



Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
SESSIONE LII

Seduta straordinaria del 4 agosto 2020

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA' SEZIONE V

Vista la richiesta della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico (DGDMF), prot. n.0036054, del 12 giugno 2020, avente per oggetto "D.P.R. 309/90, artt. 2 e 13, comma 2: Richiesta di parere circa l'inserimento di composizioni per somministrazione ad uso orale di Cannabidiolo ottenuto da estratti di *Cannabis* nelle tabelle di cui al DPR 309/90 e parere sul regime di fornitura" pervenuta al Consiglio superiore di sanità (CSS) in data 12 giugno 2020;

Visto il Decreto del Presidente della Repubblica del 9 ottobre 1990, n. 309, recante: Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza" e sue successive modifiche ed integrazioni (s.m.i), di seguito indicato come "Testo unico";

Visto, in particolare, l'articolo 2, comma 1, lettera e), numero 2) del Testo unico che prevede che il Ministro della salute, nell'ambito delle proprie competenze, stabilisce con proprio decreto il completamento e l'aggiornamento delle tabelle di cui all'articolo 13, sentiti il Consiglio superiore di sanità e l'Istituto superiore di sanità;

Visti, in particolare, i commi 1 e 2 dell'articolo 13 del Testo unico che prevedono:

1. "Le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo del Ministero della salute e i medicinali a base di tali sostanze, ivi incluse le sostanze attive ad uso farmaceutico, sono raggruppate, in conformità ai criteri di cui all'articolo 14, in cinque tabelle, allegate al presente testo unico. Il Ministero della salute stabilisce con proprio decreto il completamento e l'aggiornamento delle tabelle con le modalità di cui all'articolo 2, comma 1, lettera e), numero 2).
2. Le tabelle di cui al comma 1 devono contenere l'elenco di tutte le sostanze e dei preparati indicati nelle convenzioni e negli accordi internazionali e sono aggiornate tempestivamente anche in base a quanto previsto dalle convenzioni e accordi medici ovvero a nuove acquisizioni scientifiche."

Visto l'articolo 14 del Testo unico che specifica i criteri in base ai quali è effettuata la inclusione delle sostanze stupefacenti o psicotrope nelle Tabelle di cui all'articolo 13 dello stesso Testo unico;



Vista la classificazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope in cinque tabelle denominate: Tabella I, II, III, IV e Tabella dei medicinali. Nelle Tabelle I, II, III e IV trovano collocazione le sostanze con potere tossicomane ed oggetto di abuso, anche a scopo ludico o ricreativo, presenti nel mercato illecito, in ordine decrescente di potenziale d'abuso e capacità di indurre dipendenza. Nella tabella denominata Tabella dei medicinali sono indicati i medicinali a base di sostanze attive stupefacenti o psicotrope, ivi incluse le sostanze attive ad uso farmaceutico, di corrente impiego terapeutico ad uso umano o veterinario. La tabella dei medicinali è suddivisa in cinque sezioni indicate con le lettere A, B, C, D, ed E dove sono distribuiti i medicinali in conformità ai criteri per la formazione delle Tabelle di cui al citato articolo 14;

Vista la collocazione in Tabella I di sostanze quali: 1) *l'oppio e i materiali da cui possono essere ottenute le sostanze oppiacee naturali, estraibili dal papavero sonnifero; gli alcaloidi ad azione narcotico-analgésica da esso estraibili; le sostanze ottenute per trasformazione chimica di quelle prima indicate; le sostanze ottenibili per sintesi che siano riconducibili, per struttura chimica o per effetti, a quelle oppiacee precedentemente indicate; eventuali intermedi per la loro sintesi;* 2) *le foglie di coca e gli alcaloidi ad azione eccitante sul sistema nervoso centrale da queste estraibili; le sostanze ad azione analoga ottenute per trasformazione chimica degli alcaloidi sopra indicati oppure per sintesi;* 3) *le sostanze di tipo amfetaminico ad azione eccitante sul sistema nervoso centrale;* 4) *ogni altra sostanza che produca effetti sul sistema nervoso centrale ed abbia capacità di determinare dipendenza fisica o psichica dello stesso ordine o di ordine superiore a quelle precedentemente indicate;* 5) *gli indolici, siano essi derivati triptaminici che lisergici, e i derivati feniletilamminici, che abbiano effetti allucinogeni o che possano provocare distorsioni sensoriali;* 6) *le sostanze ottenute per sintesi o semisintesi che siano riconducibili per struttura chimica o per effetto farmacotossicologico al tetraidrocannabinolo;* 7) *ogni altra pianta o sostanza naturale o sintetica che possa provocare allucinazioni o gravi distorsioni sensoriali e tutte le sostanze ottenute per estrazione o per sintesi chimica che provocano la stessa tipologia di effetti a carico del sistema nervoso centrale;* 8) *le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente lettera, in conformità alle modalità indicate nella tabella dei medicinali di cui alla lettera e);*

