

IL QUADRO NORMATIVO IN MATERIA DI MEDICINALI CHE FA DA SFONDO AL DIBATTITO SULL'IMPIEGO DI CELLULE STAMINALI

Istituto Superiore di Sanità, 9 dicembre 2014

Claudio De Giuli

La definizione di medicinale (direttiva 2001/83/CE e decreto legislativo 219/2006)

E' medicinale (per uso umano):

- 1) ogni sostanza (*di origine umana, animale, vegetale o chimica*) o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;
- 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare correggere o modificare funzioni fisiologiche esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

Nella definizione di “medicinali” rientrano anche i medicinali per terapie avanzate disciplinati dal regolamento (CE) n. 1394/2007

- Sono medicinali per terapie avanzate:
 - i medicinali di terapia genica, quali definiti nella parte IV dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE;
 - i medicinali di terapia cellulare somatica, quali definiti nella parte IV dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE;
 - I prodotti di ingegneria tissutale (che contengono o consistono di cellule o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tissutale e sono presentati come aventi proprietà atte a rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano oppure vengono utilizzati o somministrati a esseri umani a tal fine).

Medicinali di terapia cellulare somatica (parte IV, punto 2.2 dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE e succ. modificaz.)

“ Per medicinale di terapia cellulare somatica si intende un medicinale di origine biologica con le seguenti caratteristiche:

- a) contiene o consiste di cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una rilevante manipolazione così da alterare le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali in riferimento all'uso clinico proposto, oppure contiene o consiste di cellule o tessuti che non sono destinati ad essere usati per le stesse funzioni essenziali nel ricevente e nel donatore;
- b) è presentato come atto a trattare, prevenire o diagnosticare una malattia mediante l'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle sue cellule o dei suoi tessuti, oppure è usato sugli esseri umani o è a loro somministrato a tal fine”.

Il divieto di commercializzazione di medicinali privi di AIC (art. 6 d. lgs n. 219/2006, che recepisce art 6 dir. n. 2001/83/CE)

Nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 in combinato disposto con il regolamento (CE) n. 1394/2007.

L'art.3 del d. lgs. N. 219/2006 specifica (sulla base dell'art.28 del Regolamento (CE) n. 1394/2007) le fattispecie escluse dalla disciplina dello stesso decreto legislativo

Le disposizioni del presente decreto non si applicano:

(...omissis)

“f-*bis*) a qualsiasi medicinale per terapia avanzata, quale definito dal regolamento (CE) n. 1394/2007 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

(continua)

è autorizzata dall'AIFA *secondo specifiche tecniche stabilite con decreto del Ministro della salute, sentita l'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.”

(Questa lettera f-bis è stata aggiunta dalla legge n. 88/2009; le parole scritte in corsivo e in caratteri azzurri sono state aggiunte dal d.lgs. N. 42/2014)

I “limiti” della disciplina contenuta nella lettera *f-bis* dell’articolo 3 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e succ. modificaz.

Come si evince chiaramente dal testo, la disposizione della lettera *f-bis* dell’articolo 3 del decreto legislativo n. 219 del 2006 pone garanzie per la produzione e la qualità dei medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva e impone la tracciabilità di tali prodotti e il loro assoggettamento alla disciplina della farmacovigilanza, ma nulla dice riguardo al campo di impiego clinico di tali medicinali, che sembra restare di totale competenza del medico prescrittore.

Il decreto legge 25 marzo 2013, n. 24 (c. d. decreto Balduzzi)

Il decreto legge n. 24/2013 fu adottato dal Governo proprio con l'intento di completare la disciplina "a regime" sui medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva, superando l'evidenziata lacuna della lettera *f-bis*) dell'articolo 3 del decreto legislativo 219/2006, relativa agli aspetti clinici della problematica, e eliminando i dubbi sulla vigenza delle disposizioni a carattere transitorio adottate dal Ministro della salute con decreto del 5 dicembre 2006 ("in attesa delle nuove norme comunitarie").

Il comma 1 dell'articolo 2 del decreto-legge Balduzzi

Il comma 1 dell'articolo 2 del d.l. 24/2013 stabilì che con regolamento del Ministro della salute sarebbero state previste, nel rispetto della norme dell'U.E, disposizioni attuative dell'art. 3, comma 1, lettera f-*bis*) del decreto legislativo 219/2006, in materia di medicinali per terapie avanzate, “anche con delimitazione dei trattamenti praticabili”, da effettuare solo in ospedali pubblici o equiparati. Il comma, inoltre, affidava all'AIFA e all'ISS (coinvolgendo anche il CNT) la raccolta e la valutazione dei dati clinici sull'esito dei trattamenti e manteneva espressamente in vigore le norme del d.m. 5 dicembre 2006 fino all'entrata in vigore del nuovo regolamento.

