

Allegato B 6

Istant Book

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

INDICE

| | |
|--|-----------|
| Gli elementi chiave | 1 |
| 1.1 Elementi chiave | 3 |
| Gli Esperti | 5 |
| 2.1 Il Coordinatore | 7 |
| 2.2 Gli Esperti | 8 |
| 2.3 I Facilitatori | 12 |
| Il Metodo | 13 |
| 3.1 Il Metodo | 15 |
| 3.2 Le principali fasi di sviluppo del processo | 16 |
| Fase Preparatoria - La raccolta dei contenuti | 17 |
| 4.1 I contributi preliminari | 19 |
| 4.2 Le criticità | 19 |
| 4.3 Le possibili soluzioni | 25 |
| Riunione Preliminare - La condivisione dei contenuti e del metodo di lavoro | 33 |
| 5.1 Il contesto dei lavori | 35 |
| 5.2 Le criticità rilevate | 35 |
| 5.3 La lettura delle criticità | 38 |
| 5.4 Gli approcci alle possibili soluzioni | 39 |
| 5.5 La lettura degli approcci alle possibili soluzioni | 42 |
| 5.6 Le proposte operative | 43 |
| Tavolo Tecnico | 45 |
| 6.1 Introduzione ai lavori della prima giornata | 47 |
| 6.1.1 Introduzione del Coordinatore | 47 |
| Tavola Rotonda A - Sicurezza clinica | 49 |
| 6.2 Tavola Rotonda A - Sicurezza clinica | 51 |
| 6.2.1 L'uso medico della cannabis | 52 |
| 6.2.2 Utilizzo informato e prevenzione delle dipendenze nell'uso dei prodotti derivati da cannabis | 54 |
| 6.2.3 Dolore neuropatico e dipendenza da farmaci | 56 |
| 6.2.4 Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis | 57 |
| 6.2.5 Cannabis e sicurezza per il paziente. Per una terapia efficace e non dannosa | 59 |
| 6.2.6 Sintesi Tavola Rotonda A – Sicurezza clinica | 61 |
| Tavola Rotonda B - Aspetti normativi e regolatori | 63 |
| 6.3 Tavola Rotonda B - Aspetti normativi e regolatori | 65 |
| 6.3.1 Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti: “frizioni” normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi” (parte I) | 66 |

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

| | |
|---|------------|
| 6.3.2 Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti: “frizioni” normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi” (parte II) | 69 |
| 6.3.3 Un’Agenzia Nazionale per la Cannabis | 71 |
| 6.3.4 Sintesi Tavola Rotonda B - Aspetti normativi e regolatori | 73 |
| Tavola Rotonda C - Produzione, distribuzione e utilizzo | 75 |
| 6.4 Tavola Rotonda C – Produzione, distribuzione e utilizzo | 77 |
| 6.4.1 Produzione e coltivazione farmaceutiche, formazione dei sanitari, fabbisogno | 78 |
| 6.4.2 Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale | 80 |
| 6.4.3 Insufficienza di cannabis per uso medico e cannabis prodotta dallo SCFM: il punto della situazione | 82 |
| 6.4.4 Produzione di Cannabis ad uso medico: aspetti tecnici e regolatori | 84 |
| 6.4.5 Preparazioni galeniche di Cannabis Medica in farmacia | 86 |
| 6.4.6 Indicazioni per il superamento degli ostacoli all'impiego terapeutico dei prodotti a base di cannabis | 88 |
| 6.4.7 Evidenze di necessità di aumento di produzione da parte dello Stato e di apertura ad investimenti privati e para-pubblici | 89 |
| 6.4.8 Sintesi Tavola Rotonda C - Produzione, distribuzione e utilizzo | 91 |
| 6.5 Introduzione ai lavori della seconda giornata | 93 |
| 6.5.1 Domande e risposte | 93 |
| 6.5.2 Conclusioni | 104 |
| Relazione Tecnica del Coordinatore | 105 |
| 7.1 Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico | 107 |
| Le statistiche | 113 |
| 8.1 Gli Esperti | 115 |
| 8.2 Il pubblico iscritto | 116 |
| Appendice | 121 |
| 9.1 Dr.ssa Roberta Pacifici - L’uso medico della cannabis | 123 |
| 9.2 Dr. Fabio Lugoboni - Dolore neuropatico e dipendenza da farmaci | 128 |
| 9.3 Dr. Renato Di Grezia - Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis | 134 |
| 9.4 Dr. Fabio Fuolega e Dr.ssa Elsa Basili - Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti: “frizioni” normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi | 140 |
| 9.5 Dr. Rocco Signorile - Produzione e coltivazione farmaceutiche, formazione dei sanitari, fabbisogno | 157 |
| 9.6 Dr. Nicola Pecchioni - Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale | 162 |
| 9.7 Colonnello Antonio Medica - Insufficienza di cannabis per uso medico e cannabis prodotta dallo SCFM: il punto della situazione | 168 |
| 9.8 Colonnello Flavio Paoli - Produzione di Cannabis ad uso medico: aspetti tecnici e regolatori | 172 |
| 9.9 Dr. Pier Paolo Davolio - Preparazione galeniche di Cannabis Medica in farmacia | 178 |
| 9.10 Dr. Paolo Poli - Indicazioni per il superamento degli ostacoli all'impiego terapeutico dei prodotti a base di cannabis | 185 |

Gli elementi chiave



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

1.1 Elementi chiave

1. Gestione della sicurezza clinica della cannabis ad uso medico
2. Effetti della cannabis ad uso medico: aspetti farmacodinamici e farmacocinetici
3. Prevenzione e trattamento di abuso e dipendenza da farmaci registrati
4. Applicazione e criticità dell'uso medico della cannabis in ambito normativo e regolatorio
5. Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: criticità e possibili soluzioni



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Gli Esperti



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

2.1 Il Coordinatore

Dr.ssa Simona Pichini

| | |
|--|--|
| Biografia | Dal 2017 è Direttore dell'Unità di Farmacotossicologia Analitica presso il Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'Istituto Superiore di Sanità, con sede a Roma. Dal 1987 al 1990 è stata Borsista e dal 1990 al 1992 Collaboratore Tecnico presso lo stesso Istituto. Nei successivi cinque anni ha svolto l'attività di Ricercatore e dal 1997 è Primo Ricercatore. Dal 1998 è Consulente scientifico presso il Departamento de Farmacología Parc de la Recerca Biomedica, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcellona, Spagna, presso il Departamento de Farmacologia, Hospital Germans i Trias, Badalona, Spagna, e presso il Servicio de Pediatría, Hospital Clinic, Barcelona, Spagna. La Dr.ssa Pichini è inoltre membro del Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità dal Luglio 2007. |
| Esperienze specifiche in relazione al Tavolo Tecnico | Fra le sue principali esperienze, vi è la valutazione quali-quantitativa e la condotta di studi di stabilità di infiorescenze di cannabis con contenuto standardizzato di fitocannabinoidi e farmacocinetica e farmacodinamica della cannabis ad uso medico. Inoltre, svolge valutazione delle revisioni della letteratura internazionale e metanalisi sull'efficacia dei trattamenti con cannabis ad uso medico. Ha condotto uno studio pilota sugli effetti fisiologici e soggettivi di preparazioni galeniche di cannabis ad uso medico su volontari sani. |

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

2.2 Gli Esperti

| Nome e Cognome | Biografia | Esperienze specifiche |
|-----------------------------------|--|---|
| Elsa Basili (Regione Piemonte) | Dirigente Medico Legale ASL TO5 in rapporto convenzionale, a tempo pieno, per attività specialistica di collaborazione e supporto della Direzione Sanità e Welfare della Regione Piemonte. Laureata in Medicina e Chirurgia, con specializzazione in Anatomia Patologica in Patologia Clinica e Medicina Legale. Ha frequentato il corso di perfezionamento in Criminalistica medico legale presso l'Università degli Studi di Torino. | Ha maturato esperienze in ambito universitario (docente a contratto), nel SSR e in altri ambiti istituzionali. Da circa 15 anni collabora con la Regione Piemonte su temi etico-giuridici, medico legali e tossicologico-forensi inerenti l'uso/abuso di sostanze psicoattive. |
| Domenico Chionetti (CNCA) | Presidente della Comunità San Benedetto al Porto che dal 1970 lavora per accogliere e sostenere le persone con consumi problematici di sostanze o comportamenti d'abuso e per incontrare e studiare il mondo dei consumatori. L'Associazione, che ha partecipato ai lavori della Conferenza sulle Droghe di Genova del 2000, dal 2016 ha sviluppato un progetto per il recupero della filiera della canapa sostenuto da Fondazioni e imprese locali che ha permesso di conoscere a fondo il ciclo produttivo della Cannabis (con CBD e senza THC) e di incontrare migliaia di consumatori. | Nel 2018 e 2019 la Comunità è stata ospite di diverse esperienze in Spagna (Cannabis Social Club), Portogallo e in Olanda riferendosi alla documentazione fornita dall'EMCDDA e dal 2020 la sviluppa un progetto di autoproduzione di Cannabis (con THC, CBD) allo scopo di sostenere i pazienti che rimangono senza la terapia a causa della scarsità della stessa e delle sue difficoltà di approvvigionamento. |
| Fausto D'Egidio (FeDerSerD) | Medico Chirurgo Specialista in Medicina Interna, Ematologia Generale, Allergologia e Immunologia Clinica. Inoltre, è un componente dell'Ufficio di Direzione di FeDerSerD e direttore del Ser.D di Pescara. | Si occupa della cura dei pazienti e inoltre, conduce indagini epidemiologiche e audizioni parlamentari. |
| Renato di Grezia (AIFA) | Attualmente è Dirigente Medico presso l'Ufficio <i>Health Technology Assessment</i> (HTA) dell'Agenzia Italiana del Farmaco. In precedenza è stato Ispettore Senior GCP e si è occupato di valutazione degli studi clinici presso l'Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). | Si occupa di ricerca di base riguardante il nucleo accumbens ed è stato Dirigente Medico di un Ser.T per due anni. |
| Fabio Fuolega (Regione Veneto) | Responsabile dell'Ufficio Dipendenze della Regione del Veneto. Prima di iniziare questa attività nel settembre 2020, si è occupato di reportistica in ambito sanitario, di programmazione economico finanziaria e di umanizzazione e qualità dei servizi socio sanitari. Inoltre, ha lavorato presso il Servizio Epidemiologico Regionale. Ha conseguito la Laurea in Scienze Politiche con indirizzo politico economico ed un Master in Economia e Management dei Servizi Sanitari. | Ha fatto parte del Servizio Epidemiologico Regionale si è occupato di attività relative al monitoraggio e al controllo. |

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

| Nome e Cognome | Biografia | Esperienze specifiche |
|---|--|---|
| Fabio Lugoboni (SITD) | Medico Internista, Responsabile dell'Unità di Medicina delle Dipendenze Verona. Membro di 4 spedizioni scientifico-umanitarie in Asia. Professore a contratto presso l'Università di Verona, docente di Psichiatria e docente e responsabile di diversi master. Referee scientifico della Fondazione del Monte e del Swiss National Science Foundation. È stato presidente di 18 convegni nazionali, autore di 103 pubblicazioni indicizzate su PubMed (H-index di 21) e curatore/autore di 18 libri e/o manuali sulle dipendenze patologiche e di 2 romanzi. | Si occupa del trattamento di dipendenze da sostanze (lecite e illecite) e comportamentali. Inoltre, si occupa delle seguenti aree di Ricerca: Disturbo da Uso di Sostanze (DUS) e comorbilità (ADHD, s. alta impulsività), dipendenza da nicotina popolazioni fragili, misuso di metadone, analgesici oppioidi e benzodiazepine e uso della realtà virtuale nelle dipendenze patologiche. |
| David Martinelli (Comunitalia) | Medico chirurgo e specializzato in psichiatria presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore. Psichiatra e psicoterapeuta presso la Comunità Incontro onlus, vicepresidente della onlus "tra gioco e realtà" attiva, nel trattamento delle nuove dipendenze comportamentali. Precedentemente, impegnato presso il <i>day hospital</i> di psichiatria e tossicodipendenze del policlinico Gemelli di Roma, sia per le dipendenze da sostanze che nell'ambulatorio per la dipendenza da Internet e per il cyberbullismo. | Impegnato nella cura e nella riabilitazione dalle dipendenze sia di tipo farmacologico che psicoterapico (psicoterapia individuale e di gruppo) presso <i>day hospital</i> , comunità terapeutiche, ambulatorio e saltuariamente Ser.D. Docente presso master e corsi di perfezionamento sul tema presso Università Cattolica e L.U.M.S.A. |
| Antonio Medica (Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze) | Nato a Firenze nel 1964, si è laureato nel 1989 (110/100 e lode) in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche (CTF). Nel 1991 ha vinto il concorso per Tenente chimico farmaceutico dell'Esercito. È stato assegnato allo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare e il 1/1/2015 ne è stato nominato Direttore. Dal 2001 è anche ispettore AIFA (GMP). Presso lo SCFM riveste anche il ruolo di Seconda Persona Qualificata. Nel 2016 è entrato a far parte del GdL interministeriale del "Progetto Cannabis". Il 27/12/2020 gli è stata conferita l'onorificenza di Commendatore per meriti in ambito COVID. | Direttore dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare e coinvolto sin dall'inizio nel "Progetto Cannabis" avviato nel 2014. Ha partecipato a numerosi eventi e conferenze inerenti l'uso della cannabis per uso medico e le sue caratteristiche. |
| Roberta Pacifici (ISS) | In qualità di Ricercatore presso l'Istituto Superiore di Sanità dal 1987 ha effettuato studi e ricerche sulle tematiche relative ad uso, abuso e misuso delle sostanze stupefacenti e psicotrope. In qualità di Direttore dal 2017 ad oggi del Centro Nazionale Dipendenze e Doping, ha diretto e coordinato, relativamente alle tematiche delle dipendenze e del doping, attività istituzionali, di ricerca, controllo, consulenza, formazione e informazione. | Direttore del Centro Nazionale Dipendenze e Doping e membro del gruppo di lavoro per l'avvio del Progetto Pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis (accordo tra Ministro della salute e Ministro della difesa). |

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

| Nome e Cognome | Biografia | Esperienze specifiche |
|---|---|--|
| Flavio Paoli (Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze) | Nato a Campi Bisenzio (FI) nel 1964, si laurea nel 1988 (110/100 e lode) in Farmacia. Nel 1991 vince il concorso per Tenente chimico farmaceutico dell'Esercito prendendo servizio presso lo SCFM di Firenze. Si laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutica (110/100 e lode) nel 2002 e nel 2009 viene nominato Persona Qualificata. Nel 2016 entra a far parte del GdL interministeriale del Progetto Cannabis. Il 1 Agosto 2016 riceve l'Attestazione al Merito della Sanità Pubblica da parte del Ministro della salute. | Conoscenza tecnica della produzione di sostanze attive farmaceutiche anche di origine vegetale (aspetti regolatori e Good Manufacturing Practices relativi alla Cannabis) e della normativa relativa alla gestione delle sostanze farmaceutiche afferenti al DPR 309/90. |
| Nicola Pecchioni (CREA Rovigo) | Specializzato in Biotecnologie Vegetali e laureato in Scienze Agrarie. È Direttore del Centro di ricerca cerealicoltura e colture industriali del CREA e docente presso l'Università di Modena e Reggio Emilia. Inoltre, riveste il ruolo di valutatore di progetti nazionali e internazionali, di prodotti della ricerca, VQR 2011-2014, ed è membro della commissione esperti del PNR 2021-27. Infine, ha un ruolo attivo nella supervisione dei progetti europei nazionali e regionali del suo Centro. Genetista e <i>plant breeder</i> . ORCID :0003-1704-2541, indice H 31; 207 pubbl. tot; cit tot 3503 (Scopus 09-21). | Rispetto a Cannabis sativa e piante agrarie possiede competenze in ambito di genetica e genomica, di miglioramento genetico, di tecniche di coltivazione e propagazione, di fisiologia della pianta, di <i>crop physiology</i> , di adattamento all'ambiente e di tenore in fitochimici. Rispetto alla cannabis ad uso medico è referente CREA per l'accordo con l'Istituto Farmaceutico Militare. |
| Marco Perduca (Associazione Luca Coscioni) | Per l'Associazione Luca Coscioni coordina <i>Science for Democracy</i> , <i>Legalizziamo!</i> e <i>Agenda Podcast</i> . Senatore radicale dal 2008 al 2013, per 20 anni ha rappresentato il Partito Radicale all'ONU a New York, Ginevra e Vienna. Collabora con studi legali inglesi e fondazioni americane su questioni relative ai diritti umani in Italia. | Fin dagli anni in Senato (2008 / 2013) sono stato attivo relativamente alla promozione dell'accesso di cannabinoidi terapeutici, continuando con la preparazione della proposta di legge d'iniziativa popolare <i>Legalizziamo!</i> nel 2016, curando pubblicazioni e intervenendo nella stampa nazionale. |
| Paolo Poli (SIRCA) | Attualmente libero professionista Medico Chirurgo specializzato in anestesiologia e rianimazione e medicina legale e delle assicurazioni e Presidente S.I.R.C.A (Società Italia ricerca cannabis). Inoltre, è un ex primario dell'unità operativa complessa di terapia del dolore dell'azienda ospedaliera universitaria Pisana. | Primo prescrittore di cannabis medica in Italia (dal 2012) ha trattato oltre 5000 pazienti con questa terapia. Attualmente possiede un database con circa 3000 pazienti. |
| Rocco Signorile (Ministero della Salute) | Laureato in chimica e tecnologia farmaceutiche all'Università degli studi di Firenze, dal 2003 svolge l'incarico di Dirigente chimico presso la Direzione Generale Dispositivi Medici e Servizio Farmaceutico del Ministero della Salute e coordina le attività di relazione con organismi istituzionali per l'aggiornamento delle normative nazionali, comunitarie ed internazionali in tema di precursori di droghe. Ha inoltre partecipato come relatore a svariati corsi universitari, convegni e seminari. | Il Dr. Signorile si occupa del coordinamento del funzionamento dell'organismo statale per la Cannabis ed è stato un componente del gruppo di lavoro per la realizzazione del progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni vegetali a base di Cannabis. |

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

| Nome e Cognome | Biografia | Esperienze specifiche |
|-------------------------------|---|--|
| Tobia Zampieri (ANPCI) | Presidente di ANPCI - Associazione Nazionale Pazienti Cannabis Italia, giovane imprenditore veneto con alle spalle un'esperienza nel settore medico maturata prima come assistente personale del professore e primario Carlo Foresta e successivamente con l'amministrazione triennale della Fondazione Foresta Onlus, clinica incentrata nella prevenzione andrologica, nella creazione e sviluppo di screening medici e di eventi informativi. Successivamente vanta l'avvio di molte start up di successo. | Competenze nella creazione di una filiera certificata in block-chain, nella conoscenza della normativa italiana e di punti a favore e criticità di essa. Inoltre rappresento la voce di medici, pazienti e farmacisti avendo un feedback reale su quelle che sono i reali bisogni e necessità. |
| Pier Luigi Davolio (SIRCA) | Laureato in Farmacia, con corsi di perfezionamento in Fitoterapia e preparazioni galeniche fitoterapiche, dal 2014 è Vicepresidente di SIRCA, società scientifica riconosciuta dal Ministero della Salute. È socio fondatore e R&D di una società a metà con <i>spin-off</i> dell'Università di Firenze, e di una società di produzione e distribuzione di cosmetici funzionali e integratori salutistici. È inoltre titolare di una farmacia a Firenze. | Da anni si dedica allo sviluppo della galenica in farmacia e le sue competenze lo hanno fatto conoscere come esperto di preparazioni magistrali fin dall'inizio della commercializzazione della cannabis a uso medico (CM). Dal 2015 ha partecipato come relatore a quasi tutti gli eventi di SIRCA per medici e farmacisti, e a diversi studi clinici sulla CM. |

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

2.3 I Facilitatori

| Nome e Cognome | Biografia |
|--|--|
| Luca Caterino (Federsanità - Toscana) | Ricercatore sociale ed esperto nell'ambito della valutazione di politiche pubbliche, si è occupato di temi legati alla disabilità, alla condizione abitativa, alla violenza di genere e alla programmazione socio-sanitaria. Per Federsanità ANCI Toscana è referente per l'Osservatorio Sociale Regionale della Toscana e per i processi partecipativi in ambito socio-sanitario. |
| Paolo Martinez (FUTOUR) | Fondatore della società Futour, laureato in Geografia e Sociologia all' <i>Oxford Polytechnic</i> e facilitatore certificato IAF lavora da oltre 20 anni nella creatività e partecipazione applicate al management dell'innovazione, trasferimento tecnologico e sviluppo territoriale, in Italia e all'estero, per conto di clienti pubblici e privati. |
| Mauro Soli (Federsanità - Toscana) | È stato docente presso l'Università Politecnica delle Marche e l'Università di Siena in Programmazione e Progettazione sociale; è stato consulente per il PIN dell'Università di Firenze; <i>Project manager</i> e consulente per le Regioni Toscana e Umbria su progetti per l'inclusione sociale, la disabilità e la non autosufficienza; Promotore Sociale e Coordinatore di Zona per le Zone Sociali dell'Umbria; per Anci Toscana è stato responsabile del Progetto Regionale Botteghe della Salute. Attualmente è capoprogetto AT PON Inclusione per PricewaterhouseCoopers e per Federsanità si occupa delle attività legate all'area dell'integrazione sociosanitaria. |

Il Metodo



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

3.1 Il Metodo

L'obiettivo primario della VI Conferenza Nazionale sui problemi connessi con la diffusione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, come previsto dall'art. 1, comma 15 del Testo Unico sugli Stupefacenti (D.P.R. 309/1990), è quello di "individuare eventuali correzioni alla legislazione antidroga dettate dall'esperienza applicativa". Un secondo obiettivo consiste nel raccogliere *input* utili alla formulazione del nuovo Piano di Azione Nazionale (PAN) sulle Droghe. Per la progettazione e implementazione del processo di preparazione della Conferenza, il Dipartimento per le Politiche Antidroga si è avvalso del supporto tecnico-scientifico dell'Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

Al fine di raggiungere lo scopo prefissato è stato ideato un processo partecipativo che, a partire dalla normativa attualmente vigente in materia, attraverso l'individuazione di punti di forza, criticità e la formulazione di possibili soluzioni espresse da tutti gli attori coinvolti, possa fornire ai *policy maker* una base di conoscenza su cui costruire le eventuali proposte di revisione legislativa e di programmazione.

Figura 1. Il processo di costruzione della Conferenza

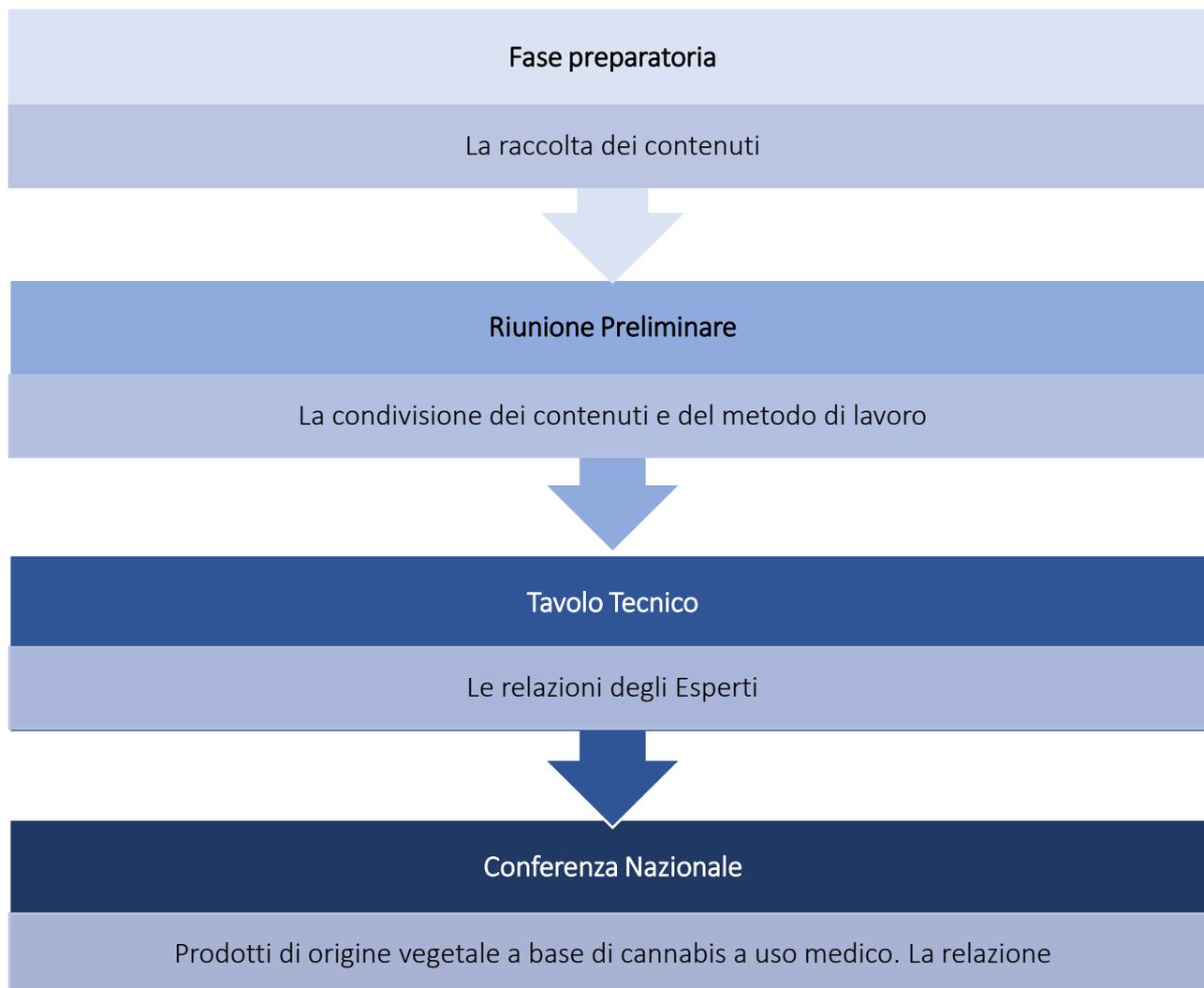


Sia la fase preparatoria sia quella operativa della Conferenza adottano un approccio basato sul metodo apprezzativo (*appreciative inquiry*¹). Ciascun Esperto, in vista dell'avvio della Riunione Preparatoria ha prodotto e condiviso una breve biografia, l'indicazione delle competenze in relazione alla specifica tematica e un documento condiviso su criticità e possibili soluzioni per ciascun elemento chiave. La condivisione dei materiali avviene in modalità *online* tramite la piattaforma Basecamp.

Tutto il percorso si avvale della presenza di esperti facilitatori che aiutano a raggiungere obiettivi condivisi per ogni fase della Conferenza, dando struttura al dialogo tra i partecipanti attraverso metodi, tecniche e strumenti di facilitazione digitale (GroupMap) per agevolare la raccolta di proposte e la definizione di priorità.

¹ https://en.wikipedia.org/wiki/Appreciative_inquiry

3.2 Le principali fasi di sviluppo del processo



Fase Preparatoria - La raccolta dei contenuti



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

4.1 I contributi preliminari

Nelle fasi preliminari alla Riunione Preparatoria gli Esperti sono stati invitati a esprimere e condividere con gli altri partecipanti criticità e possibili soluzioni in relazione a ciascun elemento chiave trattato dal Tavolo. Questo processo ha garantito un approccio partecipativo e trasparente sulle priorità evidenziabili da tutti gli attori coinvolti e da ciascun punto di vista.

Il materiale raccolto costituisce il punto di partenza dei lavori del tavolo, dove tutti i commenti e i differenti punti di vista divengono il valore aggiunto del processo collettivo e partecipato di individuazione delle priorità e costruzione delle proposte operative.

Ciascun contributo, messo a disposizione degli altri Esperti, è quindi confluito nel lavoro del Coordinatore che lo ha utilizzato per fare una sintesi inclusiva di tutte le posizioni emerse.

4.2 Le criticità

L'elenco delle criticità raccolte è mostrato di seguito per ciascun elemento chiave.

1) Gestione della sicurezza clinica della cannabis ad uso medico

Allargare la visuale anche all'abuso/tolleranza da analgesici oppioidi considerando la loro rapida diffusione in occidente

Mancanza di strutture statali non solo in grado di dare una corretta standardizzazione GMP alla produzione di Cannabis Terapeutica, ma soprattutto in grado di trasformare la materia prima in veri e propri farmaci somministrabili con metodi d'uso più idonei del "fumare" quali olii o pastiglie, in modo da garantire al paziente una continuità terapeutica ed uno *standard* di produzione e di quantità di principi attivi all'interno di ogni singola dose

Aumento dei fondi e delle risorse in favore della ricerca scientifica al fine di indagare potenziali problematiche sconosciute e di migliorare l'applicazione terapeutica

Prescrizione della cannabis a uso medico ai pazienti minorenni

Scarsa formazione dei medici prescrittori

Complessità dei dosaggi

Carenza di letteratura scientifica relativamente alle esperienze di uso terapeutico della cannabis con conseguente scarsa possibilità di confronto e di valutazione rispetto alle indicazioni e agli effetti dell'uso della sostanza in ambito medico

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

I medici prescrittori di cannabis a uso medico devono essere consapevoli e trasmettere al paziente tutte le informazioni circa i rischi associati al consumo cronico di cannabis

Definizione delle specifiche dei prodotti oggetto di prescrizione in riferimento soprattutto alla presenza di contaminanti
Definizione delle modalità di coltivazione delle varietà di Cannabis ai fini della standardizzazione dei prodotti

Carenza di evidenze che incide su una pratica basata più su incertezze piuttosto su una *evidence based medicine*

Scarsa formazione dei medici prescrittori e dei farmacisti

Poca formazione tecnico-scientifica e inesistente informazione pubblica in merito

2) Effetti della cannabis ad uso medico: aspetti farmacodinamici e farmacocinetici

Somministrazione e scelta dei dosaggi

Effetti collaterali

Effetti connessi al fitocomplesso e alla sostituzione della tipologia di cannabis durante la terapia

Eccessivo uso di cannabis ad elevato uso di THC

Differenze di risposta dovute alla mancata standardizzazione delle preparazioni

Limitata conoscenza e carenza di studi clinici

La letteratura pubblicata sui siti istituzionali è datata e/o comunque sbilanciata su pareri negativi circa l'impiego dei cannabinoidi

3) Prevenzione e trattamento di abuso e dipendenza da farmaci registrati

Abuso e misuso frequente di alcune classi di analgesici oppioidi (es. ossicodone) sia nel trattamento del dolore cronico, sia come euforizzanti

Impiego frequente di alcune classi di fentanili nella terapia del dolore cronico benigno

Abuso di alcune classi di Benzodiazepine (BZD)

Scarsa ricettività da parte di AIFA rispetto alle ripetute segnalazioni e ai dati scientifici pubblicati, in particolare riguardo al Lormetazepam solubile

Il *lockdown* ha comportato un aumento dei consumi di analgesici oppioidi in tutta la popolazione

Aumento costante nel corso degli anni (segnalato anche dal Ministero della Salute nel 2014) del consumo di analgesici oppioidi in Italia in particolare nella popolazione con età media tra i 25 e i 26 anni

Impossibilità di seguire con continuità il paziente monitorando l'uso di farmaci potenzialmente causa di dipendenza

Difficoltà a riconoscere i primi segnali di insorgenza di dipendenza da farmaci

Mancanza di risorse economiche e provvedimenti istituzionali per prevenire l'abuso e la dipendenza di questi farmaci

Mancanza di risorse economiche e di un adeguamento disciplinare per permettere ai Ser.D di adempiere agli interventi di trattamento in riferimento ai bisogni espressi e a quelli attualmente inespressi nel territorio di riferimento. I LEA sul punto non hanno potuto mettere a disposizione risorse minimamente necessarie

Le Regioni costituiscono percorsi troppo diversi e non riescono a coordinarsi in maniera efficace

Ci sono pazienti che abusano nell'uso di cannabis in quanto in base ai nostri studi (in pubblicazione) abbiamo verificato che questi pazienti sono geneticamente bassi *responder*, e quindi necessitano di dosaggi maggiori/superiori alla norma

Poca chiarezza sul tipo di sostanze spesso confuse con quelle non registrate

4) Applicazione e criticità dell'uso medico della cannabis in ambito normativo e regolatorio

Mancanza di una normativa chiara da applicare in merito alla patente di guida nei casi di terapia con cannabis ad uso medico e conseguenze minor tutela rispetto ai casi di terapia basata su oppioidi o benzodiazepinici

Necessità di un sistema che consenta alle forze dell'ordine di controllare l'effettivo stato di salute della persona durante la guida e che fornisca tranquillità al paziente in riferimento a questo specifico contesto

La terapia a base di cannabis ad uso medico viene considerata una terapia sostitutiva, presupponendo dunque che il paziente abbia già provato cure alternative

Eccesso di burocrazia riguardante l'uso medico della cannabis

Classificazione incerta dei principi attivi che non permette di chiarire né quali prodotti possano essere considerati farmaci, né per quali patologie essi possano essere indicati

Scarsa confrontabilità degli studi che rappresentano un supporto di analisi propedeutico alla redazione di atti normativi e regolamentari

Interpretazioni delle disposizioni ministeriali da parte delle diverse politiche regionali con traduzione dei criteri applicativi in modo più o meno parziale ed eterogeneo (indicazioni, monitoraggio, ecc.)

Difficoltà nelle spedizioni da parte dei farmacisti

Eccessive diffidenze tra Regioni in termini di condizioni e/o patologie per cui i prodotti possono essere prescritti

Assenza di un protocollo nazionale per le ricette e/o manuale per la loro preparazione

Eccessiva rigidità normativa in merito a produzione nazionale e impostazione di prodotti

5) Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: criticità e possibili soluzioni

Produzione:

- Insufficiente produzione del prodotto
- Bassa media qualità
- Statalizzata solo in minima parte

Distribuzione:

- Assenza di uniformità sia nei prezzi che nella fornitura a livello regionale
- Difficoltà nel trovare farmacie che forniscano il prodotto
- Alto costo del farmaco

Utilizzo:

- Incertezza sul tema circa la licenza di guida
- Incertezza sul tema circa il possesso del prodotto
- Mancanza di metodi di somministrazione standardizzati (pastiglie/olii con estratto a solvente)

Insufficiente produzione nazionale e scarsa importazione

Mancanza di consapevolezza circa il fatto che la coltivazione della cannabis per uso medico non può seguire le metodologie impiegate per la canapa da fibra. Infatti, la standardizzazione dei raccolti può avvenire solo se si applicano specifiche tecnologie

Garanzia della sicurezza ed efficacia dei preparati che vengono utilizzati dai pazienti

Produzione insufficiente

Rete di distribuzione inadeguata

Scarsa prescrizione dovuta a un certo pregiudizio da parte dei medici

Le attuali incertezze incidono su varie questioni rilevanti sul piano deontologico e sui profili di responsabilità, ad iniziare dal consenso/dissenso informato alla terapia. Altro aspetto di interesse riguarda le ricadute legate all'uso di cannabis terapeutica rispetto alla possibile compromissione prestazionale in situazioni che rilevano sulla tutela del singolo e di terzi (guida di veicoli, mansioni a rischio, porto d'armi)

La principale criticità sta nel misuse e nella diversione dei cannabinoidi prescritti per uso medico

Ruoli dei diversi attori

Approvvigionamento

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

L'Olanda non garantisce l'importazione delle quantità necessarie

Il Canada non rispetta i parametri accettati dal Ministero della Salute

Il chimico farmaceutico di Firenze ha una produzione insufficiente e saltuaria

Il monopolio di produzione e distribuzione dei cannabinoidi crea problemi di approvvigionamento quantitativo e qualitativo e enormi ritardi distributivi. Lo stesso, per quanto riguarda i meccanismi di importazione e gare di appalto

4.3 Le possibili soluzioni

L'elenco delle possibili soluzioni alle criticità evidenziate è mostrato di seguito per ciascun elemento chiave.

1) Gestione della sicurezza clinica della cannabis ad uso medico

Creazioni di reti tra Università, medici di medicina generale, servizi di psichiatria, terapie del dolore e Ser.D. Le conoscenze sul tema sono attualmente scarse in molti di questi settori. In quest'ottica, potrebbe essere efficace ispirarsi al modello americano

Creazione di stabilimenti di grado GMP che producano e trasformino il prodotto per lo Stato italiano al fine di aumentarne il valore sia in termini economici, sia in termini di Benessere Pubblico. Questo, consentirebbe a tutti gli attuali pazienti la certezza di una cura sicura, controllata e continuativa e fornirebbe una meno invalidante e valida alternativa alla prescrizione degli oppioidi ai pazienti. Inoltre, questo creerebbe nuovi posti di lavoro e nuova materia prima grazie alla quale si potrebbe creare valore reale e combattere la diffusione del consumo di oppioidi e benzodiazepinici

Prevedere corsi di formazione e collaborazioni con farmacisti

Aumentare la diffusione di studi di provato valore scientifico evitando approcci ideologici

Favorire i corsi di formazione per il personale sanitario

Completamento delle monografie della Farmacopea Europea.

Applicazione delle *Good Agricultural and Collection Practices*

Migliorare le conoscenze

Disporre di registri per la raccolta di informazioni anche rispetto ai profili di efficacia e sicurezza

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Corsi adeguati di formazione

Creazione di una rete nazionale per l'individuazione dei medici e dei farmacisti formati

Il Ministero della Salute deve definire un protocollo nazionale chiaro e corroborato da consolidata letteratura scientifica relativamente alla preparazione di ricette; inoltre, fare formazione tra gli operatori e informazione pubblica in merito all'accesso ai cannabinoidi terapeutici. Anche con "pubblicità"

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

2) Effetti della cannabis ad uso medico: aspetti farmacodinamici e farmacocinetici

Una maggiore conoscenza delle due discipline al fine di migliorare la scelta e il tipo di somministrazione

Formazione del personale sanitario

Indirizzamento delle prescrizioni verso una cannabis a minor contenuto di THC (ove ammissibile)

Incaricare delle preparazioni lo Stabilimento Farmaceutico Militare

Corsi di formazioni, gruppi di studio e ricerca

Occorre una conferenza nazionale sulla cannabis che convochi i maggiori esperti nazionali in dialogo con le più recenti ricerche e *trial* in corso in giro per il mondo

3) Prevenzione e trattamento di abuso e dipendenza da farmaci registrati

Diffondere comunicazioni e informazioni adeguate a farmacie, medici di medicina generale e popolazione

Aumentare le capacità dei Ser.D e dei servizi di psichiatria nel trattamento dell'abuso di benzodiazepine e/o di *pain killer*, sia per quanto concerne l'abuso primario, sia come consulenza per i centri terapia del dolore

Indagare con costanza il fenomeno, attualmente molto trascurato, facendo tesoro dell'esperienza americana per prevenire scenari simili. L'azione di formazione su sostanze potenzialmente molto addictive non può essere delegata solo alle case farmaceutiche

Utilizzo maggiore di cannabinoidi considerando la loro efficacia terapeutica nel trattamento di patologie autoimmuni, neurologiche, psicologiche e di trattamento del dolore cronico ed infiammatorio. Inoltre, dato che i cannabinoidi inducono un'inferiore assuefazione sia fisica che psicologica, questo porterebbe inoltre a un grande risparmio per la salute pubblica in termini di prevenzione dell'abuso di farmaci

Migliorare l'utilizzo degli strumenti elettronici che permettano di visualizzare l'intera storia clinica del paziente e le precedenti prescrizioni di sanitari diversi, al fine di poter monitorare con continuità l'uso di farmaci potenzialmente causa di dipendenza

Fornire conoscenze di base che consentano anche ai medici non specializzati in questo campo di riconoscere i segnali precoci di una possibile dipendenza

Raggiornare la 309/90 e seg. alla luce delle nuove evidenze scientifiche e della maturità e competenze raggiunte dal sistema di intervento

Stanziare i finanziamenti adeguati che dovrebbero essere almeno nella misura sufficiente per assumere altri 8.000 operatori

Coordinare gli interventi delle Regioni a partire da un'analisi dei danni prodotti da questo mancato e pluridecennale coordinamento

Non continuare a ragionare per compartimenti: per esempio pensando ai cannabinoidi e basta

Test genetici e studi mirati che possano individuare la futura risposta al trattamento con cannabis

Ampia e diffusa formazione che, in tempi semplici, chiarisca i rischi e danni e comunichi le soluzioni esistenti oltre che quelle che occorre creare

4) Applicazione e criticità dell'uso medico della cannabis in ambito normativo e regolatorio

Creare un modello di monitoraggio, sulla base dell'esempio della CanCard inglese, utile al tracciamento della filiera dei pazienti dalla produzione, alla vendita e al consumo, e utile a fornire servizi di tutela e supporto in forma istituzionalizzata e scientifica

Semplificare le procedure

Definire chiaramente quali principi attivi possano essere considerati farmaci sulla base delle evidenze scientifiche

Aumentare la disponibilità di evidenze scientifiche non vizzate da pregiudizi

Migliorare le vigenti disposizioni, prevedere registri per la raccolta di informazioni (indicazioni, monitoraggio, profili di efficacia, eventi avversi, ecc.)

Facilitare e ampliare la fornitura di tutti i tipi di cannabis che il Ministero ci ha messo a disposizione

A 15 anni dalla loro entrata in vigore, le norme sulla cannabis terapeutica devono essere aggiornate e portate a sistema sulla base delle lezioni apprese negli anni e delle buone pratiche in atto in alcune realtà territoriali

Occorre definire un protocollo nazionale per la preparazione delle ricette e consentire la rimborsabilità delle licenze di produzione e importazione dei prodotti ampliando il catalogo di quanto producibile e di quanto prescrivibile (nel rispetto delle norme vigenti relativamente alla qualità) per andare incontro a una crescente gamma di esigenze terapeutiche

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

5) Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: criticità e possibili soluzioni

Creare stabilimenti a filiera verticale sul modello canadese, con licenza nazionale: si tratta di grossi centri di produzione, trasformazione, lavorazione e ricerca verticalmente integrati per produrre farmaci e fare ricerca. Questo creerebbe ricchezza, posti di lavoro e risolverebbe un problema sia sanitario (abuso di oppioidi in crescita), che sociale (svuotamento delle carceri)

Apertura alla produzione privata italiana, sotto controllo diretto del Ministero della Salute e dell'AIFA

Affidamento della coltivazione solo a soggetti che possiedono la tecnologia adatta

Mantenimento del controllo (normativo, regolatorio e di qualità) istituzionale sui lotti prodotti

Creare una campagna informativa atta ad infondere la consapevolezza che solo un prodotto gestito interamente dalla filiera farmaceutica (officina farmaceutica, farmacia) può garantire la sicurezza e l'efficacia

Ridurre i vincoli normativi e burocratici

Aumentare il numero di farmacie in cui sia possibile acquistare la cannabis ad uso medico

Migliorare la formazione dei medici in materia

L'articolazione del tema e le possibili soluzioni potranno più opportunamente essere oggetto di un successivo confronto con gli altri partecipanti

Il contrasto alla diversificazione al misuse dei farmaci che generano dipendenza vede ad oggi in Italia risultati modesti e insoddisfacenti. Questo tema deve essere affrontato specificatamente con analisi e decisioni conseguenti da parte di scienziati, professionisti e con il contributo leale dei decisori politici che evitino le strumentalizzazioni a cui siamo abituati

Definire gli attori che possono avere un ruolo. Quindi, definire i ruoli dei diversi attori, in funzione di *mission*, competenze, possibilità infrastrutturali e di personale

(legate a tema 1) identificazione delle tipologie di farmaci richieste e dei contenuti di principi attivi

Pianificazione dei fabbisogni con respiro almeno annuale in funzione delle tipologie di farmaci richieste, pianificazione della produzione in funzione dei ruoli assegnati ai diversi attori

Nel medio periodo, ottenere nuove varietà di cannabis a maggior contenuto di principi attivi

Ampliare la produzione ai privati sempre sotto il controllo del Ministero

A 15 anni dall'entrata in vigore della possibilità di prescrivere cannabinoidi terapeutici e a sei dall'avvio della produzione nazionale occorre una valutazione a tutto tondo di quanto ha funzionato e quanto invece continua a creare ostacoli a

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

garantire il fabbisogno nazionale. Occorre avviare produzione in partnership pubblico/pubblico o pubblico/privato fino a una “liberalizzazione” della produzione sotto il controllo amministrativo di un’agenzia nazionale sulla cannabis. Semplificare al massimo il meccanismo di licenze e permessi per l’importazione (anche da Paesi extra UE) di infiorescenze e composti prodotti secondo i più alti standard nazionale e internazionali in materia



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Riunione Preliminare - La condivisione dei contenuti e del metodo di lavoro



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

5.1 Il contesto dei lavori

Date le peculiarità riguardanti le tematiche relative alla cannabis ad uso medico, nonché il fatto che questo prodotto ha riscontrato molto più successo di quanto non fosse stato studiato attraverso studi clinici su efficacia e sicurezza, il tema del Tavolo di lavoro è di particolare interesse e richiede di essere trattato sotto diversi aspetti e da parte di una pluralità di attori coinvolti a vario titolo.

