

A cura di Francesco Enrico Bernardini  
Area Legislazione SIFO  
sifo.legislazione@gmail.com

## Riflessioni sul Decreto Ministero della Salute 9 Novembre 2015

Il Decreto Ministeriale del Ministero della Salute<sup>1</sup> 9 Novembre 2015 specifica le funzioni svolte dal Ministero della Salute<sup>2</sup> - Direzione generale dei Dispositivi medici e del servizio farmaceutico - ufficio stupefacenti in materia di autorizzazione alla coltivazione delle piante e di determinazione delle quote di fabbricazione delle sostanze attive di origine vegetale a base di cannabis nonché di determinazione delle prescrizioni e delle garanzie alle quali è subordinata l'autorizzazione ai sensi degli articoli 17, 27 e 31 del DPR 309/90.

Il preambolo precisa che il Ministero della Salute - Direzione generale dei Dispositivi medici e del servizio farmaceutico - ufficio stupefacenti esercita le funzioni anche in qualità di organismo statale individuato ai sensi degli articoli 23 e 28 della Convenzione Unica sugli Stupefacenti adottata a New York il 30 marzo 1961, e successivi aggiornamenti. Ad esso (Ministero) è affidato anche il controllo e la disciplina dell'autorizzazione alla coltivazione delle piante di Cannabis.

Il Decreto Ministeriale è articolato in sei articoli:

art. 1 Funzioni del Ministero della Salute in qualità di Organismo statale per la cannabis;

art. 2 Definizioni;

art. 3 Quote di fabbricazione di sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis;

art. 4 Prescrizioni e garanzie dell'autorizzazione alla fabbricazione;

art. 5 Rinvio all'allegato tecnico;

art. 6 Clausola di invarianza finanziaria.

Nell'allegato tecnico, che costituisce parte integrante del Decreto, elaborato dal Gruppo di Lavoro<sup>3</sup> sono indicate le modalità di produzione nazionale delle sostanze e delle preparazioni di origine vegetale a base di cannabis. L'allegato tecnico è stato redatto ai sensi del punto 2 dell'accordo di collaborazione tra il Ministero della Difesa ed il Ministero della Salute per la realizzazione del progetto pilota per la produzione nazionale delle sostanze e delle preparazioni di origine vegetale a base di cannabis.<sup>4</sup> Completano il Decreto altri due allegati: l'allegato A - scheda per stimare i consumi annui, l'allegato B -

<sup>1</sup> "Funzioni di organismo statale per la cannabis prevista dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972" pubblicato in G.U. n.279 del 30-11-2015.

<sup>2</sup> Il Ministero della Salute ai sensi dell'articolo 2, comma 1 del DPR 309/90 esercita le proprie competenze in materia di concessione dell'autorizzazione per la coltivazione, la produzione la fabbricazione l'impiego il commercio l'esportazione l'importazione il transito l'acquisto la vendita la detenzione delle sostanze psicotrope e stupefacenti. Tra le sostanze sottoposte alle Disposizioni del DPR 309/90 rientrano i medicinali a Base di cannabis - -sostanze e preparazioni, ex tabella dei medicinali. Ne consegue che il Ministero della Salute esercita le competenze anche su questi particolari medicinali (sostanze e preparazioni) in quanto stupefacenti ai quali si applicano le previsioni del DPR 309/90.

<sup>3</sup> Istituito con decreto dirigenziale del Direttore della Direzione generale dei Dispositivi medici e del servizio farmaceutico del 30/10/14 ed integrato con successivi atti del 22/12/14 e del 23/06/2015.