Premesso che la Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico (DGDMF), ha trasmesso al Consiglio, al fine di consentire la formulazione del previsto parere di competenza, il parere espresso dall'Istituto Superiore di Sanità, unitamente alla relazione di accompagnamento e agli utili allegati;

Premesso, inoltre, che la DGDMF nella relazione trasmessa al CSS avente ad oggetto: "Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni e integrazioni" in relazione alla richiesta di parere concernente l'inserimento di composizioni per somministrazione ad uso orale di Cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis nelle tabelle di cui al DPR 309/90 e parere sul regime di fornitura, ha rappresentato quanto di seguito riportato:

- in data 29 aprile u.s. è pervenuta presso l'Ufficio Centrale Stupefacenti (UCS), da parte della ditta GW Pharmaceuticals, la richiesta di valutare l'eventuale inclusione in una sezione della tabella dei medicinali del DPR 309/90 del medicinale Epidyolex®, soluzione orale contenente 100 mg/mL di Cannabidiolo, con allegata un'informativa sulle posizioni adottate da altri Stati membri europei in merito alla



classificazione della citata specialità medicinale, per la quale la ditta stessa rappresenta la necessità di una rapida definizione, prima dell' autorizzazione AIFA all'immissione in commercio, al fine di assolvere agli eventuali conseguenti obblighi di legge e garantire la continuità terapeutica a quei pazienti che assumono il farmaco, nell' ambito del programma di uso compassionevole, avviato in molte regioni italiane;

- il medicinale Epidyolex®, soluzione orale contenente 100 mg/mL di Cannabidiolo ha ottenuto in data 19 settembre 2019 l'autorizzazione europea all'immissione in commercio, con numero EMEA/H/C/004675, come pubblicato sul sito dell'European Medicines Agency (EMA);
- il Cannabidiolo, quale principio attivo del medicinale 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;
- il Cannabidiolo viene ottenuto a partire dalla *Cannabis*, secondo le modalità descritte nell'allegato Assessment Report, pubblicato sul sito dell'EMA. Nel citato Assessment viene riportato un basso potenziale d'abuso del medicinale, sulla base degli studi effettuati, analogamente al Summary of product characteristics (SPC), pubblicato sul sito dell'EMA, che ugualmente riporta un basso potenziale d'abuso;
- Epidyolex® (Cannabidiolo) è altresì un farmaco controllato attraverso un programma di uso compassionevole, notificato all'AIFA, per i pazienti in trattamento con sindrome di Dravet e sindrome di Lennox-Gastaut e per tali usi l'UCS ne ha autorizzato l'importazione in analogia con le direttive dell' Autorità sanitaria competente del Regno Unito al riguardo;
- ad oggi le composizioni per somministrazione ad uso orale di Cannabidiolo ottenuto da Estratti e tinte di *Cannabis* non sono espressamente incluse nelle Tabelle di cui al DPR 309/90;

Tenuto conto che la DGDMF ha chiesto al CSS di esprimere il previsto parere di competenza circa l'inserimento di composizioni per somministrazione ad uso orale di Cannabidiolo, ottenuto da estratti di *Cannabis*, nelle tabelle di cui al DPR 309/90, con riguardo anche al regime di fornitura di tali composizioni. In particolare, la DGDMF ha chiesto al CSS di indicare in quale sezione della tabella dei medicinali collocare dette sostanze e di voler fornire ogni altro utile elemento di conoscenza, al fine di procedere alla eventuale tabellazione, in conformità alle Convenzioni internazionali in materia;

Tenuto conto, inoltre, di quanto sottolineato dalla DGDMF nella relazione trasmessa al CSS che di seguito si riporta: *"In conformità alle convenzioni internazionali in materia, l'inserimento di una nuova sostanza nelle tabelle sopra citate deve tenere conto oltre al rischio di abuso e dipendenza e di effetti sul sistema nervoso centrale, quali allucinazioni, disturbi motori, del linguaggio, del pensiero e della percezione, sulla base di sufficienti evidenze scientifiche, anche della diffusione e gravità dell'abuso e dei rischi per la salute pubblica e per il sociale (rischi per l'individuo, per la famiglia e per la collettività), al contempo consentendo l'adozione di adeguate misure di controllo che assicurino la disponibilità in campo medico, ove previsto e scientifico"*;