In particolare, visto il crescente interesse, non solo a livello nazionale ma europeo, dato anche dal fatto che un numero crescente di Paesi sta sviluppando o ha approvato politiche e pratiche in questa area, le questioni riguardanti le evidenze scientifiche disponibili sull'uso medico di cannabis e cannabinoidi, la differenza tra preparazioni e prodotti a base di cannabis e la loro regolamentazione, nonché l'organizzazione di produzione e distribuzione di quantitativi sufficienti a soddisfare la domanda, e le indicazioni e l'informazione riguardanti il loro utilizzo, sono di spiccato interesse.

Dalla sintesi dei contributi degli Esperti relativi alle criticità individuate per ciascun argomento chiave del Tavolo è stato possibile delineare tre macro-temi principali: sicurezza clinica; aspetti normativi e regolatori; produzione, distribuzione e utilizzo.

5.2 Le criticità rilevate

Il *brainstorming* ha permesso di identificare alcune criticità ritenute prioritarie sul tema "Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico". Il risultato del primo giro di *brainstorming* è rappresentato nella Tabella 1.

| Tabella 1. Lista delle criticità emerse |
|--|
| Produzione di Stato che non avviene sulla base di commesse acquisite dalle Regioni che possono acquistare su canali diversi, indicando sulle richieste anche "brand specifici" |
| Attivazione formazione personale sanitario pubblico |
| Applicazione diversificata nelle varie regioni delle disposizioni ministeriali |
| Scarsissima partecipazione alla FAD realizzata per uso medico cannabis da ISS e Ministero |
| Mancanza di standardizzazione dei farmaci a base di CM (cannabis medica) in modo da dare continuità |
| Carenza di dati anche a livello regionale (es. prove di efficacia, eventi avversi, ecc.) |
| Aggiornamento decreto ministeriale 2015 |

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

| Tabella 1. Lista delle criticità emerse |
|---|
| Necessità di un maggiore <i>focus</i> su 2 classi di farmaci, per il dolore ma non solo, come <i>pain killer</i> e benzodiazepine, che creano una serie di criticità molto maggiori rispetto alla cannabis terapeutica. Inoltre c'è necessità di una maggiore formazione per saper gestire queste problematiche |
| Mancano <i>trials</i> clinici con disegno sperimentale robusto per valutare efficacia e sicurezza dell'uso di cannabis |
| Prescrivibilità di derivati di cannabis con composizione simile di cannabinoidi |
| Produzione su base nazionale sufficiente alla domanda da parte dei pazienti |
| Garanzia sicurezza ed efficacia dei preparati utilizzati dai pazienti |
| Pareri contrastanti su rilevanza terapeutica cannabis e carenza evidenze |
| Favorire la partecipazione dei pazienti anche in forma associata viste le decennali esperienze italiane |
| Mancanza di una normativa chiara in merito alla licenza di guida e che tuteli i pazienti nel consumo, oltre che a guidare i medici nelle terapie e posologie |
| Necessità di statalizzare e standardizzare la produzione di farmaci a base di CM (Cannabis Medica) |
| Carenza di informazione e formazione sull'uso della cannabis medica |
| Scarsa confrontabilità degli studi che rappresentano un supporto di analisi propedeutico alla redazione di atti normativi e regolamentari |
| Necessità di acquisire evidenze scientifiche tali da consentire l'introduzione di nuove disposizioni normative sul consumo ecc. |
| Erronea comunicazione da parte della maggior parte delle associazioni nel correlare cannabis ludica e cannabis medica. La cannabis di per sé non è un farmaco, sono determinate genetiche, standardizzate, che sviluppano precisi principi attivi, che possiamo considerare come un farmaco vero e proprio per via della somma di principi attivi prodotti dalla pianta |
| Diversione e misuse |
| Prevenzione ed identificazione precoce dei primi segnali di dipendenza |
| I disturbi del neurosviluppo sono un argomento cruciale (e trascurato/ignorato) da gran parte dei servizi. Come per il metilfenidato nell'ADHD, la cannabis ha dato prove di evidenza curativa per la sindrome di G. Tourette. Ma la cosa viene poco considerata e presa in considerazione |
| Rischio di forme di monopolio statale |
| Non si intravede al momento nessuna criticità specifica. Si rimanda alla discussione per chiarire questo concetto e sviluppare eventuali collaborazioni |

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

È stato valutato il grado di concordanza/discordanza su ciascuna delle criticità identificando il gradiente di polarizzazione che va dalle criticità sulle quali c'è maggiore accordo verso quelle su cui l'accordo è minore (0 mancanza di accordo, 3 totale accordo).

| Tabella 2. Gradiente di accordo/disaccordo sulle criticità emerse | |
|--|--------------------------|
| Criticità emerse | Livello di accordo (0-3) |
| Produzione di Stato che non avviene sulla base di commesse acquisite dalle Regioni che possono acquistare su canali diversi, indicando sulle richieste anche "brand specifici" | 2.7 |
| Attivazione formazione personale sanitario pubblico | 2.7 |
| Applicazione diversificata nelle varie regioni delle disposizioni ministeriali | 2.5 |
| Scarsissima partecipazione alla FAD realizzata per uso medico cannabis da ISS e Ministero | 2.4 |
| Mancanza di standardizzazione dei farmaci a base di CM (cannabis medica) in modo da dare continuità | 2.4 |
| Carenza di dati anche a livello regionale (es. prove di efficacia, eventi avversi, ecc.) | 2.4 |
| Aggiornamento decreto ministeriale 2015 | 2.3 |
| Necessità di un maggiore focus su 2 classi di farmaci, per il dolore ma non solo, come <i>pain killer</i> e benzodiazepine, che creano una serie di criticità molto maggiori rispetto alla cannabis terapeutica. Inoltre c'è necessità di una maggiore formazione per saper gestire queste problematiche | 2.1 |
| Mancano <i>trials</i> clinici con disegno sperimentale robusto per valutare efficacia e sicurezza dell'uso di cannabis | 2.0 |
| Prescrivibilità di derivati di cannabis con composizione simile di cannabinoidi | 2.0 |
| Produzione su base nazionale sufficiente alla domanda da parte dei pazienti | 2.0 |
| Garanzia sicurezza ed efficacia dei preparati utilizzati dai pazienti | 2.0 |
| Pareri contrastanti su rilevanza terapeutica cannabis e carenza evidenze | 2.0 |
| Favorire la partecipazione dei pazienti anche in forma associata viste le decennali esperienze italiane | 2.0 |
| Mancanza di una normativa chiara in merito alla licenza di guida e che tuteli i pazienti nel consumo, oltre che a guidare i medici nelle terapie e posologie | 1.9 |
| Necessità di statalizzare e standardizzare la produzione di farmaci a base di CM (Cannabis Medica) | 1.9 |
| Carenza di informazione e formazione sull'uso della cannabis medica | 1.9 |

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

| Tabella 2. Gradiente di accordo/disaccordo sulle criticità emerse | |
|---|--------------------------|
| Criticità emerse | Livello di accordo (0-3) |
| Scarsa confrontabilità degli studi che rappresentano un supporto di analisi propedeutico alla redazione di atti normativi e regolamentari | 1.9 |
| Necessità di acquisire evidenze scientifiche tali da consentire l'introduzione di nuove disposizioni normative sul consumo ecc. | 1.8 |
| Erronea comunicazione da parte della maggior parte delle associazioni nel correlare cannabis ludica e cannabis medica. La cannabis di per sé non è un farmaco, sono determinate genetiche, standardizzate, che sviluppano precisi principi attivi, che possiamo considerare come un farmaco vero e proprio per via della somma di principi attivi prodotti dalla pianta | 1.8 |
| Diversione e misuse | 1.5 |
| Prevenzione ed identificazione precoce dei primi segnali di dipendenza | 1.5 |
| I disturbi del neurosviluppo sono un argomento cruciale (e trascurato/ignorato) da gran parte dei servizi. Come per il metilfenidato nell'ADHD, la cannabis ha dato prove di evidenza curativa per la sindrome di G. Tourette. Ma la cosa viene poco considerata e presa in considerazione | 1.3 |
| Rischio di forme di monopolio statale | 0.8 |
| Non si intravede al momento nessuna criticità specifica. Si rimanda alla discussione per chiarire questo concetto e sviluppare eventuali collaborazioni | 0.6 |

5.3 La lettura delle criticità

La lettura dei risultati mette in evidenza diversi spunti riguardanti: la difformità a livello regionale nell'applicazione di disposizioni ministeriali in materia e nella raccolta di dati per un corretto monitoraggio; la scarsa o poco partecipata formazione del personale sanitario rispetto a prodotti e tipo di somministrazione e la carente conoscenza; la scarsità di studi clinici a disposizione su efficacia e sicurezza; il coinvolgimento dei pazienti; la mancanza di standardizzazione dei farmaci a base di cannabis; la produzione, ad oggi insufficiente a soddisfare la crescente domanda, e la sua organizzazione; la mancanza di chiarezza della normativa, anche relativamente ad aspetti quali la licenza di guida; la conoscenza e lo sviluppo di strategie di prevenzione e identificazione precoce delle forme di dipendenza. Infine, ma non di minore importanza, la mancata attenzione a farmaci come *painkiller* e benzodiazepine, che hanno un alto potenziale additivo e che hanno causato in altri Paesi (ad esempio gli Stati Uniti) notevoli problemi di salute pubblica.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

5.4 Gli approcci alle possibili soluzioni

Il secondo giro di *brainstorming* guidato, focalizzato sulla ricerca collaborativa e partecipata degli approcci alle possibili soluzioni alle criticità precedentemente individuate, è esitato nelle proposte riportate nella Tabella 3.

| Tabella 3. Lista degli approcci alle possibili soluzioni relative alle criticità emerse |
|--|
| Garantire la copertura da parte del Servizio Sanitario Nazionale |
| Importanza avvio studi clinici con prodotti standardizzati |
| Formazione capillare di medici, farmacisti e pazienti (uso consapevole) |
| Le amministrazioni centrali devono finanziare <i>trials</i> clinici e la formazione ai medici, farmacisti e pazienti |
| Definizione di provvedimenti per ridurre la disomogeneità tra Regioni che rileva anche ai fini dell'accesso alla terapia |
| Standardizzare per contenuti e quantità i prodotti disponibili per uso medico |
| Importanza del ruolo delle istituzioni nel favorire <i>standard</i> negli studi a supporto della redazione di atti normativi e regolamentari |
| Raccolta necessità a livello regionale e su scala temporale almeno annuale |
| Trovare un modello tecnico amministrativo per favorire l'aumento della produzione nazionale di cannabis per uso medico da parte di SCFM, impiegando linee genetiche note (CREA), e portando ad un prodotto standardizzato di grado farmaceutico fino alla totale copertura del fabbisogno nazionale |
| <i>Trial</i> clinico con partecipazione significativa di pazienti (non studio limitato) |
| Incrementare il livello di evidenze anche attraverso la previsione di <i>network</i> di ricerche |
| Consapevolezza dell'importanza della filiera farmaceutica |
| Formazione a distanza per medici prescrittori e farmacisti con esperti a disposizione da diffondere in modo capillare |
| Riavvio Gruppo di Lavoro interministeriale per aggiornamento DM 2015 |
| Migliorare il livello di conoscenza e formazione sia sulle indicazioni di questi farmaci sia sulle modalità di gestione dei rischi non solo intervenendo con proposte formative per il personale medico ma aggiornando anche la formazione a livello universitario e di scuole di specializzazione dove queste tematiche sono scarsamente trattate |
| Utilizzare e accedere ai dati di <i>trials</i> clinici europei e internazionali sulla cannabis farmaceutica ampiamente fatti su base globale da anni |
| Raccogliere ed analizzare gli studi e le pubblicazioni per evidenziare le rilevanze terapeutiche e la sicurezza dei preparati, attivare corsi anche attraverso le società scientifiche, potenziare la produzione anche attraverso i privati |

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

| Tabella 3. Lista degli approcci alle possibili soluzioni relative alle criticità emerse |
|--|
| Istituzione registri a livello regionale per raccolta informazioni (sicurezza, profili efficacia, ecc.) |
| La cura del dolore è un argomento cruciale di dimensioni enormi in una società che invecchia. La legge del 2010 ha portato molte facilitazioni ma anche profonde problematiche. Ci vorrebbero almeno 2 letti pubblici disponibili specialistici a livello regionale (o macroreg) e non concessi |
| Studi sui rischi connessi uso derivati ad alto contenuto di THC |
| Promuovere attenzione e studi sui disturbi del neurosviluppo ad alta impulsività che sono alla base di uno sviluppo successivo di una dipendenza patologica. La cannabis ha un ruolo riconosciuto in una di queste (s. Tourette); la Regione Veneto è molto avanti in questo ma non è così in molte altre Regioni. La cannabis non dovrebbe essere ALTERNATIVA ad altri farmaci ma essere impiegabile da subito |
| Bisognerebbe rilasciare altre licenze a stabilimenti pubblici o para pubblici per migliorare ed aumentare qualità e quantità della produzione in modo da rispondere ad una grossa carenza e per valutare l'utilizzo di farmaci a base di CM (Cannabis Medica) in sostituzione a terapie <i>pain killer</i> a base di oppioidi, aumentando il <i>wellness</i> dei cittadini. Gli Stabilimenti dovrebbero rispettare il modello Canadese, di produzione, trasformazione, controllo di qualità e confezionamento a <i>standard</i> GMP, in modo da consentire la somministrazione di veri e propri preparati farmaceutici (con le tecnologie di oggi, anche se si parte da una materia prima vegetale, si è perfettamente in grado di creare dei farmaci fitoterapici tramite estrazione e non sintesi). Inoltre serve implementare la normativa sul lato del consumo per i pazienti provvisti di licenza di guida. |
| Autorizzare i privati per l'autoproduzione per coprire le carenze di produzione statale |

Il personale grado di concordanza/discordanza dei partecipanti su ciascuno degli approcci individuati rispecchia il gradiente di polarizzazione mostrato in Tabella 4, che va dagli approcci sui quali c'è maggiore accordo verso quelli su cui l'accordo è minore (0 mancanza di accordo, 3 totale accordo).

| Tabella 4. Gradiente di accordo/disaccordo sugli approcci alle possibili soluzioni | |
|--|--------------------------|
| Approcci alle possibili soluzioni rispetto alle criticità emerse | Livello di accordo (0-3) |
| Garantire la copertura da parte del Servizio Sanitario Nazionale | 2.8 |
| Importanza avvio studi clinici con prodotti standardizzati | 2.8 |
| Formazione capillare di medici, farmacisti e pazienti (uso consapevole) | 2.7 |
| Le amministrazioni centrali devono finanziare <i>trials</i> clinici e la formazione ai medici, farmacisti e pazienti | 2.7 |
| Definizione di provvedimenti per ridurre la disomogeneità tra Regioni che rileva anche ai fini dell'accesso alla terapia | 2.6 |
| Standardizzare per contenuti e quantità i prodotti disponibili per uso medico | 2.6 |

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

| Tabella 4. Gradiente di accordo/disaccordo sugli approcci alle possibili soluzioni | |
|---|--------------------------|
| Approcci alle possibili soluzioni rispetto alle criticità emerse | Livello di accordo (0-3) |
| Importanza del ruolo delle istituzioni nel favorire <i>standard</i> negli studi a supporto della redazione di atti normativi e regolamentari | 2.5 |
| Raccolta necessità a livello regionale e su scala temporale almeno annuale | 2.5 |
| Trovare un modello tecnico amministrativo per favorire l'aumento della produzione nazionale di cannabis per uso medico da parte di SCFM, impiegando linee genetiche note (CREA), e portando ad un prodotto standardizzato di grado farmaceutico fino alla totale copertura del fabbisogno nazionale | 2.4 |
| <i>Trial</i> clinico con partecipazione significativa di pazienti (non studio limitato) | 2.3 |
| Incrementare il livello di evidenze anche attraverso la previsione di <i>network</i> di ricerche | 2.3 |
| Consapevolezza dell'importanza della filiera farmaceutica | 2.3 |
| Formazione a distanza per medici prescrittori e farmacisti con esperti a disposizione da diffondere in modo capillare | 2.3 |
| Riavvio Gruppo di Lavoro interministeriale per aggiornamento DM 2015 | 2.2 |
| Migliorare il livello di conoscenza e formazione sia sulle indicazioni di questi farmaci sia sulle modalità di gestione dei rischi non solo intervenendo con proposte formative per il personale medico ma aggiornando anche la formazione a livello universitario e di scuole di specializzazione dove queste tematiche sono scarsamente trattate | 2.1 |
| Utilizzare e accedere ai dati di <i>trials</i> clinici europei e internazionali sulla cannabis farmaceutica ampiamente fatti su base globale da anni | 1.9 |
| Raccogliere ed analizzare gli studi e le pubblicazioni per evidenziare le rilevanze terapeutiche e la sicurezza dei preparati, attivare corsi anche attraverso le società scientifiche, potenziare la produzione anche attraverso i privati | 1.8 |
| Istituzione registri a livello regionale per raccolta informazioni (sicurezza, profili efficacia, ecc.) | 1.8 |
| La cura del dolore è un argomento cruciale di dimensioni enormi in una società che invecchia. La legge del 2010 ha portato molte facilitazioni ma anche profonde problematiche. Ci vorrebbero almeno 2 letti pubblici disponibili specialistici a livello regionale (o macroreg) e non concessi | 1.8 |
| Studi sui rischi connessi uso derivati ad alto contenuto di THC | 1.6 |
| Promuovere attenzione e studi sui disturbi del neurosviluppo ad alta impulsività che sono alla base di uno sviluppo successivo di una dipendenza patologica. La cannabis ha un ruolo riconosciuto in una di queste (s. Tourette); la Regione Veneto è molto avanti in questo ma non è così in molte altre Regioni. La cannabis non dovrebbe essere ALTERNATIVA ad altri farmaci ma essere impiegabile da subito | 1.5 |

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

| Tabella 4. Gradiente di accordo/disaccordo sugli approcci alle possibili soluzioni | |
|---|--------------------------|
| Approcci alle possibili soluzioni rispetto alle criticità emerse | Livello di accordo (0-3) |
| Bisognerebbe rilasciare altre licenze a stabilimenti pubblici o parapubblici per migliorare ed aumentare qualità e quantità della produzione in modo da rispondere ad una grossa carenza e per valutare l'utilizzo di farmaci a base di CM (Cannabis Medica) in sostituzione a terapie <i>pain killer</i> a base di oppioidi, aumentando il <i>wellness</i> dei cittadini. Gli Stabilimenti dovrebbero rispettare il modello Canadese, di produzione, trasformazione, controllo di qualità e confezionamento a <i>standard</i> GMP, in modo da consentire la somministrazione di veri e propri preparati farmaceutici (con le tecnologie di oggi, anche se si parte da una materia prima vegetale, si è perfettamente in grado di creare dei farmaci fitoterapici tramite estrazione e non sintesi). Inoltre serve implementare la normativa sul lato del consumo per i pazienti provvisti di licenza di guida. | 1.2 |
| Autorizzare i privati per l'autoproduzione per coprire il le carenze di produzione statale | 0.9 |

5.5 La lettura degli approcci alle possibili soluzioni

Da una lettura integrata degli approcci alle possibili soluzioni emerge come questi riguardino principalmente le aree relative alle modalità di potenziamento di produzione, qualità e fornitura, all'aggiornamento e sistematizzazione della normativa rilevante in materia, al finanziamento pubblico di studi clinici e all'utilizzo delle evidenze esistenti anche ai fini di formulazione di politiche efficaci, alla riduzione della variabilità regionale per quanto riguarda sia i provvedimenti che la raccolta dati su fabbisogno, efficacia e sicurezza, nonché all'informazione e la formazione del personale sanitario sull'argomento (anche a livello universitario e/o attraverso corsi di formazione specifici) su uso e rischi connessi.

5.6 Le proposte operative

Sulla base degli argomenti chiave trattati su questo Tavolo, sono state organizzate tre Tavole Rotonde che rappresenteranno i *focus* specifici di contenuto da articolare in occasione del Tavolo Tecnico di ottobre (Figura 2).

Le Tavole sono state allestite in modo da rispecchiare l'articolazione proposta in apertura dei lavori dal Coordinatore: la sicurezza clinica, gli aspetti normativi e regolatori, la produzione, distribuzione e utilizzo.

Figura 2. Tavole Rotonde e relativi argomenti chiave

| Tavola rotonda A | Tavola rotonda B | Tavola rotonda C |
|--|--|---|
| SICUREZZA CLINICA | ASPETTI NORMATIVI E REGOLATORI | PRODUZIONE, DISTRIBUZIONE E UTILIZZO |
| 1. Gestione della sicurezza clinica della cannabis ad uso medico | 4. Applicazione e criticità dell'uso medico della cannabis in ambito normativo e regolatorio | 5. Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: criticità e possibili soluzioni |
| 2. Effetti della cannabis ad uso medico: aspetti farmacodinamici e farmacocinetici | Dott. Fabio Fuolega (Regione Veneto) | Dott. Tobia Zampieri (ANPCI) |
| 3. Prevenzione e trattamento di abuso e dipendenza da farmaci registrati | Dott.ssa Elsa Basili (Regione Piemonte) | Dott. Rocco Signorile (Ministero della Salute) |
| Dott. Pietro Fausto D'Egidio (FEDERSERD) | Dott. Marco Perduca (ASS. Luca Coscioni) | Dott. Antonio Medica (Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze) |
| Dott.ssa Roberta Pacifici (ISS) | | Dott. Nicola Pecchioni (CREA Rovigo) |
| Dott. Fabio Lugoboni (SITD) | | Dott. Flavio Paoli (Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze) |
| Dott. David Martinelli (COMUNITALIA) | | Dott. Paolo Poli (SIRCA) |
| Dott. Renato Di Grezia (AIFA) | | Dott. Domenico Chionetti (CNCA) |
| | | Dott. Pier Luigi Davolio (SIRCA) |

I tre macro-temi individuati nel corso dei lavori sono la cornice entro la quale far ricadere gli interventi degli Esperti e consentiranno di toccare le specificità evidenziate nel corso dei lavori, sempre tenendo in considerazione il tema del Tavolo e gli elementi chiave individuati per ciascuna Tavola Rotonda.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Tavola Rotonda A – Sicurezza Clinica

- Gestione della sicurezza clinica della cannabis ad uso medico;
- Effetti della cannabis ad uso medico: aspetti farmacodinamici e farmacocinetici;
- Prevenzione e trattamento di abuso e dipendenza da farmaci registrati.

Dr. D'Egidio, Dr.ssa Pacifici, Dr. Lugoboni, Dr. Martinelli e Dr. Di Grezia

Tavola Rotonda B – Aspetti normativi e regolatori

- Applicazione e criticità dell'uso medico della cannabis in ambito normativo e regolatorio

Dr. Fuolega e Dr.ssa Basili

Il Dr. Perduca si è successivamente aggiunto, iscrivendosi alla Tavola rotonda B.

Tavola Rotonda C – Produzione, distribuzione e utilizzo

- Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: criticità e possibili soluzioni

Dr. Zampieri, Dr. Signorile, Dr. Medica, Dr. Pecchioni, Dr. Paoli, Dr. Poli e Dr. Chionetti

Il Dr. Davolio si è successivamente aggiunto, iscrivendosi alla Tavola Rrotonda C.

Tavolo Tecnico



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

6.1 Introduzione ai lavori della prima giornata

I lavori del Tavolo Tecnico “Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico” si sono svolti in presenza presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze e hanno visto la partecipazione di 16 Esperti oltre al Coordinatore del Tavolo, la Dr.ssa Simona Pichini e al moderatore, Dr. Mauro Soli.

A seguire i lavori pubblici sono stati 198 spettatori iscritti al *webinar* online con la possibilità di inviare domande o commenti e altri uditori che hanno potuto seguire l’evento tramite la diretta *streaming*.

A seguito dei saluti istituzionali, la Dr.ssa Pichini ha introdotto le tematiche sviluppate nell’ambito del Tavolo Tecnico.

6.1.1 Introduzione del Coordinatore

Il Tavolo Tecnico “Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico” è stato realizzato coinvolgendo una serie di stakeholder ed esperti sul tema della cannabis ad uso medico (che non include la cannabis terapeutica).

Si ricorda che la cannabis ad uso medico, come previsto nel decreto del Ministero della Salute del 2015, è un trattamento sintomatico, quindi non curativo, di supporto a dei trattamenti standard che si sono rivelati inefficaci per le patologie che sono riportate nel suddetto decreto ministeriale.

Prima di illustrare quali sono le criticità raccolte durante i lavori della Riunione Preparatoria, si ricorda che la cannabis ad uso medico nasce in Italia con un decreto ministeriale del 2015 che ha fatto partire ad un progetto pilota per la produzione nazionale che avviene nello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze. La cannabis prodotta viene coltivata a partire dalle talee del CREA di Rovigo e deve avere dei principi attivi standardizzati. Si tratta quindi di un prodotto che, avendo sempre gli stessi principi attivi, può assicurare il trattamento terapeutico dei pazienti che ne hanno bisogno.

Inizialmente, il fabbisogno nazionale di cannabis era di 40 kg all'anno mentre ad oggi si è arrivati a una richiesta di 2.000 kg, e proprio da questo nascono tutte le criticità che gli Esperti hanno messo a fuoco nella Riunione Preparatoria.

Tra le principali criticità emerse si segnala: una produzione nazionale di eccellenza che però al momento non può soddisfare la domanda crescente; una mancanza di chiarezza normativa, con un decreto ministeriale stilato sei anni fa e che, pertanto, contiene alcuni elementi che nel tempo sono cambiati, come sono cambiate anche le evidenze scientifiche sulle patologie per cui questa preparazione può essere dedicata. In generale, si è registrato, dunque, un cambiamento sia nelle conoscenze sia nelle strategie di prevenzione.

Inoltre, si evidenzia una difformità a livello regionale nell'applicazione delle disposizioni ministeriali e, quindi, la necessità di proteggere i pazienti per quanto riguarda la disponibilità del preparato e la continuità terapeutica. Perché questo venga assicurato è necessario un corretto monitoraggio e al contempo una formazione adeguata del personale sanitario, dei medici prescrittori e dei farmacisti preparatori.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Durante il Tavolo Tecnico, gli Esperti hanno il compito di condividere il loro punto di vista al fine di presentare delle proposte che confluiranno nella Conferenza Nazionale che si terrà a Genova nel mese di novembre. Durante la Riunione Preparatoria sono stati individuati i seguenti cinque sotto temi:

- la gestione della sicurezza clinica della cannabis a uso medico;*
- gli aspetti farmaco dinamici e farmacocinetici;*
- la prevenzione e il trattamento di abuso e dipendenza da farmaci registrati, in riferimento alle patologie per cui la cannabis a uso medico viene utilizzata insieme ad altri farmaci, come ad esempio gli oppioidi di sintesi, gli oppiacei e le benzodiazepine;*
- l'applicazione e la criticità dell'uso medico della cannabis in ambito normativo e regolatorio;*
- la produzione, la distribuzione e l'utilizzo della cannabis ad uso medico: criticità e possibili soluzioni.*

A partire da questi sotto temi sono state individuate tre differenti Tavole Rotonde: la prima sul tema della sicurezza clinica della cannabis a uso medico; la seconda sugli aspetti normativi e regolatori e, infine, la terza relativa a produzione, distribuzione e utilizzo.

Durante la Riunione Preparatoria sono emerse molte criticità su cui è stato valutato il grado di accordo o disaccordo da parte degli Esperti; sulla base di questo punteggio è emersa come criticità particolarmente rilevante il fatto che al momento la produzione di Stato non avviene su commesse acquisite delle Regioni, le quali invece possono anche acquistare su canali diversi. Di fatto, se la produzione dello Stabilimento non basta si ricorre ad un approvvigionamento dall'estero con canali a volte differenti.

Inoltre, il personale non è formato, non sa come e quando prescrivere, in quanto ad oggi non esistono degli studi medici controllati basati su un campione di pazienti significativo. Gli studi disponibili vengono dal mondo anglosassone, dal Nord America, dove però vengono somministrati molti preparati sintetici di cannabis (come il nabilone) e non se ne conoscono mai le dosi e le patologie per le quali vengono prescritti. Questi studi sono molto piccoli e in questi anni non hanno mai permesso di fare una meta-analisi, una revisione sistematica per poter affermare che in alcuni casi la terapia funziona o che vi sia un'evidenza certa di tipo A. È necessario risolvere questa situazione a livello nazionale con degli studi clinici controllati, basati su un prodotto che è quello standardizzato dello Stabilimento: grandi studi clinici su pazienti soprattutto per quanto riguarda la terapia del dolore neurogeno che rappresenta il punto chiave nell'utilizzo della cannabis ad uso medico, da cui poi tutte le altre criticità.

Tavola Rotonda A - Sicurezza clinica



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

6.2 Tavola Rotonda A - Sicurezza clinica

Nel suo intervento il moderatore, Dr. Mauro Soli, descrive l'articolazione delle due giornate e introduce la prima Tavola Rotonda dal titolo "Sicurezza clinica" che raccoglie i seguenti interventi, riportati integralmente a seguire:

L'uso medico della cannabis Dr.ssa Roberta Pacifici, Istituto Superiore di Sanità - Centro nazionale dipendenze e doping;

Utilizzo informato e prevenzione delle dipendenze nell'uso dei prodotti derivati da cannabis Dr. David Martinelli, ComunItalia;

Dolore neuropatico e dipendenza da farmaci Dr. Fabio Lugoboni, Società Italiana Tossicodipendenze (SITD);

Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis Dr. Renato Di Grezia, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);

Cannabis e sicurezza per il paziente. Per una terapia efficace e non dannosa Dr. Pietro Fausto D'Egidio, FeDerSerD.

6.2.1 L'uso medico della cannabis

Roberta Pacifici

A partire dall'anno 2014, il Centro Nazionale Dipendenze e Doping (CNDD) dell'Istituto Superiore di Sanità ha partecipato al Tavolo Tecnico presso il Ministero della Salute per la stesura dell'Allegato Tecnico del Decreto del 9 novembre 2015 "Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972" (G.U. Serie generale - n. 279 del 30 novembre 2015).

Il contributo del CNDD al Tavolo Tecnico è stato quello di valutare, attraverso studi osservazionali, revisioni sistematiche e metanalisi della letteratura internazionale indicizzata, l'efficacia dell'uso medico della cannabis nel trattamento di patologie associate al dolore cronico e al dolore neurogenico o a trattamenti a cui vengono sottoposti i pazienti oncologici o HIV positivi.

È stato ampiamente sottolineato dal CNDD che l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti *standard*, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili e che gli impieghi sopra menzionati dovrebbero essere rivisti alla luce di studi clinici controllati che evidenzino la reale efficacia della cannabis ad uso medico su un numero significativo di soggetti trattati.

Il CNDD ha inoltre condotto studi di stabilità a breve e lungo termine dei fitocannabinoidi presenti nelle infiorescenze a contenuto standardizzato prodotte dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, nonché sulle preparazioni acquose (decotti) e preparazioni oleose ottenute dalle infiorescenze stesse.

Questi studi condotti a breve, medio e lungo termine a due diverse temperature di conservazione (Pacifici R. 2017; Pacifici R. 2018; Pacifici R. 2019) hanno evidenziato che mentre i fitocannabinoidi presenti nel decotto hanno una stabilità media di 3 giorni a temperatura ambiente e 4°C, nei prodotti di natura oleosa, dopo un iniziale decremento nella concentrazione di alcuni fitocannabinoidi (max 25%) non significativo a fini terapeutici, questi rimangono stabili nel tempo indipendentemente dalla temperatura di conservazione.

In collaborazione con l'Unità di Clinica farmacologica dell'*Hospital Universitari Germans Trias i Pujol* di Badalona, Spagna, il CNDD ha inoltre effettuato uno studio clinico sugli effetti fisiologici, soggettivi e sulla cinetica dei fitocannabinoidi in 13 soggetti sani a cui venivano somministrati il decotto e l'olio di cannabis a concentrazioni note di principi attivi.

Tali studi hanno evidenziato un'elevata variabilità interindividuale nell'assorbimento dei fitocannabinoidi con un miglior assorbimento del preparato acquoso rispetto al preparato oleoso sebbene il decotto presentasse una minor concentrazione di fitocannabinoidi (Perez-Acevedo AP. 2020; Busardò FP. 2021). La stessa cannabis ad uso medico somministrata con un vaporizzatore negli stessi volontari sani ha dimostrato una biodisponibilità più veloce e in maggior concentrazione di principi attivi (Busardò FP. 2021).

Infine il CNDD ha organizzato e condotto un corso di formazione a distanza tramite le piattaforme multimediali dell'Istituto Superiore di Sanità sulla cannabis ad uso medico che ha visto la partecipazione di circa 1800 medici e circa 800 farmacisti al fine di dare tutte le informazioni relative alle preparazioni di cannabis più comuni, mettendo in evidenza non solo gli aspetti normativi ma anche le indicazioni mediche, le vie di somministrazione, i dosaggi raccomandati nonché le modalità di titolazione dei preparati al fine di evitare soprattutto la comparsa di gravi effetti collaterali nei pazienti.

Bibliografia

Pacifici, R., Marchei, E., Salvatore, F., Guandalini, L., Busardò, FP., Pichini, S. (2017). Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*, 55(10), 1555-1563.

Pacifici, R., Marchei, E., Salvatore, F., Guandalini, L., Busardò, FP., Pichini, S. (2018). Evaluation of long-term stability of cannabinoids in standardized preparations of cannabis flowering tops and cannabis oil by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*, 56(4), 94-96.

Pacifici, R., Marchei, E., Salvatore, F., Guandalini, L., Busardò, FP., Pichini, S. (2019). Stability of cannabinoids in cannabis FM1 flowering tops and oil preparation evaluated by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*, 57(7), 165-168.

Pérez-Acevedo, AP., Pacifici, R., Mannocchi, G., Gottardi, M., Poyatos, L., Papaseit, E., Pérez-Mañá, C., Martin, S., Busardò, FP., Pichini, S., Farré, M. (2019). Disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis. *Phytother Res*, 35(3), 1646-1657. doi: 10.1002/ptr.6931.

Pérez-Acevedo, AP., Busardò, FP., Pacifici, R., Mannocchi, G., Gottardi, M., Poyatos, L., Papaseit, E., Pérez-Mañá, C., Martin, S., Di Trana, A., Pichini, S., Farré, M. (2020) Disposition of Cannabidiol Metabolites in Serum and Urine from Healthy Individuals Treated with Pharmaceutical Preparations of Medical Cannabis. *Pharmaceuticals (Basel)*, 13(12), 459. doi: 10.3390/ph13120459.

Busardò, FP., Pérez-Acevedo, AP., Pacifici, R., Mannocchi, G., Gottardi, M., Papaseit, E., Pérez-Mañá, C., Martin, S., Poyatos, L., Pichini, S., Farré, M. (2021) Disposition of Phytocannabinoids, Their Acidic Precursors and Their Metabolites in Biological Matrices of Healthy Individuals Treated with Vaporized Medical Cannabis. *Pharmaceuticals (Basel)*, 14(1), 59. doi: 10.3390/ph14010059.

6.2.2 Utilizzo informato e prevenzione delle dipendenze nell'uso dei prodotti derivati da cannabis

David Martinelli

L'utilizzo di cannabis a scopo terapeutico ripropone con tutta evidenza l'ambivalenza che indusse i greci a usare lo stesso termine per indicare un medicinale ed una sostanza tossica.

Tale ambivalenza è comune a tutti i farmaci, ma in questo caso è necessario uno sforzo di chiarezza perché i due aspetti non si confondano tra loro.

In molte situazioni infatti la possibilità di uso medico dei derivati della cannabis sembra essere affrontata più su base ideologica che su base scientifica.

Il rischio è che in questo modo si alimentino due errori di segno opposto: da una parte c'è il sospetto che alcuni vedano nella legittimazione e nella diffusione dell'uso medico della cannabis una scorciatoia per aggirare la normativa vigente o un cavallo di Troia per introdurre surrettiziamente una sorta di legalizzazione mascherata della cannabis.

Al di là delle posizioni che ognuno può avere su questo tema ritengo che tale atteggiamento sia solo dannoso, riducendo la credibilità degli studi scientifici sull'uso medico di tali prodotti.

Sul versante opposto si registra invece una sorta di aversità alla prescrizione nel timore di un uso distorto o nella convinzione che non possa esistere uso terapeutico.

L'Italia sta faticosamente recuperando il ritardo accumulato nella terapia del dolore rispetto ad altri paesi occidentali e pertanto ha necessità di un confronto sereno su basi scientifiche senza che questo venga inquinato da considerazioni che nulla hanno a che fare con il campo medico.

Per ottenere un simile risultato è pertanto necessario precisare con estrema chiarezza e con la maggiore precisione possibile quali siano gli ambiti in cui l'uso dei derivati della cannabis possa essere autorizzato.

Oltre a garantire la sicurezza della filiera produttiva, sia per la necessità di garantire un prodotto standardizzato per una più facile prescrizione, sia per eliminare ogni sospetto di possibili contatti con i canali che riforniscono il mercato illegale.

In questo modo si manderebbe un messaggio molto chiaro riguardo alla sostanziale differenza tra l'uso terapeutico e l'uso cosiddetto "ricreativo".

Sarebbe inoltre necessaria una campagna di informazione mirata al personale sanitario che troppo spesso non ha indicazioni precise sulla materia.

Tale informazione dovrebbe da un lato mirare a superare i preconcetti, fornendo dati chiari e certificati, ma dovrebbe anche fornire gli strumenti necessari a valutare il rischio di sviluppare dipendenza nei pazienti a cui si intenda prescrivere tali prodotti.

Questo aspetto è infatti troppo spesso sottovalutato individuando la dipendenza da sostanze soltanto nei suoi aspetti fisici, in particolare nelle crisi d'astinenza.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Tale atteggiamento porta sottovalutare l'aspetto psicologico della dipendenza che nella maggior parte dei casi è preponderante e che dovrebbe essere conosciuto almeno a grandi linee per permettere di valutare se il paziente è idoneo o meno a questo tipo di terapia.

Questo tipo di valutazione sarebbe inoltre estremamente utile anche per altre classi di farmaci.

Troppo spesso problemi simili a quelli descritti per i derivati della cannabis si incontrano ad esempio nella prescrizione di benzodiazepine: in alcune situazioni non viene correttamente valutata la predisposizione del paziente a sviluppare una dipendenza né la necessità di un continuo monitoraggio del paziente stesso per valutare l'evoluzione della sua situazione, in altri casi l'utilizzo di questi farmaci viene visto con estremo sospetto, impedendo il corretto trattamento di pazienti che avrebbero tutte le indicazioni all'assunzione di ansiolitici.

Stesso discorso può essere fatto per i farmaci antidolorifici, soprattutto vista la graduale tendenza a passare dall'uso di farmaci antinfiammatori a quello di farmaci contenenti derivati della morfina.

Tale uso è relativamente recente nel nostro paese è spesso i pazienti non sono consapevoli dei rischi di dipendenza, non essendo in grado di distinguere tra le due classi di farmaci, laddove l'uso di antinfiammatori è storicamente considerato privo di rischi nell'opinione comune.

6.2.3 Dolore neuropatico e dipendenza da farmaci

Fabio Lugoboni

Il dolore neuropatico affligge circa il 6-8% della popolazione. Condizioni comuni di dolore neuropatico sono rappresentate da neuropatie compressive, come la sindrome del tunnel carpale, traumatiche e post-chirurgiche, radicolopatie secondarie a spondilodiscoartrosi, nevralgia post-erpetica, nevralgia del trigemino, polineuropatie dolorose, come la neuropatia diabetica o da chemioterapia, patologie del midollo spinale, sclerosi multipla ed ictus. Sebbene la prevalenza del dolore neuropatico sia sovrapponibile a quella di condizioni comuni come diabete mellito ed asma bronchiale, esso rimane di difficile diagnosi e trattamento. Nonostante siano disponibili svariati farmaci e linee guida per il trattamento del neuropatico, si stima che solo un 30% dei pazienti afflitti da questa condizione raggiunga un sufficiente controllo del dolore.

Il dolore neuropatico ha un impatto rilevante su qualità della vita, sonno, umore e può essere causa di importante disabilità in taluni casi. Questi aspetti, pur essendo altrettanto importanti del dolore stesso, sono poco o nulla indagati negli studi clinici randomizzati sul dolore neuropatico. Oppioidi e cannabinoidi (quest'ultimi poco efficaci in questo campo, secondo le ultime *review*) sono tra i farmaci attualmente utilizzati nel dolore neuropatico. Talora i pazienti assumono anche benzodiazepine per i concomitanti disturbi del sonno o della sfera ansiosa. Alcuni pazienti possono sviluppare abuso o dipendenza da oppioidi. Seppur in Italia la prescrizione di oppioidi sia ancora nettamente minore che in altri paesi europei e del Nord America, l'epidemia di pazienti dipendenti da parte del mondo sanitario di rappresenta negli USA una vera e propria emergenza sanitaria, cui il NEJM, una delle più prestigiose riviste scientifiche in ambito clinico, dedica quasi un articolo per ogni numero.