<sup>4</sup> L'accordo prevede che la produzione si svolga presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze.

scheda di segnalazione di fitosorveglianza per la segnalazione delle reazioni avverse per i preparati magistrali a base di cannabis.<sup>5</sup>

**Funzioni del Ministero della Salute in qualità di Organismo statale per la cannabis, art. 1:**

Il Ministero della Salute - Direzione generale dei Dispositivi medici e del servizio farmaceutico – ufficio stupefacenti nel rispetto delle attribuzioni conferitegli dal DPR 309/90 e in accordo al combinato disposto degli articoli 23 e 28 della Convenzione Unica sugli Stupefacenti:<sup>6</sup>

- a) autorizza la coltivazione delle piante di cannabis da utilizzare per la produzione di medicinali di origine vegetale a base di cannabis (sostanze e preparazioni);
- b) individua le aree destinate alla coltivazione delle piante di cannabis per la produzione;
- c) svolge il ruolo di importatore, distributore e esportatore sul territorio nazionale oppure autorizza l'importazione, la distribuzione e l'esportazione sul territorio nazionale delle piante e del materiale vegetale a base di cannabis;
- d) provvede a determinare le quote di fabbricazione di Sostanza Attiva di origine vegetale a base di cannabis sulla base delle richieste delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano e informa l'International Narcotic Control Board (INCB).

I coltivatori, autorizzati dal Ministero della Salute - Direzione generale dei Dispositivi medici e del servizio farmaceutico – ufficio stupefacenti, consegnano il materiale vegetale a base di cannabis, nei modi e nei tempi definiti dal provvedimento di autorizzazione, all'Ufficio Stupefacenti, che provvede alla destinazione del materiale stesso alle officine farmaceutiche autorizzate per la successiva trasformazione in Sostanza Attiva o preparazione vegetale entro 4 mesi dalla raccolta.<sup>7</sup>

**Definizioni, art. 2**

Ai fini del Decreto Ministeriale, per pianta di cannabis alla quale si applicano le previsioni del DPR 309/90, si intende la pianta diversa<sup>8</sup> da quella coltivata esclusivamente da sementi certificate per la produzione di fibre o per altri usi industriali.

**Quote di fabbricazione di sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis, art. 3**

Le Regioni e le Province Autonome predispongono le richieste per le proprie quote sulla base dei fabbisogni dei pazienti in trattamento e di eventuali incrementi per nuove esigenze di trattamento e le trasmettono al Ministero della Salute - Direzione generale dei Dispositivi medici e del servizio farmaceutico – ufficio stupefacenti entro il 31 maggio dell'anno corrente per l'anno successivo.<sup>9</sup> È prevista la possibilità che vengano individuate Regioni o Province capofila per la trasmissione delle richieste con le modalità definite nell'allegato tecnico.<sup>10</sup>

<sup>5</sup> La segnalazione delle reazioni avverse dei farmaci dotati di AIC a base di cannabis segue, invece, le modalità previste dal Decreto ministeriale sulla Farmacovigilanza 30 aprile 2015 ed è resa sulla scheda di sospetta reazione avversa apposita. <http://www.agenziadelfarmaco.gov.it/it/contenet/modalità-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>.