Esaminata la richiesta e la documentazione ad essa allegata;

Vista la nota del 28 maggio 2020, prot.n.0018915, con la quale l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha espresso il parere di competenza circa la richiesta della DGDMF avente ad oggetto: *"D.P.R. 309/90, artt. 2 e 13-Richiesta di parere circa l'inserimento di*



composizioni per somministrazione ad uso orale di Cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis nelle tabelle di cui al DPR 309/90 e parere sul regime di fornitura”;

Vista la relazione del prof. Renato Bernardini, relatore sull'argomento;

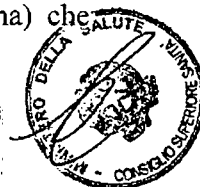
Condivise e fatte proprie le valutazioni del relatore;

Sentita la dott.ssa Germana Apuzzo, direttore dell'Ufficio Centrale Stupefacenti della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico;

Tenuto conto delle considerazioni emerse nel corso della riunione della Sezione;

Considerato che:

- in data 19 settembre 2019, GW Pharma International B.V. ha ottenuto dalla Commissione Europea, dopo il parere favorevole del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) con numero EU/1/19/1389/001 della specialità medicinale Epidyolex® (cannabidiolo 100 mg/ml);
- Epidyolex®, specialità medicinale a base di cannabidiolo, è indicato, come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche parziali associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età;
- in Italia, Epidyolex® è allo stato attuale dispensato attraverso un programma di uso compassionevole, notificato all' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per i pazienti affetti da sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o da sindrome di Dravet (DS), e che per tali usi la Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico – Ufficio 7 – Ufficio Centrale Stupefacenti ne ha autorizzato l'importazione in analogia con le direttive dell' Autorità sanitaria competente del Regno Unito al riguardo;
- Epidyolex® è attualmente in fase di valutazione presso il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) per il Prezzo e il Rimborso e la conseguente Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) da parte dell'AIFA;
- in Francia, in data 21 gennaio 2020, a seguito di una raccomandazione dell'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) (Agenzia Nazionale per la Sicurezza dei Medicinali e dei Prodotti Sanitari), il Ministro della Solidarietà e della Salute ha formalmente confermato che Epidyolex® (cannabidiolo 100 mg/ml), soluzione orale è stata esentata dalla regolamentazione degli stupefacenti sul territorio nazionale;
- nel Regno Unito, nel gennaio 2020, l'Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) (Consiglio Consultivo sull'uso improprio delle droghe nel Regno Unito) ha scritto al Ministro di Stato per il crimine, la polizia e i vigili del fuoco raccomandando il trasferimento di Epidyolex® (cannabidiolo 100 mg/ml) dall'elenco 2 all'elenco 5 ai sensi della normativa sull'uso improprio delle droghe del 2001. L'Allegato 5 è il livello più basso di controllo - comprende le preparazioni di alcuni composti (per esempio codeina, folcodina, morfina) che



sono esenti da pieno controllo quando sono presenti in medicinali a basso dosaggio, poiché il loro rischio di uso improprio è ridotto. Il passaggio dall'elenco 2 all'elenco 5 deve prima essere ratificato da un ulteriore passaggio legislativo;

- in Germania, nell'aprile 2019, l'Ufficio federale degli stupefacenti dell'Istituto federale per gli stupefacenti e i dispositivi medici ha comunicato a GW Pharma International B.V. che, poiché la sostanza cannabidiolo (CBD), contenuta nella specialità medicinale Epidyolex® come singola sostanza chimicamente definita, non costituisce un narcotico ai sensi della legge sugli stupefacenti (Betäubungsmittelgesetz, BtMG), Epidyolex® non rientra, pertanto, sotto il controllo del BtMG;
- in Spagna, Epidyolex® (cannabidiolo 100 mg/ml) è attualmente un farmaco controllato per i pazienti in trattamento attraverso il programma di uso compassionevole. E' intenzione della GW Pharma International B.V. chiedere alle istituzioni spagnole un chiarimento affinché il farmaco sia classificato in previsione del lancio commerciale alla fine del 2020;

Tenuto conto che al momento, in Italia le composizioni per la somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti e tinte di *Cannabis* non sono espressamente incluse nelle Tabelle di cui al DPR 309/90;