La comorbidità psichiatrica può aumentare il rischio di abuso di oppioidi e l'abuso contemporaneo di oppioidi e benzodiazepine peggiora la gravità della dipendenza. L'abuso di benzodiazepine, in particolare, è soggetto a scarsissima attenzione da parte del mondo sanitario, nonostante il drammatico aumento (dati OSMED) del 9,5% del consumo in seguito alla pandemia da COVID. La Conferenza Nazionale potrebbe avere un ruolo importante riguardo a questa tematica, affrontando questi aspetti, attualmente senza un riferimento sicuro; infatti, i centri di terapia del dolore tendono a "scaricare" il pz. una volta che si sia instaurata una franca iperalgesia oppioide (con il conseguente iperconsumo di analgesici); i MMG entrano in crisi temendo conseguenze legali o amministrative per gli altissimi costi delle terapie; i Ser.D, spesso interpellati, si trincerano a volte dietro una non competenza sulle tematiche del dolore. I pz. sono così destinati a soffrire, poiché i farmaci assunti non portano più giovamento e, d'altra parte, sospenderli comporterebbe penosissime crisi d'astinenza. Ecco che il sistema dei Ser.D, l'unico veramente preparato (almeno in teoria) ad affrontare queste dipendenze iatrogene, dovrebbe essere investito di questi nuovi compiti e sfide, onde evitare che, come in Nord America, si "chiuda la stalle dopo che i buoi sono scappati".

Bibliografia

Lugoboni F. Analgesici oppioidi: uso, abuso e addiction. In: Libro italiano di medicina palliativa. Terza edizione. A cura di Caraceni, Corli, Costantini, Grassi, Maltoni et al. Poletto Ed. Milano, 2019.

Lugoboni & Quaglio. Exploring the dark side of the moon: the treatment of benzodiazepine tolerance. Brit J Clin Pharmacol, 2014

6.2.4 Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis

Renato Di Grezia

L'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) è un ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza ed efficienza, sotto l'indirizzo e vigilanza del Ministero della Salute e sotto la vigilanza del Ministero dell'Economia e Finanze, in raccordo con le Regioni – in particolare attraverso la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome ("Conferenza") – e l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo.

Nello specifico, l'AIFA gestisce i processi autorizzativi per le sperimentazioni cliniche, la produzione di medicinali e sostanze attive, le attività ispettive e di farmacovigilanza; all'AIFA spetta la definizione del regime di rimborsabilità e di fornitura di tutti i medicinali autorizzati, la negoziazione del prezzo di quelli a carico del SSN, a seguito di contrattazione con le aziende farmaceutiche.

L'AIFA cura l'applicazione delle direttive europee e delle normative nazionali sulla sperimentazione clinica, favorisce la ricerca internazionale, promuove la rete informatica e culturale dei Comitati Etici locali, garantisce il funzionamento dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (OsSC) per verificare il grado di innovatività e le aree della ricerca pubblica e privata in Italia.

L'Agenzia promuove inoltre le sperimentazioni cliniche no-profit di tipo comparativo atte a dimostrare il valore terapeutico aggiunto dei nuovi farmaci rispetto a quelli disponibili, utilizzando un fondo apposito istituito per norma (5% delle spese sostenute dalle Aziende per le attività promozionali).

L'AIFA garantisce l'attività ispettiva di Buona Pratica Clinica (GCP) sulle sperimentazioni dei medicinali, il *follow-up* delle ispezioni, la promozione di norme e linee guida di Buona Pratica Clinica.

Vigila e controlla le officine di produzione delle Aziende Farmaceutiche per garantire la qualità della produzione dei farmaci e delle materie prime (*Good Manufacturing Practice, GMP*); verifica l'applicazione delle leggi nazionali ed europee riguardanti la distribuzione, l'importazione, l'esportazione e il corretto funzionamento delle procedure di allerta rapido e di gestione delle emergenze assicura l'equivalenza del sistema ispettivo italiano con quello dei paesi della Unione Europea e nell'ambito degli accordi di mutuo riconoscimento.

Ai lavori della Riunione Preparatoria alla VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze sono state individuate diverse criticità tra le quali l'esigenza di nuovi studi clinici mirati allo studio delle proprietà terapeutiche della cannabis o dei suoi principi attivi. Si ricorda la complessità richiesta per l'allestimento e la realizzazione di uno studio clinico (sia esso osservazionale o controllato; di Fase 1, 2, 3 o di Fase 4; sponsorizzato o no-profit) a partire dal disegno dello stesso, dalla scelta dei centri clinici coinvolti, dalle necessarie autorizzazioni rilasciate dai Comitati etici di competenza, alla gestione dei farmaci sperimentali, al loro controllo di qualità, al loro trasporto sul territorio nazionale e da ultimo alla possibilità di essere sottoposti alle ispezioni di competenza da parte dell'AIFA.

A titolo esplicativo si riportano pochi principi di ICH-GCP, al fine di sottolineare alcune delle norme che devono essere adottate e/o rispettate nella conduzione di uno studio clinico:

2.2 Prima che uno studio abbia inizio, devono essere valutati rischi ed inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto dello studio che per la società. Uno studio potrà essere iniziato e continuato solamente se i benefici previsti giustificano i rischi.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

2.3 I diritti, la sicurezza, e il benessere dei soggetti dello studio costituiscono le considerazioni più importanti e devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.

2.4 Le informazioni disponibili, non cliniche e cliniche, relative ad un prodotto in sperimentazione devono essere adeguate a supportare lo studio clinico proposto.

2.6 Lo studio deve essere condotto in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto approvazione/parere favorevole di un comitato etico indipendente (IEC).

2.12 I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti, e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato.

Bibliografia

D.M. 20 settembre 2004, n. 245

Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella L. 24 novembre 2003, n. 326

D.M. 15 luglio 1997

Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali

D.M. 19 marzo 1998

Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali

D.M. 30 maggio 2001

Accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica di fabbricazione e di buona pratica clinica

D.M. 14 luglio 2009

Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

D.M. 23 novembre 1999

Composizione e determinazione delle funzioni del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali, ai sensi del D.Lgs. 19 giugno 1999, n. 229

Comunicazione AIFA

Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19) (Versione 2 del 7 aprile 2020)

GCP-ICH Guidelines on good clinical practice (ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated guideline, CPMP/ICH/135/95)

<https://www.aifa.gov.it/normativa-di-riferimento-sperimentazione>

6.2.5 Cannabis e sicurezza per il paziente. Per una terapia efficace e non dannosa

Pietro Fausto D'Egidio

La cannabis contiene centinaia di composti costitutivi, inclusi i cannabinoidi delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD). I cannabinoidi esercitano i loro effetti sull'organismo principalmente interagendo con due tipi di recettori: i recettori CB1 e CB2.

I recettori CB1 si trovano nella maggior parte sui neuroni e sulle cellule gliali del cervello e in molti altri organi del corpo.

I recettori CB2 si trovano principalmente sulle cellule immunitarie e sono meno comuni nel cervello rispetto ai recettori CB1.

Mentre gli effetti euforici della cannabis sono causati dall'attivazione dei recettori CB1 da parte del THC, il CBD ha un'affinità molto bassa per questi recettori (100 volte meno di THC), e quando si lega ad essi produce poco o nessun effetto.

Di conseguenza, il CBD, a differenza del THC, non sembra produrre euforia, intossicazione o dipendenza. Il CBD agisce su altri sistemi di segnalazione cerebrale e sul sistema immunitario, e sono queste azioni che si ritiene siano importanti per i suoi potenziali effetti terapeutici. I fiori della cannabis contengono principi farmacologicamente attivi, diversificati per tipo e quantità dal genoma e dalle condizioni di produzione.

Le diverse procedure di estrazione incidono sul tipo di sostanze attive e sulla loro concentrazione.

Ci troviamo quindi di fronte ad un mix di sostanze ad uso farmaceutico che al momento in cui viene introdotto nell'organismo presenta ancora oggi la mancanza delle dovute garanzie di efficacia e sicurezza.

Inoltre, il paziente produce una risposta alla introduzione di queste sostanze nel suo organismo condizionata dalla genetica e dello stato clinico in cui si trova al momento.

I prodotti derivati dalla cannabis usati a scopo terapeutico sono generalmente indicati come "cannabis terapeutica", un termine che è in gran parte indefinito dal punto di vista giuridico e resta ambiguo e aperto a interpretazioni.

Tale termine dovrebbe essere distinto dai medicinali a base di cannabis che sono stati sottoposti a sperimentazioni cliniche e approvati da una autorità di regolamentazione.

L'uso medico di una qualsiasi sostanza deve garantire al paziente che il prodotto che gli viene somministrato sia efficace e non dannoso.

Alcune forme sintetiche di THC sono approvate ad oggi dalla FDA (cioè Marinol e Syndros) per il trattamento dell'anoressia e della perdita di peso nei pazienti con AIDS e per la nausea e il vomito associati al trattamento del cancro. La FDA ha anche approvato un farmaco che contiene il principio attivo nabilone, una sostanza chimica sintetica simile al THC, per il trattamento di nausea e vomito legati alla chemioterapia antitumorale.

Nel mese di giugno di questo anno l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha riconosciuto lo status di farmaco innovativo ad Epidiolex (cannabidiolo) e ne ha autorizzato l'utilizzo e la rimborsabilità come terapia aggiuntiva per alcune specifiche forme di crisi epilettiche in combinazione con clobazam per pazienti di età pari o superiore a 2 anni.

Nel DECRETO 9 novembre 2015. Funzioni di Organismo statale per la cannabis si sottolinea che: "I risultati degli studi sugli impieghi di cannabis ad uso medico non sono conclusivi sull'efficacia nelle patologie indicate,

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

le evidenze scientifiche sono di qualità moderata o scarsa, con risultati contraddittori e non conclusivi, mancano, inoltre, dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio per la cannabis.

In considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, si può affermare che l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti *standard*, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali”.

I dati ufficiali sulle attività di ricerca e sul finanziamento della ricerca in materia di cannabis terapeutica sono a tutt'oggi scarsi.

Anche in Italia non sono disponibili o sono scarse le informazioni affidabili per il personale medico, gli studenti di medicina, i farmacisti etc. sull'impatto dei prodotti medici contenenti THC e CBD.

In considerazione di quanto sopra si ritiene necessario:

- Promuovere la produzione di farmaci con principio o principi attivi propri della pianta di cannabis e con un dosaggio certo che offra le sufficienti e necessarie garanzie al paziente una volta che il farmaco ha ottenuto la Autorizzazione alla Immissione in Commercio (AIC) dall'AIFA.
- Dare un impulso alla ricerca scientifica in Italia, finanziata dallo Stato, sulla efficacia e sicurezza dell'impiego di cannabinoidi ad uso medico ed alla formazione specifica e all'aggiornamento del personale clinico su questi temi.

Bibliografia

National Institute on Drug Abuse. Hearing on Cannabis Policies for the New Decade. January 15, 2020

<https://www.drugabuse.gov/about-nida/legislative-activities/testimony-to-congress/2020/hearing-on-cannabis-policies-for-the-new-decade>

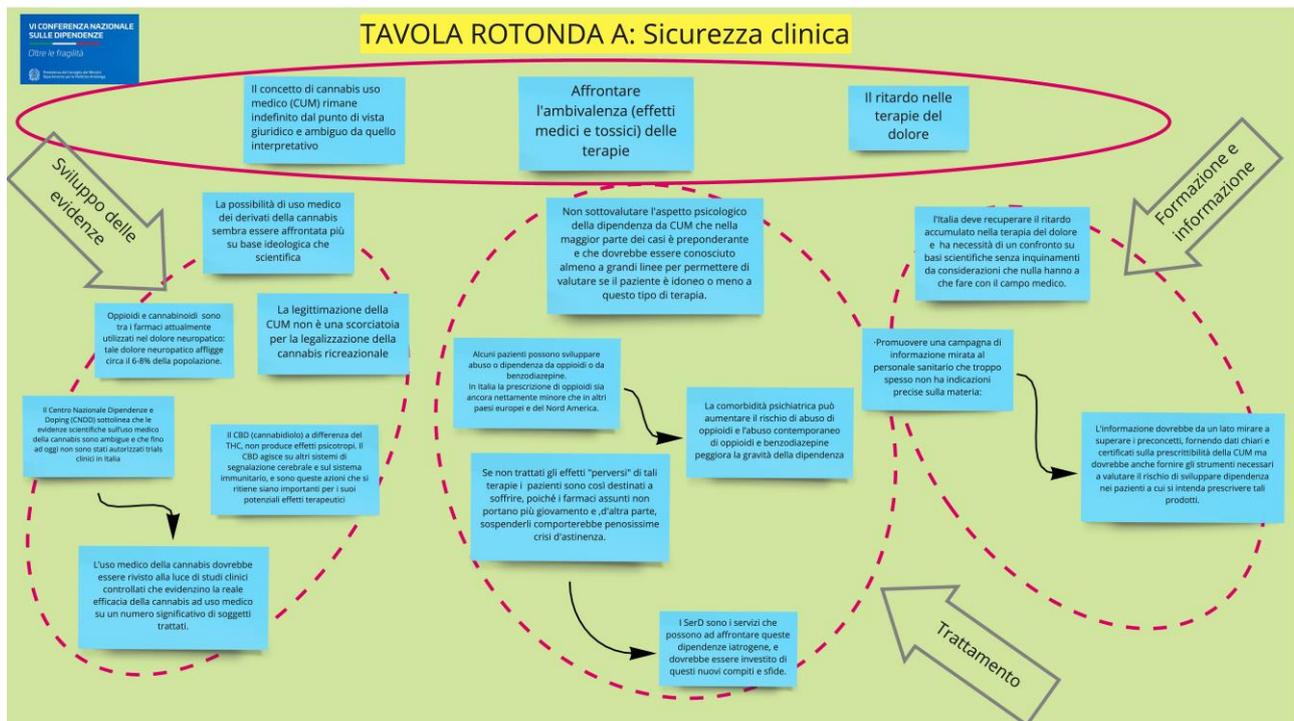
DECRETO 9 novembre 2015 Funzioni di Organismo statale per la cannabis

Gazzetta Ufficiale Unione Europea. Risoluzione del Parlamento Europeo del 13/02/2019 Uso della cannabis a scopo terapeutico

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

6.2.6 Sintesi Tavola Rotonda A – Sicurezza clinica

Alla presentazione delle relazioni strutturate relative agli ambiti della prima Tavola Rotonda, ha fatto seguito una sintesi per concetti chiave da parte del moderatore.



Per quanto riguarda la Tavola Rotonda "Sicurezza Clinica" si evidenziano i seguenti elementi di carattere trasversale, sottolineati nelle varie relazioni:

- il concetto di cannabis ad uso medico (CUM) rimane indefinito dal punto di vista giuridico e ambiguo dal punto di vista interpretativo;
- è necessario affrontare l'ambivalenza (gli effetti medici e tossici) delle terapie;
- il ritardo delle terapie del dolore.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

I contenuti prodotti dagli Esperti relativamente a questa Tavola Rotonda possono essere inquadrati in tre macro -temi:

1. Sviluppo delle evidenze. La possibilità di un uso medico dei derivati della cannabis sembra essere affrontata più su base ideologica che scientifica e si evidenzia come la legittimazione della cannabis a uso medico non rappresenti una scorciatoia per la legalizzazione della cannabis ricreazionale.

Gli oppioidi e i cannabinoidi sono tra i farmaci attualmente utilizzati nel dolore neuropatico, tale dolore affligge circa il 6-8% della popolazione.

Il Centro Nazionale Dipendenze e Doping (CNDD) sottolinea che le evidenze scientifiche sull'uso medico della cannabis sono ambigue e che fino ad oggi non sono stati autorizzati *trials* clinici in Italia, mentre l'uso medico della cannabis dovrebbe essere rivisto alla luce di studi clinici controllati che evidenzino la reale efficacia della cannabis ad uso medico su un numero significativo di soggetti trattati.

Infine, il CBD (cannabidiolo) a differenza del THC non produce effetti psicotropi, ma agisce su altri sistemi di segnalazione cerebrale e sul sistema immunitario, e sono queste azioni che si ritiene siano importanti per i suoi potenziali effetti terapeutici. Questa informazione dovrebbe essere diffusa anche a livello di popolazione generale.

2. Trattamenti. Per quanto riguarda questo ambito è importante non sottovalutare l'aspetto psicologico della dipendenza da cannabis ad uso medico che, nella maggior parte dei casi, è preponderante e che dovrebbe essere quindi conosciuto almeno a grandi linee per permettere di valutare se il paziente è idoneo o meno a questo tipo di terapia.

Inoltre, alcuni pazienti possono sviluppare abuso o dipendenza da oppioidi o da benzodiazepine; si riporta che in Italia la prescrizione di oppioidi risulta ancora nettamente minore che in altri Paesi europei e del Nord America.

La comorbilità psichiatrica può aumentare il rischio di abuso di oppioidi e l'uso e l'abuso contemporaneo di oppioidi e benzodiazepine peggiora la gravità della dipendenza. Inoltre, se non trattati gli effetti "perversi" di tali terapie i pazienti sono così destinati a soffrire poiché, da una parte, i farmaci assunti non portano più giovamento e, d'altra parte, sospenderli comporterebbe penosissime crisi di astinenza. I Ser.D sono i servizi deputati al trattamento di queste dipendenze iatrogene e dovrebbero occuparsi anche di questi nuovi compiti e sfide.

3. Formazione e informazione. L'Italia deve recuperare il ritardo accumulato nella terapia del dolore e ha necessità, quindi, di un confronto su basi scientifiche senza inquinamenti da considerazioni che nulla hanno a che fare con il campo medico. Inoltre, occorre promuovere una campagna di informazione mirata al personale sanitario che troppo spesso non ha indicazioni precise sulla materia. L'informazione dovrebbe, da un lato, mirare a superare i preconcetti, fornendo dati chiari e certificati sulla prescrittibilità della cannabis a uso medico mentre, dall'altro, dovrebbe fornire gli strumenti necessari a valutare il rischio di sviluppare una dipendenza nei pazienti a cui si intenda prescrivere tali prodotti. Di pari passo è, quindi, necessaria anche un'informazione capillare nei confronti della popolazione, in generale.

Tavola Rotonda B - Aspetti normativi e regolatori



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

6.3 Tavola Rotonda B - Aspetti normativi e regolatori

Nel successivo intervento il Dr. Soli introduce la seconda Tavola Rotonda dal titolo “Aspetti normativi e regolatori” che raccoglie i seguenti interventi, riportati integralmente a seguire:

Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti: “frizioni” normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi” (parte I) Dr. Fabio Fuolega, Regione Veneto;

Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti: “frizioni” normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi” (parte II) Dr.ssa Elsa Basili, Regione Piemonte;

Un’Agenzia Nazionale per la Cannabis Dr. Marco Perduca, Associazione Luca Coscioni.

6.3.1 Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti: “frizioni” normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi” (parte I)

Fabio Fuolega

La storia dell'utilizzo della cannabis per fini terapeutici è relativamente recente. Certo, disponiamo di reperti archeologici che attestano l'uso di questa pianta migliaia di anni fa in Cina e in seguito in India e Medio Oriente. Tuttavia, la ricerca in questo campo prende avvio effettivamente nel 1963, solo dopo l'isolamento del cannabidiolo (CBD) e l'anno successivo del tetraidrocannabinolo (THC) ad opera degli scienziati israeliani Raphael Mechoulam e Yechiel Gaoni. Questi studi, nonostante la loro importanza, non hanno riscosso grande interesse sul mercato e all'interno della comunità scientifica.

Mentre questi ricercatori continuavano il loro lavoro presso l'Università di Gerusalemme, identificando molti composti aggiuntivi, non vi sono state per decenni ulteriori indagini biologiche e cliniche. Questa criticità "ab origine" ha prodotto riflessi negativi fino ad oggi, al punto tale che le evidenze scientifiche a supporto dell'impiego dei cannabinoidi in ambito medico sono complessivamente di qualità moderata o bassa.

Per le ragioni sommariamente enunciate, il legislatore nazionale (e sovranazionale) e regionale non ha trovato una base solida su cui edificare l'impianto normativo. Si sono così susseguiti provvedimenti parziali ed episodici, influenzati più dalle "sensibilità sociali" del momento che da una rigorosa analisi degli effetti delle norme sulla vita dei cittadini.

Un ulteriore effetto distorsivo è stato realizzato da un'eccessiva attenzione, con funzioni principalmente repressive, al componente della cannabis dotato di azione psicotropa, ovvero il THC. Mentre ciò avveniva, si sono fortemente sottovalutate le potenzialità del CBD per l'uso medico, non qualificato come sostanza psicotropa e stupefacente.

Peraltro, oggi sappiamo che la pianta della cannabis è costituita da più di 480 composti, tra cui oltre 100 cannabinoidi costituiti da composti psicoattivi e non psicoattivi e che molti di tali composti sono specifici della cannabis.

Da questo punto di vista è importante rilevare che nel nostro Ordinamento è assente una definizione di "cannabis terapeutica" e anche la dottrina e la giurisprudenza non ci aiutano. Una qualificazione distintiva potrebbe far riferimento a medicinali a base di cannabis che sono stati sottoposti a sperimentazioni cliniche e approvati da un'autorità di regolamentazione.

Tutto ciò ha avuto ed ha delle importanti conseguenze:

A) degli interventi sul piano normativo finalizzati soprattutto a modificare ed integrare le tabelle allegate al Decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309.

Alcuni esempi sono:

- il Decreto Ministeriale del Ministro della Salute 18 aprile 2007, con cui sono state trasferiti alla Tabella II Sezione B, contenente sostanze ad uso terapeutico: il Delta-9-tetraidrocannabinolo, il Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo (Dronabinol) e il Nabilone;
- il Decreto Ministeriale del Ministro della Salute 23 gennaio 2013 che inserisce nella Tabella II Sezione B, i medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture);

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

- la Legge 16 maggio 2014, n. 79 che conferma gli inserimenti precedenti nella Tabella II Sezione B, ma classifica il THC anche nella Tabella I (sostanze pericolose) e la cannabis e i suoi derivati nella Tabella II (sostanze a minor rischio di dipendenza);

B) un tentativo di disegno organico, ancorché incompleto con il Decreto Ministeriale del Ministro della Salute 9 novembre 2015 che individua le funzioni del Ministero della Salute, in qualità di Organismo statale per la cannabis;

C) un insieme di leggi regionali disomogenee e difficilmente comparabili, unite alla mancata definizione precisa di flussi informativi regionali utili alla programmazione e alla pianificazione dei fabbisogni dei diversi territori oltre che al miglioramento del monitoraggio da parte dell'Istituto Superiore di Sanità;

D) una ricaduta di gran parte delle responsabilità sul medico prescrittore, che si vede esposto anche a richieste di risarcimento in caso del verificarsi di eventi avversi;

E) un forte disagio da parte dei pazienti, che spesso non sanno come approvvigionarsi dei medicinali loro necessari;

F) l'assenza di azioni orientate allo studio delle differenze di genere con riguardo ad esempio alle specificità del dolore femminile.

Quindi un quadro non confortante, in cui però si apre una prospettiva positiva delineata dalla Risoluzione del Parlamento europeo del 13 febbraio 2019 sull'uso della cannabis a scopo terapeutico (2018/2775(RSP)) con espliciti inviti agli stati membri e alla Commissione Europea su tematiche di grande interesse: ricerca, armonizzazione con gli orientamenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, formazione degli operatori, superamento delle disuguaglianze nelle cure, garanzie sulla qualità dei prodotti, informazioni corrette ai pazienti e così via.

Probabilmente questa è la base da cui partire per rispondere ai bisogni dei cittadini e degli operatori.

Riferimenti normativi e bibliografia

Risoluzione del Parlamento europeo del 13 febbraio 2019 sull'uso della cannabis a scopo terapeutico (2018/2775(RSP));

Legge 16 maggio 2014, n. 79;

Decreto Ministeriale del Ministro della Salute 18 aprile 2007; Decreto Ministeriale del Ministro della Salute 23 gennaio 2013; Decreto Ministeriale del Ministro della Salute 9 novembre 2015;

LEGGI REGIONALI

Regione Abruzzo: Legge Regionale 4 gennaio 2014, n. 4;

Regione Basilicata: Legge Regionale 11 luglio 2014, n. 16;

Regione Campania: Legge Regionale 8 agosto 2016, n. 27 e s.m.i.; Regione Emilia Romagna: Legge regionale 17 luglio 2014 n. 11 e s.m.i.; Regione Friuli Venezia Giulia: Legge regionale 7 febbraio 2013, n. 2 e s.m.i.; Regione Lazio: Decreto del Commissario ad acta U00151/2017;

Regione Liguria: Legge Regionale 3 agosto 2012, n. 26 e s.m.i.;

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

- Regione Lombardia: Deliberazione della Giunta Regionale n. XI/49 del 02/08/2018 Sub-Allegato A;
- Regione Marche: Legge Regionale 7 agosto 2017, n. 26 "Uso terapeutico della cannabis"; Regione Piemonte: Legge Regionale 15 giugno 2015, n. 11;
- Regione Puglia: Legge Regionale n. 2 del 12 febbraio 2014;
- Regione Sicilia: Deliberazione della Giunta Regionale n. 83 del 26 marzo 2014;
- Regione Toscana: Legge Regionale 8 maggio 2012, n. 18 e s.m.i.;
- Provincia Autonoma di Trento: Deliberazione della Giunta Provinciale n. 937 del 31 maggio 2016;
- Regione Umbria: Legge Regionale 17 aprile 2014, n. 7;
- Regione del Veneto: Legge Regionale 28 settembre 2012, n. 38 e s.m.i.;
- Le Regioni Calabria, Molise e Sardegna non hanno ancora una propria Legge Regionale in materia.

Bibliografia

- Barale R. et al., Cannabis. Uso clinico della cannabis terapeutica, Pisa: Pacini Editore Medicina, 2020;
- Della Rocca G., Sistema endocannabinoide e cannabis terapeutica. Nuove prospettive in medicina umana e veterinaria, Milano: Poletto Editore, 2019;
- Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. J Am Chem Soc. 1964;86:1646–1647.

6.3.2 Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti: “frizioni” normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi” (parte II)

Elsa Basili

Le attuali incertezze giuridiche e scientifiche sull'uso di Cannabis Terapeutica (CT) possono determinare frizioni con altre norme vigenti e varie ricadute pratiche ad iniziare dall'adeguatezza delle informazioni al paziente. Il DM 2015 (1) sottolinea che l'uso di CT stante le evidenze scientifiche prodotte - da aggiornarsi ogni 2 anni - è da ritenersi trattamento sintomatico di supporto a quegli *standard* e, rispetto agli “impieghi” riportati, che si tratta di un utilizzo *off label* (2). Poiché “la pratica dell'arte medica si fonda sulle acquisizioni scientifiche e sperimentali, che sono in continua evoluzione, la regola di fondo in questa materia è costituita dall'autonomia e dalla responsabilità del medico che, sempre con il consenso del paziente, opera le scelte professionali basandosi sullo stato delle conoscenze a disposizione” (C. Cost. 282/2002). È evidente quanto la qualità di queste ultime incida sulle 3 questioni chiave dell'*off label* e cioè responsabilità medica, consenso e sicurezza del paziente.

Il diritto all'autodeterminazione è diverso dal diritto alla salute e rappresenta una forma di rispetto per la libertà dell'individuo e un mezzo per perseguire i suoi migliori interessi. Ogni persona ha diritto di conoscere le proprie condizioni di salute e di essere informata in modo completo, aggiornato e comprensibile su diagnosi, prognosi, benefici, rischi, possibili alternative e conseguenze del rifiuto delle terapie (3).

Tali informazioni devono altresì riguardare possibili rischi di *impairment* legati alla patologia e/o alla terapia prescritta specie in ambiti, come guida e mansioni a rischio (4), rilevanti per la tutela di terzi. Il DM (1) specifica che i soggetti in terapia “dovrebbero essere esentati dalla guida di veicoli o dallo svolgimento di lavori che richiedono allerta mentale e coordinazione fisica per almeno 24 ore dopo l'ultima somministrazione”. Le persone non sempre sono consapevoli di tali rischi per cui l'informazione è cruciale. L'uso di specifiche avvertenze e requisiti di etichettatura dei farmaci rappresenta un utile strumento.

Il nostro legislatore ha scelto di non definire nel Codice della Strada (CdS) (5) le sostanze stupefacenti e psicotrope vietate per la guida optando per un rinvio alle tabelle di cui al DPR 309/90 (6), così come nella disciplina sugli accertamenti nelle mansioni a rischio (7). Tali norme ruotano pertanto sullo stesso DPR su cui sono imperviate le vigenti disposizioni su cannabis e derivati. Le attuali incertezze sulla CT finiscono quindi per embricarsi con altre criticità interpretative e applicative che connotano le due discipline citate, con evidenti ricadute anche (ma non solo) per i soggetti che fanno uso di CT. Ogni caso dovrà pertanto essere oggetto di attenta valutazione nelle diverse situazioni in cui sono previsti, ai sensi di legge, specifici accertamenti: contestazione ex art.187 CdS (8), giudizi ex art.119 CdS (9), sorveglianza sanitaria ex art.41 D.Lgs. 81/2008 (10).

Nel nostro Paese il CdS è stato modificato decine e decine di volte e l'instabilità normativa ha determinato un connotato di precarietà che non favorisce né chiarezza né stabilità delle norme, presupposti indispensabili per il rispetto della disciplina. Purtroppo il CdS è anche uno dei tanti esempi di legislazione in cui si pratica l'arte del rinvio, confezionando norme che restano “corpi senza gambe” finché non interverrà la disciplina d'attuazione. Una delle ultime leggi (11) che ha apportato significative novità al CdS contiene disposizioni inapplicabili a distanza di circa 11 anni dalla sua entrata in vigore tra cui: la disciplina degli accertamenti per guida sotto influenza di sostanze stupefacenti e psicotrope (c.2-bis art.187 CdS), la certificazione di assenza di abuso di alcol e assunzione di sostanze stupefacenti e psicotrope per chi esercita attività di autotrasporto (c.2-ter art.119 CdS), nonché le disposizioni per l'individuazione di prodotti farmaceutici pericolosi per la guida (art.55 L.120/2010).

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Rispetto alle verifiche sull'assunzione di alcol, sostanze stupefacenti e psicotrope nelle mansioni a rischio, nonostante la previsione (12) della rivisitazione di condizioni e modalità accertative entro fine 2009, il relativo provvedimento non è stato ancora emanato. Vari farmaci possono determinare impairment (13) con diverse modalità e meccanismi. Pur tenendo conto delle peculiarità legate alla natura del THC (14), sono ancora poche le evidenze che giustifichino un trattamento differenziale di chi usa CT rispetto a chi è in terapia con altri farmaci in grado di produrre impairment (15). Gli effetti sulle prestazioni di guida di CBD, THC combinato con CBD o altre sostanze richiedono tuttavia ulteriori studi (16).

In conclusione, gli attuali chiaroscuri dell'uso di cannabis terapeutica possono permetterci di cogliere tante opportunità per attuare strategie utili ad offrire alle persone malate le migliori risposte possibili ai loro diritti di cura e autonomia.

Riferimenti normativi e bibliografia

1. Ministero della Salute. D.M. 9/11/2015 "Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli artt. 23 e 28 della Convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972"
2. Art. 3 c. 2 Legge n. 94/1998 "Conversione in legge, con modificazioni, del D.L. 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria"
3. Art. 1 c. 3 Legge n. 219/2017 "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento"
4. Allegato I Provvedimento 30/10/2007 "Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131, in materia di accertamento di assenza di tossicodipendenza (Repertorio atti n. 99/CU)"
5. D.Lgs. n. 285/1992 "Nuovo codice della strada"
6. D.P.R. n. 309/1990 "Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza"
7. D.Lgs. n. 81/2008 "Attuazione dell'articolo 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro"
8. Art. 187 C.d.S. (Guida in stato di alterazione psico-fisica per uso di sostanze stupefacenti) 9. Art. 119 C.d.S. (Requisiti fisici e psichici per il conseguimento della patente di guida)
10. Art. 41 D.Lgs. n. 81/2008 (Sorveglianza sanitaria)
11. Legge n. 120/2010 "Disposizioni in materia di sicurezza stradale"
12. D.Lgs. n. 106/2009 "Disposizioni integrative e correttive del D.Lgs. 9 aprile 2008, n. 81 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro"
13. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2012). Driving Under Influence of Drugs, Alcohol and Medicines in Europe - findings from the DRUID project. Luxembourg: Publications Office of the European Union. doi:10.2810/74023
14. Chin GS, Page RL, Bainbridge J (2020). The Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Potential Drug Interactions of Cannabinoids. In K. Finn (ed.). Cannabis in Medicine. An Evidence-Based Approach. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-45968-0
15. Perkins D, Brophy H, McGregor IS et al (2021). Medicinal cannabis and driving: the intersection of health and road safety policy. Int J Drug Policy Jun 6;97:103307. doi:10.1016/j.drugpo.2021.103307
16. Cole TB, Saitz R (2020). Cannabis and Impaired Driving. JAMA Dec 1;324(21): 2163-2164. doi:10.1001/jama.2020.18544

6.3.3 Un'Agenzia Nazionale per la Cannabis

Marco Perduca

L'articolo 26 del T.U 309/90 chiarisce che “[...] è vietata nel territorio dello Stato la coltivazione delle piante comprese nella tabella I e II di cui all'articolo 14 [...]” tuttavia “il Ministro (sic.) della Sanità può autorizzare istituti universitari e laboratori pubblici aventi fini istituzionali di ricerca, alla coltivazione delle piante sopra indicate per scopi scientifici, sperimentali o didattici”.

Se esistono norme e decisioni politico-amministrative volte a garantire l'accesso a infiorescenze e composti a base di cannabis per fini terapeutici l'infrastruttura normativa sconta una problema alla radice: la mancanza di un'agenzia nazionale per la cannabis. Tale organismo indipendente, sarebbe incaricato di coordinare e monitorare tutte le attività relative alla produzione e distribuzione di tali prodotti quanto di accompagnare o sollecitare ricerche e *trial* clinici in un quadro di formazione professionale e informazione rivolta al pubblico.

L'attuale classificazione della cannabis e dei suoi derivati è dettata dalla legge n.79/2014, che conferma la funzione terapeutica delle sostanze sopra citate e quindi la loro inclusione nella tabella II sezione B, ora ribattezzata “tabella dei medicinali” ma che include il THC e i suoi analoghi anche nella tabella I (sostanze maggiormente rischiose); la cannabis e i suoi derivati – olio, resina, foglie e infiorescenze – anche nella tabella II (sostanze a minor rischio di dipendenza).

Per andare incontro alle criticità registrate a livello centrale e periferico oltre che da parte dell'utenza è da ritenersi non più procrastinabile una valutazione dell'irragionevole ostacolo al pieno rispetto del diritto alla salute delle persone che vivono in Italia e che non hanno potuto vedere soddisfatti i propri piani terapeutici. L'Istituzione di un'Agenzia Nazionale per la Cannabis potrebbe utilmente farsi carico di gestire tutto quanto già puntualmente previsto dalle leggi summenzionate.

La Convenzione del 1961 impegna a controllare la coltivazione e commercio della cannabis ad uso scientifico e terapeutico. Al fine di esercitare tali funzioni di controllo, la Convenzione richiede alle parti di stabilire "un'agenzia governativa" per sorvegliarne la coltivazione (art. 22, 23 (3), 28 (1) Conv. 1961).

Un'Agenzia per la cannabis dovrebbe:

- autorizzare la coltivazione delle piante di cannabis terapeutica individuando le aree da destinare alla coltivazione di piante di cannabis (Decreto 9 novembre 2015)
- autorizzare l'importazione, l'esportazione, la distribuzione all'ingrosso e il mantenimento di scorte di cannabis, ad eccezione delle giacenze in possesso dei fabbricanti di medicinali autorizzati (Art 17; Sezione II; DPR 309/90);
- provvedere alla determinazione delle quote di fabbricazione di cannabis sulla base delle richieste delle Regioni e delle Province Autonome e informare l'*International Narcotics Control Boards* (INCB) presso le Nazioni Unite (Art 31; Sezione II; DPR 309/90).

Per l'INCB il fabbisogno nazionale per usi terapeutici e di ricerca è passato dai 40 kg del 2013 ai 2.900 kg del 2021.

Attualmente l'ufficio centrale autorizza:

- l'importazione dall'Olanda, sulla base di un accordo esclusivo tra i Ministeri della Salute Italiano e quello Olandese;

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

- la produzione presso l'SCFM che deve avvalersi di bandi periodici di importazione di ulteriori quote di prodotti fitocannabinoidi volte a sopperire eventuali carenze produttive ed assicurare la copertura del fabbisogno nazionale.

Nel 2020 a fronte di una stima riportata all'INCB di 1.950 Kg di fabbisogno il totale complessivo di distribuzione ammonta a 1122 Kg circa con un differenziale di 828 Kg.

La 309/90 (sezione II) prevede un sistema di autorizzazioni di enti privati e pubblici, il principale canale di approvvigionamento è dunque quello che fa affidamento sull'esclusiva autorizzazione di importazione dall'Olanda.

L'SCFM resta l'unico ente autorizzato alla coltivazione della cannabis terapeutica in Italia che, tuttavia, si avvale di bandi periodici di importazione di ulteriori quote volte a sopperire eventuali carenze produttive.

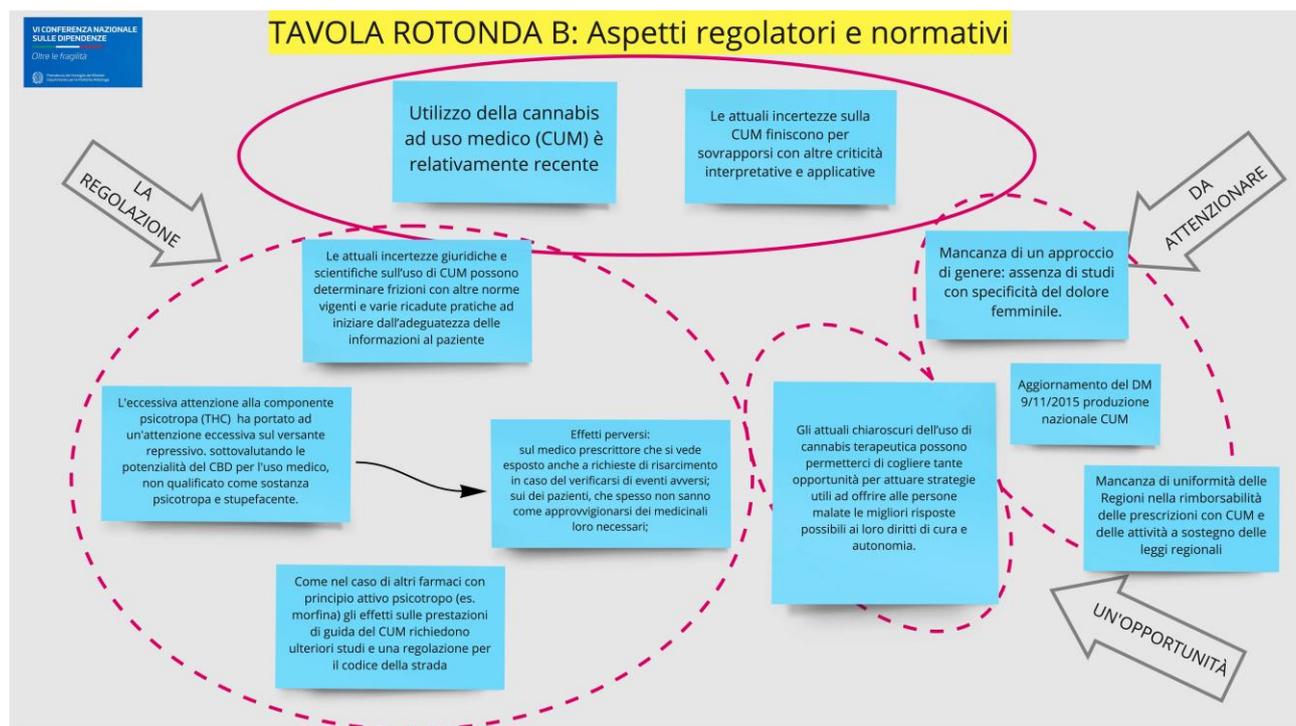
In Germania il sistema di approvvigionamento e produzione della cannabis terapeutica è gestito dall'Agenzia Federale del Farmaco per mezzo di due autorità: l'Ufficio Federale dell'Oppio (competente per le importazioni) e l'Agenzia della Cannabis (competente per la produzione). La Germania ha rilasciato 13 permessi di importazione e 3 licenze di coltivazione della cannabis terapeutica per garantire continuità terapeutica e preservare controlli di quantità, qualità e sicurezza messa in commercio.

Un'Agenzia Nazionale della Cannabis sarebbe dedicata all'attuazione e funzionamento di tutti i soggetti coinvolti e per la definizione di un sistema di accreditamento per la concessione di autorizzazioni alla esportazione/importazione e coltivazione dei prodotti a base di cannabis da parte di molteplici concessionari.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

6.3.4 Sintesi Tavola Rotonda B - Aspetti normativi e regolatori

La presentazione delle relazioni strutturate relative agli ambiti della seconda Tavola Rotonda, è stata seguita dalla seguente sintesi per concetti chiave.



In riferimento alla Tavola Rotonda "Aspetti regolatori e normativi" si evidenziano i seguenti elementi trasversali:

- l'utilizzo relativamente recente della cannabis a uso medico (CUM);
- le attuali incertezze sull'uso della cannabis ad uso medico finiscono per sovrapporsi con altre criticità di tipo interpretativo ed applicativo.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

I principali elementi emersi dagli interventi proposti dagli Esperti possono essere raggruppati in tre punti: gli interventi relativi al tema della regolazione, altri elementi che emergono e su cui porre la dovuta attenzione e, infine, si presentano delle opportunità da cogliere.

1. La regolazione. Le attuali incertezze giuridiche e scientifiche sull'uso della cannabis a uso medico possono determinare frizioni con altre norme vigenti e varie ricadute pratiche, ad iniziare dall'adeguatezza delle informazioni al paziente.

Inoltre, l'eccessiva attenzione posta alla componente psicotropa, quindi al THC, ha portato ad un'attenzione eccessiva sul versante repressivo, sottovalutando le potenzialità dell'uso medico della cannabis non qualificato come sostanza psicotropa e stupefacente. Questo porta a degli effetti perversi, sia sui pazienti sia sul medico prescrittore che in qualche modo può essere esposto alle richieste di risarcimento nel caso si verificano eventi avversi sui pazienti, che spesso non sanno come approvvigionarsi dei medicinali loro necessari. Come nel caso di altri farmaci con principio attivo psicotropo (es. morfina) occorre prestare attenzione al fatto che gli effetti sulle prestazioni di guida della cannabis ad uso medico richiedono ulteriori studi e una regolazione sul codice della strada.

2. Da attenzionare. Si rilevano, inoltre, alcuni elementi su cui prestare attenzione. In particolare, si auspica all'aggiornamento del decreto ministeriale sulla produzione nazionale della cannabis a uso medico e si sottolinea la mancanza di uniformità delle Regioni nella rimborsabilità delle prescrizioni della cannabis ad uso medico e dell'attività a sostegno delle leggi regionali. Inoltre, si segnala come ulteriore elemento su cui porre attenzione, la mancanza di un approccio di genere cioè l'assenza di studi sulla specificità del dolore femminile.

3. Un'opportunità. Gli attuali chiaroscuri dell'uso di cannabis terapeutica possono permetterci di cogliere tante opportunità per attuare strategie utili ad offrire alle persone malate le migliori risposte possibili ai loro diritti di cura e autonomia.