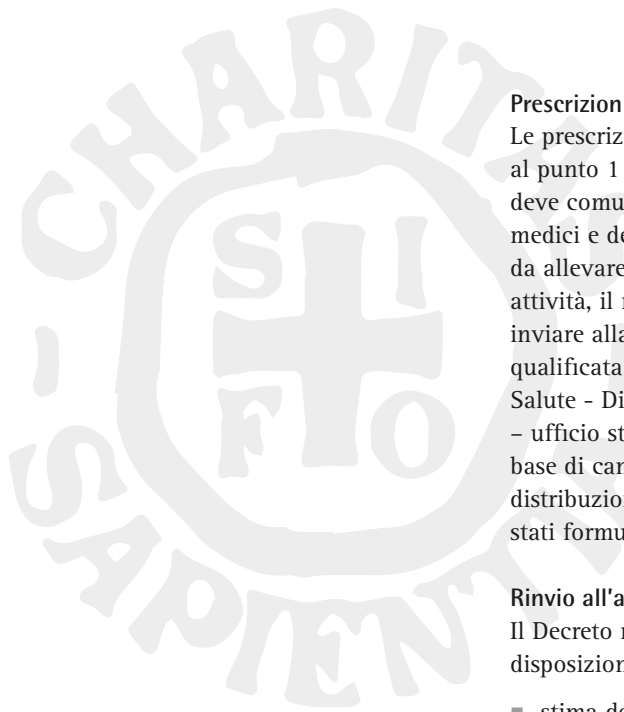
<sup>6</sup> Art.1, c. 1

<sup>7</sup> Art. 1 c. 2

<sup>8</sup> le caratteristiche di queste piante per uso medico sono descritte nel paragrafo dedicato all'allegato tecnico. Sono piante per uso medico con contenuto di tetraidrocannabinolo superiore allo 0,2% riprodotte mediante tecniche speciali.

<sup>9</sup> Art. 3 comma 1

<sup>10</sup> Art. 3 comma 2



#### **Prescrizioni e garanzie dell'autorizzazione alla fabbricazione, art. 4**

Le prescrizioni e le garanzie a cui l'autorizzazione è subordinata sono indicate al punto 1 dell'allegato tecnico.<sup>11</sup> La persona responsabile della coltivazione deve comunicare al Ministero della Salute - Direzione generale dei Dispositivi medici e del servizio farmaceutico - ufficio stupefacenti il numero delle piante da allevare per ogni ciclo di produzione, entro 30 giorni dall'inizio delle attività, il numero delle piante coltivate e la resa in peso delle infiorescenze da inviare alla produzione industriale entro 30 giorni dalla raccolta.<sup>12</sup> La persona qualificata dell'officina farmaceutica autorizzata comunica al Ministero della Salute - Direzione generale dei Dispositivi medici e del servizio farmaceutico - ufficio stupefacenti ogni lotto di sostanza attiva o preparazione vegetale a base di cannabis rilasciato entro 30 giorni dal rilascio e prima dell'avvio alla distribuzione.<sup>13</sup> Trascorsi 15 giorni dall'avvenuta comunicazione, se non sono stati formulati rilievi, il lotto può essere avviato alla distribuzione.<sup>14</sup>

#### **Rinvio all'allegato tecnico, art. 5**

Il Decreto ministeriale rinvia all'allegato tecnico per quanto riguarda le disposizioni su:

- stima della produzione;
- controlli sulla coltivazione;
- appropriatezza prescrittiva;
- uso medico della cannabis;
- punti da 2 a 5 allegato tecnico come sopra indicato.

#### **Clausola di invarianza finanziaria, art. 6**

Il Decreto Ministeriale entra in vigore dopo 15 giorni dalla data di pubblicazione in G.U. e non deve comportare aggravii di spesa.

L'allegato tecnico elaborato dal Gruppo di lavoro è suddiviso in una introduzione e principi generali ed è articolato in 6 punti:

1 sito di produzione della sostanza attiva; 2 stima della produzione di cannabis e controlli sulla produzione; 3 appropriatezza prescrittiva e modalità di dispensazione; 4 uso medico della cannabis, proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche, istruzioni d'uso, effetti collaterali ed avvertenze. - 4.1 uso medico della cannabis - 4.2 proprietà farmacodinamiche - 4.3 proprietà farmacocinetiche - 4.4 posologia ed istruzioni per l'uso medico della cannabis - 4.5 effetti collaterali - 4.6 avvertenze e informazioni sul rischio di dipendenza; 5 sistema di fitosorveglianza; 6 costi di produzione.

