

## Articolo 2 del decreto legge approvato oggi (21 marzo) dal CDM su proposta del Ministro Balduzzi riguardante terapie con cellule staminali.

### Art.2

1. Con regolamento adottato dal Ministro della salute ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400 sono stabilite, nel rispetto della normativa dell'Unione europea, disposizioni attuative dell'articolo 3, comma 1, lettera f-bis) del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni, in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva, anche con delimitazione dei trattamenti praticabili. **Deve essere in ogni caso previsto che l'utilizzazione di detti medicinali avvenga esclusivamente in un ospedale pubblico, clinica universitaria o istituto di ricovero e cura a carattere scientifico.** L'Agenzia italiana del farmaco e l'Istituto superiore di sanità, il quale si avvale anche del Centro nazionale trapianti, raccolgono e valutano, senza oneri aggiuntivi per le finanze pubbliche, i dati clinici sull'esito e sugli eventi avversi dei trattamenti effettuati con tali medicinali, in relazione alle indicazioni proposte. Fino all'entrata in vigore del decreto ministeriale di cui al primo periodo si applicano, fatto salvo quanto previsto dal presente articolo, le disposizioni del decreto ministeriale 5 dicembre 2006, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n. 57 del 9 marzo 2007. Con regolamento adottato ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400 il Ministro della salute disciplina, altresì, l'impiego terapeutico dei medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, anche con riferimento ai medicinali per terapie avanzate, prevedendo, in ogni caso, la gratuità della fornitura dei medicinali da parte del produttore o dell'impresa farmaceutica che ha proposto la sperimentazione. Dalla data di entrata in vigore di tale regolamento è abrogato il decreto del Ministro della salute 8 maggio 2003, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n. 173 del 28 luglio 2003.
2. Le strutture pubbliche in cui sono stati comunque avviati, anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto, trattamenti su singoli pazienti con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali, **anche se** preparati presso laboratori non conformi ai principi delle norme europee di buona fabbricazione dei medicinali e in difformità dalle disposizioni del decreto ministeriale 5 dicembre 2006, possono completare i trattamenti medesimi, sotto la responsabilità del medico prescrittore, nell'ambito delle risorse finanziarie disponibili secondo la normativa vigente.
3. Si considerano avviati, ai sensi del comma 2, anche i trattamenti in relazione ai quali sia stato praticato, presso strutture pubbliche, il prelievo dal paziente o da donatore di cellule destinate all'uso terapeutico e quelli che siano stati già ordinati dall'autorità giudiziaria.
4. Le strutture di cui al comma 2 trasmettono all'Agenzia italiana del farmaco e all'Istituto superiore di sanità informazioni dettagliate sulle indicazioni terapeutiche per le quali è stato avviato il trattamento, sullo stato di salute dei pazienti e su ogni altro elemento utile alla valutazione degli esiti e degli eventi avversi, con modalità tali da garantire la riservatezza dell'identità dei pazienti.

### Nota illustrativa dell'articolo

L'articolo contiene una serie di disposizioni dirette a far fronte ad alcune emergenze determinatesi nel settore della produzione e dell'impiego di medicinali per terapie avanzate.

I medicinali per terapie avanzate (e cioè i medicinali di terapia genica, i medicinali di terapia cellulare somatica e i medicinali di ingegneria tissutale) sono disciplinati dal regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, il quale prevede che possano essere

commercializzati soltanto previa autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) rilasciata in base ad una procedura centralizzata, previa valutazione scientifica della qualità, della sicurezza, e dell'efficacia dei prodotti da parte dell'Agenzia europea per i medicinali. L'autorizzazione alla fabbricazione dei medicinali per terapie avanzate resta affidata allo Stato membro in cui ha sede lo stabilimento produttivo. La produzione deve essere conforme alle norme europee di buona fabbricazione.