Tavola Rotonda C - Produzione, distribuzione e utilizzo



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

6.4 Tavola Rotonda C – Produzione, distribuzione e utilizzo

L'ultima Tavola Rotonda introdotta dal moderatore è quella dal titolo "Produzione, distribuzione e utilizzo" che raccoglie i seguenti interventi, riportati integralmente a seguire:

Produzione e coltivazione farmaceutiche, formazione dei sanitari, fabbisogno Dr. Signorile, Ministero Salute;

Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale Dr. Nicola Pecchioni, Consiglio per la Ricerca in Agricoltura e l'Analisi dell'Economia Agraria (CREA - Rovigo);

Insufficienza di cannabis per uso medico e cannabis prodotta dallo SCFM: il punto della situazione Colonnello Antonio Medica, Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare;

Produzione di Cannabis ad uso medico: aspetti tecnici e regolatori Colonnello Flavio Paoli, Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare;

Preparazioni galeniche di Cannabis Medica in farmacia Dr. Pier Paolo Davolio, Società Italiana Ricerca Cannabis (SIRCA);

Indicazioni per il superamento degli ostacoli all'impiego terapeutico dei prodotti a base di cannabis Dr. Paolo Poli, Società Italiana Ricerca Cannabis (SIRCA);

Evidenze di necessità di aumento di produzione da parte dello Stato e di apertura ad investimenti privati e para-pubblici Dr. Tobia Zampieri, Associazione Nazionale Pazienti Cannabis Italia (ANPCI).

6.4.1 Produzione e coltivazione farmaceutiche, formazione dei sanitari, fabbisogno

Rocco Signorile

I lavori della Riunione Preparatoria del 27 settembre u.s. hanno individuato, sulla base delle segnalazioni degli Esperti, una serie di criticità per i prodotti a base di cannabis per uso medico (ben 25). Le questioni di maggior rilievo hanno riguardato l'aspetto produttivo-farmaceutico e l'aspetto clinico-scientifico (efficacia, sicurezza, formazione), nonché l'applicazione, non sempre omogenea, delle norme a livello delle Regioni.

Le criticità e le proposte di soluzioni riguardano quindi diversi aspetti concernenti la cannabis ad uso medico, dalla produzione all'utilizzo, nel rispetto dei principi di garanzia dei medicinali - qualità, sicurezza ed efficacia - per cui sembrano necessarie proposte di modifiche normative che intervengano proporzionalmente su tutto il processo, e non su singoli aspetti.

Il decreto ministeriale 9 novembre 2015 ha avviato in tal senso un percorso, il cosiddetto Progetto Pilota per la produzione nazionale di Cannabis ad uso medico, comprensivo in particolare di modalità di coltivazione, di produzione farmaceutica, degli usi medici conosciuti, di formazione, di fitovigilanza.

Detto decreto, emanato grazie ai lavori di uno specifico Gruppo di Lavoro composto da esperti e istituzioni, ha introdotto una serie di indicazioni importanti, sulla base delle conoscenze disponibili e delle necessità esistenti, per consentire appropriatezza nelle prescrizioni mediche e garantire l'accesso alle cure.

Oggi, a quasi sei anni dalla pubblicazione di quel decreto, si osserva che la domanda di Cannabis ad uso medico è notevolmente cresciuta, a conferma della necessità che un aggiornamento dello stesso potrebbe rappresentare un passo in avanti significativo.

Detto ciò, occorre considerare le diverse proposte di soluzioni espresse dal tavolo, a partire dalla coltivazione e produzione farmaceutica, che con il DM 9 novembre 2015 nel 2015 era prevista unicamente presso il CREA di Rovigo e presso lo SCFM di Firenze mentre già con la legge 172/2017 art. 18-quater comma 3 è stata prevista la possibilità di autorizzare altri coltivatori, in conformità al DPR 309/90, sulla base del possesso di specifiche procedure indicate dallo SCFM.

Per questa possibilità è necessario però stabilire le possibili varietà di Cannabis che si possono autorizzare, se cioè riferirsi unicamente alle due varietà che lo SCFM ha registrato presso l'AIFA (CIN-BO e CIN-RO) o invece prevedere altre varietà, attualmente non autorizzate sul territorio nazionale.

Tale valutazione è naturalmente importante ma necessita evidentemente di un confronto tra AIFA, SCFM, CREA e Ministero della Salute.

La problematica della varietà va estesa naturalmente anche ad altri coltivatori che possano chiedere di essere autorizzati alla coltivazione di Cannabis sulla base di specifici accordi con lo SCFM di Firenze in conformità al citato art. 18-quater comma 3 della legge 172/2017.

Per quanto riguarda le proposte relative alla formazione dei sanitari, si fa riferimento alla legge 172/2017 art. 18-quater comma 4, dove viene riportata la possibilità di conseguimento di crediti formativi specifici sulla Cannabis per personale medico, sanitario e sociosanitario, secondo le disposizioni della Commissione nazionale per la formazione continua.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Anche in questo l'attuazione di tali disposizioni necessita di un confronto tra gli organismi interessati per la formazione (Commissione ECM ecc.).

Gli studi clinici si avvalgono invece di finanziamenti pubblici o privati, e non possono che seguire le disposizioni in materia di sperimentazione clinica di competenza dell'AIFA.

Di rilevante interesse è naturalmente la parte relativa al fabbisogno di Cannabis, che può trovare una sua individuazione unicamente mediante un confronto con le Regioni, attraverso una stima dei pazienti che rientrano nei criteri di ammissione al rimborso.

Non sono però così compresi i pazienti che acquistano il medicinale in regime privato e non a rimborso e quindi il fabbisogno di tali quantità richiede un'altra modalità da definire, senza una modifica normativa.

In generale si osserva quindi che per gli adempimenti relativi ai medicinali a base di Cannabis, sia la lavorazione in officina farmaceutica sia la sperimentazione clinica sono già sottoposte a norme ben precise che non necessitano quindi di interventi di modifica della normativa sulla Cannabis ma solo eventuali interventi di carattere finanziario.

Di particolare interesse è invece il potenziamento della produzione, per il quale l'approfondimento citato ai sensi della legge 172/2017 art. 18-quater comma 3, attraverso un diretto confronto tra AIFA, SCFM, CREA e Ministero della Salute, potrebbe consentire un importante passo in avanti.

6.4.2 Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale

Nicola Pecchioni

La Cannabis sativa L. è una biofabbrica di metaboliti secondari, tra cui i fitocannabinoidi, dalle proprietà mediche e farmacologiche. Le varietà di Cannabis sono suddivise in cinque chemotipi a seconda del tenore in cannabinoidi, e composizioni diverse di metaboliti anche minori possono risultare in effetti farmacologici diversi. L'ambiente può modulare il loro contenuto totale in una varietà, ma non influenza il chemotipo, definito su base genetica. Pertanto, comprendere le basi genetiche della sintesi dei cannabinoidi è fondamentale per il miglioramento genetico della Cannabis medica. Il CREA è il più grande Ente italiano di ricerca agroalimentare, e il suo Centro di Ricerca Cerealcoltura e Colture Industriali ha sviluppato una lunga esperienza scientifica sulla Cannabis sativa, sia da fibra che per usi industriali o medici, nelle sue sedi di Bologna e Rovigo. Nel 2014 la sottoscrizione dell'accordo di collaborazione tra Ministero della Salute e Ministero della Difesa avvia il Progetto Pilota per la produzione nazionale di cannabis a uso medico. In questa prima fase lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) di Firenze si rivolge al CREA (allora CRA) di Rovigo per la formazione sulla coltivazione e la fornitura di materiale vegetale. Dal 2014 il CREA ha dato corso alle seguenti azioni:

1. costituite le uniche due varietà di Cannabis medica ottenute in Italia, CINBOL e CINRO, brevettate e registrate presso il CPVO (*Community Plant Variety Office*, diritti di privativa nn. 50407 e 50406) e dalle quali SCFM produce i farmaci FM1 e FM2;
2. nel 2015 vengono forniti 2.239,6 g di infiorescenze della varietà CINRO (chemotipo CBD/THC) a SCFM, per definire il processo di lavorazione, macinazione e confezionamento;
3. fornito formazione e consulenza per la coltivazione e la preparazione dei dossier ASMF. La sede di Rovigo è l'unica del CREA autorizzata ai sensi del D.P.R. 309/1990 a coltivare per scopi scientifici e di ricerca Cannabis sativa con elevato tenore di THC;
4. dal 2016 al 2019 sono state fornite a SCFM complessivamente 4.590 talee radicate;
5. nel 2020-2021 il CREA ha consegnato sulla base di un primo accordo 260 talee, e un totale di 28 piante madri, in via straordinaria, dall'ottobre 2020 al giugno 2021;
6. moltiplicazione e conservazione in purezza genetica delle due varietà CINRO e CINBOL, affiancando le attività di mantenimento delle piante madri dalla micropropagazione in vitro in asepsi, su mezzi di coltura;
7. un accordo di cooperazione (CAMED) è stato siglato nel 2021 tra MiPAAF e CREA, con un impegno finanziario significativo per entrambi, per incrementare la produzione di talee. Per la seconda parte del 2021 e per il 2022 esiste un piano di consegne concertato tra il CREA e lo SCFM, per aumentare la produzione di farmaci;
8. grazie a CAMED sono in via di realizzazione entro i primi mesi del 2022 tre camere di crescita, ed in ristrutturazione un altro ambiente per la coltivazione indoor.

Per le attività di cui sopra il CREA ha dapprima (2015-2016) sostenuto i necessari costi *in kind*; nel 2017-2019 ottiene un finanziamento Mipaaf Progetto PROCANAMED per 190 K€; nel 2020 una convenzione CREA-SCFM per 27 K€; nel 2020-2021 ha sostenuto costi *in kind*; per il 2021-2023 il Finanziamento dell'Accordo di Cooperazione ex-Art.15 CREA-MiPAAF, CAMED, dal costo complessivo di 0,98 M€. Per garantire ad SCFM la preparazione nazionale di farmaci a base di Cannabis in conformità alle direttive europee in materia di medicinali (EU - GMP), è fondamentale fornire materiale vegetale di elevata qualità e sicurezza. I punti salienti che riguardano anche la prima parte del processo sono due: 1. la Cannabis medica varietà CINRO e CINBOL

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

viene propagata clonalmente (moltiplicazione e taleaggio) e monitorata per la purezza genetica per garantire uniformità alla produzione e al prodotto al fine di soddisfare gli *standard* dell'industria farmaceutica e le esigenze mediche; 2. il monitoraggio costante delle infezioni fungine che potrebbero svilupparsi e delle infestazioni di insetti è di massima importanza per garantire la produzione di piante di Cannabis che rispondano agli alti standard qualitativi richiesti da SCFM.

Conclusione. Il CREA mette a disposizione varietà italiane di Cannabis sativa frutto della ricerca pubblica, può fornire supporto tecnico-scientifico alla coltivazione della Cannabis, e di ricerca sulla sintesi dei cannabinoidi. Propagando le due varietà in purezza genetica e in condizioni ambientali controllate e di sanità dei vegetali, si può ottenere un prodotto standardizzato, grazie al quale si possono anche progettare ed eseguire degli studi clinici rigorosi. Inoltre, l'ente si impegna in accordo con SCFM ad ampliare la produzione di farmaco nazionale. Infine, CREA sta sviluppando un nuovo programma di miglioramento genetico per la costituzione di nuove varietà con contenuti superiori e diversi in cannabinoidi, per lo sviluppo futuro di nuovi farmaci.

Bibliografia

Bassolino L, M Buti, F Fulvio, A Pennesi, G Mandolino, J Milc, E Francia, R Paris (2020). In silico identification of myb and bhlh families reveals candidate transcription factors for secondary metabolic pathways in cannabis sativa L. *Plants*, 9(11), pp. 1–19

Cerrato A, C Citti, G Cannazza, A L Capriotti, C Cavaliere, G Grassi, F Marini, C M Montone, R Paris, S Piovesana, A Laganà (2021). Phytocannabinomics: Untargeted metabolomics as a tool for cannabis chemovar differentiation. *Talanta*, 230, 1

Citti C. et al. (2017). *Phytochemical Analysis* 29, 144–155. doi.org/10.1002/pca.2722

Fulvio F R Paris, M Montanari, C Citti, V Cilento, L Bassolino, A Moschella, I Alberti, N Pecchioni, G Cannazza and G Mandolino (2021). Analysis of Sequence Variability and Transcriptional Profile of Cannabinoid synthase Genes in Cannabis sativa L. Chemotypes with a Focus on Cannabichromenic acid synthase. *Plants* 10, 1857.

Linciano P, Russo F, Citti C, Tolomeo F, Paris R, Fulvio F, Pecchioni N, Vandelli MA, Laganà A, Capriotti AL, Biagini G, Carbone L, Gigli G, Cannazza G. The novel heptyl phorolic acid cannabinoids content in different Cannabis sativa L. accessions. *Talanta*. 2021 Dec 1;235:122704. doi: 10.1016/j.talanta.2021.122704. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34517579.

Mandolino G & Moschella A (2020). Basi genetiche e molecolari del miglioramento genetico della canapa. In: “La canapa miglioramento genetico, sostenibilità, utilizzi, normativa di riferimento”, a cura di P Ranalli, Edagricole Bologna, 179-208.

Onofri C et al. (2015). Sequence heterogeneity of cannabidiolic- and tetrahydrocannabinolic acid synthase in Cannabis sativa L. and its relationship with chemical phenotype. *Phytochemistry* 116: 57-68.

Pieracci Y, R Ascrizzi, V Terreni, L Pistelli, G Flamini, L Bassolino, F Fulvio, M Montanari, R Paris (2021). Essential oil of cannabis sativa L: Comparison of yield and chemical composition of 11 hemp genotypes. *Molecules*, 26(13), 4080.

Richins RD et al. (2018). *PLoS ONE* 13(7): e0201119. doi.org/10.1371/journal.pone.0201119

Sampson PB (2021). Phytocannabinoid Pharmacology: Medicinal Properties of Cannabis sativa Constituents Aside from the “Big Two”. *J. Nat. Prod.* 84 (1): 142–160.

van Bakel H et al. (2011). The Draft Genome and Transcriptome of Cannabis sativa. *Genome Biol* 12: R102.

6.4.3 Insufficienza di cannabis per uso medico e cannabis prodotta dallo SCFM: il punto della situazione

Antonio Medica

L'insufficiente disponibilità di cannabis per uso medico è una importante problematica strategica che occorre affrontare in pieno coordinamento con tutti gli *stakeholder* e organismi coinvolti/interessati.

Prima del 2014, la cannabis per uso medico veniva importata esclusivamente dall'Olanda e i quantitativi annuali venivano/vengono fissati dall'OMC olandese.

Nel settembre 2014, a seguito della firma di un accordo fra Ministri della Difesa e della Salute è stato avviato un Progetto Pilota per la produzione nazionale di cannabis ad uso medico. Lo scopo principale del suddetto Progetto pilota era quello di garantire la copertura del fabbisogno nazionale (allora stimato in circa 40 kg) con un prodotto farmaceutico venduto dalle farmacie ad un prezzo calmierato. Il progetto, finanziato inizialmente da AID è stato avviato con un *target* di 100 kg/anno (raggiunti a fine 2017). Nel 2016 presso lo SCFM sono state autorizzate le coltivazioni su scala industriale di cannabis per uso medico.

Registrando un incremento del fabbisogno, in accordo con il Gruppo di Lavoro, interministeriale (istituito a fine 2014 per gestire tale Progetto), si è dato corso alle seguenti azioni:

1. Ampliamento delle aree di coltivazione (fitotroni) fino a raggiungere i 150 kg/anno (dicembre 2018).
2. Ampliamento produttività (300 kg/anno) grazie ad ulteriori finanziamenti pubblici (1,6 M€ con L.172/2017). I lavori sono stati completati e messi in uso (ottobre 2021).
3. Sviluppo e distribuzione di una seconda varietà di cannabis (FM1) contenente il 14-17% di THC (giugno 2018).
4. Realizzazione di un reparto farmaceutico per la produzione industriale dell'estratto oleoso (entro fine 2021).
5. L'SCFM, in qualità di officina farmaceutica autorizzata a produrre cannabis, è stato autorizzato dal Ministero della salute ad importare cannabis per esigenze nazionali secondo delle specifiche tecniche condivise effettuandone il controllo della corrispondenza qualitativa su quanto importato.
6. Finanziamento del Min. Salute a SCFM di 3,6M€ per incrementare ulteriormente la coltivazione e 0,7 M€ per l'importazione (art. 1 c. 474 L. 30.12.2020 n. 178).

La cannabis prodotta dallo SCFM è ancora l'unica in Europa ad essere prodotta e certificata "materia prima farmaceutica" (API) e perciò l'unico dotato della massima standardizzazione e riproducibilità (adatto per studi clinici).

Il continuo aumento del fabbisogno di cannabis per uso medico ha portato ad un crescente squilibrio tra i quantitativi richiesti (adesso valutabili oltre i 2000 kg/anno) e quelli reperibili dalle tre fonti di approvvigionamento: importazione dall'Olanda (non gestita da SCFM), produzione nazionale ed importazione da parte dello SCFM.

Il Ministero della salute, congiuntamente all'AID-SCFM ed al CREA stanno affrontando congiuntamente le criticità che si sono manifestate per sopperire efficacemente al divario tra domanda e offerta. Di seguito si riporta un breve sunto degli aspetti salienti:

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

1. Le varietà di cannabis che sono usate dal SCFM sono state messe a punto dal CREA di Rovigo che ne detiene la proprietà intellettuale. Questo Ente, anche alla luce del nuovo finanziamento ricevuto dal MIPAAFT, ha dichiarato di essere in grado di fornire nuovamente una quantità di tale in linea con la programmazione richiesta dal SCFM.
2. Presso lo SCFM si sono conclusi i lavori per le nuove serre ed entro la fine dell'anno si dovrebbe completare anche la realizzazione del reparto per gli estratti oleosi.
3. Vista la grande complessità delle problematiche tecniche e regolatorie, all'inizio del progetto cannabis fu istituito un Gruppo di Lavoro interministeriale (Ministero Salute, AIFA, AID-SCFM etc.), che ha finito di operare. Ritenuto che questo strumento partecipato con il coinvolgimento di tutti gli *stakeholder* rappresenta la modalità più efficace per la condivisione delle esigenze e l'individuazione delle soluzioni alle criticità si sta procedendo con l'istituzione una "conferenza dei servizi" che permetterà di condividere nuovamente criticità e promuovere soluzioni.
4. Ciascuna Regione ha la facoltà di acquistare autonomamente la cannabis ma non è nota una programmazione annuale e tantomeno un vincolo che imponga l'acquisto "in prelazione" della cannabis prodotta internamente. Ciò comporta un rischio evidente da parte di questo SCFM (sottoposto ai vincoli dell'economica gestione) in materia di pianificazione e vendita delle produzioni.

In conclusione si può assicurare che c'è da parte del Ministero della Difesa e della Salute, della Agenzia Industrie Difesa, di AIFA, del CREA e di tutti gli altri enti coinvolti una forte volontà di risolvere le problematiche emerse al fine di rendere disponibile una sempre maggiore quantità di cannabis dotata della massima qualità e sicurezza. In tale contesto si sta anche discutendo su come poter coinvolgere altri Enti pubblici o Soggetti privati per ampliare la coltivazione necessaria allo SCFM per aumentare più velocemente la produzione.

6.4.4 Produzione di Cannabis ad uso medico: aspetti tecnici e regolatori

Flavio Paoli

La produzione della Cannabis ad uso medico in Italia è stata avviata all'interno di un Progetto Pilota seguito da un Gruppo di Lavoro costituito da rappresentanti qualificati di varie istituzioni (fra cui lo SCFM) coinvolte a vario titolo nel processo autorizzativo e produttivo. La discussione e il trattamento interdisciplinare delle problematiche di carattere tecnico-regolatorio ha reso possibile la produzione, presso l'unica officina farmaceutica dello stato, di una sostanza attiva di origine vegetale caratterizzata da costi contenuti, *standard* qualitativo adeguato e conforme alle normative europea e garanzia di sicurezza dal punto di vista della gestione di sostanze controllate soggette alla disciplina del DPR 309/90.

Il prodotto farmaceutico messo a disposizione a partire dal 12/2016 può a tutti gli effetti definirsi quale "Cannabis di stato".

Gli aspetti critici che concorrono a determinare le caratteristiche del prodotto finale sono:

- la genetica della pianta
- il disciplinare di coltivazione (eseguita secondo le GACP, in condizioni di controllo rigido delle condizioni igieniche ed ambientali)
- il processo produttivo delle infiorescenze macinate ed essiccate (fabbricazione), impiegabili sia per la realizzazione di estratti che per l'uso inalatorio.

La definizione dell'intero processo produttivo confluisce in un documento fondamentale previsto dalla normativa farmaceutica, il cosiddetto *Active Substance Master File* (ASMF) che contiene la caratterizzazione della sostanza, i dettagli della produzione compresa la convalida di tutti i processi, lo sviluppo e convalida dei metodi di analisi, la disamina degli attributi di qualità e la verifica della stabilità del prodotto.

A titolo di mero esempio si riportano alcune delle criticità che devono essere valutate:

- standardizzazione del contenuto di cannabinoidi e riproducibilità dei risultati: soprattutto per prodotti che vengono utilizzati senza processi di purificazione (come nel caso di infiorescenze essiccate) tale aspetto è fondamentale per garantire la riproducibilità dei risultati terapeutici; ciò implica la coltivazione in strette condizioni di controllo ambientale, realizzabili solo in una officina farmaceutica
- controllo dei contaminanti: metalli pesanti, contaminazione fungina e batterica, controllo di micotossine
- stabilità dei prodotti: è definita in base a piani di controllo in accordo alle linee guida europee
- definizione di aspetti quali-quantitativi che possono avere notevoli impatti sugli effetti terapeutici quali la presenza di altri cannabinoidi oltre al THC e CBD e la composizione terpenica.

Lo SCFM ha approcciato fino dall'inizio le problematiche di qualità in completo accordo con la normativa europea in materia di sostanze attive per uso farmaceutico, attraverso un processo di condivisione delle problematiche tecniche e regolatorie con il Ministero della salute, l'Agenzia Italiana del farmaco e l'Istituto Superiore di Sanità, creando un modello che è stato di riferimento a livello internazionale e che ha permesso l'ottenimento di prodotti impiegabili in sicurezza nella terapia.

L'approccio tecnico alla gestione della qualità farmaceutica è stato inoltre preso quale riferimento per la definizione delle caratteristiche dei prodotti che lo SCFM ha importato e continuerà a importare al fine di

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

garantire la disponibilità di prodotto sul territorio italiano. I criteri operativi alla base della gestione dell'importazione sono:

- definizione requisiti e specifiche
- data ad evidenza pubblica
- requisito della certificazione GMP per tutta la catena
- stretto controllo da parte dello SCFM sulle forniture

Ciò ha portato come conseguenza l'adeguamento delle produzioni extra-nazionali agli *standard* adottati in Italia e quindi ha portato come logica conseguenza a una maggiore garanzia per i pazienti.

La disponibilità di prodotti con caratteristiche ben definite e riproducibili, quali la Cannabis FM2 e FM1, consente inoltre di avviare percorsi adeguati per la sperimentazione clinica.

Lo SCFM sta anche partecipando attivamente ai lavori per la definizione delle monografie della Farmacopea Europea portando la propria esperienza acquisita sul campo nel settore produttivo e analitico.

CONCLUSIONI

La complessità dei prodotti a base di cannabis, la necessità di assicurare un efficace controllo dei possibili contaminanti e il mantenimento delle caratteristiche chimico-fisiche, fa sì che solo un prodotto gestito interamente da una filiera farmaceutica possa avere i requisiti per l'impiego in terapia.

È indispensabile il mantenimento di una stretta collaborazione fra le istituzioni coinvolte nei processi autorizzativi oltre che la valorizzazione del *know-how* tecnico acquisito dallo SCFM, tutto ciò al fine di continuare a garantire ai pazienti la disponibilità di prodotti efficaci e sicuri, aumentare le conoscenze su sostanze attive per loro natura di grande complessità e favorire la conduzione di studi clinici.

6.4.5 Preparazioni galeniche di Cannabis Medica in farmacia

Pier Paolo Davolio

Approvvigionamento.

La Cannabis Medica CM va ordinata tramite buono acquisto ai distributori autorizzati, che spesso ne sono sprovvisti e il buono viene messo in lista d'attesa. Questo implica la necessità di inviare più buoni a vari distributori e aspettare il primo che consegna, sperando che sia veloce e magari più economico, di sicuro sarà al prezzo simile, se non più alto, di quello a cui siamo costretti a venderlo. La data di consegna non è certa e impedisce di programmare le preparazioni e la consegna al paziente nei tempi, col rischio che la ricetta, valida 30 giorni, scada in farmacia e sia impedita la continuità terapeutica.

Preparazioni galeniche.

Le cartine sono obsolete. Il decotto è difficile da preparare e se non ben eseguito dal paziente rischia di avere poca estrazione. Necessita di dosaggi alti per essere attivo, spesso viene abbandonata la cura per inefficacia (si estrae a volte solo il 10-20% dei cannabinoidi) o per la difficoltà a prepararlo. In un periodo di scarso approvvigionamento ciò è ancora più grave.

Gli estratti in olio d'oliva o solventi simili sono più efficaci, standardizzabili e facili da usare. L'efficienza estrattiva raggiunta permette di risparmiare notevolmente in CM. I primi metodi estrattivi non prevedevano la decarbossilazione dei cannabinoidi ed estraevano poco THC e molto THCA.

Esempio di metodi estrattivi diversi con Bedrocan 22 % THC

| | | THC | THCA | Tot. |
|----|------------------|------|------|------|
| 1. | Romano Hazecamp | 15 % | 58 % | 73 % |
| 2. | Cannaza | 33 % | 46 % | 79 % |
| 3. | SIFAP | 69 % | 4 % | 73 % |
| 4. | DAB (F. tedesca) | 95 % | 3 % | 98 % |

Oggi si tende ad utilizzare la metodica che permette una maggiore estrazione di THC e CBD nella forma decarbossilata. Il THC decarbossilato è l'unico che agisce sui recettori CB.

Metodica estrattiva SIFAP: più facile da riprodurre anche con un laboratorio meno attrezzato. Si decarbossila l'infiorescenza in forno, si mette in un becher con olio e si omogenizza. Si estrae in bagnomaria. Si filtra con beuta da vuoto (metodo migliore, permette il lavaggio del residuo sul filtro con una piccola quantità d'olio).

Metodica tedesca DAB: si decarbossila sempre in forno come con la metodica SIFAP e si estrae in un becher con alcool sotto agitazione a temperature basse, per un periodo più breve dell'olio, perché l'alcool è un ottimo "estrattore" di cannabinoidi. Si mette la soluzione filtrata (si consiglia una seconda estrazione del residuo sul filtro e si rinfiltra) in un Rotavapor fino ad esaurimento del solvente (alcuni preferiscono decarbossilare in questa fase la resina ottenuta). Si scioglie la resina in olio d'oliva o simili fino a concentrazione o eventuale titolazione nota di THC richiesta dal medico.

L'uso dell'olio permette una migliore *compliance* del paziente, una facile prescrizione da parte del medico con posologia tramite il n. di gocce.

Ricetta medica.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Il medico deve prescrivere la CM secondo le indicazioni della Legge 94/98 (consenso informato, con codice alfanumerico al posto del nome e motivazione) e deve inviare i dati all'ISS della prescrizione effettuata. Molti si rifiutano di prescrivere la CM a queste condizioni e preferiscono optare in alcuni casi, per l'uso di farmaci derivati dagli oppioidi, con effetti collaterali più gravi fino alla dipendenza ma con minore rischio legale, perché hanno un AIC.

Altro problema della prescrizione sono le posologie, perché il medico è abituato al n. di gocce corrispondente a determinati mg di farmaco. Parlare di posologia in mg per ml è difficile. Per questo motivo SIRCA suggerisce che il medico prescriva Bedrocan 70mg/ml perché corrisponde a circa 0,5 mg di THC per goccia quando estratto con metodica DAB (1 ml di olio corrisponde a 28 gocce), di facile dosaggio posologico.

Titolazione del preparato.

La presenza dell'HPLC in farmacia permette di titolare ogni preparazione galenica come prescritto dal DM, e di portare a titolo noto la diluizione con olio come descritto nella DAB, rendendo più precisa la prescrizione.

I farmacisti chiedono che sia scelta una metodica unica da inserire in monografia della FU per permettere una standardizzazione del preparato su tutto il territorio. Questo farebbe cadere l'obbligo della titolazione di ogni preparato (se non all'inizio di un nuovo lotto), con minori costi e maggiori possibilità di trovare farmacie disponibili a fare la preparazione.

Prezzi vendita.

I prezzi di vendita, secondo TN, sono molto contenuti, fino a essere considerati sconvenienti per molti farmacisti, visto l'alto costo per la produzione e la titolazione.

Per un preparato secondo DAB da 50 ml e 70 mg/ml si ha un costo con IVA di circa 90 € che, alla posologia di 30 gocce al giorno, dura circa 45 giorni per un costo mensile di circa 60,00 € e giornaliero di circa 2,00 €.

Dove si può risparmiare è sulla materia prima. Una maggiore produzione in Italia di CM, in quantità e varietà, permetterebbe una diminuzione dei costi e una più ampia partecipazione di farmacie alla dispensazione, rendendo più disponibile il preparato su tutto il territorio.

6.4.6 Indicazioni per il superamento degli ostacoli all'impiego terapeutico dei prodotti a base di cannabis

Paolo Poli

La SIRCA dal 2019 organizza corsi di formazione presso gli ordini dei medici e dei farmacisti per la formazione del personale sanitario alla preparazione di estratti di cannabis ed alla sua prescrizione.

Le criticità riscontrate:

Scarso interesse dei medici alla prescrizione;

Complessità nella prescrizione;

Rischio professionale nel prescrivere un preparato *off label*;

Scarsa evidenza scientifica sull'utilizzo della cannabis medica;

Totale misconoscenza e disconoscenza dei vari preparati di cannabis disponibili in relazione alle patologie da trattare;

Scarso interesse dei medici;

Campagna informativa ministeriale sull'utilizzo dei preparati galenici a base di cannabis medica;

Incentivi professionali.

COMPLESSITÀ NELLA PRESCRIZIONE

Semplificazione nella prescrizione come per gli oppiacei con il ricettario del SSN o SSR (rosso);

Evitare i *report* ministeriali segnalando solo gli effetti collaterali della terapia;

Togliere *off label* almeno per quelle patologie nelle quali la documentazione scientifica ne comprova l'utilizzo;

Oppure esonerare il personale medico dalle conseguenze medico legali;

Incentivare la produzione scientifica sulla cannabis medica attraverso borse di studio ministeriali;

Sensibilizzare le università al fine di organizzare brevi corsi propedeutici sulla cannabis medica;

Standardizzazione dei preparati a base di cannabis medica;

Obbligare le farmacie ospedaliere a fornire i preparati richiesti dal medico e non quelli che hanno a disposizione (es: FM2 al posto del bediol, oppure Bedrocan al posto di FM1);

Dosaggi in mg e non in gocce;

La SIRCA ha predisposto dei protocolli terapeutici elaborati dai suoi esperti che mette a disposizione;

La SIRCA è in grado di organizzare attraverso i suoi esperti, medici, farmacisti ed avvocati (liberi professionisti, dipendenti del SSN, e universitari) corsi per medici e per farmacisti sull'uso della cannabis medica in tutto il territorio nazionale sia in presenza che in fad.

6.4.7 Evidenze di necessità di aumento di produzione da parte dello Stato e di apertura ad investimenti privati e para-pubblici

Tobia Zampieri

A seguito delle tematiche emerse nella prima riunione di *brainstorming* effettuata a mio avviso emergono le seguenti considerazioni:

Positività:

- Cannabinoidi eccellenti sostituti di Oppioidi nella terapia del dolore
- L'abuso di Oppioidi è un fenomeno in sempre maggiore crescita e che sta creando un grosso problema alla salute pubblica
- Eccellenza italiana nella produzione e nella standardizzazione di fiori di Cannabis Medica
- Evidenze scientifiche sempre maggiori degli effetti terapeutici (nonostante le difficoltà nell'omologazione degli studi)

Negatività:

- Difficoltà nella replicazione dello *standard* dello stabilimento di Firenze in altri stabilimenti produttivi
- Difficoltà nell'omologare e certificare studi scientifici mancando materia vegetale standardizzata da somministrare ai pazienti e sui quali basare *Trial* clinici
- Aumento costante della richiesta senza aumento della produzione e con conseguente acquisto da produttori esteri
- Diversità di quantità/qualità e costi di approvvigionamento per le varie sanità regionali

Per la mia esperienza e punto di vista mi sento di riportare il ragionamento fatto in tavolo di discussione in merito alla creazione di un laboratorio di estrazione e trasformazione, poiché sono convinto del fatto che sarebbe la soluzione alla gran parte dei problemi sopracitati.

Quello che dovremmo fare, è cominciare a considerare la Cannabis non un farmaco bensì una materia vegetale che produce principi attivi con effetto farmacologico.

I pazienti necessitano di un farmaco standardizzato, che abbia un metodo di assunzione semplice, standardizzato e non nocivo per la salute e che dovrebbe contenere al suo interno il giusto mix di principi attivi in grado di fornire l'effetto farmacologico richiesto.

Preso atto della difficoltà derivante dal cercare di standardizzare migliaia di chili di produzione di fiori, bisognerebbe affrontare il problema da un altro punto di vista.

Per portare avanti studi standardizzati non risulta necessario partire da un fiore standardizzato, ma bensì dalla somministrazione al paziente di una miscela di attivi standardizzata.

È in quest'ottica che l'idea di creare uno stabilimento di estrazione con procedura standardizzata consentirebbe di aggirare il problema.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Estraendo da piante di Cannabis non standardizzate, si otterrebbero delle tinture contenenti principi attivi (cannabinoidi, terpeni, flavinoidi, polifenoli...) a varie concentrazioni, qualità e forme. Lavorando ulteriormente queste tinture e procedendo ad una separazione con macchinari adeguati (es. Gas cromatografo) e lavorando con giuste pressioni e temperatura si otterrebbero i principi attivi puri, separati tra loro, che potrebbero essere utilizzati come materia prima per la creazione di farmaci standardizzati.

Avendo a disposizione principi attivi puri, ecco che la standardizzazione del farmaco, e della conseguente efficacia di studi, somministrazioni, posologie e piani terapeutici verrebbe totalmente rispettata, consentendo inoltre di investire risorse nel concentrarsi sui metodi estrattivi e di lavorazione, e consentendo al governo di valutare in modo tangibile la concessione di licenze a privati per la produzione di piante farmaceutiche con semi e processo produttivo e di tracciabilità di filiera forniti dal Ministero.

Essendo infatti possibile separare i vari principi attivi, non è più necessario creare stabilimenti con costi di gestione e manutenzione elevati al fine di standardizzare la produzione, ma si potrebbe coltivare la materia prima in regime GCMP e dare diversi prezzi di ritiro da parte del laboratorio Statale in base alla diversa qualità della produzione del licenziatario.

Secondo il mio modesto parere inoltre, il Ministero dovrebbe creare per la produzione tramite concessioni, una filiera tracciata in *block-chain*, in grado di dare uno strumento di controllo e supervisione efficace ed immediato alle forze dell'Ordine per supervisione e tutela da parte dello stato verso i cittadini.

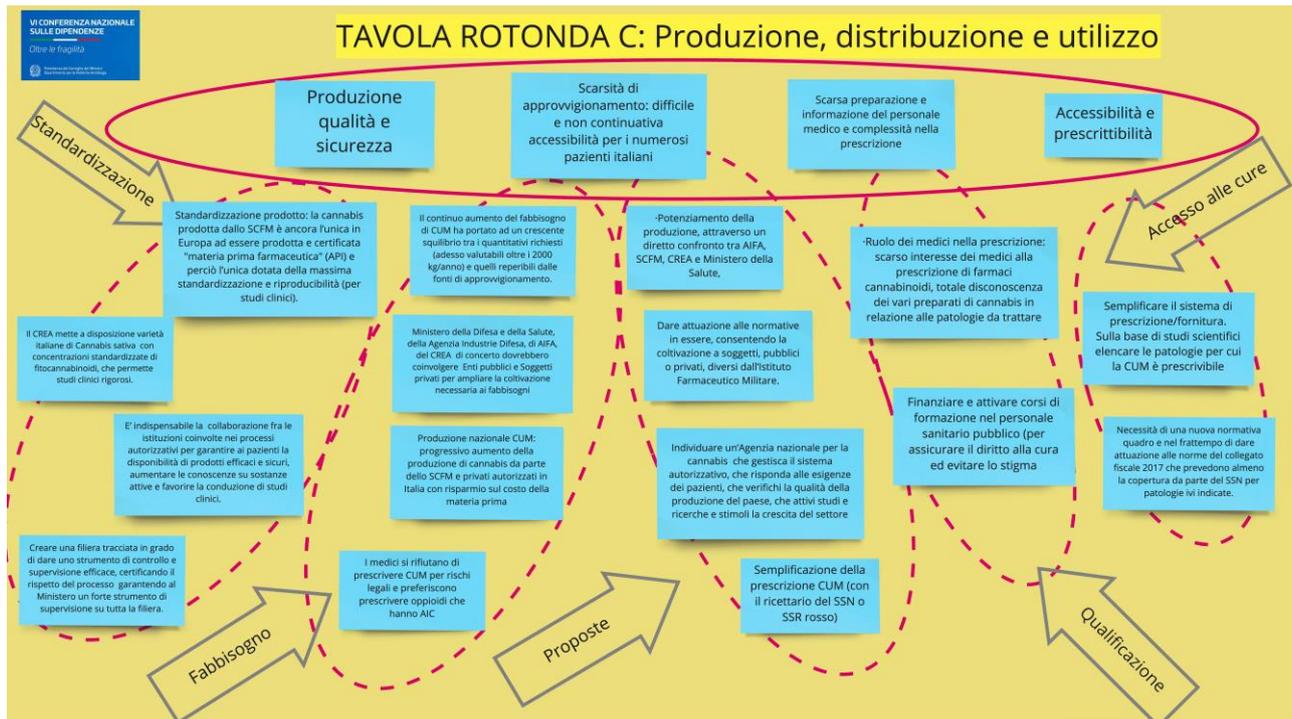
La *block-chain* certificherebbe il rispetto del processo produttivo, di controllo di qualità e gestione, di trasformazione, impacchettamento, spostamenti logistici e vendita in ogni suo passaggio, garantendo al Ministero un forte strumento di supervisione su tutta la filiera.

Per la creazione di un laboratorio in grado di processare, lavorare e trasformare 50 kg di materia vegetale al giorno, sarebbe sufficiente un investimento di 2.5 milioni di euro, una cifra ben più bassa dei 4.5milioni che è emerso siano essere stati destinati per l'ampliamento e miglioramento dello stabilimento chimico farmaceutico di Firenze, e proprio per questo motivo invito tutti quanti, nonostante la mia giovane età, a prendere seriamente in considerazione quanto sopra riportato. Mi rendo sin d'ora disponibile ad essere di supporto, sia a livello operativo che di consulenza per la creazione di questo modello di filiera.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

6.4.8 Sintesi Tavola Rotonda C - Produzione, distribuzione e utilizzo

La presentazione delle relazioni strutturate relative agli ambiti della terza Tavola Rotonda, è stata seguita dalla seguente sintesi per concetti chiave.



Gli elementi trasversali emersi dalla Tavola Rotonda su "Produzione, distribuzione e utilizzo" sono:

- produzione, qualità e sicurezza;
- scarsità di approvvigionamento: difficile e non continuativa accessibilità per i numerosi pazienti italiani;
- scarsa preparazione e informazione del personale medico e complessità nella prescrizione;
- accessibilità e prescrittibilità.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

I contenuti degli interventi degli Esperti possono essere raggruppati in cinque macro- aree:

1. Standardizzazione. Relativamente al prodotto vi è un problema di standardizzazione. Il CREA mette a disposizione varietà italiane di cannabis sativa con concentrazioni standardizzate di fitocannabinoidi, che permettono studi clinici rigorosi.

La cannabis prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare è ancora l'unica in Europa ad essere prodotta e certificata come "materia prima farmaceutica" (API) ed è perciò l'unica dotata della massima standardizzazione e riproducibilità (basata su studi clinici).

Tuttavia, occorre creare una filiera tracciata in grado di dare uno strumento di controllo e supervisione efficace, certificando il rispetto del processo e garantendo, così, al Ministero un forte strumento di supervisione su tutta la filiera.

Pertanto, è indispensabile la collaborazione fra le Istituzioni coinvolte nei processi autorizzativi per garantire ai pazienti la disponibilità di prodotti efficaci e sicuri, aumentare le conoscenze sulle sostanze attive e favorire la conduzione di studi clinici.

2. Fabbisogno. Il continuo aumento del fabbisogno di cannabis a uso medico ha portato ad un crescente squilibrio tra i quantitativi richiesti (adesso valutabili oltre i 2000 kg/ anno) e quelli reperibili dalle fonti di approvvigionamento. La produzione nazionale di cannabis a uso medico da parte dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare sta progressivamente aumentando ed è auspicabile che continui ad aumentare e che, al contempo, si verifichi la possibilità di aumentare la produzione anche da parte di privati autorizzati in Italia, garantendo anche un risparmio sul costo della materia prima.

Il Ministero della Difesa e della Salute, l'Agenzia Industrie Difesa, AIFA e CREA di concerto dovrebbero coinvolgere gli Enti Pubblici e i Soggetti privati per ampliare la coltivazione necessaria a questi fabbisogni.

Quanto presentato ha un risvolto sui medici che necessitano di informazione e formazione: spesso i medici si rifiutano di prescrivere la cannabis a uso medico per rischi legali e preferiscono prescrivere oppioidi che hanno AIC.

3. Proposte. Si propone il potenziamento della produzione, attraverso un confronto diretto tra AIFA, Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare, CREA e Ministero della Salute.

Inoltre, si auspica di individuare un'Agenzia Nazionale per la cannabis che gestisca il sistema autorizzativo, che risponda alle esigenze dei pazienti, che verifichi la qualità della produzione del Paese, che attivi studi, ricerche e stimoli la crescita del settore.

Tutto ciò per, da una parte, dare attuazione alle normative in essere consentendo la coltivazione a soggetti, pubblici o privati, diversi dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare e, dall'altra, garantire una semplificazione della prescrizione della cannabis a uso medico (con il ricettario del SSN o SSR rosso).

4. Qualificazione. Quanto detto in precedenza deve essere accompagnato ad una qualificazione in generale del sistema. È necessario prestare attenzione al ruolo dei medici nella prescrizione: per far fronte allo scarso interesse dei medici che si registra per la prescrizione di farmaci cannabinoidi, che è dovuto principalmente

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

alla scarsa conoscenza dei vari preparati di cannabis in relazione alle patologie da trattare, occorre finanziare e attivare corsi di formazione del personale sanitario pubblico per assicurare il diritto alla cura ed evitare lo stigma.

5. Accesso alle cure. In relazione al problema dell'accesso alle cure, si sottolinea la necessità di semplificare il sistema di prescrizione e fornitura. Sulla base di studi scientifici è possibile elencare le patologie per cui la cannabis a uso medico è prescrivibile. Da qui nasce l'esigenza di una nuova normativa quadro e quella, nel frattempo, di dare attuazione alle norme del collegato fiscale 2017 che prevedono almeno la copertura da parte del Servizio Sanitario Nazionale per le patologie ivi indicate.

6.5 Introduzione ai lavori della seconda giornata

La ripresa dei lavori del Tavolo Tecnico "Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medio" in seconda giornata si è articolata in una sessione di risposte alle domande e alle considerazioni pervenute via chat dal pubblico iscritto al webinar durante la prima giornata del Tavolo.