### **INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI**

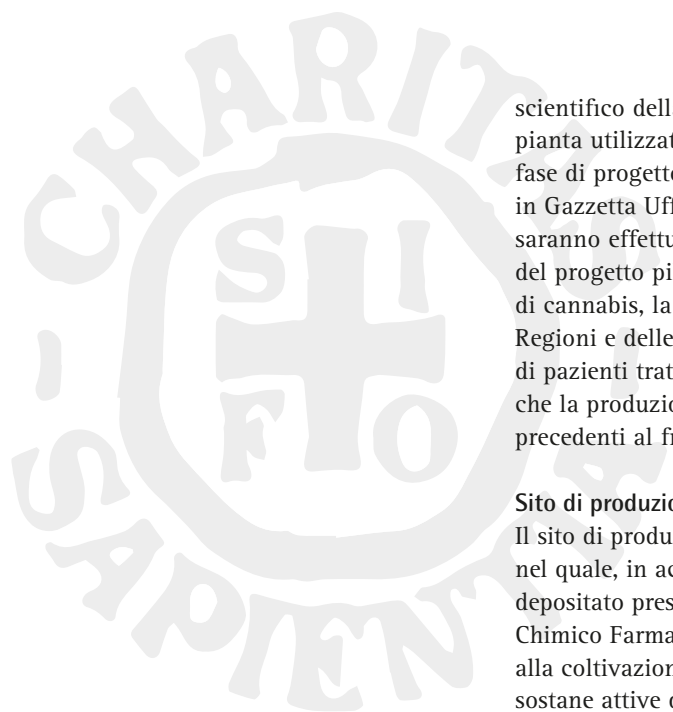
L'allegato riporta i principi generali approvati dal Gruppo di lavoro in ottemperanza all'accordo sottoscritto tra Ministero della Salute e Ministero della Difesa, quindi, la produzione nazionale di sostanze e preparazioni vegetali a base di cannabis segue le disposizioni dell'allegato, fatte salve le disposizioni di Legge e le convenzioni internazionali. La coltivazione di cannabis per uso medico con un contenuto superiore al 0.2% di THC deve essere autorizzata dal Ministero della Salute ex articolo 27 DPR 309/90. Si deve specificare il nome

<sup>11</sup> Art. 4 comma 1

<sup>12</sup> Art. 4 comma 2

<sup>13</sup> Art. 4 comma 3

<sup>14</sup> Art. 4 comma 4



scientifico della pianta, le linee genetiche/chemotipo nonché le parti della pianta utilizzate per la produzione della sostanza attiva a base di cannabis.<sup>15</sup> La fase di progetto pilota avrà durata di 24 mesi a decorrere dalla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del Decreto Ministeriale, durante tale intervallo di tempo saranno effettuate le verifiche del raggiungimento dei risultati attesi. La fase del progetto pilota prevede una produzione fino a 100 kg di infiorescenze di cannabis, la produzione industriale è realizzata in base alle richieste delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e di Bolzano in relazione al numero di pazienti trattati. Se i dati non dovessero essere disponibili, l'allegato prevede che la produzione sia realizzata basandosi sullo storico del consumo dei due anni precedenti al fine di garantire la continuità terapeutica.<sup>16</sup>

#### Sito di produzione della sostanza attiva, punto 1

Il sito di produzione è lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze nel quale, in accordo al documento tecnico Active Substance Master File – ASMF depositato presso l'AIFA, avviene la coltivazione e la produzione. Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare possiede le seguenti autorizzazioni: autorizzazione alla coltivazione delle piante di cannabis, autorizzazione alla produzione di sostane attive di origine vegetale e autorizzazione alla produzione di sostanze attive stupefacenti di origine vegetale.

