo di 7-9 euro al grammo, per poi rivenderla alle farmacie italiane ad un prezzo, concordato con il Ministero della Salute, di circa 20 euro al grammo. Le farmacie, in base alla Tariffa Nazionale dei Medicamenti (in vigore dal 1993), raddoppiano il prezzo di acquisto, e si arriva così ad un prezzo di vendita al pubblico di circa 35-40 euro al grammo. Tale onere è a carico del paziente nel caso in cui la prescrizione sia firmata da un medico di base o specialista privato, è a carico del SSR se la richiesta proviene da uno specialista ospedaliero per un uso in ambito ospedaliero. Data la notevole differenza dei costi, però, le Asl continuano a preferire la via dell'importazione diretta del farmaco dall'estero, senza passare per i fornitori italiani.

## CANNABINOIDI SINTETICI: MARINOL, DRONABINOL, NABILONE

Esistono inoltre sul mercato estero due cannabinoidi sintetici, il dronabinol (registrato come Marinol in USA, ma prodotto anche in Germania) e il nabilone (Cesamet), entrambi approvati per il trattamento della nausea e del vomito nelle chemioterapie antitumorali e nell'anoressia in malati di AIDS. Per entrambi valgono le procedure previste per l'importazione di farmaci dall'estero come disposto dal più volte citato D.M. dell'11 febbraio del 1997. Il medico prescrittore deve compilare la richiesta di importazione del farmaco tramite un apposito modulo predisposto dal Ministero e inviarlo all'**Ufficio Centrale Stupefacenti dello stesso Ministero**, che dovrà rilasciare un "nulla osta". Il modulo può essere trasmesso sia tramite posta elettronica certificata (all'indirizzo dgfdm@postacert.sanita.it Oggetto: STP-IMP-NR1: Import medicinali non registrati) che tramite fax (al numero 06 59943226). Ottenuto il "nulla osta" la farmacia ospedaliera contatta direttamente la ditta estera che produce il farmaco che si desidera importare. Il tempo previsto per l'espletamento di tutta la procedura è di circa un mese. Quanto ai costi sono a carico delle Asl solo se i farmaci sono erogati e utilizzati in ambito ospedaliero, altrimenti sono a carico del paziente stesso.

Molti pazienti lamentano però la minore efficacia dei derivati sintetici rispetto alle infiorescenze. Questo può essere spiegato dal fatto che **la pianta di cannabis contiene al suo interno una settantina di principi attivi, l'unico stupefacente è il THC. Il secondo principio attivo principale, con interessanti proprietà terapeutiche è il cannabidiolo (CBD)**, un cannabinoide non psicoattivo, cioè privo di effetti sul cervello. Il CBD non solo è utile per alleviare spasmi e dolori muscolari, ma è anche in grado di modulare l'azione del THC a livello celebrale prolungandone la durata d'azione e limitandone gli effetti collaterali. L'effetto di modulazione del CBD e di altri cannabinoidi – assenti nelle preparazioni sintetiche – potrebbe spiegare la minore efficacia dei farmaci di sintesi.