Nelle more del completamento dell'iter di approvazione del Regolamento citato, con decreto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006 furono adottate disposizioni dirette a consentire gli impieghi di preparazioni per terapia cellulare somatica prive di AIC, riconosciuti dall'Agenzia italiana del farmaco come "clinicamente e scientificamente consolidati". Lo stesso decreto consentì, a determinate condizioni, anche l'impiego di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica su singoli pazienti, in mancanza di valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita e di grave danno alla salute e nei casi di grave patologia a rapida progressione sotto la responsabilità del medico prescrittore e, per quanto concerne la qualità del medicinale, sotto la responsabilità del laboratorio di produzione. Inoltre, una specifica disposizione del decreto ministeriale autorizzava, "fino alle nuove norme comunitarie in materia e comunque non oltre il 31 dicembre 2007", la produzione di entrambe queste tipologie di medicinali per terapie avanzate prive di AIC, purché effettuata in laboratori di Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico o di strutture pubbliche o equiparate, aventi determinati requisiti. Con decreto ministeriale 18 dicembre 2007 il termine predetto fu differito al 30 dicembre 2008 e successivamente, con decreto ministeriale 24 dicembre 2008, "fino all'entrata in vigore dei provvedimenti di attuazione dell'ultimo comma dell'articolo 3 della direttiva comunitaria 2001/83/CE, come modificato dall'articolo 28, secondo comma del regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio n. 2394 del 2007".

La modifica dell'articolo 3 della direttiva comunitaria 2001/83/CE è stata recepita nell'ordinamento italiano con la legge 7 luglio 2009, n. 88, che ha inserito nell'articolo 3 del decreto legislativo 24 dicembre 2006, n. 219 (contenente la disciplina dei medicinali industriali per uso umano), una disposizione che, in aderenza al testo comunitario, rende non applicabile la disciplina dei medicinali industriali "a qualsiasi medicinale per terapia avanzata, quale definito nel regolamento (CE) n.1394 del parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, preparato su base non ripetitiva, conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzato in un ospedale, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente. La produzione di questi prodotti è autorizzata dall'AIFA. La stessa Agenzia provvede affinché la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza, nonché gli specifici requisiti di qualità di cui alla presente lettera siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate per i quali è richiesta l'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 726/2004".

Dopo questo intervento legislativo non sono entrati in vigore provvedimenti di attuazione, contenenti prescrizioni sostitutive di quelle contenute nel decreto ministeriale 5 dicembre 2006, che è da considerare, pertanto, tuttora in vigore, come riconosciuto anche dalla giurisprudenza amministrativa.

Nel maggio dello scorso anno l'Agenzia italiana del farmaco accertava, tramite ispezione, che presso l'Azienda ospedaliera Spedali civili di Brescia venivano effettuate terapie con medicinali a base di cellule staminali mesenchimali preparati secondo il metodo della Stamina Foundation ( e in base a uno specifico accordo intervenuto con tale organizzazione) in un laboratorio dello stesso Ospedale, non autorizzato alla produzione di medicinali.

Poiché, a giudizio della stessa Aifa, le attività poste in essere presso l'ospedale di Brescia non avevano i requisiti previsti dalle disposizioni in vigore, la medesima Agenzia, con ordinanza del 15 maggio 2012, vietava l'effettuazione di prelievi, trasporti, manipolazioni, colture, stoccaggi e somministrazioni di cellule umane presso l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia, in collaborazione con la Stamina Foundation ONLUS.

A seguito di questo intervento restrittivo adottato dall'Autorità competente in materia di medicinali, alcuni pazienti o genitori di pazienti minori affetti da gravissime patologie neurodegenerative adivano giudici del lavoro perché ordinassero l'impiego su di loro della terapia cellulare secondo il c.d. protocollo Stamina.

Nella maggioranza dei casi, i giudici ordinavano all'Azienda ospedaliera Spedali riuniti di Brescia di avviare o riprendere la terapia, con cellule preparate presso il laboratorio dell'ospedale secondo il metodo Stamina.