#### Stima della produzione di cannabis e controlli sulla coltivazione, punto 2

Le linee genetiche coltivate sono definite nell' Active Substance Master File – ASMF e la loro coltivazione segue le disposizioni del Disciplinare Tecnico di Coltivazione, realizzato tra il Ministero delle politiche agricole, alimentari e forestali e l'agenzia industrie difesa – Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare. La produzione di cannabis per uso medico è realizzata mediante piante riprodotte con metodi di riproduzione agamici al fine di garantire l'uniformità del principio attivo e la standardizzazione. Il materiale vegetale proviene da piante in ottimo stato di sviluppo, sempre mantenute allo stato vegetativo ed esenti da patogeni e da parassiti. Si distinguono tre ambienti separati e dedicati:

- ambiente 1, allevamento delle piante madri in pieno sviluppo vegetativo;
- ambiente 2, allevamento delle talee per indurre la loro radicalizzazione;
- ambiente 3, sviluppo delle piante per la produzione.

I quantitativi da produrre per ogni anno sono determinati sulla base delle richieste predisposte dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano con la Scheda dell'allegato "A".<sup>17</sup>

#### Appropriatezza prescrittiva e modalità di dispensazione, punto 3

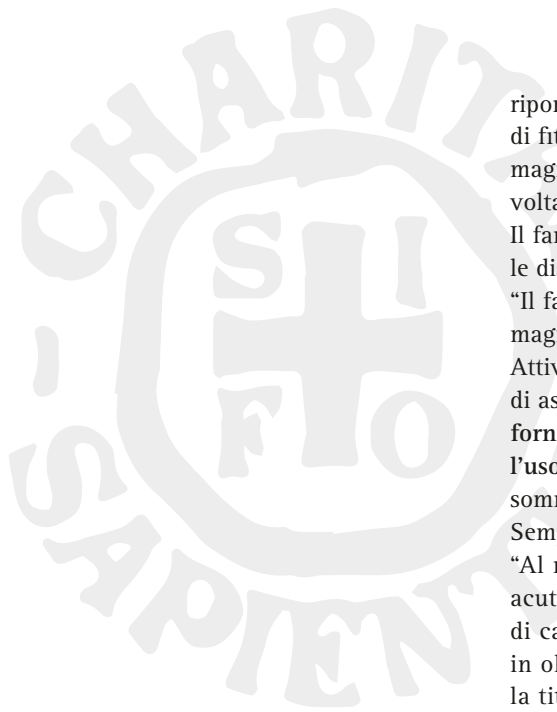
L'allegato tecnico introduce un'importante innovazione per il medico prescrittore in quanto la prescrizione dei preparati magistrali a base di cannabis per uso medico è integrata a fini statistici con i dati anonimi:

- età;
- sesso;
- posologia in peso di cannabis;
- esigenza di trattamento;

<sup>15</sup> Queste informazioni definiscono la qualità della materia prima e sono necessarie per il farmacista, che deve conoscere la qualità della Materia Prima adoperata per le preparazioni galeniche magistrali.

<sup>16</sup> Introduzione e principi generali.

<sup>17</sup> L'allegato A è parte dell'allegato tecnico confluito nel Decreto Ministeriale in oggetto.



riportati nella scheda per la raccolta dei dati dei pazienti prevista dal sistema di fitosorveglianza. Di contro viene confermato che la prescrizione dei preparati magistrali a base di cannabis per uso medico richiede ricetta medica da rinnovarsi volta per volta, redatta secondo i formalismi dell'art. 5 della L. 94/98.

Il farmacista acquista e movimentata la sostanza attiva di origine vegetale secondo le disposizioni del DPR 309/90.<sup>18</sup>

“Il farmacista allestisce in farmacia, in osservanza delle NBP, preparazioni magistrali a base di cannabis che comportino la ripartizione della Sostanza Attiva in dose e forma di medicamento, secondo la posologia e le modalità di assunzione indicate dal medico prescrittore, in conformità alle indicazioni fornite al successivo paragrafo relativo alla posologia e alle istruzioni per l'uso medico della cannabis che prevedono l'assunzione orale del decotto o la somministrazione per via inalatoria mediante vaporizzatore.”<sup>19</sup>