Considerato che il cannabidiolo viene ottenuto a partire dalla Cannabis (1, 2, 3), secondo le modalità descritte nell'Assessment Report del 25 luglio 2019 EMA/458106/2019, pubblicato sul sito dell'EMA (European Medicines Agency). Nello stesso Assessment Report, sulla base degli studi effettuati, viene riportato un potenziale rischio di abuso derivante dal trattamento con cannabidiolo, seppur classificato come "di basso grado". Inoltre, analogamente a quanto esposto nell'Assessment Report, tale rischio potenziale di abuso è riportato anche nel Summary of Product Characteristics (SPC) della specialità medicinale Epidyolex®, confermando quindi che l'utilizzo a scopo terapeutico della sostanza non è scevro dalla possibilità che insorgano fenomeni correlati all'abitudine ed alla dipendenza;

Tenuto conto che, così come riportato nelle schede tecniche, Epidyolex® (cannabidiolo 100 mg/ml) contiene una concentrazione di 0,01% (p/v) di Δ -9-THC derivante dal processo di purificazione a partire dalla materia prima (droga) e che la risposta ai farmaci e alle sostanze di abuso è in certo qual modo legata alla sensibilità individuale che determina la variabilità individuale della risposta ai farmaci (4, 5). Ne consegue che non si può escludere in maniera assoluta, nonostante le probabilità siano remote, che la somministrazione di Epidyolex® possa essere gravata da effetti psicotropi (6, 7, 8) e/o eventi avversi legati alla concomitante presenza di Δ -9-THC. L'esposizione anche ad un'esigua concentrazione di Δ -9-THC può quindi rappresentare comunque un potenziale rischio per i pazienti che assumeranno il farmaco, proprio a causa della variabilità individuale della risposta ai farmaci (9, 10);

Tenuto conto, inoltre, che la ditta produttrice di Epidyolex®, GW Pharma International B.V., ha richiesto all'UCS di conoscere la decisione ufficiale che sarà assunta circa la classificazione del farmaco prima dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) da parte dell'AIFA, al fine di poter rispondere a tutti i requisiti richiesti dalla legge. Infatti, ciò consentirebbe, secondo quanto affermato dalla stessa ditta, di garantire la



continuità terapeutica per quei pazienti che hanno già iniziato ad assumere il farmaco grazie al programma di uso compassionevole avviato in molte regioni italiane;

Considerato che la sezione B della tabella dei Medicinali include “Medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinte)

ESPRIME PARERE

favorevole circa l’inserimento delle composizioni per somministrazione ad uso orale di Cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis nella tabella dei Medicinali di cui al DPR 309/90 dando ulteriore indicazione di collocamento nella sezione B, con relativo regime di fornitura tramite Ricetta Non Ripetibile (RNR).

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE

*F.to dott.ssa Maria Alario

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE

*F.to prof. Giuseppe Remuzzi

** firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell’art.3, comma 2, del D.lgs. n. 39/1993*

Bibliografia

1. Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S, Schifano F. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *Neurotoxicology* 74 (2019) 282–298
2. Hande K. Cannabidiol: The Need for More Information About Its Potential Benefits and Side Effects. *Clin J Oncol Nurs.* 2019 Apr 1;23(2):131-134. doi: 10.1188/19.CJON.131-134.
3. Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs.* 2019 Sep;79(13):1435-1454. doi: 10.1007/s40265-019-01171-4.
4. Ranganathan M, De Aquino JP, Cortes-Briones JA, Radhakrishnan R, Pittman B, Bhakta S, D’Souza DC. Highs and lows of cannabinoid-dopamine interactions: effects of genetic variability and pharmacological modulation of catechol-O-methyl transferase on the acute response to delta-9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2019 Nov;236(11):3209-3219. doi: 10.1007/s00213-019-05273-5. Epub 2019 Jun 11.
5. Bass J, Linz DR. A Case of Toxicity from Cannabidiol Gummy Ingestion. *Cureus.* 2020 Apr 16;12(4):e7688. doi: 10.7759/cureus.7688.
6. Solowij N, Broyd S, Greenwood LM, van Hell H, Martellozzo D, Rueb K, Todd J, Liu Z, Galettis P, Martin J, Murray R, Jones A, Michie PT, Croft R. A randomised controlled trial of vaporised Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019 269 (1), 17–35. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00978-2>.
7. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(10):974-989. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901.
8. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, Silvestrini M. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs.* 2018 Nov;78(17):1791-1804. doi: 10.1007/s40265-018-0992-5.

9. Kochanowski M, Kała M. Tetrahydrocannabinols in clinical and forensic toxicology. *Przegl Lek.* 2005;62(6):576-80.
10. Freeman AM, Petrilli K, Lees R, Hindocha C, Mokrysz C, Curran HV, Saunders R, Freeman TP. How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Dec; 107:696-712. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.036. Epub 2019 Sep 30.