Di seguito sono riportate le domande e le osservazioni pervenute via chat durante la seconda giornata cui non è stato possibile offrire risposta.

6.5.1 Domande e risposte

Domanda per il Ministero della Salute.

Si chiedono chiarimenti circa le dichiarazioni del Sottosegretario Costa relative ai bandi per ampliare la produzione, perché quanto ricordato non pare esser sufficientemente a far fronte al fabbisogno nazione né chiarisce quali siano gli sviluppi nei rapporti col Ministero della Salute olandese da cui dipendiamo per la stragrande maggioranza dei quantitativi.

Come pazienti, gradiremmo soluzioni immediate, progetti sperimentali (magari con università partner), e di non vivere in uno stato di emergenza perenne. Quanto ascoltato fino ad oggi ... senza nemmeno l'accento dei tempi tecnici ...tempi lunghi anche per i bandi proposti dal Sottosegretario Costa... non sono le soluzioni che chiediamo. Viviamo in emergenza da anni, vogliamo uno snellimento della burocrazia, e invece si parla ancora di dipendenza nonostante sia stato accennato che non esiste nessun problema di dipendenza per un uso medico della cannabis. Vogliamo soluzioni, non spiegazioni di ciò che da anni spieghiamo...

Dr. Mauro Soli

Questa è una domanda a cui non possiamo rispondere noi. Gireremo la domanda alla segreteria del sottosegretario Costa, che non essendo presente in sala, non può dare adesso risposta. Ne do comunque lettura perché credo che questo sia un elemento importante.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Un problema emergente forse è la mancanza di chiarezza comunicativa tra i diversi livelli: legale, medico, e la società civile, rispetto alla questione della legalizzazione della cannabis.

Dr.ssa Simona Pichini

Questo non è un tavolo per discutere della legalizzazione della cannabis, questo è un tavolo che parla della cannabis ad uso medico, quindi la cannabis che viene data a pazienti che hanno patologie, i cui sintomi, purtroppo non l'eziologia della patologia, ma i cui sintomi possono essere curati con la cannabis. Questo è quello che stiamo discutendo qui. Si tratta di una sostanza stupefacente, e come altre sostanze stupefacenti, come ad esempio la morfina e tutti gli oppioidi di sintesi, ha cominciato da poco, in realtà, un largo uso nelle patologie. Siamo qui per chiarire meglio su quali patologie può essere applicata, come fare per renderla facilmente prescrivibile e di un costo accettabile e rimborsabile ai pazienti. Questo tavolo non fa altro; questo tavolo non discute della cannabis ricreazionale, perché questo è un tavolo di esperti, medici, farmacologici, anche di policy, ci sono qui i produttori della cannabis ad uso medico e quindi quello che un Ministero della Gioventù di concerto con il Dipartimento Politiche Antidroga e con il Ministero della Salute fa, è discutere come meglio poter utilizzare questa preparazione galenica, certamente non discute della legalizzazione di una forma ricreazionale e di divertimento illegale.

Se i farmaci *pain killer* possono indurre l'abuso, compreso la riesplorazione della diffusione di eroina, come avviene in America, è utile promuovere queste preparazioni farmaceutiche?

Dr. Fabio Lugoboni

Grazie per la domanda perché ogni domanda permette di chiarire meglio quello che si è detto. C'è una battuta, per certi versi terribile, che dice che "Niente è più sopportabile che il dolore degli altri". Chiaramente un medico deve fare il contrario, per il medico togliere il dolore è una priorità assoluta. Quello che è successo negli Stati Uniti è l'esempio di quello che non dovremmo fare in Italia. È stato quella che si chiama una "tempesta perfetta". Fondamentalmente si è passati rapidamente da una cultura oppiofoba, cioè fondamentalmente il dolore, chi ce lo aveva doveva tenercelo, ad una cultura oppiofila, nel senso che, anche su pressione commerciale dell'industria farmaceutica, si è dato un larghissimo uso a questi prodotti che hanno praticamente inondato il mercato. Qualcuno avrà letto che una delle ditte particolarmente coinvolte, la Purdue Pharma, quella che faceva l'ossicodone, è fallita sotto il peso delle multe e degli enti regolatori americani, ma anche delle cause civili. Cause civili di 12 milioni di dollari negli Stati Uniti proprio perché si sono comportati in maniera scorretta: per qualsiasi tipo di dolore, facevano tantissima pubblicità nelle palestre per esempio, dove il dolore dovuto all'esercizio fisico veniva proposto di fare ancora più esercizio fisico e semplicemente prendere un oppioide. Chiaramente non è questo il sistema. Il terzo punto grave del triangolo maledetto era il fatto della mancanza di formazione dei medici da parte delle università, perciò non c'era una cultura tossicologica. Non c'è quasi in nessun paese del mondo, anche in Italia. Noi abbiamo la possibilità, partiamo, l'ha detto qualcuno ieri, da una situazione molto retrograda per quanto riguarda il controllo del dolore. Sono tanti gli ospedali italiani che partecipano all'organizzazione "ospedali senza dolore" ma tante volte è uno slogan, perché il dolore ancora viene trattato male. Ancora tanti pazienti in Italia muoiono con dolore, questo è uno scandalo. Perciò sono pochi i pazienti che hanno un rischio di abuso dei farmaci, e poi i morti di cui accennavo ieri, sono stati dovuti soprattutto ai familiari di chi aveva dolore, perché

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

si sono riempiti gli armadietti delle case degli americani di questi farmaci, sono stati custoditi male e questo non deve succedere chiaramente. C'è già in Italia un grosso problema con gli oppioidi, però non a livello del nord Europa e non a livello degli Stati Uniti soprattutto, perciò l'Italia ha la possibilità, essendo una situazione che deve ancora esplodere, imparare da questi esempi, non con una politica proibizionista ma una politica di buon uso. Potrei farvi uno slogan che è molto chiaro: "Una pistola nelle mani delle forze dell'ordine mi rassicura, stessa pistola nelle mani di un rapinatore mi terrorizza", perciò fundamentalmente dobbiamo fare buon uso di questi strumenti. Ricordo ancora una volta che nella mia esperienza, io faccio il disintossicatore ospedaliero di professione, non ho mai ricoverato, lo ripeto, un paziente con cannabis, mentre le richieste per disintossicazione per benzodiazepine o oppioidi sono all'ordine del giorno, cioè succedono quotidianamente.

Sappiamo che in era pre-Covid erano stati stanziati finanziamenti per un *trial* clinico su un vasto numero di pazienti trattati con Cannabis a uso medico. A che punto è l'iter dello studio?

Dr. Renato Di Grezia

La risposta è molto semplice. Questa pandemia ha bloccato gli studi clinici, in modo molto sintetico. Il problema principale che si è venuto a creare è il proseguo degli studi clinici già iniziati, perché come dicevo ieri c'è un problema di etica. Una volta che un paziente, più pazienti, con la loro sacralità, hanno iniziato una terapia deve essere portata a avanti. Sappiamo tutti che c'era il problema di entrare negli ospedali, addirittura anche per i servizi ispettivi dell'AIFA che hanno continuato ad operare da remoto quando possibile, e questo da ultimo ha portato a difficoltà, qualora fosse possibile, ancora maggiori negli studi che stavano per iniziare, perché c'era il problema di arruolare i pazienti. Detto ciò, adesso le cose hanno preso un'altra piega, migliore, quindi il promotore di questo studio, chi lo ha ideato, chi lo ha progettato, ricevute tutte le dovute autorizzazioni e pareri dal comitato etico, potrà iniziare l'arruolamento e così si potranno avere il prima possibile i risultati da utilizzare per la terapia.

Come è possibile superare l'ostacolo della non rimborsabilità della Cannabis a uso medico nelle 3 Regioni Molise, Calabria e Sardegna che a tutt'oggi non hanno decretato tale rimborsabilità?

Quali passi si possono intraprendere per l'armonizzazione delle leggi regionali sulla cannabis a uso medico?

Dr. Fabio Fuolega

La risposta a queste domande è stata condivisa con la collega della regione Piemonte, la Dr.ssa Basili. Leggerò il testo che abbiamo concordato. Allo stato attuale c'è una oggettiva difficoltà nella raccolta ed elaborazione dei dati a livello regionale e conseguentemente a livello nazionale. Si ricorda che l'attività legislativa e amministrativa della programmazione sanitaria e sociosanitaria è indispensabile per garantire il diritto alla salute dei cittadini. Si svolge su due livelli: nazionale e regionale. Il complesso articolarsi di competenze legislative tra stato e Regioni rappresenta, come è noto, un elemento che può incidere sulla garanzia delle prestazioni sanitarie. Il decreto ministeriale 9/11/2015 lascia, d'altra parte, margine alle Regioni e Province Autonome per disciplinare la materia, compresa la decisione di riconoscere gli ambiti di responsabilità, stante

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

la mancata inclusione di questo tipo di trattamento nei livelli essenziali d'assistenza. Ai sensi del punto 3 dell'allegato tecnico al DM del 2015, la rimborsabilità a carico del servizio sanitario regionale è infatti subordinata alle indicazioni emanate da parte delle Regioni e delle Province Autonome. Un primo passo, oltre alla raccolta dei dati, è quello di una puntuale analisi comparata dei vari provvedimenti regionali per evidenziare criticità e punti di forza. Per ricercare una fattiva collaborazione e la maggiore condivisione possibile tra Regioni e Province Autonome è tuttavia necessario il coinvolgimento delle stesse ai vari livelli istituzionali, in particolare attraverso la commissione salute della Conferenza Stato Regioni.

Premesso che nessuno degli oratori ha fornito elementi chiari per come si possa far fronte all'aumento della domanda nazionale, non sarebbe il caso di entrare nel merito di quel che non va piuttosto che ripetere quel che c'è?

Dr.ssa Simona Pichini

Mi sembra che ieri abbiamo ben chiarito non tutto quello che non va e quali sono le criticità. Per la cannabis a uso medico sono però state fatte molte cose: a livello normativo e a livello di produzione. Prima non c'era, adesso c'è. Dobbiamo certamente migliorarci e questo Tavolo ha portato alla luce tutta una serie di argomentazioni che noi porteremo al tavolo della Conferenza Nazionale, che si terrà il prossimo mese. Porteremo queste istanze ai Ministri che si occuperanno di questo: il Ministero della Gioventù, per quanto riguarda la delega alle politiche antidroga, e il Ministero della Salute. Perché chiaramente dovranno essere fatte scelte concertate, sempre per il benessere dei pazienti, cioè di tutte quelle persone che necessitano o potrebbero necessitare di questa preparazione e che devono veder assicurata una terapia continua e standardizzata. Passiamo dunque a quello che verrà fatto e al perché è stato organizzato questo Tavolo Tecnico: sarà stilato un documento, che verrà presentato al Ministero della Gioventù, al Dipartimento delle Politiche Antidroga, al Ministero della Salute, a tutti i Ministeri che di concerto devono decidere in merito a queste soluzioni. Si tratta infatti di una scelta chiaramente politica, importante e che deve contemplare molte sfaccettature. Abbiamo sollevato criticità, faremo delle proposte su come risolverle, questo è un Tavolo Tecnico, la soluzione spetta chiaramente ai policy makers.

Visto che è previsto, se non auspicato, dalla Convenzione di New York del 1961 che si istituisca un organo preposto alla gestione dell'attività riguardanti piante e derivati in tabelle internazionali, non sarebbe opportuno istituire un'Agenzia nazionale per la cannabis che renda più celeri, snelli ed efficaci (oltre che efficienti) i vari passaggi che ancora oggi creano "irragionevoli ostacoli"?

Dr. Rocco Signorile

La domanda ricalca un obbligo che già noi abbiamo, in quanto la Convenzione ci impone di avere questo tipo di organismo. Infatti con il decreto del 9/11/2015, il Ministero della salute svolge proprio le funzioni di organismo statale per la cannabis, che ha questa funzione obbligatoria a livello internazionale e anche quindi stabilita dalla nostra normativa interna. Cosa fa l'organismo statale per la cannabis? Autorizza la coltivazione,

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

la produzione, l'importazione però sempre della cannabis intesa come medicinale. Quindi tutti i passaggi della cannabis intesa come medicinale in materia autorizzativa, anche la distribuzione, la presenza di scorte, anche per quanto riguarda naturalmente la coltivazione, i coltivatori per produrre medicinali, sono già tutti sottoposti al Ministero della Salute come organismo statale delle cannabis. Chiaramente quando si parla di questi passaggi e irragionevoli ostacoli bisogna ricordare che gli stupefacenti possono essere utilizzati solo come medicinali e secondo le regole dei medicinali stupefacenti, quindi procedure molto molto dettagliate a sicurezza dei pazienti. queste funzioni vengono svolte. Per quanto riguarda anche di altri confronti con il Ministero Politiche Agricole, per esempio, oppure con lo stabilimento di Firenze, o l'AIFA, chiaramente c'è un raccordo tra tutti quanti, però diciamo che già esiste una struttura, un organo che applica ciò che prevede la convenzione e che applica ciò che si deve fare in Italia per quanto riguarda questi aspetti qui. Gli irragionevoli ostacoli, ripeto, sono medicinali. Medicinali stupefacenti e quindi non possiamo immaginare che non seguano le stesse regole degli altri medicinali stupefacenti, come un qualsiasi altro medicinale: un antiepilettico, un ipnotico, un sedativo, il processo è identico.

È possibile ipotizzare la creazione di talee che producano piante con concentrazione variabile e modulabile dei diversi fitocannabinoidi?

Dr. Nicola Pecchioni

Sicuramente la talea è predeterminata geneticamente per produrre quei fitocannabinoidi, quindi predeterminata dalla costituzione varietale, e poi la talea è una fase giovanile vegetativa molto precoce per cui, al limite, una modulazione dei diversi cannabinoidi ci potrebbe essere solo successivamente, in fase di crescita, in fase di fioritura, quindi una fase riproduttiva successiva. Per quanto riguarda le talee la risposta è no. Però io vorrei riportare il tema sul farmaco, l'intenzione nostra è quella di produrre un farmaco che deve essere standardizzato, quindi, passatemi il termine, "giochetti" a tentare di modulare, possono anche generare la produzione di altri fitocannabinoidi o di altri composti che possono non tutti essere utili o positivi. Quindi bisogna affidarsi sostanzialmente ad una gestione rigorosa anche della fase di fioritura e riproduttiva come sta facendo lo stabilimento farmaceutico militare.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Sulla base di quanto osservato in importanti realtà internazionali (la Germania importa 9000 Kg), una risposta rapida alle esigenze dei pazienti potrebbe essere rappresentata dall'introduzione di un sistema di accreditamento come previsto dal DPR 309/90 Titolo II per la concessione di autorizzazioni all'importazione e distribuzione dei medicinali a base di cannabinoidi.

Questa soluzione permetterebbe di differenziare i canali di approvvigionamento, di accrescere la sicurezza del sistema e di aumentare la gamma di prodotti presente sul mercato, rispondendo in modo imminente alle esigenze dei pazienti. La concessione di licenze per l'importazione potrebbe inoltre accompagnare il rafforzamento della produzione nazionale, affiancandolo.

Pertanto chiedo se si è presa in considerazione l'applicazione di quanto previsto dal DPR 309/90 Titolo II sulle autorizzazioni, introducendo un sistema di accreditamento per la concessione di autorizzazioni all'importazione e distribuzione di medicinali a base di cannabinoidi.

Colonnello Antonio Medica

La risposta non è semplice ma innanzitutto dobbiamo fare un po' di chiarezza, anche grazie a questa domanda. Partiamo infatti dall'ultima frase. Qui parla di autorizzazione all'importazione e distribuzione di medicinali a base di cannabinoidi, qui c'è già un problema di fondo. Non esistono medicinali a base di cannabinoidi, tutto quello che è possibile reperire sul mercato internazionale sono: preparati di origine vegetale contenenti cannabinoidi prodotti da officine farmaceutiche che dicono, e sicuramente possiedono, un'autorizzazione GMP, però non hanno un farmaco, non hanno un medicinale. Noi stessi produciamo una materia prima di grado farmaceutico, ma non produciamo un medicinale finito, perché sarebbe impossibile almeno per quelle che sono le regole della Comunità Economica Europea andare a richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio, cioè la registrazione di un fitocomplesso che contiene centinaia di principi attivi che come le note in una melodia musicale intervengono poi all'effetto farmacologico finito. Detto questo comunque l'importazione è già stata autorizzata dal Ministero della Salute. Noi stessi, come stabilimento chimico-farmaceutico militare, come officina farmaceutica, siamo autorizzati all'importazione, lo stiamo facendo e continueremo a farlo proprio allo scopo di cercare di coprire tutto il fabbisogno nazionale mettendo il nostro prodotto importato a sommarsi a quello che produciamo noi e quello che alcuni fornitori, grossisti privati sono stati autorizzati dal Ministero della Salute ad importare dall'Olanda. Il 309/90 richiamato infatti è soltanto una delle leggi che devono essere rispettate per l'autorizzazione all'importazione, ne vengono poi in cascata tutte un'altra serie. Non è che Antonio Medica, libero cittadino che ha ovviamente una fedina penale pulita, può domani chiedere al Ministero l'autorizzazione all'importazione di sostanze ad azione stupefacente e psicotropa. Devono essere presenti altri requisiti, altre autorizzazioni come deposito di distribuzione, come officina farmaceutica e quant'altro. Infatti noi come stabilimento chimico-farmaceutico militare autorizzato dall'AIFA a produrre derivati a base di cannabis, automaticamente abbiamo tutti i titoli per poter fare, e come stiamo infatti facendo da qualche anno, l'importazione di infiorescenze contenenti cannabis. Quindi la strada c'è, può essere richiesta, ma è tutto quello che viene dopo che diventa complicato, anche perché importare altri principi contenuti cannabis vuol dire avere a disposizione, da parte dei medici, a mio avviso, anche aumentando ulteriormente la confusione, prodotti che poi hanno una risposta farmacologica di tipo diversa. Perché ricordiamoci sempre che la somministrazione dei derivati a base di cannabis richiede un colloquio continuo tra medico e paziente perché la stessa patologia con gli stessi sintomi trattata in due soggetti diversi con preparati a base di cannabis di tipo diverso porta a effetti diversi, quindi non è una cosa così semplice. Però, detto questo mi sembra di poter dire che sì, l'importazione è già una strada che momentaneamente è stata seguita, è seguibile, fino a quando l'Italia non arriverà ad avere la capacità interna di produrre una quantità di cannabis sufficiente a coprire fabbisogno nazionale.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Vorrei capire quali siano i progetti concreti per avviare una produzione nazionale di cannabis terapeutica, oltre Firenze.

Colonnello Antonio Medica

Rispetto a questa domanda, ci sono novità interessanti a favore di questa risposta. Mi permetto di rappresentare il Tavolo Tecnico che sta lavorando sulla cannabis e che considera la stessa farmaco molto promettente. Ad oggi, si assiste ad una crescita del fabbisogno nazionale rispetto alla cannabis a uso medico e se inizialmente sembrava che 100 Kg fossero una giusta quantità, vedo personalmente una produzione pari a 2.000 Kg come un punto di passaggio e non un punto di arrivo considerando che la crescita sopramenzionata tenderà a crescere negli anni futuri. Nell'arco degli ultimi tempi, benché la pandemia ha veicolato l'attenzione su problematiche più urgenti, c'è stata una continua collaborazione da parte del Ministero della Salute, dello Stabilimento Farmaceutico Militare di Firenze e del CREA di Rovigo con l'obiettivo di concretizzare e di andare a ricomporre un tavolo interno di tecnici al fine di ricominciare a rappresentare tutte le problematiche, come la copertura del fabbisogno nazionale, con maggiore efficacia e di conseguenza, trovare delle soluzioni percorribili. Oltre che con il Ministero della Salute, insieme al Ministero delle Politiche Agricole e Forestali abbiamo iniziato ad avere dei contatti e svolgere delle videoconferenze con eventuali soggetti privati ossia coltivatori di canapa potenzialmente interessati a coltivare anche cannabis per uso medico, e con altri Dipartimenti universitari potenzialmente interessati a fare ricerca nel campo sempre della cannabis. L'obiettivo si configura nella ricerca di un sistema, possibilmente italiano, caratterizzato da produttori in grado di produrre grandi quantità di cannabis da conferire in seguito allo Stabilimento il quale, come officina farmaceutica, promuove attività di controllo a monte ossia, gli audit nel fornitore di materia prima che, in questo caso, sarebbero il raccolto e la fabbricazione del prodotto finito. Il problema di fondo è la disponibilità di talee che possono permettere all'officina farmaceutica di garantire il prodotto farmaceutico. Di conseguenza, è necessario avere una linea genetica fissa, come avviene con il CREA di Rovigo, collegata a quello che è il mio prodotto finito farmaceutico, fm1 e fm2. Come Stabilimento stiamo lavorando proprio in questo senso. Infine, è necessario evidenziare non solo l'importanza della gestione della produzione, ma anche la gestione sia delle richieste da parte delle farmacie ospedaliere e delle farmacie in generale che del materiale presente nei magazzini dello Stabilimento.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Dato che in Italia siamo molto indietro con le sperimentazioni cliniche relative all'uso di cannabis, e di conseguenza anche nell'approvazione di forniture gratuite ai soggetti che ne hanno bisogno, perché il Ministero della Salute:

1. Non separa il Servizio che tratta la cannabis nell'ambito delle sostanze illegali da un Servizio esclusivamente dedicato alla cannabis medica che si occupi di stimolare, finanziare e controllare la sperimentazione clinica, creando eventualmente un Comitato Etico centrale?
2. Stimoli e finanzi anche sperimentazioni botaniche di coltivazione.
3. Stimoli la creazione di strutture, anche private, che si occupino di coltivazione e preparazione di farmaci.

Dr. Rocco Signorile

Il Ministero della Salute si occupa dell'ambito lecito riferito all'uso medico dei farmaci e, di conseguenza, non si occupa della repressione delle sostanze illegali, che è invece di competenza di altre Amministrazioni. Per quanto riguarda la possibilità di istituire un Comitato Etico Centrale, ricordo che la sperimentazione clinica è di competenza dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), che è molto attenta e preparata su questo aspetto e che svolge già suddette funzioni. Per quanto riguarda invece il secondo punto riguardante le sperimentazioni botaniche, il progetto è partito proprio dal CREA di Rovigo, il quale aveva effettuato nel corso degli anni delle sperimentazioni per arrivare a dei prodotti molto validi ed efficaci che ad oggi sono utilizzati in Italia. Chiaramente, il lavoro non è ancora finito. In linea con l'intervento del Colonnello Medica, come Ministero della Salute insieme allo Stabilimento, al CREA e al Ministero delle Politiche Agricole e Forestali, cerchiamo di portare avanti dei miglioramenti in questo senso. Per quanto riguarda l'ultima domanda riferita alle strutture, anche private, che si occupino di coltivazione e preparazione di farmaci, ricordo la Legge 172/2017. Quest'ultima prevedeva proprio la suddetta possibilità attraverso lo Stabilimento di Firenze, il quale sta lavorando per verificare chi ha i requisiti per poter accedere a prodotti di grado farmaceutico. È obbligo primario, per noi come Ministero, che il lavoro di programmazione portato avanti rispetti le norme riguardanti i medicinali stupefacenti. Infine, per quanto concerne la prescrizione di cannabis a uso medico, questa viene effettuata con ricetta non ripetibile, una ricetta molto comune usata per tutti i medicinali stupefacenti dalla Sezione B alla D che non prevede ostacoli dal punto di vista regolatorio prescrittivo. Tuttavia, per quanto riguarda la formazione riferita ai medici prescrittori e ai farmacisti, credo sia necessario un ulteriore miglioramento.

In quale modo le farmacie si approvvigionano della Cannabis ad uso medico? Chiedono prima allo Stabilimento Farmaceutico Militare?

Si regolano sul prezzo o sulla conoscenza dei grossisti di provider stranieri?

Dr. Pier Luigi Davolio

Ad oggi, in Italia, non è facile trovare la cannabis a uso medico e pertanto la ricerca è sempre affannosa. Di solito, viene preparato il bollettino buoni acquisti che viene inviato al distributore intermedio il quale è in grado solo di distribuire quella olandese. In Italia sono presenti tre o quattro strutture autorizzate all'importazione della cannabis olandese e chiediamo loro la disponibilità inviando di conseguenza il buono

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

acquisti. Tuttavia, alcuni rivenditori chiedono l'invio dei buoni acquisti a priori e ci informano successivamente circa la disponibilità del prodotto; altri invece chiedono di telefonare, o all'azienda direttamente o al rappresentante di zona, per sapere se hanno disponibilità, se pensano di avere disponibilità in futuro e di conseguenza viene inviato il bollettino buoni acquisti. Inoltre, la scelta della cannabis da ordinare, la qualità e il tipo si basano sulle richieste del medico prescrittore Oltre all'fm1 e all'fm2 prodotte dal Chimico Farmaceutico, le specialità in commercio sono, le tipologie canadesi "Aurora" che possono essere richieste tramite il chimico farmaceutico. Ad oggi, quest'ultimo, sta altresì un sistema di ordinazione "online" che potete trovare direttamente sul loro sito. Le restanti specialità registrate di cannabis terapeutica (es. Bedrocan – Ministero della Salute olandese) vanno invece richieste ai vari distributori autorizzati.

È possibile sapere se ci sono in Europa soluzioni di somministrazione differenti e/o standardizzate che permettono una più facile e adeguata somministrazione?

Dr. Paolo Poli / Dr.ssa Simona Pichini

Esistono delle preparazioni alcoliche che probabilmente hanno concentrazioni di principi attivi più elevate, ma questo non è detto che poi queste siano state approvate dall'EMA, dall'Agenzia per i medicinali europea, e che siano prodotte con norme GLP. Di conseguenza, attualmente, non possono essere considerate farmaci. Dal mio punto di vista, considero l'oleolita un'adeguata somministrazione in quanto le capsule oleose o le gocce di olio sono di facilissima somministrazione. Inoltre, esistono delle tabelle prodotte dall'Istituto Superiore di Sanità che riportano il quantitativo di principi attivi somministrabili per quantitativo di goccia. Ritengo che sia necessaria maggiore conoscenza da parte dei medici prescrittori e dei farmacisti preparatori, una conoscenza molto più radicata e solida per poter dare delle indicazioni corrette al paziente che utilizza e ritengo inoltre chela somministrazione in oleolita sia abbastanza adeguata.

Come Gruppo di Pazienti siamo ormai determinati ad avviare una piccola autoproduzione/coltivazione locale di Cannabis per soddisfare le richieste dei pazienti che purtroppo hanno terapie assunte "a singhiozzo" a causa dello scarso approvvigionamento dell'Ospedale. L'idea è quella di superare la coltivazione/autoproduzione individuale gestendola in maniera collettiva (e formalizzata). Questo per la continuità, la titolazione e con un controllo sociale migliore e un migliore accesso a informazioni. Tutti i pazienti aderenti hanno prescrizione medica o Ospedaliera.

La ritiene una scelta migliorabile? Se sì come?

Dr. Tobia Zampieri

Prima di rispondere alla domanda, vorrei ricordare che attualmente è illegale coltivare e piantare piante stupefacenti o narcotiche senza licenza, sia a titolo personale che a titolo associativo. Quindi, in primis, sconsiglio la disobbedienza civile come approccio alla questione, soprattutto viste le misure che il Ministero sta attuando. Uno dei motivi per cui ANPCI non condivide l'autoproduzione è proprio il suddetto ossia, è impossibile riprodurre farmaci se non con mezzi e strutture adeguate. Inoltre, credo che i pazienti ai quali si

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

riferisce la domanda abbiano una prescrizione non di cannabis, ma di determinati tipi di farmaci come Bedrocan, Pedanius e FM1 che, come già ampiamente dimostrato e discusso, non sono riproducibili con standard in coltivazioni private. In merito alle informazioni, ritengo che queste siano abbastanza libere. La nostra associazione in primis, sul proprio sito web, fornisce informazioni e contatti circa i medici, le farmacie che forniscono il prodotto e i centri di terapia del dolore che supportano i pazienti nelle esenzioni. Personalmente, sconsiglio di perpetuare il progetto descritto nella domanda, che seppur di tipo collettivo, resta illegale, e di prendere atto che il Ministero si sta muovendo molto attivamente in merito.

Data la scarsità dei prodotti medici a base di cannabis, insufficienti per pazienti che devono usufruirne, e l'aumento dei sequestri e denunce relative a coltivazioni di cannabis (che in parte ha seguito l'impatto delle diverse leggi in vigore, ma in generale ha avuto un andamento crescente negli ultimi 30 anni se rapportato al numero di operazioni di polizia), perché non implementare...?

1. Sequestro delle coltivazioni fornendo le piante a strutture che possano analizzare la qualità e utilizzarle per la preparazione di prodotti medici adeguati;
2. Sequestro delle strutture e riutilizzo con personale formato opportunamente, eventualmente anche soggetti detenuti per "droga" per lavoro esterno.

Dr. Paolo Poli

Per quanto riguarda la prima questione, ossia l'impiego dei materiali sequestrati, questa è una strada che non è possibile seguire in quanto la qualità non si può analizzare, ma si crea. Nello specifico, tutto ciò che offerisce alla produzione di farmaci deve essere tracciato all'interno di una filiera controllata. Di conseguenza, quindi i materiali che hanno una provenienza non nota non possono entrare in una filiera farmaceutica; questo processo è utile anche a garantire la sicurezza del prodotto considerando che dall'analisi dello stesso non è possibile stabilire se un prodotto è sicuro o meno in quanto non conosciamo il luogo dove è stato coltivato e quali potrebbero essere i contaminanti. Di conseguenza, l'impiego di possibili materiali provenienti da sequestri implica un grosso rischio. Per quanto riguarda invece il sequestro delle strutture e l'utilizzo del personale come lavoro esterno, l'officina farmaceutica non prevede lavorazioni esterne se non di altre officine farmaceutiche; quindi, anche in questo caso le strutture devono essere conformi ai requisiti delle norme di buona fabbricazione e quindi strutture sequestrate difficilmente potrebbero essere impiegate in un settore farmaceutico. Per quanto riguarda invece l'impiego del personale, per poter lavorare all'officina farmaceutica non basta la formazione, ma di personale impiegato deve aver acquisito una cultura della qualità attraverso anni di esperienza. Di conseguenza, le metodiche utilizzate per reclutare il personale sono quelle della pubblica amministrazione. Per cui diciamo questa possibilità non è del tutto compatibile con quelli che sono diciamo i criteri dell'officina farmaceutica. Grazie.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Alcune domande e considerazioni, arrivate dal pubblico iscritto al Tavolo Tecnico nella seconda giornata dei lavori, vengono qui riportate nonostante non sia stato possibile offrire una risposta durante i lavori.

Mi scuso, rimane il problema del consumo, talora massivo da parte dei giovanissimi, di cannabis light attribuendole proprietà terapeutiche e la difficoltà di far comprendere loro la differenza tra i prodotti cosiddetti "light" e la CUM. Questo fenomeno non accenna a diminuire in particolare durante e dopo la pandemia.

Considerata l'esistenza dell'effetto entourage e l'evoluzione americana del mercato della CUD (per es. in Colorado) attraverso centinaia o migliaia di varietà diverse, non sarebbe il caso di affiancare una distribuzione di varietà che non subiscono l'irradiazione gamma (comunque analizzate per la presenza di contaminanti) per complementare il modello CUD italiano basato sui chemotipi? Non dovrebbe essere il paziente a scegliere quale terapia tratta in modo ottimale la propria patologia?

6.5.2 Conclusioni

Dr.ssa Simona Pichini

Voglio ringraziare il Dr. Mauro Soli, la Dr.ssa Molinaro e la Dr.ssa Elisa Benedetti, le persone che da settembre hanno seguito me e tutti gli Esperti di questo tavolo svolgendo un lavoro egregio.

Ritengo che tutti gli aspetti riferiti alla cannabis a uso medico siano stati discussi.

Da un punto di vista clinico, i dubbi che ancora sono rimasti derivano dal fatto che questa preparazione ha avuto più successo di quanto non fosse studiata. Purtroppo mancano ancora studi clinici, soprattutto a livello nazionale o extranazionale, che utilizzano questi fitoprodotti; quindi, a nulla purtroppo servono gli studi condotti con sostanze sintetiche che provengono dal mondo anglosassone.

Da questo punto di vista, dovremmo forse ricominciare e ampliare soprattutto il numero di pazienti per fare chiarezza sulle patologie e ampliare il range di patologie trattate o chiudere a quelle patologie dove non c'è stato successo con questo farmaco.

Vorrei ricordare che si tratta di una terapia sintomatica, cura il dolore il quale, necessita sempre di essere combattuto, in quanto non deve essere presente in un paziente con una patologia. A questo fine, dobbiamo fornire al paziente un prodotto standardizzato come quello prodotto dallo Stabilimento Farmaceutico Militare di Firenze.

Abbiamo inoltre visto la necessità che la norma venga rivista e quindi è auspicabile che, alla fine dell'emergenza sanitaria causata dal COVID-19, riprendano i lavori per aggiornare il decreto e gli allegati tecnici in supporto dei medici prescrittori e dei farmacisti preparatori di questa sostanza e per armonizzare il processo di produzione in tutto il paese.

Semplificare tutto il processo, sebbene sempre tenendo presente che si tratta di una sostanza psicotropa, aiuterebbe il paziente nella norma di legge.

Infine, ringrazio tutti gli Esperti presenti al tavolo, il Ministro della Gioventù che ci ha sollecitato a questo dibattito, lo Stabilimento Farmaceutico Militare che ci ha invitato e ci ha ospitato qui, il Dipartimento Politiche Antidroga.

Relazione Tecnica del Coordinatore

a cura di Simona Pichini

Esperti partecipanti:

Elsa Basili, Domenico Chionetti, Fausto D'Egidio, Renato di Grezia, Fabio Fuolega, Fabio Lugoboni, David Martinelli, Antonio Medica, Roberta Pacifici, Flavio Paoli, Nicola Pecchioni, Marco Perduca, Paolo Poli, Rocco Signorile, Tobia Zampieri



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

7.1 Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Nella Riunione Preparatoria sono state espresse e condivise dagli **Esperti insieme con il Coordinatore criticità e possibili soluzioni in relazione a i 5 elementi chiave riguardanti il tema della cannabis ad uso medico:**

1. Gestione della sicurezza clinica della cannabis ad uso medico
2. Effetti della cannabis ad uso medico: aspetti farmacodinamici e farmacocinetici
3. Prevenzione e trattamento di abuso e dipendenza da farmaci registrati
4. Applicazione e criticità dell'uso medico della cannabis in ambito normativo e regolatorio
5. Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: criticità e possibili soluzioni

Riassumendo, le criticità emerse sono le seguenti:

Ad oggi il problema principale per il corretto utilizzo della Cannabis ad Uso Medico (CUM) risiede nella scarsità di studi clinici a disposizione su efficacia e sicurezza. Inoltre, la produzione nazionale di CUM risulta ad oggi insufficiente a soddisfare la crescente domanda. Si evidenzia una difficoltà interpretativa della normativa vigente ed una difformità a livello regionale nell'applicazione delle disposizioni ministeriali in materia anche relativamente ad aspetti quali la conduzione dei veicoli e le mansioni lavorative a rischio. Emerge l'importanza di una raccolta sistematica di tutti i dati per un corretto monitoraggio dell'utilizzo della CUM.

Le ulteriori criticità rilevate sono: la mancanza di standardizzazione dei preparati galenici a base di cannabis; la scarsa o poco partecipata formazione del personale sanitario in materia; il coinvolgimento dei pazienti; la conoscenza e lo sviluppo di strategie di prevenzione e identificazione precoce delle forme di dipendenza da CUM. Infine, ma non di minore importanza, la mancata attenzione ad altri farmaci *painkiller*, che hanno un alto potenziale additivo e che hanno causato in altri Paesi (ad esempio gli Stati Uniti) notevoli problemi di salute pubblica.

Gli approcci suggeriti per le possibili soluzioni:

Da una lettura integrata degli approcci alle possibili soluzioni emerge come questi riguardino principalmente: il finanziamento pubblico di studi clinici e l'utilizzo delle evidenze esistenti anche ai fini di formulazione di politiche efficaci; le modalità di potenziamento di produzione, qualità e fornitura, l'aggiornamento e sistematizzazione della normativa rilevante in materia, la riduzione della variabilità regionale per quanto riguarda sia i provvedimenti legislativi che la raccolta dei dati su fabbisogno, efficacia e sicurezza, nonché l'informazione e la formazione del personale sanitario sulla tematica (anche a livello universitario e/o attraverso corsi di formazione specifici) relativa all'uso e ai rischi connessi.

Sulla base della discussione dei 5 argomenti e sulla base degli interventi scritti presentati dagli esperti, sono state organizzate tre Tavole Rotonde che si sono svolte a Firenze il 28 e 29 ottobre nell'ambito del Tavolo Tecnico e che hanno rappresentato i *focus* specifici discussi precedentemente.

Le tavole hanno riguardato nello specifico:

- **la sicurezza clinica,**
- **gli aspetti normativi e regolatori,**
- **la produzione, distribuzione e utilizzo.**

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Da quanto emerso nelle presentazioni degli esperti, dalle criticità sollevate e dalle possibili proposte di soluzione si è concluso quanto segue:

A. SICUREZZA CLINICA

Il concetto di CANNABIS AD USO MEDICO (CUM), rimane indefinito dal punto di vista giuridico ed ambiguo da quello interpretativo. Nella somministrazione delle terapie, è necessario affrontare l'ambivalenza tra effetti tossici e medici. Si rileva comunque un ritardo nel corretto trattamento delle terapie del dolore in ambito nazionale, rispetto all'ambito europeo ed extra europeo.

Attualmente, relativamente alla sicurezza clinica e all'efficacia della CUM:

- le evidenze scientifiche sull'uso medico della cannabis sono ambigue. Tale uso dovrebbe essere rivisto alla luce di studi clinici controllati che evidenzino la reale efficacia su un numero significativo di soggetti trattati. Al momento manca inoltre di un approccio di genere per assenza di studi con specificità del dolore femminile. Ad oggi non sono stati autorizzati *trials* clinici in Italia.
- la CUM, così come gli oppioidi, è tra i farmaci attualmente utilizzati nel dolore neuropatico che affligge circa il 6-8% della popolazione;
- i principali fitocannabinoidi della CUM sono il delta-9 tetraidrocannabinolo (THC), composto psicotropo, e il cannabidiolo (CBD). Quest'ultimo, a differenza del THC, non produce effetti psicotropi, ma agisce su altri sistemi di segnalazione cerebrale e sul sistema immunitario, e sono queste azioni ad essere ritenute importanti per i suoi potenziali effetti terapeutici miorilassanti, anticonvulsivanti, antidistonici, antiossidanti, antinfiammatori, sedativi ed ansiolitici;
- la possibilità di uso medico dei derivati della cannabis sembra essere affrontata più su base ideologica che su base scientifica;
- la legittimazione della CUM non è una scorciatoia per la legalizzazione della cannabis ricreazionale.

Aspetti di rilievo nel trattamento con CUM:

- sono necessari studi clinici controllati con disegno sperimentale adeguato a dimostrare efficacia e sicurezza della CUM;
- è necessario garantire il trattamento corretto e la sua continuità nei pazienti le cui patologie risultino trattabili con CUM;
- nei casi in cui l'aspetto psicologico del trattamento con CUM è preponderante, non bisogna sottovalutare il rischio della dipendenza, che dovrebbe essere conosciuto almeno a grandi linee per permettere di valutare se il paziente è idoneo o meno a questo tipo di terapia;
- l'insorgenza di fenomeni di dipendenza nei pazienti trattati con CUM dovrebbe essere gestita in collaborazione con i Ser.D.

Inoltre, rispetto all'uso di altri *painkiller*, alcuni pazienti possono sviluppare abuso o dipendenza da oppioidi o da benzodiazepine utilizzate nel trattamento del dolore cronico neurogeno, sebbene in Italia la prescrizione di oppioidi sia ancora nettamente minore che in altri paesi Paesi europei e del Nord America. La comorbidità psichiatrica può aumentare il rischio di abuso di oppioidi e l'abuso contemporaneo di oppioidi e benzodiazepine peggiora la gravità della dipendenza;

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Cosa si può fare a livello di formazione ed informazione:

- l'Italia deve recuperare il ritardo accumulato nella gestione della terapia del dolore e ha necessità di un confronto su basi scientifiche consolidate;
- è indispensabile promuovere una campagna di informazione e formazione mirata al personale sanitario che spesso non ha indicazioni precise in materia;
- l'informazione dovrebbe sia mirare a superare i preconcetti, fornendo dati chiari e certificati sulla prescrittibilità della CUM, sia fornire gli strumenti necessari a valutare i rischi connessi al suo utilizzo.

B. ASPETTI REGOLATORI E NORMATIVI

L'utilizzo della CUM, di cui manca una definizione giuridica, è relativamente recente ed è connotato da incertezze di legge e scientifiche che possono determinare varie ricadute pratiche anche a causa di "frizioni" con altre norme vigenti.

In ambito regolatorio:

- considerato l'utilizzo *off-label* della CUM, la qualità delle conoscenze scientifiche incide su tre questioni chiave che sono la responsabilità del medico, l'adeguatezza delle informazioni da fornire al paziente per l'acquisizione del consenso e la sicurezza delle cure
- con riferimento alle necessità dei pazienti, si rileva invece la difficoltà all'approvvigionamento e alla garanzia di continuità terapeutica;
- altre difficoltà sono legate alla presenza di leggi regionali disomogenee e difficilmente comparabili, unite alla mancata definizione di flussi informativi regionali utili alla programmazione e alla pianificazione dei fabbisogni nei diversi territori;
- la componente psicotropa (THC) ha determinato una maggiore attenzione sul versante repressivo, con sottovalutazione delle potenzialità per l'uso medico del CBD, componente non psicoattivo che non induce dipendenza fisica e non risulta associato a potenziali abusi;
- rispetto alla compromissione prestazionale della CUM in attività rilevanti anche ai fini della tutela di terzi, come la guida e le mansioni lavorative a rischio, sono necessari ulteriori studi. In quanto ancora poche le evidenze che giustifichino un trattamento differenziale di chi usa CUM rispetto a chi è in terapia con altri farmaci con principio attivo psicotropo (es. morfina).

Le problematiche da porre all'attenzione sono le seguenti:

- è necessario un aggiornamento del DM 9/11/2015 sulla produzione nazionale della CUM che riporti nell'allegato tecnico anche le tabelle di conversione relative al decotto o all'oleolita;
- è opportuno considerare alcune criticità a livello di Regioni e PA quali la disomogeneità delle disposizioni vigenti (rimborsabilità inclusa), nonché la definizione di flussi informativi per la programmazione e pianificazione dei fabbisogni;
- è indispensabile una nuova normativa quadro e contestuale attuazione delle norme del Collegato fiscale 2017 che prevede la copertura da parte del SSN per le patologie ivi indicate;

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

- nonostante le innovazioni introdotte dal Legislatore relativamente al consenso informato, mancano specifici riferimenti circa le caratteristiche che il consenso deve avere nel caso in cui riguardi trattamenti *off-label* come la CUM;
- la normativa di riferimento sugli accertamenti per la verifica di assunzione di sostanze stupefacenti e psicotrope (di cui alle tabelle del DPR n. 309/90 e s.m.i.) alla guida di veicoli e nelle mansioni a rischio necessita, ad oggi, dell'attuazione di previsioni legislative risalenti a circa undici anni fa.
- gli attuali chiaroscuri relativi alla CUM, se chiariti, possono permetterci di cogliere opportunità per attuare strategie utili ad offrire alle persone malate le migliori risposte possibili ai loro diritti di cura e autonomia, ampliando le patologie che possono essere trattate con CUM.