In un numero ridotto di casi i giudici hanno invece ordinato all'Azienda di Brescia di trattare il paziente con medicinali a base di cellule staminali prodotti con il metodo Stamina, e da personale Stamina, in una "cell factory" autorizzata alla produzione di medicinali, da individuare a cura degli stessi Spedali di Brescia. A quanto consta, in relazione a questa seconda tipologia di provvedimenti giudiziari, pur essendo state intraprese iniziative, da parte dell'Azienda di Brescia, nei riguardi di "cell factories" site nel territorio lombardo (al fine di ridurre il più possibile, per esigenze tecniche, l'intervallo temporale fra la produzione del medicinale cellulare e la sua inoculazione a Brescia), non si sono finora determinate tutte le condizioni per assicurare l'esecuzione delle ordinanze. In questi casi, pertanto, le richieste dei pazienti o dei loro genitori sono rimaste insoddisfatte, nonostante l'esito loro favorevole dei ricorsi presentati davanti all'autorità giudiziaria.

Ciò ha determinato uno stato di grave angoscia negli interessati, che sperano di ottenere dalla terapia con cellule Stamina quei benefici in termini di salute che, per le gravissime malattie di cui si discute, non possono essere offerti dall'impiego di medicinali già autorizzati o almeno sperimentati.

Per fronteggiare la difficile situazione che si è di conseguenza creata, il decreto-legge che viene qui proposto intende, innanzi tutto, assicurare il completamento della disciplina contenuta nell'articolo 3, comma 1, lettera f-bis) del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni, in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva, attribuendo al Ministro il compito di provvedere al riguardo, con regolamento adottato ai sensi dell'articolo 17, comma 3 della legge n. 400 del 1988, che delimita anche i trattamenti praticabili. In secondo luogo, appare assolutamente indispensabile, in considerazione della natura e della delicatezza dei farmaci trattati, prevedere che la loro utilizzazione avvenga esclusivamente in un ospedale pubblico, clinica universitaria o istituto di ricovero e cura a carattere scientifico, nonché istituire una precisa procedura di valutazione degli esiti del loro impiego, da affidare a competenti istituzioni tecniche sanitarie. Al soddisfacimento di queste esigenze sono dirette le previsioni normative contenute nei primi tre periodi del comma 1 dell'articolo. Il quarto periodo fa salva, fino all'entrata in vigore del previsto regolamento, la disciplina contenuta nel citato decreto ministeriale del dicembre 2006. Per assicurare una integrale copertura normativa della materia, il quinto periodo dello stesso comma affida ad altro regolamento ministeriale il compito di disciplinare l'impiego terapeutico dei medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, anche con riferimento ai medicinali per terapie avanzate. Tale tipologia di impiego è oggi regolata da un decreto ministeriale dell' 8 maggio 2003, che nulla dispone, in modo specifico, sui medicinali per terapie avanzate.

I commi da 2 a 4 intervengono, invece, per dare una coerente risposta sanitaria alla situazione di fatto determinatasi negli ultimi mesi.

Il comma 2 autorizza le strutture pubbliche in cui sono stati comunque avviati trattamenti su singoli pazienti con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali preparati anche presso laboratori non conformi ai principi delle norme europee di buona fabbricazione dei medicinali e in difformità dalle disposizioni del decreto ministeriale 5 dicembre 2006, nell'ambito delle risorse finanziarie disponibili secondo la normativa vigente. La norma tiene conto di un principio etico, largamente seguito in sanità, secondo cui un trattamento sanitario avviato che non abbia dato gravi effetti collaterali non deve essere interrotto.

Il comma 3 chiarisce che devono considerarsi come "avviati" ( e quindi suscettibili di prosecuzione, fino al completamento) anche i trattamenti in relazione ai quali siano stati praticati, presso strutture pubbliche, inequivocabili atti preparatori (il prelievo di cellule dal paziente o da donatore destinate all'uso terapeutico) e quelli già ordinati dall'autorità giudiziaria.

Il comma 4 assicura che anche per questi trattamenti terapeutici ci sia un'attenta valutazione degli esiti, come stabilito dal comma 1 (con norma "a regime") per tutti i medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva.