Sempre in materia di preparazioni galeniche, l'allegato tecnico evidenzia che “Al momento non esistono studi su eventuali effetti collaterali o tossicità acuta di preparazioni vegetali definite come «olio» o «soluzione oleosa» di cannabis, che consistono in non meglio specificati estratti di cannabis in olio e/o altri solventi. Pertanto, per assicurare la qualità del prodotto, la titolazione del/i principio/i attivo/i deve essere effettuata per ciascuna preparazione magistrale con metodologie sensibili e specifiche quali la cromatografia liquida o gassosa accoppiate alla spettrometria di massa ovvero il metodo di estrazione deve essere autorizzato ai sensi della normativa vigente”<sup>20</sup>

La dispensazione deve avvenire in conformità a quanto disposto dagli articoli 43, 44 e 45 del DPR 309/90, in particolare la preparazione non può essere dispensata a minorenni ed infermi di mente; e per dimostrare la liceità del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis per uso medico, copia della ricetta timbrata e firmata dal farmacista all'atto della dispensazione deve essere consegnata al paziente o alla persona che ritira la preparazione.

In materia di formazione e diffusione delle conoscenze “Il Ministero della Salute promuove la conoscenza e la diffusione di informazioni sull'impiego appropriato delle preparazioni magistrali a base di cannabis, sulla base dei pareri dell'AIFA e dell'Istituto Superiore di Sanità, per quanto di rispettiva competenza, al fine della formazione dei medici e dei farmacisti e dell'informazione ai pazienti.”<sup>21</sup>

L'ultimo comma del punto 3 dell'allegato recita senza alcuna precisazione che “La rimborsabilità a carico del servizio sanitario regionale è subordinata alle indicazioni emanate da parte delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano”.

#### **Uso medico della cannabis, proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche, istruzioni d'uso, effetti collaterali ed avvertenze, punto 4**

Con il punto 4 l'allegato sembra aver voluto fornire un vero e proprio il riassunto delle caratteristiche del prodotto, completo di riferimenti bibliografici, con l'indicazione della posologia e delle modalità di assunzione che il medico prescrittore deve riportare per l'uso medico della cannabis.

<sup>18</sup> Artt. 60 e 62 del DPR 309/90, e modello di buono acquisto degli stupefacenti ex art 38 del DPR 309/90.

<sup>19</sup> Il grassetto è dell'autore.

<sup>20</sup> Il grassetto è dell'autore.

<sup>21</sup> Il grassetto è dell'autore. Questa disposizione richiama l'analoga disposizione sulla formazione degli operatori sanitari prevista dalla Legge 38/10 recante le disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore.

Tra le disposizioni del punto 4 pare opportuno evidenziare:

- la revisione periodica della letteratura, ogni 2 anni, per aggiornare le evidenze scientifiche a sostegno delle indicazioni terapeutiche;
- specifiche istruzioni d'uso per l'assunzione orale del decotto e per la somministrazione per via inalatoria, mediante l'uso di uno specifico vaporizzatore.

Lo stesso punto precisa l'esistenza di **diverse linee genetiche di cannabis** che contengono concentrazioni differenti dei principi farmacologicamente attivi e, conseguentemente, producono effetti diversi. Pertanto, gli impieghi ad uso medico verranno specificati dal Ministero della Salute, sentiti l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'AIFA per ciascuna linea genetica di cannabis.<sup>22</sup>

Il sotto-paragrafo 4.5 specifica gli "Effetti collaterali" del trattamento e quello 4.6 riporta le "Avvertenze e informazioni sul rischio di dipendenza." importanti per **determinare il rapporto rischio/beneficio** del trattamento e individuare i pazienti eleggibili.