C. PRODUZIONE, DISTRIBUZIONE E UTILIZZO

Sono state evidenziate problematiche riguardanti la produzione, la qualità e la distribuzione della CUM.

È stata sottolineata principalmente la scarsità di approvvigionamento con conseguente difficile e non continuativa accessibilità per i numerosi pazienti. Inoltre si è rilevata una scarsa preparazione e informazione del personale medico e quindi una complessità nella gestione della CUM.

Riguardo alla standardizzazione nella produzione della CUM:

- la cannabis prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) è ancora l'unica in Europa ad essere realizzata e certificata come "materia prima farmaceutica" (API) e perciò l'unica adatta a garantire continuità della terapia e sicurezza del trattamento al paziente. Essendo dotata della massima standardizzazione e riproducibilità di contenuto in principi attivi, è inoltre l'unica adeguata per eventuali studi clinici controllati;
- il Consiglio per la Ricerca in Agricoltura e l'analisi dell'economia agraria (CREA) mette a disposizione varietà italiane di Cannabis sativa con concentrazioni standardizzate di fitocannabinoidi, che permettono studi clinici rigorosi;
- è indispensabile la collaborazione fra le istituzioni coinvolte nei processi autorizzativi per garantire ai pazienti la disponibilità di prodotti efficaci e sicuri, per aumentare le conoscenze su sostanze attive e favorire la conduzione di studi clinici;
- sarebbe utile per certificare il rispetto del processo creare una filiera tracciata in grado di dare uno strumento di controllo e supervisione efficace al Ministero della Salute.

Riguardo al fabbisogno della CUM:

- il continuo aumento del fabbisogno della CUM ha portato ad un crescente squilibrio tra i quantitativi richiesti (al momento valutabili in oltre 2000 kg/anno) e quelli reperibili dalle fonti di approvvigionamento. Ad oggi lo SCFM ne può produrre 300 kg/anno;

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Le proposte riguardanti produzione, distribuzione ed utilizzo della CUM sono le seguenti:

- i Ministeri della Difesa e della Salute, l'Agencia Industrie Difesa, AIFA e CREA di concerto dovrebbero coinvolgere Enti pubblici e Soggetti privati per ampliare la coltivazione necessaria ai fabbisogni con l'obiettivo anche di portare ad un risparmio sul costo della materia prima;
- individuare una "Agenzia nazionale per la cannabis" che gestisca il sistema autorizzativo, che risponda alle esigenze dei pazienti, che verifichi la qualità della produzione del Paese, che attivi studi e ricerche e stimoli la crescita del settore;
- semplificare il sistema di prescrizione/fornitura con ricettario del SSN o SSR rosso;
- aggiornare le indicazioni all'uso medico della cannabis sulla base di studi scientifici controllati.



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Le statistiche



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

8.1 Gli Esperti

Al Tavolo Tecnico “Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico” hanno partecipato 16 Esperti, per il 19% di genere femminile.

Il 38% degli Esperti è appartenente alle Amministrazioni Centrali, pari quote (12%) sono rappresentanti del Privato Sociale, espressi dalle Regioni, rappresentanti della Società Civile e delle Società Scientifiche. Il 6% appartiene ai Servizi Pubblici e un altro 6% a Università ed Enti di Ricerca.

Figura 8.1.1 – Percentuale degli Esperti per genere

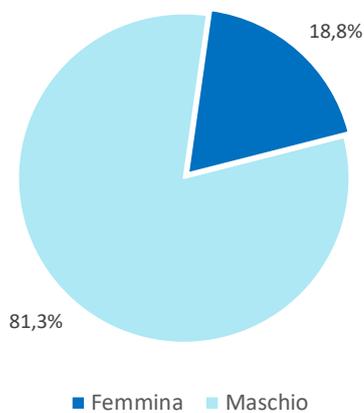
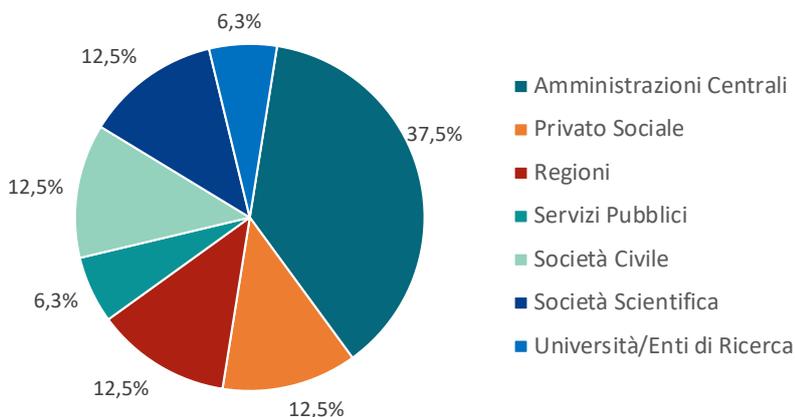


Figura 8.1.2 – Percentuale degli Esperti per ente di appartenenza

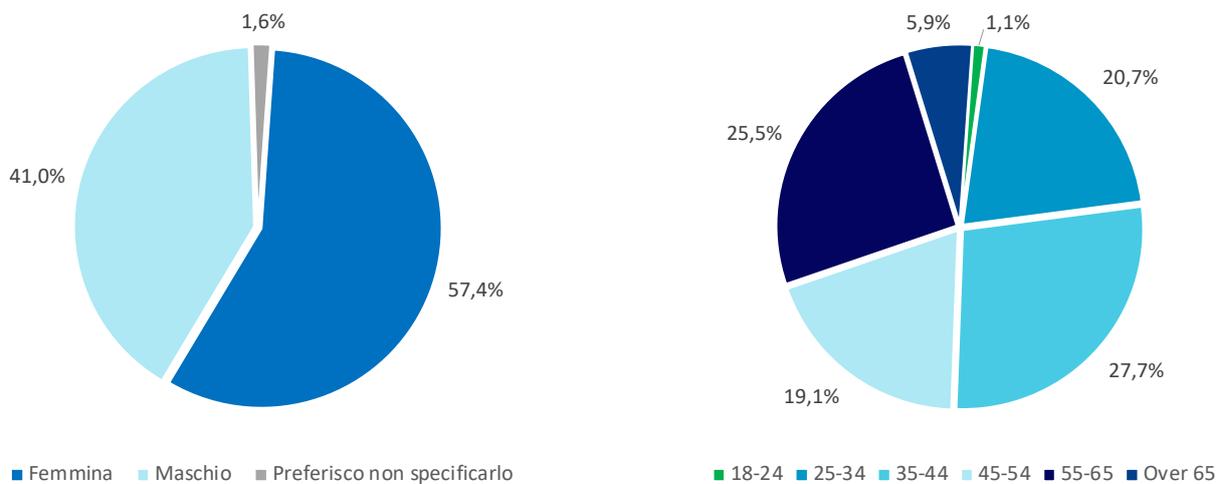


Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

8.2 Il pubblico iscritto

Dei 198 partecipanti iscritti ai lavori del Tavolo “Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico” il 57% è di genere femminile, il 41% di genere maschile e il restante 2% preferisce non indicare il proprio genere. La fascia di età maggiormente rappresentata è quella dai 35 ai 44 anni (28%), seguita da quelle dei 55-65enni (26%), dei 25-34enni (21%) e dei 45-54enni (19%). Meno rappresentate nel campione degli iscritti le fasce degli over 65 anni (6%) e dei più giovani (18-24 anni).

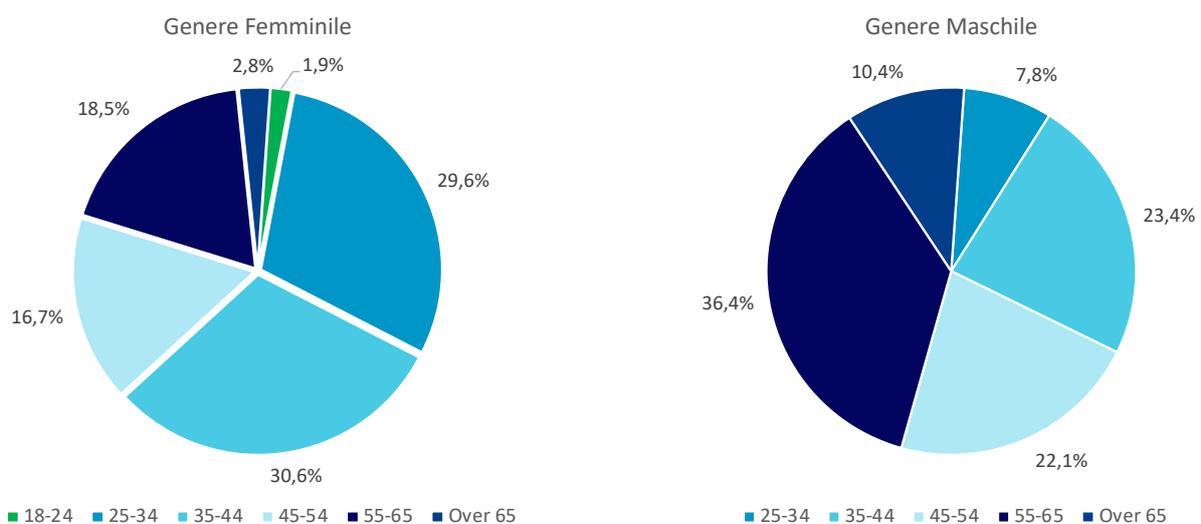
Figura 8.2.1 – Percentuale degli iscritti al Tavolo per genere e fasce di età



Fonte: elaborazioni CNR-IFC

La distribuzione per genere e fasce di età mostra che tra le iscritte il 31% ha un'età tra i 35 e i 44 anni, il 30% tra i 25 e i 34 anni, il 18% tra i 55 e i 65 anni, il 16% tra i 45 e i 55 anni. Tra gli spettatori di genere maschile il 36% è nella fascia di età 55-65 anni, il 23% ha tra i 35 e i 44 anni, e il 22% tra i 45 e i 54 anni.

Figura 8.2.2 – Distribuzione degli iscritti di genere femminile e maschile per fasce di età

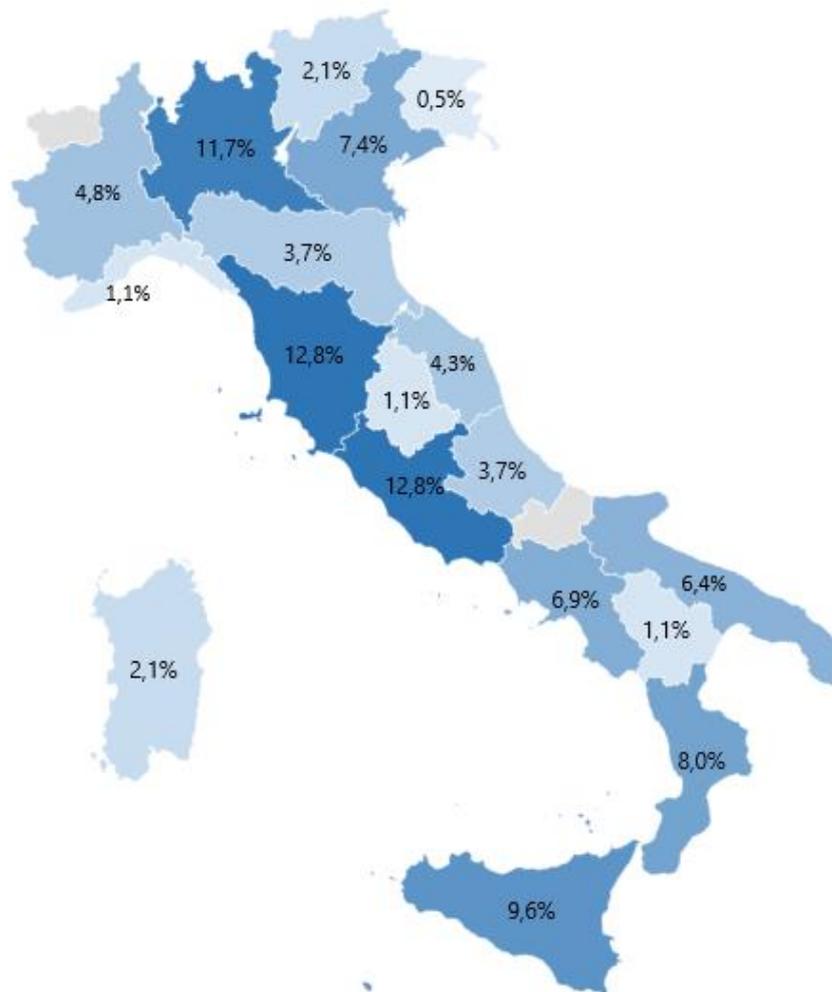


Fonte: elaborazioni CNR-IFC

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

In termini di distribuzione regionale, il campione degli iscritti al Tavolo Tecnico “Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico” mostra un’ampia partecipazione dalle regioni Lazio (13%), Toscana (13%) e Lombardia (12%), seguite da Calabria (8%), Veneto e Campania (7%).

Figura 8.2.3 – Distribuzione percentuale degli iscritti per regione di provenienza

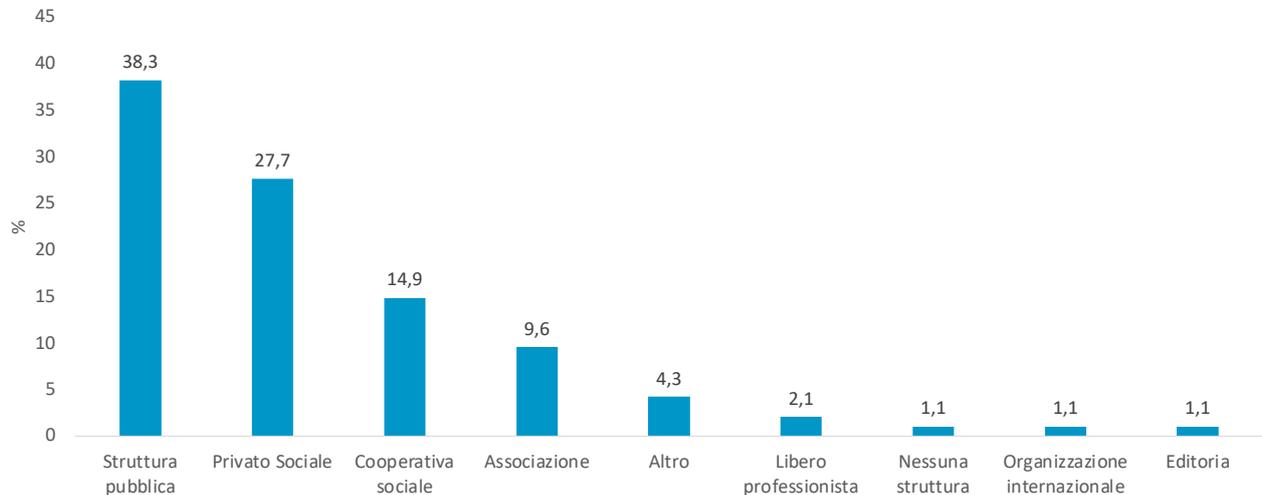


Fonte: elaborazioni CNR-IFC

L’analisi delle informazioni raccolte al momento dell’iscrizione, consente di rappresentare la distribuzione percentuale delle affiliazioni degli iscritti al Tavolo Tecnico, come mostrato in Figura 8.2.4. I dati mostrano un’ampia partecipazione da parte di iscritti provenienti da strutture pubbliche (38%) nonché dal Privato Sociale (28%). Seguono Cooperative sociali (15%) e Associazioni (10%).

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

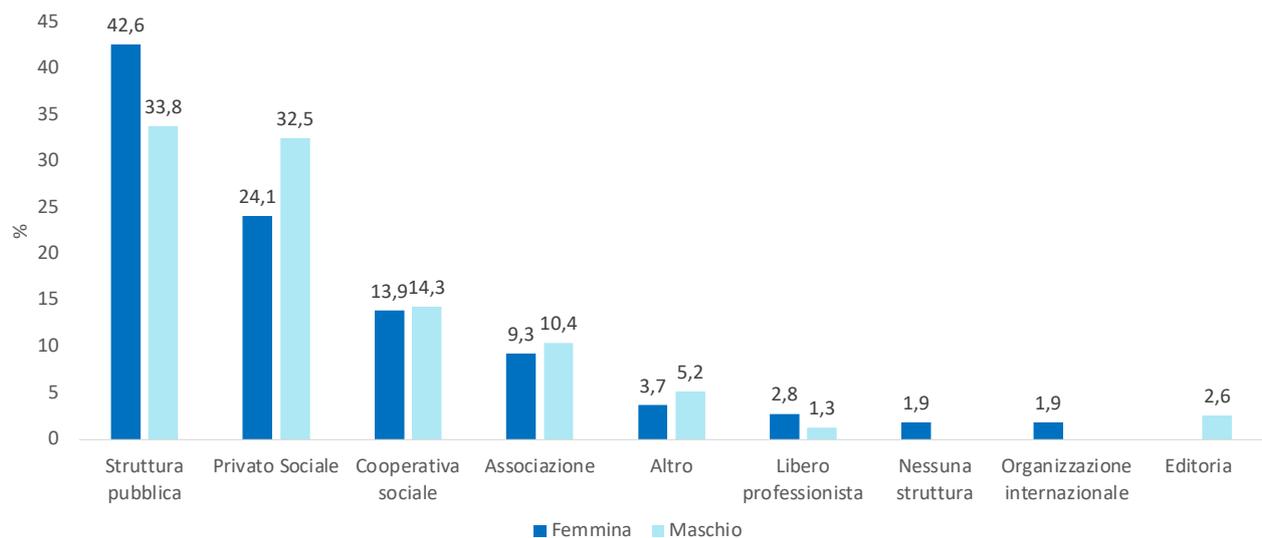
Figura 8.2.4 - Distribuzione percentuale degli iscritti per strutture di appartenenza



Fonte: elaborazioni CNR-IFC

La stessa distribuzione osservata per genere mostra una partecipazione femminile più alta nel Privato Sociale, nelle Cooperative sociali, nelle associazioni e nell'Editoria. La percentuale di iscritti di genere maschile è più elevata nelle strutture pubbliche, nella libera professione, nelle organizzazioni internazionali e tra i non affiliati.

Figura 8.2.5 - Distribuzione percentuale degli iscritti per strutture di appartenenza e per genere

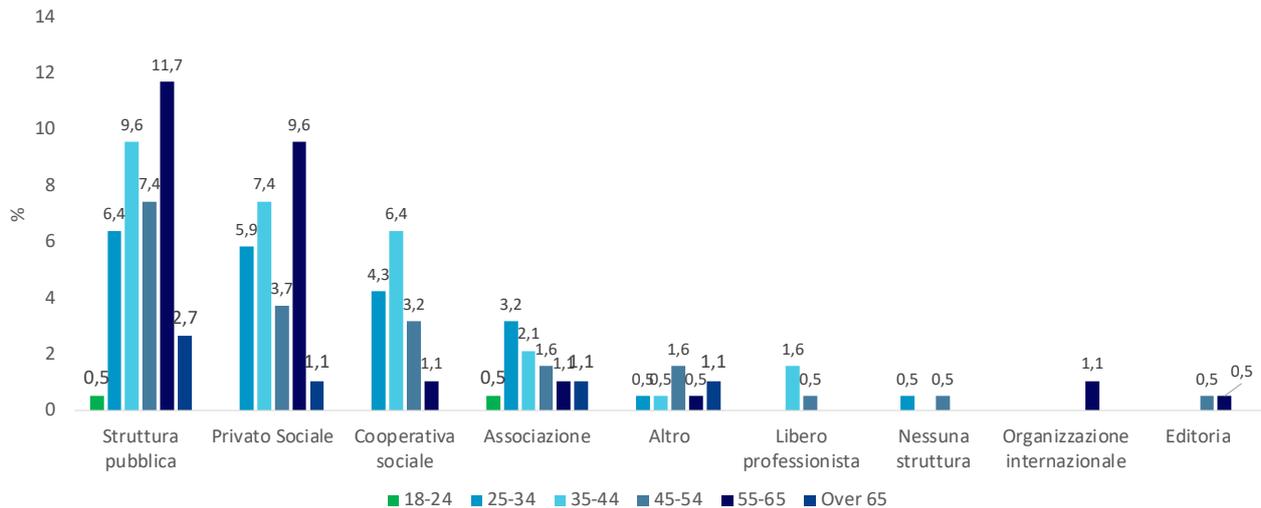


Fonte: elaborazioni CNR-IFC

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Tra gli iscritti appartenenti alle strutture pubbliche la fascia di età maggiormente rappresentata è quella 55-65 anni, così come nel Privato Sociale. Gli iscritti che si occupano di Cooperazione sociale sono soprattutto 35-44enni, e nelle Associazioni sono maggiormente rappresentate le fasce di età 45-54 anni e over 65 anni.

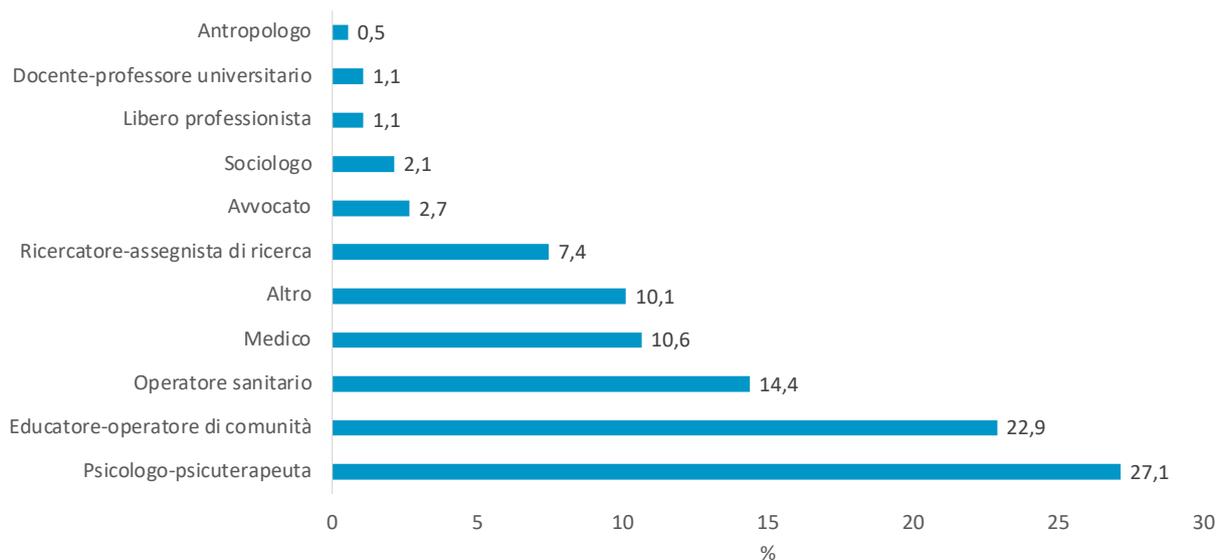
Figura 8.2.6 - Distribuzione percentuale degli iscritti per strutture di appartenenza e per fasce d'età



Fonte: elaborazioni CNR-IFC

Infine, la Figura 8.2.7 mostra la percentuale di professioni riferite dagli iscritti al momento della registrazione al Tavolo Tecnico. I dati evidenziano un'ampia partecipazione di psicologi (27%) ed educatori socio-sanitari (23%), seguiti da operatori sanitari (14%) e personale medico (11%).

Figura 8.2.7 - Distribuzione percentuale degli iscritti per strutture di appartenenza



Fonte: elaborazioni CNR-IFC



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Appendice



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

9.1 Dr.ssa Roberta Pacifici - L'uso medico della cannabis

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Tavolo tecnico 6
**Prodotti di origine vegetale a base
di cannabis a uso medico**

Firenze 28 - 29 ottobre
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

DOTT.SSA ROBERTA PACIFICI

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento per le Politiche Antidroga

Consiglio Nazionale delle Ricerche
IFC - Istituto di Fisiologia Clinica

VI CONFERENZA
NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico - Tavolo Tecnico 6

L'uso medico della cannabis

A partire dall'anno 2014, il Centro Nazionale Dipendenze e Doping (CNDD) dell'Istituto Superiore di Sanità ha partecipato al tavolo tecnico presso il Ministero della Salute per la stesura dell'Allegato Tecnico del Decreto del 9 novembre 2015

DECRETO 9 novembre 2015.

Funzioni di Organismo statale per la *cannabis* previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972.

ALLEGATO

ALLEGATO TECNICO PER LA PRODUZIONE NAZIONALE DI SOSTANZE E PREPARAZIONI DI ORIGINE VEGETALE A BASE DI *CANNABIS*

Il presente allegato riporta i principi generali proposti e approvati dal Gruppo di lavoro, istituito con il decreto del Direttore della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico datato 30 ottobre 2014 e successive modifiche e integrazioni, come previsto dall'Accordo di collaborazione tra il Ministro della salute ed il Ministro della difesa firmato in data 18 settembre 2014.

VALUTARE

l'efficacia dell'uso medico della cannabis nel trattamento di patologie associate al dolore cronico e al dolore neurogenico o a trattamenti a cui vengono sottoposti i pazienti oncologici o HIV positivi.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico - Tavolo Tecnico 6

L'uso medico della cannabis

E' stato ampiamente sottolineato dal CNDD che

l'uso medico della cannabis **non può essere considerato una terapia propriamente detta**, bensì **un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard**, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili e che gli impieghi sopra menzionati dovrebbero essere rivisti alla luce di studi clinici controllati che evidenzino la reale efficacia della cannabis ad uso medico su un numero significativo di soggetti trattati.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

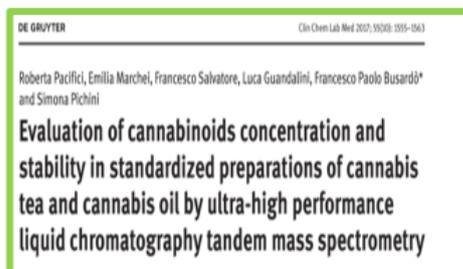
3



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico - Tavolo Tecnico 6

L'uso medico della cannabis

FM2



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

4

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

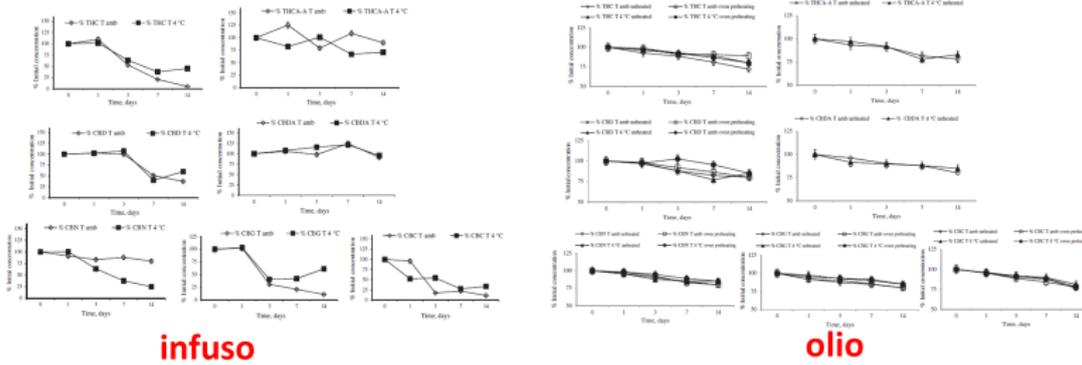
VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE
Oltre le fragilità

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico - Tavolo Tecnico 6

L'uso medico della cannabis

Stabilità a breve durata 14 giorni
4 °C

FM2



infuso

olio

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE
Oltre le fragilità

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico - Tavolo Tecnico 6

L'uso medico della cannabis

FM2
365 giorni

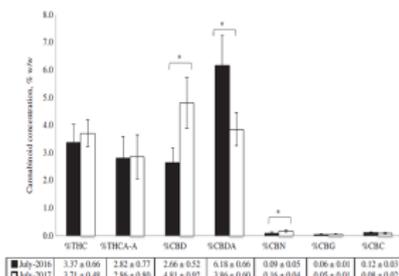


Figure 1: Effect of 1 year storage in darkness at ambient temperature on cannabinoid content in FM2 cannabis flowering tops. *Student's t test, p < 0.05.

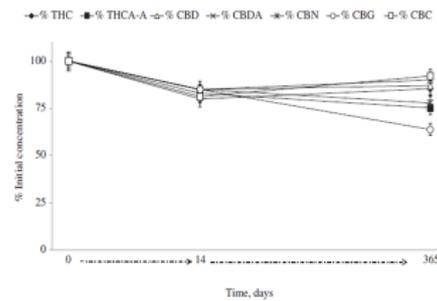


Figure 2: Stability of cannabinoids in cannabis oil after 1-year storage in darkness and at 4 °C.

infiorescenze

olio

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico - Tavolo Tecnico 6

L'uso medico della cannabis



Herbal Preparations of Medical Cannabis: A Vademecum for Prescribing Doctors

Pietro Brunetti¹, Simona Pichini², Roberta Pacifici², Francesco Paolo Busardó^{1,4} and Alessandro del Rio³

- Department of Excellence of Biomedical Sciences and Public Health, "Politecnica delle Marche" University of Ancona, Via Trento 71, 60126 Ancona, Italy; pi.brunetti@gmail.com
- Analytical Pharmacotoxicology Unit Head, National Centre on Addiction and Doping, Istituto Superiore di Sanità V.le Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy; simona.pichini@iss.it (S.P.); roberta.pacifici@iss.it (R.P.)
- Department of Anatomical, Histological, Forensic and Orthopedic Sciences, Sapienza University, 00161 Rome, Italy; alessandro.delrio@uniroma1.it
- Correspondence: fra.busardo@libero.it; Tel.: +39-0715-964-727

Received: 31 March 2020; Accepted: 13 May 2020; Published: 15 May 2020



Table 2. THC and CBD total amounts in aqueous and oily preparations *.

| Varieties | Medical Cannabis Decoction | | | | | | Medical Cannabis Oil | | | | | |
|----------------|----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|----------------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|
| | 50 mL | | 100 mL | | 300 mL | | 10 OIL Drops | | 20 OIL Drops | | 30 OIL Drops | |
| | mg THC | mg CBD | mg THC | mg CBD | mg THC | mg CBD | mg THC | mg CBD | mg THC | mg CBD | mg THC | mg CBD |
| THC > CBD | | | | | | | | | | | | |
| Bedrocan® | 1.72 | <0.30 | 3.43 | <0.60 | 17.21 | <2.30 | 4.37 | <0.20 | 8.74 | <0.40 | 21.84 | <1 |
| Pedarias 22/1 | 1.72 | <0.30 | 3.43 | <0.60 | 17.21 | <2.30 | 4.37 | <0.20 | 8.74 | <0.40 | 21.84 | <1 |
| Red Flower n°1 | 1.68 | <0.21 | 3.35 | <0.42 | 16.81 | <1.61 | 4.27 | <0.14 | 8.54 | <0.28 | 21.35 | <0.70 |
| Red Flower n°2 | 1.44 | <0.21 | 2.87 | <0.42 | 14.47 | <1.61 | 3.67 | <0.14 | 7.34 | <0.28 | 18.56 | <0.70 |
| PM1 | 1.10 | 0.03 | 2.20 | 0.06 | 11.03 | 0.23 | 2.80 | 0.02 | 5.60 | 0.04 | 14.00 | 0.10 |
| Bedica® | 1.09 | <0.30 | 2.19 | <0.60 | 10.95 | <2.30 | 2.78 | <0.20 | 5.56 | <0.40 | 13.90 | <1 |
| Bedrintra® | 1.05 | <0.30 | 2.12 | <0.60 | 10.55 | <2.30 | 2.68 | <0.20 | 5.36 | <0.40 | 13.40 | <1 |
| Orange Flower | 0.90 | <0.21 | 1.79 | <0.42 | 9.00 | <1.61 | 2.28 | <0.14 | 4.57 | <0.28 | 11.42 | <0.70 |
| Purple Flower | 0.74 | <0.21 | 1.48 | <0.42 | 7.43 | <1.61 | 1.89 | <0.14 | 3.77 | <0.28 | 9.43 | <0.70 |
| THC ≈ CBD | | | | | | | | | | | | |
| Pedarias 9/8 | 0.66 | 1.94 | 1.32 | 3.86 | 6.66 | 19.27 | 1.59 | 2.28 | 3.17 | 4.56 | 7.93 | 11.41 |
| Blue Flower | 0.62 | 2.30 | 1.24 | 4.39 | 6.25 | 22.88 | 1.49 | 2.71 | 2.97 | 5.42 | 7.44 | 13.50 |
| Bedica® | 0.52 | 1.94 | 1.04 | 3.86 | 5.25 | 19.27 | 1.25 | 2.28 | 2.50 | 4.56 | 6.25 | 11.41 |
| PM2 | 0.48 | 1.86 | 0.96 | 3.91 | 4.63 | 19.51 | 1.15 | 2.31 | 2.30 | 4.62 | 5.73 | 11.58 |
| Green Flower | 0.46 | 2.06 | 0.91 | 4.10 | 4.56 | 20.47 | 1.10 | 2.42 | 2.18 | 4.85 | 5.45 | 12.12 |
| THC < CBD | | | | | | | | | | | | |
| Bedolite® | <0.08 | 2.18 | <0.17 | 4.34 | <0.83 | 21.68 | <0.20 | 2.57 | <0.40 | 5.13 | <1 | 12.83 |
| Pedarias 1/9 | <0.08 | 2.18 | <0.17 | 4.34 | <0.83 | 21.68 | <0.20 | 2.57 | <0.40 | 5.13 | <1 | 12.83 |
| Yellow Flower | <0.08 | 3.02 | <0.17 | 6.03 | <0.83 | 30.11 | <0.20 | 3.56 | <0.40 | 7.13 | <1 | 17.82 |

* Reported amounts are indicative and depend on the above-reported variables: cannabinoid and precursors' percentage in herbal products and extraction rates in aqueous and oily preparations.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

7



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico - Tavolo Tecnico 6

L'uso medico della cannabis

DISTRIBUZIONE DEI CANNABINOIDI E DEI LORO METABOLITI IN

SIERO SALIVA SUDORE URINE

13 partecipanti

Received: 25 June 2020 | Revised: 13 October 2020 | Accepted: 14 October 2020
DOI: 10.1002/ppp.4931

RESEARCH ARTICLE

WILEY

Disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis

Ana P. Pérez-Acevedo^{1,2} | Roberta Pacifici² | Giulio Mannocchi⁴ | Massimo Gottardi⁵ | Lourdes Poyatos^{1,2} | Esther Papaseit^{1,2} | Clara Pérez-Mañá^{1,2} | Soraya Martín^{1,2} | Francesco P. Busardó⁶ | Simona Pichini² | Magí Farré^{1,2}

Tali studi hanno evidenziato un'elevata variabilità interindividuale nell'assorbimento dei fitocannabinoidi con un miglior assorbimento del preparato acquoso rispetto al preparato oleoso sebbene il decotto presentasse una minor concentrazione di fitocannabinoidi

8

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico - Tavolo Tecnico 6

L'uso medico della cannabis



Article

Disposition of Phytocannabinoids, Their Acidic Precursors and Their Metabolites in Biological Matrices of Healthy Individuals Treated with Vaporized Medical Cannabis

Francesco Paolo Busardò ^{1,*}, Ana Pilar Pérez-Acevedo ^{2,3,†}, Roberta Pacifici ⁴, Giulio Mannocchi ⁵, Massimo Gottardi ⁶, Esther Papaseit ^{2,3,†}, Clara Pérez-Mañá ^{2,3,‡}, Soraya Martín ⁷, Lourdes Poyatos ^{2,3,‡}, Simona Pichini ^{2,8} and Magi Farré ^{2,3,‡}

Farmacocinetica dei cannabinoidi, dei loro precursori e dei loro metaboliti nei liquidi biologici di individui che hanno utilizzato il vaporizzatore ha mostrato una grande variabilità interindividuale

Con il vaporizzatore i principi attivi vengono assorbiti molto rapidamente e le concentrazioni di THC e CBD risultano più elevate



14 PARTECIPANTI

12 UOMINI

2 DONNE

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

9



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico - Tavolo Tecnico 6

L'uso medico della cannabis

CNDD ha organizzato e condotto un corso di formazione a distanza tramite le piattaforme multimediali dell'Istituto Superiore di Sanità

partecipanti

1800 medici

800 farmacisti

dare

Le informazioni relative alle preparazioni di cannabis più comuni, mettendo in evidenza non solo gli aspetti normativi ma anche le indicazioni mediche, le vie di somministrazione, i dosaggi raccomandati nonché le modalità di titolazione dei preparati al fine di evitare soprattutto la comparsa di gravi effetti collaterali nei pazienti.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

10

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

9.2 Dr. Fabio Lugoboni - Dolore neuropatico e dipendenza da farmaci

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento per le Politiche Antidroga

Tavolo tecnico 6

**Prodotti di origine vegetale a base
di cannabis a uso medico**

Firenze 28 - 29 ottobre
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Fabio Lugoboni, Medicina delle Dipendenze, Policlinico G.Rossi, VR
fabio.lugoboni@aovr.veneto.it
Conflitti d'interesse: NESSUNO

Consiglio Nazionale delle Ricerche
IFC - Istituto di Fisiologia Clinica



Titolo: Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Dolore e dipendenze; allarghiamola visuale

Contenuto

- L'utilizzo della cannabis terapeutica si sta concentrando, in Italia, **principalmente** sul dolore, trascurando disturbi comportamentali ad alto impatto sul DUS (come la sindrome di Tourette)
- La Conferenza Nazionale ha l'opportunità di promuovere azioni correttive nei confronti **anche** di altri principi farmacologici che frequentemente si **associano e complicano** la vita di soffre di **dolore cronico benigno**
- A questo proposito si vuole focalizzare brevemente su due classi farmacologiche (**analgesici oppioidi e benzodiazepine**), tralasciandone i benefici e sottolineandone le criticità soprattutto nel contesto della cura del dolore (ma non solo).

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Titolo: Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Dolore e dipendenze; allarghiamola visuale

Cosa dobbiamo evitare?

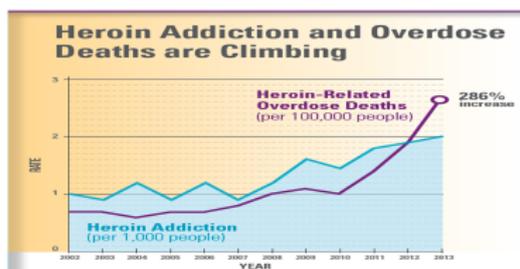
- Che i pazienti sviluppino tolleranza/assuefazione agli analgesici oppioidi (AO) con un peggioramento del dolore, togliendo loro un supporto/sollievo fondamentale.
- Che i pazienti abusino di AO (addiction) con un peggioramento della loro salute mentale e del rapporto con i loro terapeuti.
- Che altri possano abusare degli AO dei pazienti (rischi per i conviventi), con aumento delle morti per overdose
- Che anche in Italia si ripeta la tragedia americana detta "pain-killer epidemic", dove le morti per overdose da AO rappresentano ormai il DOPPIO di quelle per EROINA e COCAINA, sommate.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

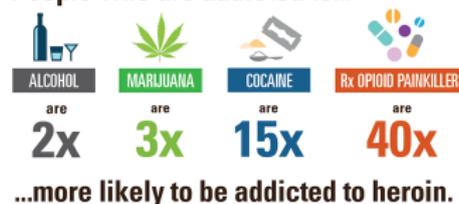
3



Titolo: Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



People who are addicted to...



SOURCE: National Survey on Drug Use and Health (NSDUH), 2011-2013.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

4

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Titolo: Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Formazione e Università

Medicina ospedaliera

Medicina di "base"

Aumento di attenzione al dolore ma *scarsa cultura farmacologico/tossicologica.*

Buon uso della pressione dell'industria farmaceutica

Buon uso dell'aumento della disponibilità di AO (facilitazioni prescrittive)

All'inevitabile aumento dell'abuso di AO andrebbe opposta una miglior valutazione anamnestica, farmacologica, F-up.

Pronti a stroncare l' abuso primario.

Ser.D.

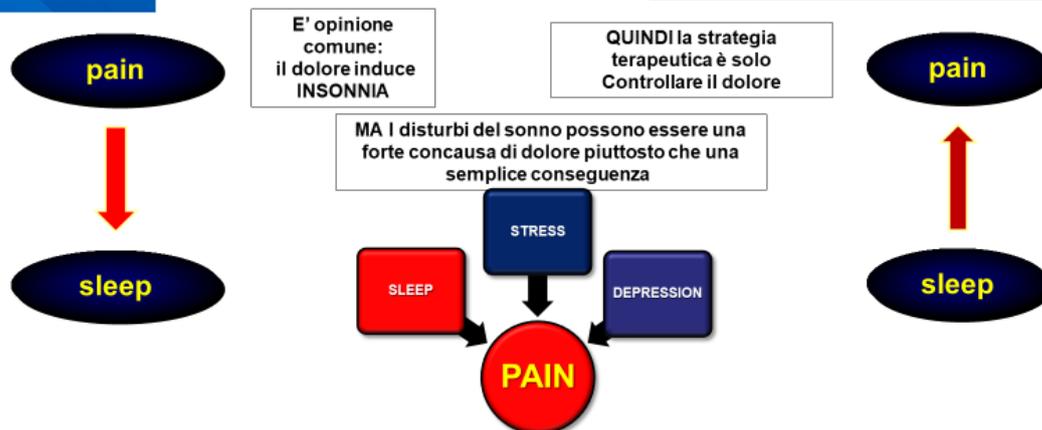
VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

5



Titolo: Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

The association of sleep and pain: An update and a path forward
Patrick H. Finan, Ph.D.^{1,2}, Burel R. Goodin, Ph.D.², and Michael T. Smith, Ph.D.¹
J Pain. 2013 December ; 14(12): 1539-1552.



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Titolo: Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Parlando di BZD....

E' difficile trovare farmaci con una tossicità acuta così bassa (Moldawsky, 1984)

43% di tutti i tentativi di suicidio (Saviuc e Castot, 2000)

Il paradosso è che i medici temono molto l'effetto acuto (trascurabile) e poco quello cronico (temibile).

Le benzodiazepine sono indicate per il trattamento a termine (solo per 2 o 4 settimane) dell' ansia grave, disabilitante. Nonostante queste raccomandazioni....