I commi 2, 3 e 4 dell'articolo 2 del decreto-legge Balduzzi

Con i commi 2, 3 e 4 dell'articolo 2 il d.l. Balduzzi affrontò, invece, il problema specifico della gestione dei casi di trattamento con il c.d. metodo Stamina, che molti Tribunali continuavano a imporre in via cautelare, accogliendo ricorsi di malati o di loro familiari. Consentì la prosecuzione, sotto la responsabilità del medico prescrittore, dei trattamenti avviati su singoli pazienti con medicinali 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 delle disposizioni del decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006”*.

(Continua)

Venivano inoltre stabilite norme per consentire all'AIFA e all'ISS di conoscere le indicazioni per le quali erano stati avviati i trattamenti e di valutare gli esiti clinici e gli eventi avversi di tali impieghi.

La legge di conversione del decreto-legge Balduzzi (legge 23 maggio 2013, n. 57)

In sede di conversione, il decreto Balduzzi è stato completamente stravolto. Il Parlamento ha soppresso il comma 1 dell'articolo 2, contenente la nuova disciplina "a regime" sull'impiego dei medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva, concentrando la propria attenzione esclusivamente sul problema dell'impiego di cellule staminali mesenchimali e prevedendo che il Ministero della salute, avvalendosi dell' AIFA e del Centro Nazionale Trapianti, promuovesse *"lo svolgimento di una sperimentazione clinica, coordinata dall'Istituto superiore di sanità, condotta anche in deroga alla normativa vigente"*, da completarsi entro dicembre 2014. *(continua)*

La legge di conversione prevedeva, inoltre, che i medicinali fossero preparati in conformità alle linee guida europee sui medicinali per terapie avanzate e che al fine di garantire la ripetibilità delle terapie l'AIFA e l'ISS rendessero disponibili le modalità di preparazione del farmaco. Veniva stabilita, inoltre, l'istituzione presso il Ministero della salute di *“un Osservatorio sulle terapie avanzate con cellule staminali mesenchimali con compiti consultivi e di proposta, di monitoraggio, di garanzia della trasparenza delle informazioni e delle procedure”*.

Il definitivo blocco della sperimentazione del metodo Stamina

La sperimentazione prevista dalla l. n. 57/2013, per la quale erano stati stanziati 3 mln di euro, non è stata effettuata.

L'8 ottobre 2014, rispondendo all'interrogazione parlamentare n. 5-03693, il Sottosegretario alla salute Vito De Filippo ha riferito alla XII Commissione della Camera che *“dal punto di vista scientifico e sanitario”* la vicenda relativa al metodo Stamina era conclusa, non essendovi, sulla scorta del parere del secondo Comitato scientifico nominato dal Ministro *“neppure i requisiti di efficacia e di sicurezza per poter iniziare la sperimentazione”*.

Il 10 ottobre il Ministro Lorenzin ha confermato, in conferenza stampa, che il metodo Stamina *“non ha i requisiti per la sperimentazione”*.

Il “tentativo” di emanare il regolamento previsto dall’originario decreto-legge Balduzzi (d.l. n. 24/2013)

Durante i quasi 2 mesi di vigenza delle disposizioni originarie del decreto-legge Balduzzi, il Ministero della salute, avvalendosi di un apposito “tavolo” di confronto con la comunità scientifica, portò avanti la elaborazione dello schema di regolamento ministeriale sulla produzione e l’impiego di medicinali per terapie avanzate preparati su basi non ripetitive previsto dal decreto-legge. Il testo dello schema di regolamento scaturito dalla riunione conclusiva del tavolo prevedeva fra l’altro, all’articolo 3, che l’impiego clinico di ogni medicinale

(continua)

preparato su base non ripetitiva dovesse essere autorizzato dall'AIFA su conforme parere della Commissione prevista dall'articolo 7 del DPR n. 439/2001 (Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I), che avrebbe potuto a tal fine essere integrata da esperti in campo biologico e clinico di volta in volta scelti dal Presidente della Commissione sulla base dei profili tecnici di prevalente rilevanza. Per l'utilizzazione di un medicinale con indicazione diversa da quella utilizzata sarebbe stata necessaria un'altra autorizzazione.