#### Sistema di fitosorveglianza, punto 5

Gli operatori sanitari che osservano una sospetta reazione avversa forniscono entro 2 giorni lavorativi la comunicazione all'ISS attraverso la scheda di segnalazione specifica – allegato B<sup>23</sup>. Nell'ambito delle attività di sorveglianza delle Sospette Reazioni Avverse a prodotti di origine naturale coordinata dall'ISS il monitoraggio della sicurezza sarà effettuata attraverso la raccolta delle segnalazioni di Sospette Reazioni Avverse associate alla somministrazione dei **preparati magistrali a base di cannabis**, secondo la procedura del sistema di fitosorveglianza, informando la Direzione generale dei Dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio **Stupefacenti**.

Nell'ambito delle attività di sorveglianza è prevista:

- raccolta e registrazione delle schede di segnalazione nel database dedicato e riservato all'ISS. L'accesso alle schede anonime è limitato agli esperti (farmacologia, tossicologia e preparazioni magistrali) del comitato scientifico;
- nel caso di **Reazioni avverse gravi** è **acquisito il follow up del paziente**. Sempre nel caso di reazioni avverse gravi, i Carabinieri NAS acquisiranno i prodotti assunti dai pazienti, per le analisi di laboratorio a cura dell'ISS al fine di determinare e dosare le sostanze attive contenute nelle preparazioni;
- **il ritorno dell'informazione al segnalatore** per via elettronica a cura dell'ISS;
- a fini epidemiologici le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano devono fornire ogni trimestre per i primi 24 mesi i dati aggregati su età e peso dei pazienti trattati. A tal fine, anche con l'aiuto dell'ISS, **le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano devono predisporre una scheda per la raccolta dei dati sui pazienti trattati**. I dati ottenuti con la scheda costituiscono il **denominatore dei tassi di segnalazione** e permettono di evidenziare eventuali differenze regionali sulla sicurezza;
- **ogni sei mesi l'ISS pubblica sul sito del Ministero della Salute o nel proprio sito la relazione delle attività**.

Le Aziende Sanitarie Locali (ASL) provvedono alla **raccolta delle prescrizioni integrate** con i dati richiesti a fini statistici, perciò i medici, all'atto della prescrizione magistrale, **devono riportare nella scheda per la raccolta dei dati dei pazienti** le seguenti informazioni:

<sup>22</sup> Ne consegue che sia il medico che il farmacista dovranno considerare che ogni linea genetica di cannabis potrebbe avere una specifica indicazione d'uso da dover rispettare, in quanto le indicazioni terapeutiche potrebbero non essere sovrapponibili per il motivo esplicitato.

<sup>23</sup> La scheda specifica per i preparati magistrali a base di cannabis sarà reperibile anche sul sito del Ministero della Salute, su quello dell'ISS e dell'AIFA.

- età;
- sesso;
- posologia in peso della cannabis;
- motivazioni ed esigenza del trattamento;
- esiti del trattamento sulle patologie trattate.

**La trasmissione dei dati, in forma anonima**, in conformità alle disposizioni del codice in materia di protezione dei dati personali è a cura delle ASL che li inviano al Ministero della Salute Direzione generale dei Dispositivi medici e del servizio farmaceutico – Ufficio Stupefacenti e in copia all’ISS.

**Costo di produzione della sostanza attiva di origine vegetale a base di cannabis, punto 6**

La sostanza attiva avrà un costo di produzione pari a 5,93 euro al grammo senza tenere conto dell’IVA da applicare. “La tariffa della cannabis sarà determinata per aggiornamento dell’allegato «A» al decreto ministeriale 18 agosto 1993, da revisionare ogni due anni in base alle eventuali fluttuazioni dei costi di produzione, sentita la FOFI (art. 125 TULL.SS).”

Il Decreto Ministeriale non detta nessuna indicazione su alcune problematiche e precisamente si ritiene che dovranno essere successivamente oggetto di ulteriore attività legislativa:

- le tecniche di estrazione autorizzate per la preparazione degli olii o estratti di cannabis per uso medico capaci di garantire quella qualità richiesta per l’uso medico;
- il ricorso a linee genetiche di cannabis per uso medico di importazione diverse da quelle del Progetto Nazionale.