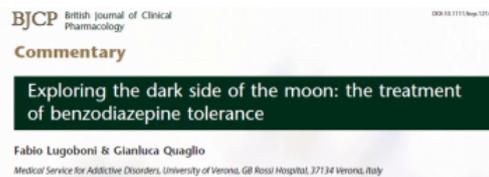
Le BZD rappresentano il più colossale caso di uso "off label" di farmaci a livello mondiale

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

7



Titolo: Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

8

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Lettera di segnalazione dei dati di abuso e dipendenza di lormetazepam formulazione in gocce per il trattamento dell'insonnia in Italia

- L'insonnia è il più frequente tra i disturbi psichiatrici.
- Studi prima del periodo covid dimostrano che l'insonnia interessa nella forma cronica **dal 10 al 13% della popolazione italiana**.
- **L'epoca CoVID-19** ha contribuito all'insonnia la cui **frequenza è raddoppiata** nella popolazione italiana
- il **Rapporto OssMed**: durante COVID (2020) **soprattutto il lormetazepam gocce** ha avuto un incremento **del 9,3% nel 2020 rispetto al 2019**.
- Il potenziale d'abuso della formulazione in gocce è già stato portato alla luce dai dati della letteratura e da precedenti segnalazioni indirizzate ad AIFA da parti degli specialisti Italiani del settore (**senza alcuna azione specifica; ndr**).
- **Come società scientifiche ci sentiamo in dovere di affrontare il problema** e sarebbe necessaria una maggiore diffusione di queste conoscenze tra i medici per **ridurre il fenomeno dell'abuso e dipendenza da lormetazepam gocce in Italia**, sperando in una collaborazione da parte vostra. Riteniamo che il problema sia consistente in Italia e **che sia necessario agire a tutti i livelli**.
- **Firmata: AIMS, SIMP, SINF, SIPC**

9

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6



CAMPAGNA PER IL CONTROLLO SULLA DISTRIBUZIONE E PER LA SOSPENSIONE DELLA VENDITA DELLO PSICOFARMACO DARKENE (IN CONFEZIONE LIQUIDA PER VIA ORALE) NELLE FARMACIE MILANESI.

.. Negli ultimi dieci anni nel mondo della droga si e' sviluppato il consumo di stupefacenti associati a psicofarmaci, alcool e altre sostanze. Il fenomeno ha caratteri internazionali e la stessa DEA ne segnala la prioritaria pericolosità ...

CHIEDIAMO

- una sospensione della distribuzione dello psicofarmaco Darkene nella confezione liquida da parte delle farmacie nell'area milanese e provinciale per almeno 5 anni
- un'azione di controllo da parte dell'Assessorato alla Sanità sui registri di acquisto e scarico del farmaco dalle farmacie milanesi per individuare eventuali rivendite compiacenti e/o interessate
- un'azione di controllo da parte degli organismi competenti sulla presenza di eventuali medici fornitori di massicce quantità di ricette.
 - alle farmacie, maggior controllo



10

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



CAMPAGNA PER IL CONTROLLO SULLA DISTRIBUZIONE E PER LA SOSPENSIONE DELLA VENDITA DELLO PSICOFARMACO DARKENE (IN CONFEZIONE LIQUIDA PER VIA ORALE) NELLE FARMACIE MILANESI.



mo di stupefacenti associati a
li e la stessa DEA ne segnala la

onfezione liquida da parte delle
o 5 anni

acquisto e scarico del farmaco dalle
centi e/o interessate

di eventuali medici fornitori di

 Rete Civica
di Milano

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

9.3 Dr. Renato Di Grezia - Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Tavolo tecnico 6

**Prodotti di origine vegetale a base
di cannabis a uso medico**

Firenze 28 - 29 ottobre
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Renato Di Grezia relatore

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento per le Politiche Antidroga

Consiglio Nazionale delle Ricerche
IFC - Istituto di Fisiologia Clinica

VI CONFERENZA
NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis

Agenzia Italiana del Farmaco

L'AIFA gestisce i processi autorizzativi per le sperimentazioni cliniche, la produzione di medicinali e sostanze attive, le attività ispettive e di farmacovigilanza; all'AIFA spetta la definizione del regime di rimborsabilità e di fornitura di tutti i medicinali autorizzati, la negoziazione del prezzo di quelli a carico del SSN, a seguito di contrattazione con le aziende farmaceutiche.

L'AIFA cura l'applicazione delle direttive europee e delle normative nazionali sulla sperimentazione clinica, favorisce la ricerca internazionale, promuove la rete informatica e culturale dei Comitati Etici locali, garantisce il funzionamento dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (OsSC) per verificare il grado di innovatività e le aree della ricerca pubblica e privata in Italia.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis

GCP e GMP

L'AIFA garantisce l'attività ispettiva di Buona Pratica Clinica (GCP) sulle sperimentazioni dei medicinali, il follow up delle ispezioni, la promozione di norme e linee guida di Buona Pratica Clinica.

Vigila e controlla le officine di produzione delle Aziende Farmaceutiche per garantire la qualità della produzione dei farmaci e delle materie prime (Good Manufacturing Practice, GMP); verifica l'applicazione delle leggi nazionali ed europee riguardanti la distribuzione, l'importazione, l'esportazione e il corretto funzionamento delle procedure di allerta rapido e di gestione delle emergenze assicura l'equivalenza del sistema ispettivo italiano con quello dei paesi della Unione Europea e nell'ambito degli accordi di mutuo riconoscimento.

...
...
...

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

3

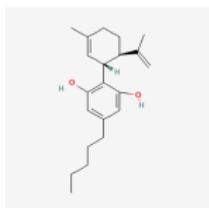


Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis

Cosa sperimentare?



Pianta o Principio attivo?



CBD Cannabidiol

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

4

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis

Medicinali

La cannabis contiene all'incirca 400 prodotti al suo interno, di cui 60 sono cannabinoidi. Solo 4 sono molto ben caratterizzati: il delta-8-tetraidrocannabinolo, il delta-9-tetraidrocannabinolo, il cannabidiolo e il cannabino.

Sativex è indicato come trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM) che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia.

Epidyolex è indicato, come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età.

Epidyolex è indicato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sclerosi tuberosa complessa (TSC) nei pazienti a partire da 2 anni di età.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

5



Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis

Sperimentazioni cliniche

Le sperimentazioni cliniche sono un processo lungo e costoso, ma necessario, per conoscere la sicurezza e l'efficacia di nuovi farmaci.

Trattare di sperimentazione clinica significa addentrarsi nello scenario più vasto e complesso della ricerca scientifica sull'essere umano.

- Fase 1
- Fase 2
- Fase 3
- Fase 4

- Sperimentazione non profit
- Sperimentazione profit

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis

Protocollo dello studio clinico; disegno dello studio; eCRF; statistica e statistici.

1.44 Protocollo

Un documento che descrive l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio. Il protocollo solitamente fornisce anche le informazioni di base e il razionale di uno studio clinico, che possono essere anche contenuti in altri documenti a cui fa riferimento il protocollo. Nella presente linea guida, il termine protocollo indica sia il protocollo che i suoi emendamenti.

...

...

...Disegno dello studio

...

...



.....eCRF (Case Report Form-Scheda Raccolta Dati) dove vengono registrati i dati a cura dello Sperimentatore.....in vista di una potenziale ispezione da parte delle autorità competenti presso le sedi dello sperimentatore e dello sponsor.

7

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6



Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis

La Buona Pratica Clinica

La Buona Pratica Clinica [Good Clinical Practice (GCP)] è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.

Ogni sperimentazione su soggetti umani intesa ad identificare o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di un prodotto/i in sperimentazione; e/o identificare ogni reazione avversa ad un prodotto/i in sperimentazione; e/o studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo ed l'eliminazione di un prodotto/i in sperimentazione con l'obiettivo di valutarne sicurezza e/o efficacia. I termini 'sperimentazione clinica' e 'studio clinico' sono sinonimi.

Norme di Buona Pratica Clinica 1991

8

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis

Ispezione GCP

1.29 Ispezione

L'effettuazione, da parte di una o più autorità regolatorie, di una revisione ufficiale di documenti, strutture, registrazioni e ogni altra risorsa considerata dall'autorità stessa collegata allo studio clinico; la revisione potrà aver luogo nel centro della sperimentazione, presso le strutture dello sponsor e/o della CRO, oppure in qualsiasi altra sede giudicata appropriata dalle autorità regolatorie.

.....tutto questo



Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis

Conclusioni

- Quanto sopra per ricordare che la sperimentazione clinica è un processo necessario ma lungo, complesso e costoso che abbisogna di competenza, di un numero elevato di attori e di fondi non sempre facilmente reperibili.
- E' un processo che non si può improvvisare.

2. PRINCIPI DI GCP DELL'ICH

2.1 Gli studi clinici devono essere condotti in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che rispettano la GCP e le disposizioni normative applicabili.

2.2 Prima che uno studio abbia inizio, devono essere valutati rischi ed inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto dello studio che per la società. Uno studio potrà essere iniziato e continuato solamente se i benefici previsti giustificano i rischi.

2.3 I diritti, la sicurezza, e il benessere dei soggetti dello studio costituiscono le considerazioni più importanti e devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Sperimentazioni cliniche con derivati della cannabis

Ringraziamenti

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE...e permettetemi....
Grazie di cuore  al Team CNR-IFC**

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

9.4 Dr. Fabio Fuolega e Dr.ssa Elsa Basili - Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti: "frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento per le Politiche Antidroga

Tavolo tecnico 6

**Prodotti di origine vegetale a base
di cannabis a uso medico**

28 - 29 ottobre
Istituto Farmaceutico Militare di Firenze

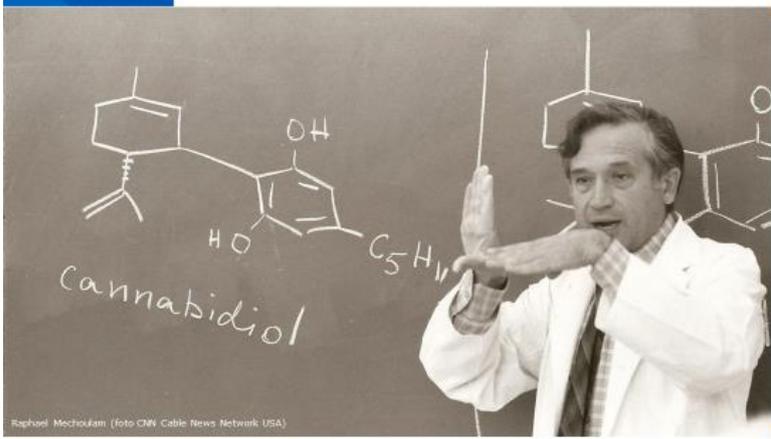
Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti: "frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi
Elsa Basili (Regione Piemonte) e Fabio Fuolega (Regione del Veneto)

Consiglio Nazionale delle Ricerche
IFC - Istituto di Fisiologia Clinica

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti
"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi



1963
isolamento del cannabidiolo (CBD)

1964
isolamento del tetraidrocannabinolo (THC)

Raphael Mechoulam
e Yechiel Gaoni

Raphael Mechoulam. (Foto CNN, Cable News Network, USA)

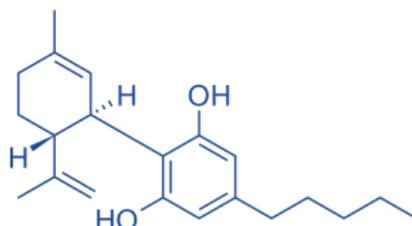
VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



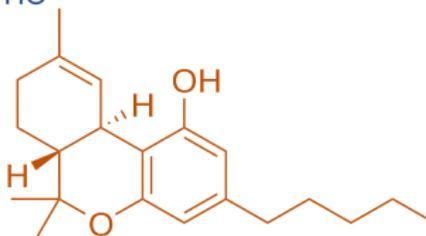
Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi



CBD
Cannabidiolo
non azione psicotropa

THC
Tetraidrocannabinolo
azione psicotropa



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

3



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Uso medico: scarsità di evidenze scientifiche



Gli impieghi di cannabis ad uso medico sono presenti in studi clinici controllati, studi osservazionali, nelle revisioni sistematiche e nelle metanalisi della letteratura internazionale indicizzata.

I risultati di questi studi **non sono conclusivi sull'efficacia dell'uso medico della cannabis (...)**.

Le evidenze scientifiche **sono di qualità moderata o scarsa**, con risultati contraddittori e non conclusivi (...)

4.1 Uso medico della cannabis
Allegato Tecnico al Decreto Ministeriale 9 novembre 2015

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

4

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Il legislatore non ha trovato una base solida su cui edificare l'impianto normativo relativo alla cannabis terapeutica



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Nel nostro Ordinamento giuridico non c'è una definizione di **"cannabis terapeutica"** o di **"cannabis ad uso medico"**



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi



MINISTERO DELLA SALUTE **ORDINANZA 10 marzo 2006**

Importazione, per motivi terapeutici, di farmaci registrati all'estero contenenti principi attivi delta-9-tetraidrocannabinolo e trans-delta-9-tetraidrocannabinolo.
(GU Serie Generale n.93 del 21-04-2006)



MINISTERO DELLA SALUTE **ORDINANZA 18 luglio 2006**

Importazione di medicinali a base di delta-9-tetraidrocannabinolo e trans-delta-9-tetraidrocannabinolo.
(GU n.183 del 8-8-2006)

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

7



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi



Decreto Ministeriale del Ministro della Salute 18 aprile 2007, con cui sono state trasferiti alla Tabella II Sezione B, contenente sostanze ad uso terapeutico: il Delta-9-tetraidrocannabinolo, il Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo (Dronabinol) e il Nabilone



Decreto Ministeriale del Ministro della Salute 23 gennaio 2013 che inserisce nella Tabella II Sezione B, i medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinte)



Legge 16 maggio 2014, n. 79 che conferma gli inserimenti precedenti nella Tabella II Sezione B, ma classifica il THC anche nella Tabella I (sostanze pericolose) e la cannabis e i suoi derivati nella Tabella II (sostanze a minor rischio di dipendenza)

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

8

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Decreto Ministeriale del Ministro della Salute 9 novembre 2015



l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un **trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard**, quando questi ultimi:

- non hanno prodotto gli effetti desiderati,
- o hanno provocato effetti secondari non tollerabili,
- o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali.

4.1 Uso medico della cannabis
Allegato Tecnico al Decreto Ministeriale 9 novembre 2015

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

9



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Considerate le evidenze scientifiche prodotte - da aggiornarsi ogni 2 anni - il DM 9/11/2015 sottolinea inoltre che si tratta di un utilizzo off label rispetto agli "impieghi" riportati.

Art. 3 c. 2 Legge n. 94/1998 "Conversione in legge, con modificazioni, del D.L. 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria"



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

10

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Poiché *"la pratica dell'arte medica si fonda sulle acquisizioni scientifiche e sperimentali, che sono in continua evoluzione, la regola di fondo in questa materia è costituita dall'autonomia e dalla responsabilità del medico che, sempre con il consenso del paziente, opera le scelte professionali basandosi sullo stato delle conoscenze a disposizione (...)"*

Corte costituzionale
Sentenza n. 282 del 26 giugno 2002



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

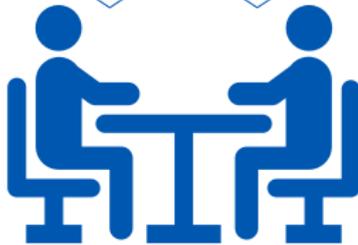


Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Usi di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi



Un'importante ricaduta pratica è relativa all'**adeguatezza delle informazioni da fornire alla persona assistita.**

Ogni persona (ex art. 1 c. 3 Legge n. 219/2017) ha il **diritto di conoscere le proprie condizioni di salute e di essere informata - in modo completo, aggiornato e a lei comprensibile - sulla diagnosi e la prognosi**, nonché sui **benefici** e i **rischi** degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti sanitari indicati, sulle **possibili alternative** e sulle **conseguenze di un eventuale rifiuto** o rinuncia ai medesimi.



Usi di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Come stabilito da costante giurisprudenza, il **diritto all'autodeterminazione è diverso dal diritto alla salute e rappresenta una forma di rispetto per la libertà dell'individuo e un mezzo per il perseguimento dei suoi migliori interessi**, che si sostanzia non solo nella facoltà di scegliere tra diverse possibilità di trattamento, ma altresì di rifiutare la terapia e decidere consapevolmente di interromperla.

La **diversificazione delle prestazioni a carico del medico**, l'una diretta ad assicurare l'informazione appropriata a cui corrisponde l'eventuale consenso (o dissenso), l'altra avente ad oggetto il consequenziale intervento terapeutico, costituisce il presupposto di una **diversa ed articolata responsabilità**.



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

i soggetti in terapia "dovrebbero essere esentati dalla **guida di veicoli** o dallo **svolgimento di lavori che richiedono allerta mentale** e coordinazione fisica per almeno 24 ore dopo l'ultima somministrazione"

4.6 Avvertenze e informazioni sul rischio di dipendenza

Allegato Tecnico al Decreto Ministeriale 9 novembre 2015

Raccomandazioni per il medico prescrittore di sostanza vegetale cannabis FM2 infiorescenze

Documento approvato dal Gruppo di lavoro previsto dall'Accordo di collaborazione del Ministero della Salute e del Ministero della Difesa del 18 settembre 2014
Circolare del Ministero della Salute 22 Febbraio 2017



16

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sativex può produrre effetti indesiderati quali capogiri e sonnolenza che potrebbero compromettere la capacità di valutare diverse situazioni e di espletare lavori specializzati. I pazienti non devono guidare, usare macchinari o svolgere attività pericolose se accusano effetti collaterali sul sistema nervoso centrale quali capogiri o sonnolenza. I pazienti devono essere al corrente del fatto che sono stati riportati alcuni casi di perdita di conoscenza in seguito alla somministrazione di Sativex.

Questo medicinale può compromettere la funzione cognitiva e influenzare la capacità di un paziente di guidare in sicurezza. Quando si prescrive questo medicinale, informare i pazienti che:

- Il medicinale può influenzare la capacità di guidare veicoli
- Non devono guidare finché non conoscono gli effetti del medicinale su di loro
- Devono verificare la legislazione nazionale per determinare i requisiti della guida durante l'utilizzo di questo medicinale



Riassunto delle caratteristiche del prodotto
Documento reso disponibile da AIFA il 06/08/2019

17

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro

Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81 e s.m.i.



Codice della Strada

Decreto Legislativo 30 aprile 1992, n.285 e s.m.i.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

18



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Il nostro legislatore ha scelto di non definire nel Codice della Strada le sostanze stupefacenti e psicotrope vietate per la guida optando per un rinvio alla normativa che ne prevede la classificazione, cioè le **tabelle di cui al D.P.R. n. 309/1990 e s.m.i.**

Tale rimando vale altresì per la vigente disciplina sugli accertamenti finalizzati alla verifica di assunzione di sostanze stupefacenti e psicotrope nelle mansioni a rischio (ex art. 41 c. 4 D.Lgs. n. 81/2008 e s.m.i.)



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

19

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi



I riferimenti legislativi indicati ruotano quindi sullo stesso D.P.R. su cui è imperniata la vigente normativa su cannabis e derivati.

Le attuali incertezze vanno pertanto ad embricarsi con altre incertezze ed ambiguità interpretative/applicative che già connotano il quadro di riferimento delle due discipline citate, con ricadute pratiche anche (ma non solo) per i soggetti che fanno uso di cannabis terapeutica.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

20



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Vari farmaci possono determinare **"impairment"** con meccanismi diversi legati all'azione principale del farmaco, agli effetti collaterali, all'associazione con altri farmaci, alcol e/o sostanze stupefacenti.



Vanno inoltre considerati **altri fattori** quali la correlazione dell'impairment alla dose e al tempo di assunzione del farmaco, la durata della terapia, lo sviluppo di tolleranza, il misuso/diversione e la compliance del soggetto.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

21

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Pittogramma del modello di valutazione

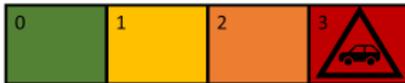
Il tuo rischio nel traffico



Il tuo rischio nel traffico



Il tuo rischio nel traffico



DRUID Driving Under Influence of Drugs, Alcohol and Medicines
Guida sotto influenza di droghe, alcol e farmaci

Fonte: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2012).
Driving Under Influence of Drugs, Alcohol and Medicines In Europe - findings from the DRUID project.



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi



DESCRIZIONE DELLE CATEGORIE DI RISCHIO:

CATEGORIA 0

Nessuna o trascurabile influenza sulla capacità di guida (non è necessario alcun avvertimento)

CATEGORIA 1

Minima influenza sulla capacità di guida (avvertenza di livello 1)

CATEGORIA 2

Moderata influenza sulla capacità di guida (avvertenza di livello 2)

CATEGORIA 3

Elevata influenza sulla capacità di guida (avvertenza di livello 3)

Fonte: AIFA - Consultazione pubblica su lista farmaci pericolosi per la guida
ex art. 55 della legge 120/2010 (pubblicato il 23 gennaio 2017)

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi



Pur tenendo conto delle peculiarità legate alla natura del THC, sono ancora poche le evidenze che giustifichino un trattamento differenziale di chi usa cannabis terapeutica rispetto a chi è in terapia con altri farmaci in grado di produrre impairment.

Gli effetti sulle prestazioni di guida di CBD, THC combinato con CBD o altre sostanze **richiedono tuttavia ulteriori studi.**

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

24



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

25

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



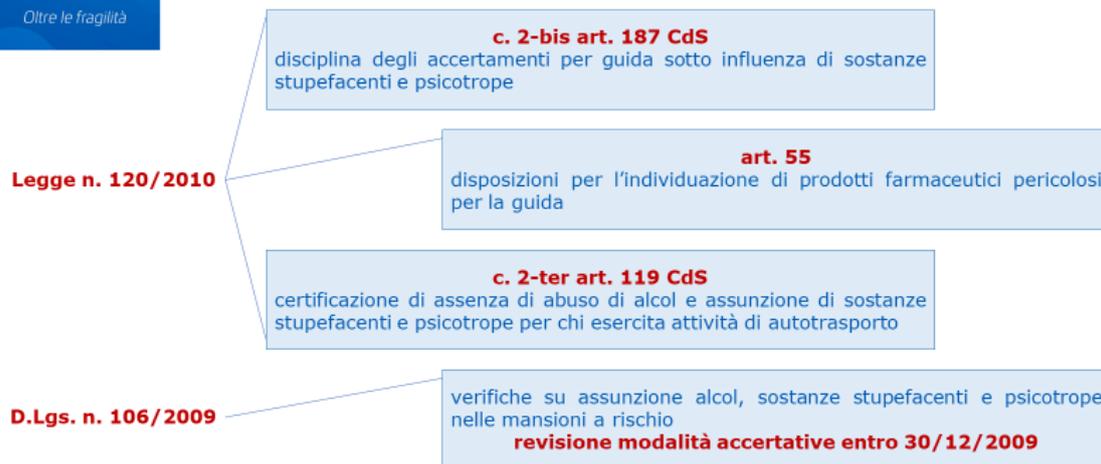
Usi di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi



Usi di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi



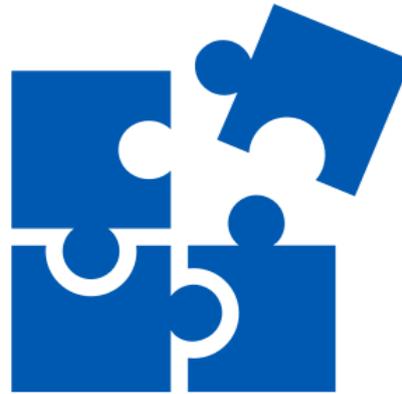
Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

criticità



risposte



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Regione Abruzzo: Legge Regionale 4 gennaio 2014, n. 4 "Modalità di erogazione dei farmaci e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche"

Regione Basilicata: Legge Regionale 11 luglio 2014, n. 16 "Disposizioni in materia di utilizzo di farmaci cannabinoidi nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale (S.S.R.)"

Regione Campania: Legge Regionale 8 agosto 2016, n. 27 e s.m.i. "Disposizioni organizzative per l'erogazione dei farmaci e dei preparati galenici a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche nell'ambito del servizio sanitario regionale e promozione della ricerca e di azioni sperimentali prodromiche alla produzione da parte di soggetti autorizzati"

Regione Emilia Romagna: Legge regionale 17 luglio 2014 n. 11 e s.m.i. "Disposizioni organizzative per l'erogazione di farmaci a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche nell'ambito del servizio sanitario regionale"

Regione Friuli Venezia Giulia: Legge regionale 7 febbraio 2013, n. 2 e s.m.i. "Modalità di erogazione dei medicinali e delle preparazioni magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche"



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Usi di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Regione Puglia: Legge regionale n. 2 del 12 febbraio 2014 "Modalità di erogazione dei farmaci e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche"

Regione Sicilia: Deliberazione della Giunta Regionale n. 83 del 26 marzo 2014 "Erogazione dei medicinali e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche"

Regione Toscana: Legge regionale 8 maggio 2012, n. 18 e s.m.i. "Disposizioni organizzative relative all'utilizzo di talune tipologie di farmaci nell'ambito del servizio sanitario regionale"

Provincia Autonoma di Trento: Deliberazione della Giunta Provinciale n. 937 del 31 maggio 2016 "Disposizioni relative all'erogazione a carico del Servizio sanitario provinciale di preparazioni a base di cannabis per uso medico"

Regione Umbria: Legge regionale 17 aprile 2014, n. 7 "Disposizioni per la somministrazione ad uso terapeutico dei farmaci cannabinoidi"



Usi di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Regione del Veneto: Legge regionale 28 settembre 2012, n. 38 e s.m.i. "Disposizioni relative alla erogazione dei medicinali e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche"

Regione Valle d'Aosta: L'utilizzo della cannabis terapeutica è consentito da una circolare dell'Azienda USL della Valle d'Aosta

Regione Calabria: Nessuna Legge regionale o altro provvedimento approvato

Regione Molise: Nessuna Legge regionale o altro provvedimento approvato

Regione Sardegna: Nessuna Legge regionale. La Direzione Generale della Sanità ha comunicato con nota protocollo n. 7757 del 21/03/2018 le "Disposizioni operative per la prescrizione e dispensazione di preparati magistrali a base di cannabis a carico del SSR"



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

33

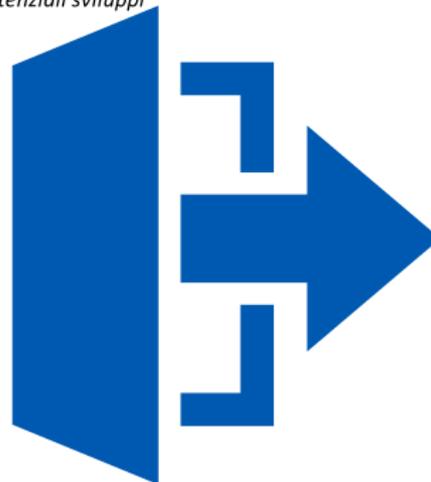


Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Si apre una prospettiva

Risoluzione del Parlamento europeo del 13 febbraio 2019 sull'uso della cannabis a scopo terapeutico (2018/2775(RSP))



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

34

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Uso di cannabis terapeutica e disposizioni vigenti

"frizioni" normative, ricadute pratiche e potenziali sviluppi

Alcuni elementi di rilievo



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

9.5 Dr. Rocco Signorile - Produzione e coltivazione farmaceutiche, formazione dei sanitari, fabbisogno

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento per le Politiche Antidroga

Tavolo tecnico 6

**Prodotti di origine vegetale a base
di cannabis a uso medico**

Firenze 28 - 29 ottobre
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Dott. Rocco Signorile

Consiglio Nazionale delle Ricerche
IFC - Istituto di Fisiologia Clinica

VI CONFERENZA
NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Produzione e coltivazione farmaceutiche, formazione dei sanitari, fabbisogno

Disciplina della Cannabis ad uso medico in Italia

- **Ordinanze del Ministro della Salute 10 marzo, 18 luglio, 29 novembre 2006** : importazione di medicinali a base di delta-9-THC e trans-delta-9-THC, per la somministrazione, a scopo terapeutico, in mancanza di alternative terapeutiche, a pazienti che necessitano di tali medicinali.
- **Decreto Ministro della Salute 18 aprile 2007** : inserimento nella tabella dei medicinali delle sostanze delta-9-THC e trans-delta-9-THC, principi attivi di medicinali utilizzati come adiuvanti nella terapia del dolore, anche al fine di contenere i dosaggi dei farmaci oppiacei ed efficaci nel trattamento di patologie neurodegenerative quali la sclerosi multipla.

Sulla base delle ordinanze del 2006 e sul decreto 18 aprile 2007 è stata autorizzata **l'importazione di medicinali a base di cannabis autorizzati in Olanda**, resi disponibili per le farmacie ospedaliere e aperte al pubblico per l'allestimento di preparazioni magistrali su prescrizione medica non ripetibile. Le modalità di rimborso non erano definite.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Produzione e coltivazione farmaceutiche, formazione dei sanitari, fabbisogno

Disciplina della Cannabis ad uso medico in Italia

- **Decreto del Ministro della salute 9 novembre 2015** : progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni vegetali a base di cannabis
- **Legge 4 dicembre 2017 n. 172 art. 18-quater** : produzione e trasformazione di cannabis ad uso medico presso SCFM-AID di Firenze, formazione personale medico, sanitario e sociosanitario sulle potenzialità terapeutiche dei medicinali a base di cannabis, preparazioni magistrali a carico del SSN
- **Decreto Ministro della Salute 25 giugno 2018** : inserimento di medicinali a base di cannabis per il trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard tra i farmaci per la terapia del dolore di cui all'allegato III-bis del DPR 309/90.

• Il DM 9 novembre 2015 ha quindi avviato il progetto per la produzione nazionale presso SCFM-AID di Firenze, che ha consentito a fine 2016 di avviare la **distribuzione del prodotto cannabis FM2** presso le farmacie. La Legge 172/2017 ha stabilito che le spese per le preparazioni magistrali, sia quelle ottenute da medicinale di importazione sia quelle distribuite da SCFM-AID, sono a carico del SSN.



Produzione e coltivazione farmaceutiche, formazione dei sanitari, fabbisogno

Decreto 9 novembre 2015

- Produzione di cannabis (coltivazione, trasformazione in prodotto farmaceutico, stima e quote di fabbricazione)
- **Appropriatezza** prescrittiva e modalità di dispensazione (ricetta non ripetibile)
- Rimborabilità a carico del **Servizio sanitario regionale** subordinata alle indicazioni delle Regioni o PP.AA.
- **Uso medico** della cannabis : trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard per sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale, analgesia nel dolore cronico, glaucoma, sindrome di Gilles de la Tourette, cachessia, anoressia, nausea e vomito in pazienti oncologici o affetti da AIDS o da anoressia nervosa
- Proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche, posologia e istruzioni, effetti collaterali, avvertenze, **fitosorveglianza**

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Produzione e coltivazione farmaceutiche, formazione dei sanitari, fabbisogno

Legge 4 dicembre 2017 n. 172 art. 18-quater

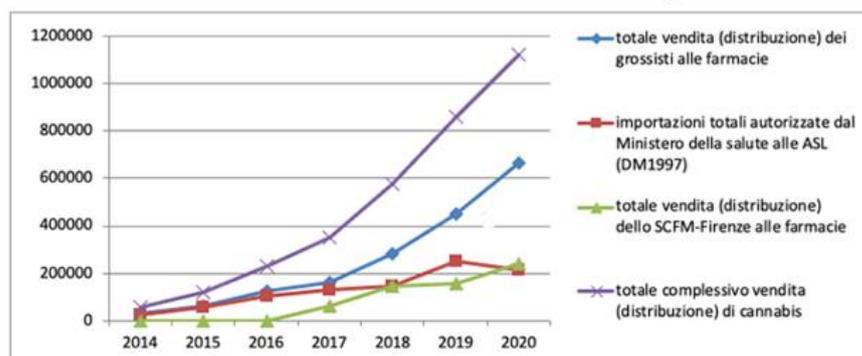
- **Fabbricazione** di infiorescenze di cannabis ad uso medico presso SCFM-AID di Firenze, per la distribuzione alle farmacie
- Possibilità di **importazione** di quote di cannabis da conferire a SCFM-AID di Firenze
- Per necessità ulteriori **individuazione con decreto del Ministro della salute** di enti o imprese per la coltivazione e trasformazione secondo le indicazioni dello SCFM-AID di Firenze
- Disposizioni attraverso la Commissione nazionale per la formazione continua per l'**aggiornamento periodico del personale medico, sanitario e sociosanitario** per acquisire specifica conoscenza professionale sulle potenzialità terapeutiche dei medicinali a base di cannabis, nelle diverse patologie e in particolare sul trattamento del dolore
- Preparazioni magistrali a base di cannabis prescritte dal medico per la terapia contro il dolore e per gli altri impieghi di cui al DM 9 novembre 2015, sono a **carico del Servizio Sanitario Nazionale**, nei limiti del livello del finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale standard cui concorre lo Stato

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

5

Produzione e coltivazione farmaceutiche, formazione dei sanitari, fabbisogno

Grafico consumo nazionale di cannabis a uso medico dal 2014 al 2020 in grammi



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

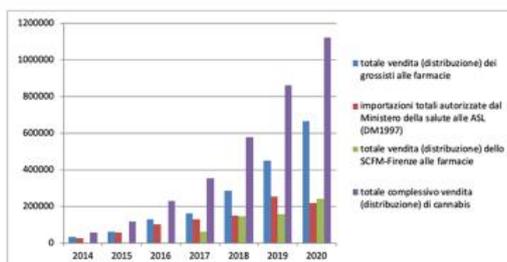


Tabella consumo nazionale di cannabis dal 2014 al 2020 in grammi

| Anno | Vendita (distribuzione) dei grossisti delle farmacie | Importazioni totali autorizzate dal Ministero della Salute alle ASL (DM 1997) | Totale vendita (distribuzione) dello SCFM-Firenze alle farmacie | Totale complessivo vendita (distribuzione) di cannabis |
|------|--|---|---|--|
| 2014 | 33.315 | 25.275 | | 58.590 |
| 2015 | 61.900 | 56.725 | | 118.625 |
| 2016 | 127.305 | 102.410 | | 229.715 |
| 2017 | 162.475 | 129.265 | 59.745 | 351.485 |
| 2018 | 284.290 | 147.265 | 146.905 | 578.460 |
| 2019 | 451.025 | 252.485 | 157.165 | 860.675 |
| 2020 | 664.940 | 215.255 | 242.600 | 1.122.795 |

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

7



Produzione e coltivazione farmaceutiche, formazione dei sanitari, fabbisogno

| Regioni a rimborso | Provvedimento normativo |
|-------------------------------|---|
| Valle d'Aosta | delibera della giunta regionale 28.06.2016 |
| Piemonte | delibera della giunta regionale 15.02.2016 |
| Lombardia | delibera della giunta regionale 29 dicembre 2015 n. 4702 |
| Provincia autonoma di Trento | delibera della giunta pro. 31.05.2016 n.937 |
| Provincia autonoma di Bolzano | Delibera della giunta regionale 27.03.2018 |
| Veneto | delibera della giunta regionale 15.09.2016 n.1428 |
| Friuli-Venezia Giulia | legge regionale 08.07.2016 n.11 |
| Liguria | legge regionale 03.08.2012 n.26 e delibera del 04.04.2016 |
| Emilia Romagna | delibera della giunta regionale 01.08.2016 n.1250 |
| Marche | delibera della giunta regionale 20.06.2016 n.617 |
| Umbria | Legge regionale 17.04.2014, n. 7 |
| Toscana | legge regionale 08.04.2012, legge 19.02.2015 |
| Lazio | decreto commissariale 21.04.2017 |
| Abruzzo | legge regionale 04.01.2014 n.4 e decreto commissariale n.109/2016 |
| Campania | legge regionale 08.08.2016 n. 27 |
| Puglia | delibera del 19.04.2016 |
| Basilicata | delibera della giunta regionale 26.04.2016 n. 512 |
| Sicilia | delibera della giunta regionale del 26.03.2014 n. 83 |
| Sardegna | disposizioni operative Regione Sardegna 21.03.2018 |

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

8

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Produzione e coltivazione farmaceutiche, formazione dei sanitari, fabbisogno

STIMA DEL FABBISOGNO

- DM 9 novembre 2015 (art. 1 c. 1 lettera d) : il Ministero della salute provvede alla determinazione delle quote di fabbricazione di sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis sulla base delle richieste delle Regioni e delle Province autonome e ne informa l'International Narcotics Control Boards (INCB) presso le Nazioni Unite.
- Le Regioni e le Province autonome predispongono le richieste di cui all'art. 1, c. 1, lettera d), sulla base della stima dei fabbisogni dei pazienti in trattamento e di eventuali incrementi per nuove esigenze di trattamento, e le trasmettono al Ministero della salute.

La stima del fabbisogno quindi comprende le stime trasmesse dalle **Regioni** , ma tiene conto di tutte le informazioni disponibili da parte dei **distributori autorizzati**, dei **farmacisti**, dei **medici** e dei **pazienti**, relative all'approvvigionamento di singoli prodotti o di determinate aree.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

9.6 Dr. Nicola Pecchioni - Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento per le Politiche Antidroga

Tavolo tecnico 6
**Prodotti di origine vegetale a base
di cannabis a uso medico**

Firenze 28 - 29 ottobre
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Nicola Pecchioni - CREA

Consiglio Nazionale delle Ricerche
IFC - Istituto di Fisiologia Clinica

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento per le Politiche Antidroga

Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale

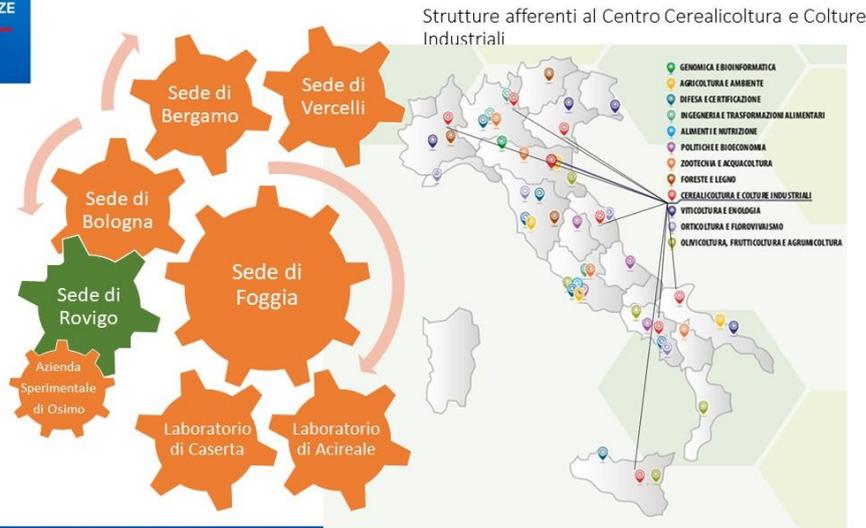
12 Centri di ricerca:
Agricoltura e ambiente
Cibo e nutrizione
Cerealicoltura e colture industriali
Frutticoltura
Difesa e certificazione
Foresta Alberi e legno
Genomica e Bioinformatica
Ingegneria e Industrie alimentari
Colture orticole e vivaistica
Politica e Bioeconomia
Viticoltura ed enologia
Zootecnia ed acquacoltura

crea
Consiglio per la ricerca in agricoltura
e l'analisi dell'economia agraria

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6



Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale

La sede di Rovigo



Il CREA-Centro di Cerealicoltura e Colture Industriali di Rovigo vanta una tradizione di eccellenza scientifica nazionale sulla *Cannabis* medica, ed è l'unico del CREA autorizzato alla sua coltivazione anche a scopi di ricerca, ai sensi dell'art. 26 del D.P.R. 9/10/1990 n. 309.

I ricercatori del CREA-CI di Rovigo lavorano in sinergia con i ricercatori del centro CI di Bologna, per aspetti genetici, di miglioramento genetico, genomici e biotecnologici

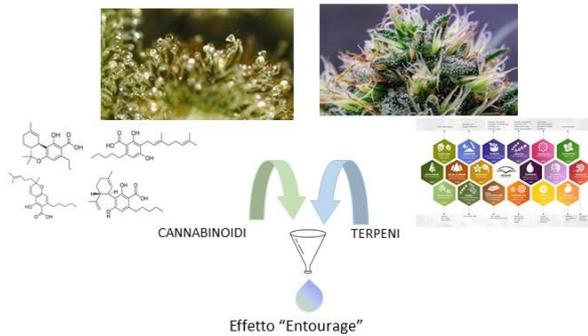
VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE
Oltre le fragilità

Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale

Ricerca di base



Studi genetici e di genomica funzionale per indagare le basi genetiche e la regolazione dei processi di sintesi dei cannabinoidi e dei terpeni;

Analisi del cannabinoma e rilevazione di cannabinoidi minori ma con possibili effetti fitochimici;

Analisi dei terpeni e del loro possibile l'effetto sinergico con il cannabinoma

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE
Oltre le fragilità

Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale

Mantenimento della diversità genetica

La collezione di germoplasma del CREA comprende circa 300 accessioni.

Attualmente il CREA-CI è costitutore di 9 varietà da fibra, registrate nel catalogo comune delle varietà delle specie di piante agricole e delle **2 varietà protette da privativa CPVO per uso medico.**

Il mantenimento del germoplasma e il suo rinnovo sono tecnicamente complessi e richiedono notevoli sforzi per non rischiare la perdita o la contaminazione del materiale.



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale

CINBOL (alto THC)

CINBOL presenta un contenuto del cannabinoide delta-9-tetraidrocannabinolo (d-9-THC) che raggiunge livelli superiori al 20% del peso secco del fiore.



è una varietà a riproduzione vegetativa rappresentata da piante femminili di origine dioica



| CPVD | Kenmerk Characteristic | Expresie State of expression | Klasse Note | Opmerkingen Remarks |
|------|--|---------------------------------|----------------|------------------------|
| 1 | Plant: anthocyaninbearing bloom | ontbrekend of zeer zwak | 1 | |
| 2 | Plant: anthocyanin coloration of stem | absent or very weak | 2 | |
| 3 | Black intensity green/blue | medium | 2 | |
| 4 | Leaf intensity of green color | medium | 2 | |
| 5 | Black length black/blue | lang | 3 | |
| 6 | Leaf length of petiole | lang | 3 | |
| 7 | Black anthocyaninbearing black/blue | medium | 3 | |
| 8 | Leaf: anthocyanin coloration of petiole | medium | 3 | |
| 9 | Black: aerial bluish | weinig | 1 | |
| 10 | Leaf: number of leaflets | few | 1 | |
| 11 | Middelste blaadje: lengte | kort tot medium | 4 | |
| 12 | Central leaflet: length | short to medium | 4 | |
| 13 | Middelste blaadje: breedte | medium | 5 | |
| 14 | Central leaflet: width | medium | 5 | |
| 15 | Tijdstip van de mannelijke bloei | niet van toepassing | - | |
| 16 | Time of male flowering | not applicable | - | |
| 17 | Bloeiwijze: anthocyaninbearing mannelijke bloei | niet van toepassing | - | |
| 18 | Flower: anthocyanin coloration of male inflorescence | not applicable | - | |
| 19 | Bloeiwijze: THC gehalte | zeer hoog | 5 | |
| 20 | Inflorescence: THC content | very high | 5 | |
| 21 | Plant: asexual hermaphrodite plants | niet van toepassing | - | |
| 22 | Plant: proportion of hermaphrodite plants | not applicable | - | |
| 23 | Plant: asexual hermaphrodite plants | hoog | 5 | |
| 24 | Plant: proportion of female plants | niet van toepassing | - | |
| 25 | Plant: asexual hermaphrodite plants | niet van toepassing | - | |
| 26 | Plant: asexual hermaphrodite plants | zeer kort | 1 | |
| 27 | Plant: natural height | very short | 1 | |
| 28 | Hoofdstengel: kleur | medium/groen | 2 | tot donkergroen |
| 29 | Main stem: color | medium/green | 2 | to dark green |
| 30 | Hoofdstengel: lengte internodium | zeer kort | 1 | |
| 31 | Main stem: length of internode | very short | 1 | |
| 32 | Hoofdstengel: dikte | dun | 1 | |
| 33 | Main stem: thickness | thin | 1 | |
| 34 | Hoofdstengel: diepte groeven | ondiep | 1 | |
| 35 | Main stem: depth of groove | shallow | 1 | |
| 36 | Hoofdstengel: lengte in dwarsdoorsnede | medium | 2 | tot dik |
| 37 | Main stem: length in cross-section | medium | 2 | to thick |
| 38 | Zaai: 1000 korngewicht | niet van toepassing | - | |
| 39 | Seed: 1000 seed weight | not applicable | - | |
| 40 | Zaai: kleur zaadhoofd | niet van toepassing | - | |
| 41 | Seed: color of bract | not applicable | - | |
| 42 | Zaai: mantering | niet van toepassing | - | |
| 43 | Seed: matting | not applicable | - | |

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

7



Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale

CINRO (alto THC + alto CBD)

La varietà CINRO esprime elevati quantitativi in cannabinoidi (THC+CBD=15%±2) ed è classificabile nella categoria intermedia (THC/CBD ~1) secondo il rapporto chemiotipico THC/CBD.



Incrocio tra una pianta femminile caratterizzata da un alto contenuto in CBD (> 12% su peso secco), derivata da un programma di miglioramento genetico e un parentale maschile ottenuto attraverso la reversione del sesso caratterizzato da un elevato contenuto in THC



| CPVD | Kenmerk Characteristic | Expresie State of expression | Klasse Note | Opmerkingen Remarks |
|------|--|---------------------------------|----------------|------------------------|
| 1 | Plant: anthocyaninbearing bloom | ontbrekend of zeer zwak | 1 | |
| 2 | Plant: anthocyanin coloration of stem | absent or very weak | 2 | |
| 3 | Black intensity green/blue | medium | 2 | |
| 4 | Leaf intensity of green color | medium | 2 | |
| 5 | Black length black/blue | lang | 3 | |
| 6 | Leaf length of petiole | lang | 3 | |
| 7 | Black anthocyaninbearing black/blue | medium | 3 | |
| 8 | Leaf: anthocyanin coloration of petiole | medium | 3 | |
| 9 | Black: aerial bluish | medium | 2 | |
| 10 | Leaf: number of leaflets | medium | 2 | |
| 11 | Middelste blaadje: lengte | kort tot medium | 4 | |
| 12 | Central leaflet: length | short to medium | 4 | |
| 13 | Middelste blaadje: breedte | medium | 5 | |
| 14 | Central leaflet: width | medium | 5 | |
| 15 | Tijdstip van de mannelijke bloei | niet van toepassing | - | |
| 16 | Time of male flowering | not applicable | - | |
| 17 | Bloeiwijze: anthocyaninbearing mannelijke bloei | niet van toepassing | - | |
| 18 | Flower: anthocyanin coloration of male inflorescence | not applicable | - | |
| 19 | Bloeiwijze: THC gehalte | hoog | 4 | |
| 20 | Inflorescence: THC content | high | 4 | |
| 21 | Plant: asexual hermaphrodite plants | zeer vermengd | 3 | afwisselend |
| 22 | Plant: proportion of hermaphrodite plants | highly mixed | 3 | alternating |
| 23 | Plant: asexual hermaphrodite plants | hoog | 5 | |
| 24 | Plant: proportion of female plants | de opmerkingen | 3 | afwisselend |
| 25 | Plant: asexual hermaphrodite plants | de opmerkingen | 3 | alternating |
| 26 | Plant: natural height | zeer kort | 1 | |
| 27 | Plant: natural height | very short | 1 | |
| 28 | Hoofdstengel: kleur | medium/groen | 2 | tot donkergroen |
| 29 | Main stem: color | medium/green | 2 | to dark green |
| 30 | Hoofdstengel: lengte internodium | zeer kort | 1 | |
| 31 | Main stem: length of internode | very short | 1 | |
| 32 | Hoofdstengel: dikte | dun | 1 | |
| 33 | Main stem: thickness | thin | 1 | |
| 34 | Hoofdstengel: diepte groeven | ondiep | 1 | |
| 35 | Main stem: depth of groove | shallow | 1 | |
| 36 | Hoofdstengel: lengte in dwarsdoorsnede | dik | 3 | |
| 37 | Main stem: length in cross-section | thick | 3 | |
| 38 | Zaai: 1000 korngewicht | niet van toepassing | - | |
| 39 | Seed: 1000 seed weight | not applicable | - | |
| 40 | Zaai: kleur zaadhoofd | niet van toepassing | - | |
| 41 | Seed: color of bract | not applicable | - | |
| 42 | Zaai: mantering | niet van toepassing | - | |
| 43 | Seed: matting | not applicable | - | |

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

8

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale

Conservazione delle piante madri e produzione di talee



- A. CINRO pianta madre "giovane";
- B. CINBOL pianta madre "giovane";
- C. Mantenimento in purezza delle piante madri;
- D. Talee dalle piante madri;
- E. Talee sviuppate;
- F. Prodotto farmaceutico FM1.

9

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6



Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale

Micropropagazione

La **micropropagazione** rappresenta una valida attività di supporto al mantenimento delle piante madri, ma anche alla propagazione per talea al fine di mantenere espianti sterili geneticamente identici alle piante madri in spazi ridotti e controllati, garantendo la sanità del materiale vegetale selezionato, riprodotto e permettendo la moltiplicazione delle piante in qualsiasi momento dell'anno.



A. Micropagazione di una linea per uso medico; B. espianto radicato pronto per l'acclimatazione in vivo; C. Plantine acclimate.

10

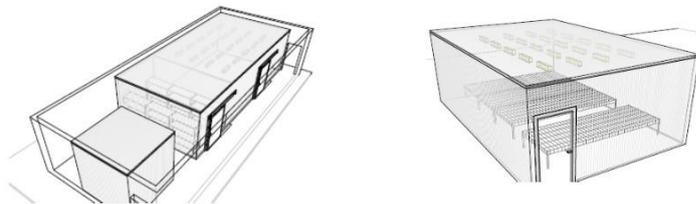
VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale

Accordo CREA/MiPAAAF CAMED e la ricerca

- ✔ **Progetto:** "CAnnabis MEDica nazionale: innovazione e potenziamento della produzione di materiale vegetale di Cannabis terapeutica per il fabbisogno nazionale e ricerca per la costituzione di nuove varietà ad uso farmaceutico-CAMED" Produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di *Cannabis*
- ✔ **Coordinatore:** Prof. N. Pecchioni
- ✔ **Obiettivi:**
 - ✔ WP1 - Potenziamento infrastrutturale della sede CREA-CI di Rovigo
 - ✔ WP2 - Mantenimento in purezza delle piante madri delle varietà CINBOL e CINRO per uso farmaceutico, produzione e aumento fornitura delle talee
 - ✔ WP3 - Miglioramento genetico per lo sviluppo di nuove linee ad alto tenore di cannabinoidi per scopi farmaceutici
 - ✔ WP4 - Normativa di settore, nuovi strumenti per la filiera della cannabis



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Produzione, distribuzione e utilizzo della cannabis ad uso medico: ricerca, costituzione di varietà italiane, mantenimento in purezza e fornitura del materiale vegetale

Miglioramento genetico

14 linee nuove selezionate per uso medico/farmaceutico propagate clonamente, in corso di valutazione per composizione quali/quantitativa delle infiorescenze e resa



V02 (alto CBD)

V09 (alto THC)

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

12

9.7 Colonnello Antonio Medica - Insufficienza di cannabis per uso medico e cannabis prodotta dallo SCFM: il punto della situazione

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Tavolo tecnico 6
**Prodotti di origine vegetale a base
di cannabis a uso medico**

Firenze 28 - 29 ottobre
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Antonio Medica

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento per le Politiche Antidroga

Consiglio Nazionale delle Ricerche
IFC - Istituto di Fisiologia Clinica

VI CONFERENZA
NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

INSUFFICIENZA DI CANNABIS PER USO MEDICO E CANNABIS PRODOTTA DALLO SCFM: PUNTO DELLA SITUAZIONE

L'insufficiente disponibilità di cannabis per uso medico è una importante problematica strategica che occorre affrontare in pieno coordinamento con tutti gli stakeholder e organismi coinvolti/interessati. Prima del 2014, la cannabis per uso medico veniva importata esclusivamente dall'Olanda e i quantitativi annuali venivano/vengono fissati dall'Office of Medical Cannabis olandese.

Nel settembre 2014, a seguito della firma di un accordo fra Ministri della Difesa e della Salute è stato avviato un Progetto Pilota per la produzione nazionale di *cannabis ad uso medico*.

Lo scopo principale del suddetto Progetto pilota era quello di garantire la copertura del fabbisogno nazionale (allora stimato in circa 40 kg) con un prodotto farmaceutico venduto dalle farmacie ad un prezzo calmierato. Il progetto, finanziato inizialmente da AID è stato avviato con un target di 100 kg/anno (raggiunti a fine 2017). Nel 2016 presso lo SCFM sono state autorizzate le coltivazioni su scala industriale di cannabis per uso medico.



Obiettivi del «Progetto CANNABIS»

- Ridurre i costi
- Garantire la disponibilità per i pazienti
- Assicurare qualità e sicurezza

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



INSUFFICIENZA DI CANNABIS PER USO MEDICO E CANNABIS PRODOTTA DALLO SCFM: PUNTO DELLA SITUAZIONE

Registrando un incremento del fabbisogno, in accordo con il Gruppo di Lavoro, interministeriale (istituito a fine 2014 per gestire tale Progetto), si è dato corso alle seguenti azioni:

1. Ampliamento delle aree di coltivazione (fitotroni) fino a raggiungere i 150 kg/anno (dicembre 2018).
2. Ampliamento produttività (300 kg/anno) grazie ad ulteriori finanziamenti pubblici (1,6 M€ con L.172/2017). I lavori sono stati completati e messi in uso (ottobre 2021).
3. Sviluppo e distribuzione di una seconda varietà di cannabis (FM1) contenente il 14-17% di THC (giugno 2018).
4. Realizzazione di un reparto farmaceutico per la produzione industriale dell'estratto oleoso (entro fine 2021).
5. L'SCFM, in qualità di officina farmaceutica autorizzata a produrre cannabis, è stato autorizzato dal Ministero della salute ad importare cannabis per esigenze nazionali secondo delle specifiche tecniche condivise effettuandone il controllo della corrispondenza qualitativa su quanto importato.
6. Finanziamento del Min. Salute a SCFM di 3,6M€ per incrementare ulteriormente la coltivazione e 0,7 M€ per l'importazione (art. 1 c. 474 L. 30.12.2020 n. 178).

3

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6



INSUFFICIENZA DI CANNABIS PER USO MEDICO E CANNABIS PRODOTTA DALLO SCFM: PUNTO DELLA SITUAZIONE

La cannabis prodotta dallo SCFM è ancora l'unica in Europa ad essere prodotta e certificata "materia prima farmaceutica" (API) e perciò l'unico dotato della massima standardizzazione e riproducibilità (adatto per studi clinici).

AID-SCFM detiene il «know-how» per la **coltivazione e la fabbricazione di derivati a base di cannabis** con qualità costante e con tutte le caratteristiche di un «principio attivo di grado farmaceutico» riportate in un apposito dossier (Active Substance Master File).



4

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



INSUFFICIENZA DI CANNABIS PER USO MEDICO E CANNABIS PRODOTTA DALLO SCFM: PUNTO DELLA SITUAZIONE

Il continuo aumento del fabbisogno di cannabis per uso medico ha portato ad un crescente squilibrio tra i quantitativi richiesti (adesso valutabili oltre i 2000 kg/anno) e quelli reperibili dalle tre fonti di approvvigionamento:

- importazione dall'Olanda (non gestita da SCFM);
- produzione nazionale ed importazione da parte dello SCFM.

Il Ministero della salute, l'AID-SCFM ed il CREA stanno affrontando congiuntamente le criticità che si sono manifestate per sopperire efficacemente al divario tra domanda e offerta.



INSUFFICIENZA DI CANNABIS PER USO MEDICO E CANNABIS PRODOTTA DALLO SCFM: PUNTO DELLA SITUAZIONE

Percorsi Risolutivi

1. Le varietà di cannabis che sono usate dal SCFM sono state messe a punto dal CREA di Rovigo che ne detiene la proprietà intellettuale. Questo Ente, anche alla luce del nuovo finanziamento ricevuto dal MIPAAFT, ha dichiarato di essere in grado di fornire nuovamente una quantità di tale in linea con la programmazione richiesta dal SCFM.
2. Presso lo SCFM si sono conclusi i lavori per le nuove serre ed entro la fine dell'anno si dovrebbe completare anche la realizzazione del reparto per gli estratti oleosi.
3. Vista la grande complessità delle problematiche tecniche e regolatorie, all'inizio del progetto cannabis fu istituito un Gruppo di Lavoro interministeriale (Ministero Salute, AIFA, AID-SCFM etc), che ha finito di operare. Ritenuto che questo strumento partecipato con il coinvolgimento di tutti gli stakeholder rappresenta la modalità più efficace per la condivisione delle esigenze e l'individuazione delle soluzioni alle criticità si sta procedendo con l'istituzione una "conferenza dei servizi" che permetterà di condividere nuovamente criticità e promuovere soluzioni.
4. Ciascuna Regione ha la facoltà di acquistare autonomamente la cannabis ma non è nota una programmazione annuale e tantomeno un vincolo che imponga l'acquisto "in prelazione" della cannabis prodotta internamente. Ciò comporta un rischio evidente da parte di questo SCFM (sottoposto ai vincoli dell'economica gestione) in materia di pianificazione e vendita delle produzioni.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



CONCLUSIONI

In conclusione si può assicurare che c'è da parte del Ministero della Difesa e della Salute, della Agenzia Industrie Difesa, di AIFA, del CREA e di tutti gli altri enti coinvolti una forte volontà di risolvere le problematiche emerse al fine di rendere disponibile una sempre maggiore quantità di cannabis dotata della massima qualità e sicurezza. In tale contesto si sta anche discutendo su come poter coinvolgere altri Enti pubblici o Soggetti privati per ampliare la coltivazione necessaria allo SCFM per aumentare più velocemente la produzione.



7

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

www.farmaceuticomilitare.it

www.agenziaindustriedifesa

Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare
Via Reginaldo Giuliani, 201
50141 FIRENZE



8

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

9.8 Colonnello Flavio Paoli - Produzione di Cannabis ad uso medico: aspetti tecnici e regolatori

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento per le Politiche Antidroga

Tavolo tecnico 6

**Prodotti di origine vegetale a base
di cannabis a uso medico**

Firenze 28 - 29 ottobre
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Col. Flavio PAOLI

Consiglio Nazionale delle Ricerche
IFC - Istituto di Fisiologia Clinica

VI CONFERENZA
NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

LA PRODUZIONE DI CANNABIS AD USO MEDICO

CONTENUTO

- **PROGETTO PILOTA: OBIETTIVI E RISULTATI**
- **ASPETTI CRITICI DELLA PRODUZIONE**
- **ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE**
- **IL MODELLO ITALIANO E L'IMPORTAZIONE DI CANNABIS**
- **LA FARMACOPEA UFFICIALE**
- **CONCLUSIONI**

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



LA PRODUZIONE DI CANNABIS AD USO MEDICO

PROGETTO PILOTA: OBIETTIVI E RISULTATI

- Gruppo di Lavoro costituito da rappresentanti qualificati di varie istituzioni
- trattamento interdisciplinare delle problematiche di carattere tecnico- regolatorio
- **OBIETTIVI:** Contenimento costi
Standard qualitativo adeguato
Sicurezza
- La «Cannabis di Stato»

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

3



LA PRODUZIONE DI CANNABIS AD USO MEDICO

ASPETTI CRITICI DELLA PRODUZIONE

Caratteristiche del prodotto finale:

- genetica della pianta
- disciplinare di coltivazione (eseguita secondo le GACP, in condizioni di controllo rigido delle condizioni igieniche ed ambientali)
- processo produttivo delle infiorescenze macinate ed essiccate (fabbricazione), impiegabili sia per la realizzazione di estratti che per l'uso inalatorio.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

4

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



LA PRODUZIONE DI CANNABIS AD USO MEDICO

ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE

Necessario al fine dell'autorizzazione alla produzione
Punti salienti :

- Caratterizzazione chimico fisica
- Definizione specifiche di prodotto
- Sviluppo e convalida processo produttivo
- Sviluppo e convalida metodi di analisi
- Studio della stabilità

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

5



LA PRODUZIONE DI CANNABIS AD USO MEDICO

ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE

- ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE
CANNABIS FM2
CANNABIS INFIORESCENZE MACINATO
Varietà CIN RO

- ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE
CANNABIS FM1
CANNABIS INFIORESCENZE MACINATO
Varietà CIN BOL

- VARIETA' SVILUPPATE DAL CREA- CENTRO RICERCA CEREALICOLTURA E COLTURE INDUSTRIALI SEDE DI ROVIGO

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

6



LA PRODUZIONE DI CANNABIS AD USO MEDICO

ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE

Criticità che devono essere valutate:

- **standardizzazione del contenuto** di cannabinoidi e riproducibilità dei risultati: prodotti che vengono utilizzati senza processi di purificazione (infiorescenze essiccate) fondamentale per garantire la riproducibilità dei risultati terapeutici; (coltivazione in strette condizioni di controllo ambientale, realizzabili solo in una officina farmaceutica)
- **controllo dei contaminanti**: metalli pesanti, contaminazione fungina e batterica, controllo di micotossine
- **stabilità dei prodotti**: la shelf -life dei prodotti a base di cannabis è definita in base a piani di controllo in accordo alle linee guida europee
- **definizione di aspetti quali-quantitativi** che possono avere notevoli impatti sugli effetti terapeutici quali la presenza di altri cannabinoidi oltre al THC e CBD e la composizione terpenica.



LA PRODUZIONE DI CANNABIS AD USO MEDICO

IL MODELLO ITALIANO E L'IMPORTAZIONE DI CANNABIS

CAPISALDI DEL MODELLO PER LA PRODUZIONE DELLA CANNABIS DI STATO

- **normativa europea in materia di sostanze attive per uso farmaceutico**
- **processo di condivisione delle problematiche tecniche e regolatorie con il Ministero della salute, l'Agenzia Italiana del farmaco e l'Istituto Superiore di Sanità,**

RISULTATO: ottenimento di prodotti impiegabili in sicurezza in terapia e adeguati per la sperimentazione clinica

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



LA PRODUZIONE DI CANNABIS AD USO MEDICO

IMPORTAZIONE

Approccio per la definizione delle caratteristiche della produzione interna preso come paradigma anche per le importazioni.

- **definizione requisiti e specifiche**
- **gara ad evidenza pubblica**
- **requisito della certificazione GMP per tutta la catena**
- **stretto controllo da parte dello SCFM sulle forniture**

adeguamento delle produzioni extra-nazionali agli standard adottati in Italia



LA PRODUZIONE DI CANNABIS AD USO MEDICO

CONCLUSIONI

- **Solo un prodotto gestito interamente da una filiera farmaceutica può avere i requisiti per l'impiego in terapia.**
- **Indispensabile il mantenimento di una stretta collaborazione fra le istituzioni coinvolte nei processi autorizzativi**
- **valorizzazione del know-how tecnico acquisito dallo SCFM e potenziamento delle capacità**

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



LA PRODUZIONE DI CANNABIS AD USO MEDICO

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

www.farmaceuticomilitare.it

Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare
Via Reginaldo Giuliani, 201
50141 Firenze (FI)

www.agenziaindustriedifesa.it

Direzione Generale
Ministero della Difesa - Palazzo Marina
Piazza della Marina, 4 00196 Roma



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

9.9 Dr. Pier Paolo Davolio - Preparazione galeniche di Cannabis Medica in farmacia

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

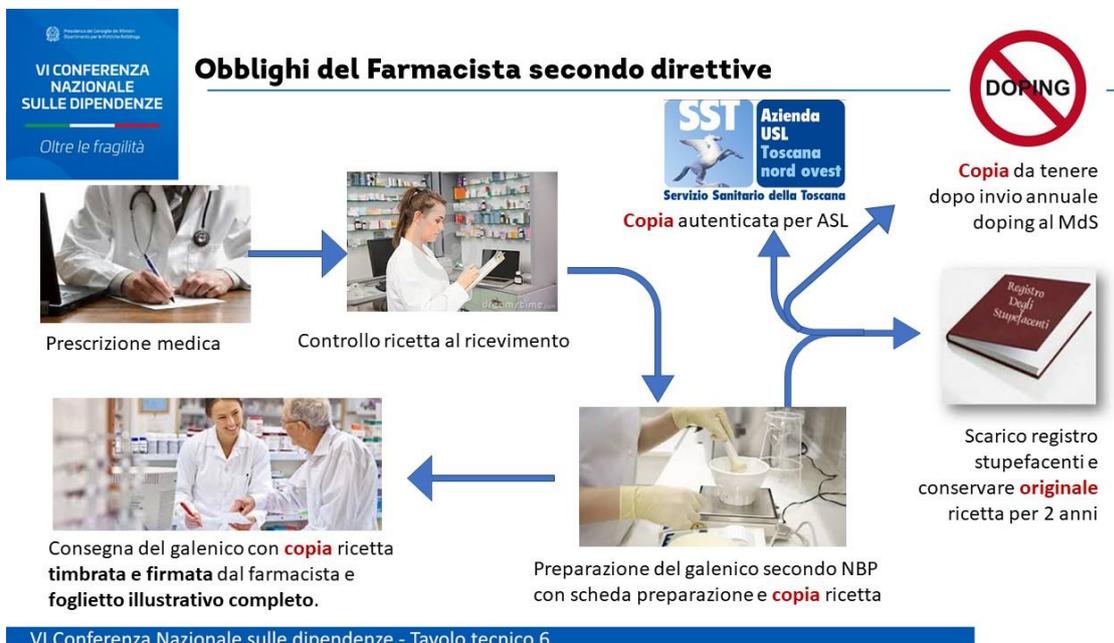
Tavolo tecnico 6
**Prodotti di origine vegetale a base
di cannabis a uso medico**

Firenze 28 - 29 ottobre
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Pier Luigi Davolio

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento per le Politiche Antidroga

Consiglio Nazionale delle Ricerche
IFC - Istituto di Fisiologia Clinica



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE
Oltre le fragilità

Approvvigionamento

Il farmacista acquista la CM mediante il modello di **buono acquisto** previsto dal decreto ministeriale 18 dicembre 2006
Registra la movimentazione sul **registro di entrata uscita degli stupefacenti** in farmacia (art. 60 e 62 del T.U.).

Criticità

- Mancanza di CM in lista d'attesa
- Non si conosce l'arrivo
- Difficoltà a mantenere la continuità terapeutica
- Prezzi simili o maggiori del TN

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE
Oltre le fragilità

Decotto secondo metodo SIRCA

- Pentolino con acqua, 100 ml ogni 100 mg, con tappo
- Portare ad ebollizione e mescolare ogni tanto



- Dopo 15-20 min. aggiungere latte intero o panna
- Abbassare la T di ebollizione e dopo 10 minuti spengere



- Versare «tutto» il contenuto e dolcificare a piacere



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Metodiche estrattive in olio SIFAP (estrazione 70-80%) DAB (estrazione 95%)



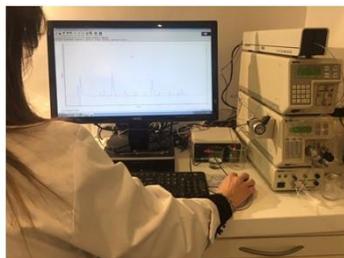
VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6



Titolazione Cannabinoidi in Farmacia

DECRETO 9 novembre 2015.

Al momento non esistono studi su eventuali effetti collaterali o tossicità acuta di preparazioni vegetali definite come «olio» o «soluzione oleosa» di *cannabis*.... Pertanto, per assicurare la qualità del prodotto, la titolazione del/i principio/i attivo/i deve essere effettuata per ciascuna preparazione magistrale.....



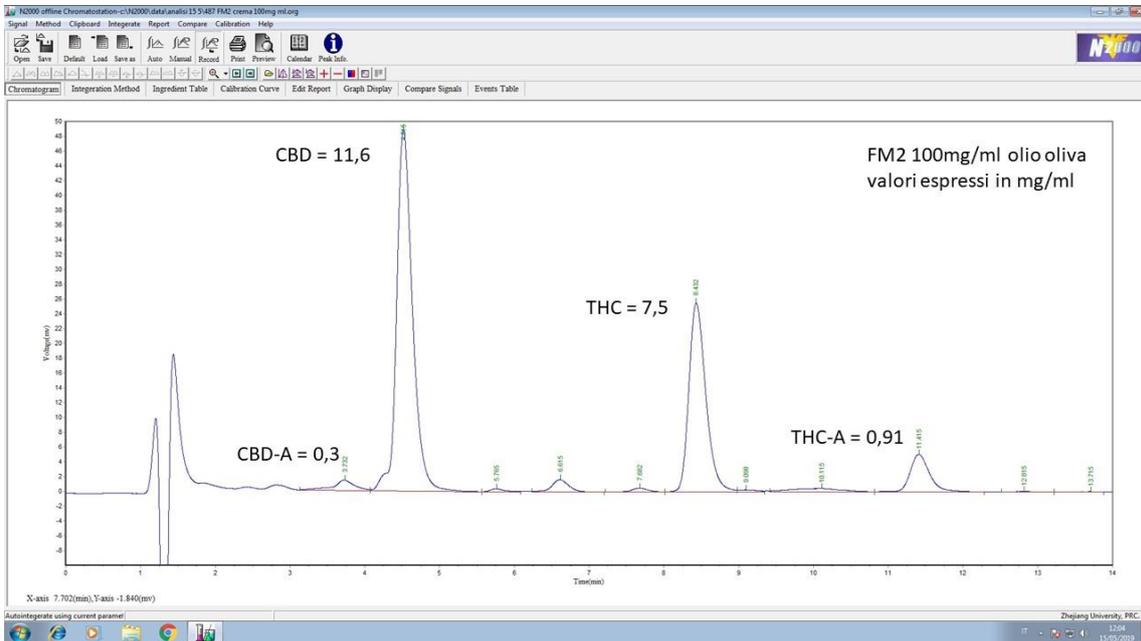
Analytical quality by design: Development and control strategy for a LC method to evaluate the cannabinoids content in cannabis olive oil extracts

Riccardo Deidda^a, Hermant T. Avohou^a, Roberto Baronti^b, Pier Luigi Davolio^c, Benedetta Pasquini^d, Massimo Del Bubba^d, Cédric Hubert^e, Philippe Hubert^e, Serena Orlandini^{d,e}, Sandra Furlanetto^{d,e}

^a University of Liège, CIRIM, Laboratory of Pharmaceutical Analytical Chemistry, 836 Tower 4 Avenue Hippocrate 15, 4000 Liège, Belgium
^b Azienda USL, Toxicology center, Laboratory of Clinical Toxicology and Antidoping, Via di San Salvi 12, 50135 Florence, Italy
^c Farmacia del Madonnino, Via Areneta 10, 50123 Florence, Italy
^d University of Florence, Department of Chemistry "U. Schiff", Via U. Schiff 6, 50019 Sesto Fiorentino, Florence, Italy

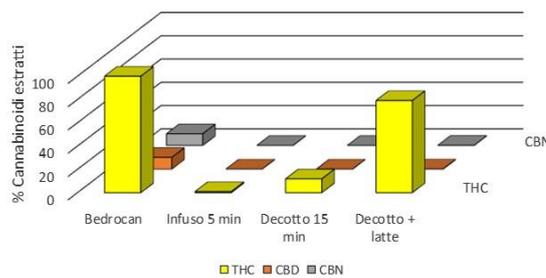
VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Titolazione di decotti e tisane

Titolazione dei principali cannabinoidi estratti con metodiche diverse da Bedrocan (22% THC, 1% CBD) con GC-MS



Dipartimento della Prevenzione
LABORATORIO DI SANITA' PUBBLICA
DELL'AREA VASTA TOSCANA CENTRO
Laboratorio di Tossicologia Clinica e Antidoping
LAD Regione Toscana

Dr.ssa ANGELA FRATINI
Dirig. San. Dr. ROBERTO BARONTI

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE
Oltre le fragilità

Preparazione galeniche di Cannabis Medica in farmacia.

Pier Luigi Davolio farmacista Vicepresidente SIRCA

Esempio di metodi estrattivi diversi con **Bedrocan 22 % THC su 100 mg/ml**

| | THC | THC mg/ml | THCA | Tot. |
|---------------------|------|-----------|------|------|
| 1. Romano Hazecamp | 15 % | 3,3 | 58 % | 73 % |
| 2. Cannaza | 33 % | 7,3 | 46 % | 79 % |
| 3. SIFAP | 69 % | 15,2 | 4 % | 73 % |
| 4. DAB (F. tedesca) | 93 % | 20,9 | 3 % | 96 % |

Migliore estrazione (alcool) con metodica **DAB (farmacopea tedesca) a 70 mg/ml**

Ogni ml si estrae circa 70mg x 0,22 (%THC) x 0,93 (%estrazione) =14,3 mg/ml di THC (di solito 14)

14,0 mg THC per ml / 28 = **0,5 mg THC/goccia (1 ml = 28 gocce con conta gocce FU)**

Posologia facile per la prescrizione del medico (10 gtt = 5 mg- 20 gtt = 10 mg di THC)

Possibilità del medico di richiedere la titolazione a titolo noto in ricetta

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE
Oltre le fragilità

Ricetta Medica

Dott. Mario Rossi
Medico Chirurgo
Via Roma, 245 Bologna
Tel 333 123456



LUOGO e DATA.....
PAZIENTE..... (codice alfanumerico)
R/ cannabis flos (indicare il nome della specialità)
70 mg/ml di tali prepara secondo metodica SIFAP (o DAB) ml
S/ gocce n°..... (**1 gtt = 2,5 mg cannabis**) n°..... volta/e al giorno da assumersi per via orale

Motivazione della prescrizione:

- specialità non in commercio
- paziente non responsivo alle terapie convenzionali**

 La scheda paziente è stata compilata secondo le direttive del DM 09 novembre 2015 (GU n.279 del 30-11-2015)

La prescrizione (ricetta) di preparazioni magistrali di CM è effettuata in conformità della Legge 08 aprile 98 n. 94 (art. 5, commi 3 e 4) e **sotto responsabilità del medico** (art. 3 comma 2 art. 5 comma 1).

1. **Consenso del paziente**
 2. **Codice alfanumerico**
 3. **Esigenze particolari che giustificano la prescrizione**
 4. **Inoltre ASL ricette e dati ISS**
- POCHI MEDICI LA PRESCRIVONO**



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

Costi orari reali in Farmacia

Costo medio di un laboratorio di circa 20 + 5 m² e con un/a farmacista dedicato/a a tempo pieno. Non viene considerato nel conteggio l'impegno del titolare in quanto questo viene remunerato con l'utile generato dall'attività di laboratorio.

1. Costo orario personale € 24,89 (farmacista con esperienza)
2. Costo orario attrezzature € 1,33 (col presupposto di rinnovare tutta l'attrezzatura ogni dieci anni causa usura/obsolescenza)
3. Costo orario locazione € 2,70
4. Costo orario per servizi e spese generali € 3,59

Totale costo orario del laboratorio a bilancio € 32,51

Totale costo annuo € 32,51 x 1848 = € 60.078,48).

Il punto di pareggio nell'esercizio si raggiunge facendo utile lordo del laboratorio [= totale ricavi laboratorio (netto iva) meno costo acquisto materie prime (netto iva)] uguale a € 60.078,48.



Elaborazione dei costi prodotta dal dott. commercialista **Roberto Gemma**
Studio Betti Associato – Firenze specializzato in gestione Farmacie
robertogemma@studiobettiassociato.it

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Costi degli estratti in olio

DL 23 marzo 2017 inserimento nel tariffario della voce *Cannabis infiorescenze* **grammi 1 euro 9,00**.
1 ml = 28 gtt, **dose media giornaliera** è di **22,26 gocce** (calcolata su 143 fibromialgici)
55,65 mg/die di cannabis = **1,67 gr/mese**

50 ml 70 mg/ml = **82,27 €** - 64 giorni di terapia al **costo giornaliero di 1,30 € (40/mese)**

30 ml 70 mg/ml = **69,21 €** - 38 giorni di terapia al **costo giornaliero di 1,80 €**

| Olio di Cannabis 70mg/ml | 30 ml | 50 ml |
|---------------------------|-------|-------|
| sostanze | 19,69 | 32,81 |
| Di cui onorario + diritto | 41,96 | 41,96 |
| Contenitore | 1,27 | 1,35 |
| IVA | 6,29 | 7,5 |
| Prezzo pubblico | 69,21 | 82,27 |

Dati Regione Toscana 2020:

2.300 pazienti ed un consumo di cannabis di 110 kg

48 gr/paziente (se tutti seguissero la cura per tutto l'anno) = 4 gr/mese 2,5 volte il consumo medio con olio DAB ma sicuramente sarà di più

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



CONCLUSIONI

Pier Luigi Davolio farmacista Vicepresidente SIRCA

- Aumento della produzione italiana di Cannabis Medica
- Pubblicazione di una metodica estrattiva unica a 70 mg/ml
- Eliminazione delle titolazioni per ogni preparazione
- Mutuabilità su tutto il territorio italiano in regime di SSN per specifiche indicazioni

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

9.10 Dr. Paolo Poli - Indicazioni per il superamento degli ostacoli all'impiego terapeutico dei prodotti a base di cannabis

VI CONFERENZA NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento per le Politiche Antidroga

Tavolo tecnico 6
**Prodotti di origine vegetale a base
di cannabis a uso medico**

Firenze 28 - 29 ottobre
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Paolo Poli

Consiglio Nazionale delle Ricerche
IFC - Istituto di Fisiologia Clinica

VI CONFERENZA
NAZIONALE
SULLE DIPENDENZE

Oltre le fragilità

Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis ***Risposte al trattamento e variabilità genetica***

A partire dai risultati ottenuti nei nostri studi osservazionali, condotti dall'anno 2013 al 2017, sono emersi risultati eterogenei rispetto alla risposta dei pazienti al trattamento con cannabis terapeutica.

Ipotizziamo che le differenti risposte ai trattamenti siano legate alla variabilità genetica;
dal 2017 ad oggi i nostri studi si sono incentrati sull'analisi dei dati genetici e clinici al fine di dimostrare la correlazione genetica della risposta al trattamento con Cannabis terapeutica.

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico

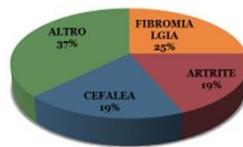


Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis
Risposte al trattamento e variabilità genetica

Cannabis Terapeutica nei pazienti con Dolore Cronico
Effetti sull'intensità del dolore, sulla disabilità e sugli aspetti
psicologici. Studio Osservazionale

Publicato : Clinica Terapeutica

Poli, P; Crestami, F; Valenti, I; Sannino, C.



720 soggetti (338 drop out)

Terapia farmacologica prescritta+
Bedrocan (THC 19%)

Follow up a 1,3,6 e 12 mesi

VAS, effetti collaterali, ansia e
depressione

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

3



Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis
Risposte al trattamento e variabilità genetica



Home Board Authors Contact 2018 2017 2016 2015 2014 2013 Previous

Studio osservazionale sugli effetti di Cannabis Flos e Cannabis FM2
nel dolore cronico neuropatico

Comparison between Cannabis Flos and Cannabis FM2
effects on Chronic Neuropatic Pain
Rassegna Clinica
Pathos 2018; 25; 1. Online 2018, Feb 28

Back

Paolo Poli,¹ Cristiana Salvadori,² Chiara Sannino³

¹Surgeon Specialist in Anesthesia and Intensive Care and Pain Therapy

²Surgeon Specialist in Emergency Medicine

³psychologist

Poli Pain Clinic, Pisa, Italy

English version

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis *Risposte al trattamento e variabilità genetica*

Bediol e FM2 non differiscono per quanto riguarda la variazione nell'intensità del dolore nel corso del tempo

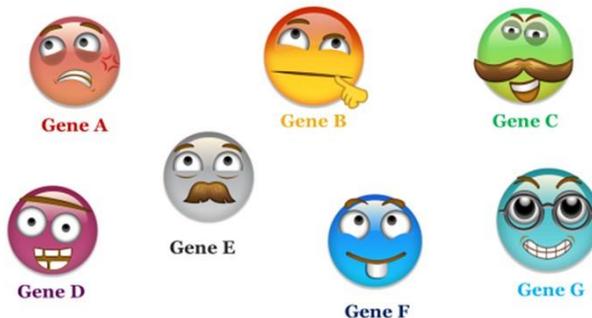
Il trattamento con FM2 si dimostra maggiormente efficace per quanto riguarda le dimensioni qualitative associate all'esperienza del dolore: si registra, infatti, una minor presenza di effetti collaterali, minor frequenza d'assunzione del tradizionale analgesico e una maggior riduzione della sintomatologia ansiosa e depressiva.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6



Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis *Risposte al trattamento e variabilità genetica*

Attraverso i nostri studi abbiamo individuato ben 7 geni che influenzano, in modo significativo, le diverse risposte al trattamento in termini di riduzione del dolore, presenza o assenza di sintomi ansiosi e/o depressivi e scarsa aderenza al trattamento.



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

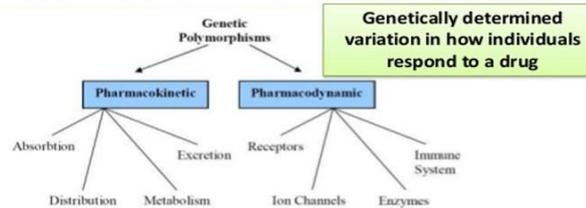
6

Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis

ADRs, metabolism and genetic polymorphism...in one word:

Pharmacogenetic

Pharmacogenetics is the use of genetic analysis to predict drug response, efficacy and toxicity.



P. Poli, P. Maurizi, R. Barale, A. Scocca, C. Sannino

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis

Current knowledge is based on "in vitro" studies on proteins and molecules involved in the transport, action, and metabolism of cannabinoids that suggest possible candidate genes. Another source of knowledge is represented by studies of association between subjects with different genetic variants (polymorphisms) and their level of addiction, abuse of cannabis and possible side effects.

So far, at least 20 candidate genes, polymorphic, have been identified as possible modifiers of the response to cannabis, but none of these has been studied in specially designed clinical trials.

For a more complete understanding of the problem the reading of the recent review is strongly suggested: "Pharmacogenetics of Cannabis" by S.Hryhotowicz et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. (2018) 43: 1-12.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Contributo S.I.R.C.A – Società Italiana Ricerca Cannabis

Predictive Genetic Panel Project Per la corretta risposta al trattamento con Cannabis Terapeutica



La risposta al trattamento con Cannabis Terapeutica è variabile. Perché?
Esiste una variabilità genetica in risposta alla terapia con cannabis.

Qual è la causa?

Variabilità di ciascun individuo dovuta ad alcuni geni coinvolti nel metabolismo della Cannabis.

Abbiamo studiato, attraverso un follow-up della durata di sette mesi, il cambiamento dell'intensità del dolore in 550 pazienti trattati con Cannabis Terapeutica, incrociando i dati genetici e clinici.

Dai dati ottenuti, abbiamo scoperto che la risposta all'interazione tra tre geni, e i loro polimorfismi, ci consente di prevedere se il paziente risponderà o meno alla terapia con cannabis.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6



Contributo S.I.R.C.A – Società Italiana Ricerca Cannabis

**Title of the article: Genetic influences on Cannabis Response
in Fibromyalgia.**

**An Observational Study: Cannabis Therapy can be
personalized on a genetic basis?**

The authors' names:

¹Poli Paolo M.D., Surgeon Specialist in Anesthesia and Intensive Care and Pain Therapy

²Barale Roberto, Ph.D., Ordinary Professor of Genetics, Department of Biology,

¹Scocca Antonella, RGN, Project Manager and Hospitality Manager,

Carnevale Simona Ph.D., Psychologist ¹

Sannino Chiara Ph.D., Psychologist ¹

The category of the manuscript: Original research

In press...

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis

L'efficacia della Cannabis
Terapeutica:
variabilità genetica e risposta al
trattamento



In Press



Prof.ssa Annalisa Santucci
Prof.ssa Ottavia Spiga
Dott.ssa Vittoria Cicaloni
Dott.ssa Anna Visibelli

Dott. Paolo Poli
Prof. Roberto Barale
Dott.ssa Simona Carnevale

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6



Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Abbiamo analizzato l'efficacia del trattamento rispetto al patrimonio genetico relativo a 8 geni con i rispettivi polimorfismi; allo scopo di ottenere una migliore comprensione dell'impatto biologico e delle varianti genetiche nel metabolismo della Cannabis Terapeutica.

I geni sono stati selezionati sulla base della letteratura scientifica, ed in particolare da ricerche cliniche nei tossico dipendenti da cannabis.



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis

Sintesi dei pannelli di predittività

| | | | |
|--------|----|----|----|
| Gene A | AA | CA | CC |
| Gene B | CC | CT | TT |
| Gene C | AA | GA | GG |
| Gene D | AA | CA | CC |
| Gene E | CC | CT | TT |
| Gene F | AA | GA | GG |
| Gene G | AG | AA | GG |





VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6



Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis

Risposte al trattamento e variabilità genetica

Un ulteriore studio ha riguardato:

- Analisi dei dosaggi in mg di THC e CBD nelle diverse patologie



VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6

14

Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis

Risposte al trattamento e variabilità genetica

La scelta di :

- Utilizzare la stessa concentrazione pari a 70mg/ml in olio di oliva
- Di standardizzare la metodologia di preparazione, utilizzando il metodo SIFAP

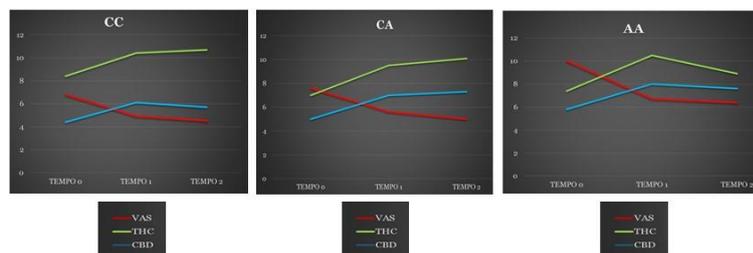
Ci ha permesso di ottenere, nel tempo, risultati analoghi e sovrapponibili e di verificare una costanza delle concentrazioni dei principi attivi, di Thc e Cbd, nelle diverse patologie.



Contributo S.I.R.C.A - Società Italiana Ricerca Cannabis

Il nuovo progetto....

Stiamo creando una piattaforma, un ecosistema digitale, al fine di raccogliere e condividere i dati dei pazienti trattati con cannabis medica e integrarli con strumenti basati su Intelligenza Artificiale in grado di analizzare i flussi di dati.



Prodotti di origine vegetale a base di cannabis a uso medico



Pertanto saremo in grado di monitorare ogni fase del ciclo di vita, dalla diagnosi alla pianificazione della terapia ed alla verifica dei risultati.

Questo **ECOSISTEMA DIGITALE** consentirà ai medici una soluzione end-to-end per la gestione dei pazienti, **PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA**, mantenendo al contempo i pazienti informati e coinvolti durante il loro ciclo di trattamento.

VI Conferenza Nazionale sulle dipendenze - Tavolo tecnico 6