



Camera dei deputati

XVII LEGISLATURA

Documentazione per l'esame di
Progetti di legge



Disposizioni urgenti in materia sanitaria

D.L. 24/2013 – A.C. 734

Schede di lettura

n. 2

2 maggio 2013

Camera dei deputati

XVII LEGISLATURA

Documentazione per l'esame di
Progetti di legge

Disposizioni urgenti in materia sanitaria

D.L. 24/2013 – A.C. 734

Schede di lettura

n. 2

2 maggio 2013

Servizio responsabile:

SERVIZIO STUDI

Dipartimento Giustizia

☎ 066760-9559 – ✉ st_giustizia@camera.it

Dipartimento Affari sociali

☎ 066760-3266 – ✉ st_affarisociali@camera.it

I dossier dei servizi e degli uffici della Camera sono destinati alle esigenze di documentazione interna per l'attività degli organi parlamentari e dei parlamentari. La Camera dei deputati declina ogni responsabilità per la loro eventuale utilizzazione o riproduzione per fini non consentiti dalla legge.

File: D13024.doc

INDICE

SCHEDE DI LETTURA

Articolo 1 (<i>Norme per il completamento del processo di superamento degli ospedali psichiatrici giudiziari</i>)	3
Articolo 2 (<i>Impiego di medicinali per terapie avanzate</i>)	9
Quadro normativo	11
Trattamento Stamina	16
Contenuto dell'Articolo 2	17

Schede di lettura

Articolo 1

(Norme per il completamento del processo di superamento degli ospedali psichiatrici giudiziari)

L'articolo 1 del decreto-legge, **nel testo trasmesso dal Senato**:

- proroga al 1° aprile 2014 il termine per la chiusura degli ospedali psichiatrici giudiziari (OPG), disciplinando i profili finanziari;
- precisa i contenuti dei programmi regionali per la realizzazione delle strutture sanitarie in cui ricoverare le persone già internate negli OPG;
- prevede obblighi di relazione del Governo al Parlamento;
- disciplina l'esercizio del potere sostitutivo statale nei confronti delle Regioni inadempienti.

Più in dettaglio, l'intervento più rilevante della disposizione in esame è la **proroga di un anno dell'effettiva chiusura degli ospedali psichiatrici giudiziari (OPG)** fissata, dal previgente art. 3-ter del D.L. 211/2011¹, al 31 marzo 2013.

Il superamento di tale tipo di struttura richiede, come previsto dalla legge, l'allestimento di strutture sanitarie regionali sostitutive in grado di garantire la presa in carico degli internati, a tutela sia del loro benessere psicofisico che degli interessi (anche di sicurezza) delle comunità locali.

Le Regioni non hanno potuto realizzare o riconvertire entro il termine previsto dalla legge (31 marzo 2013) strutture e servizi sul territorio in grado di accogliere gli internati degli OPG, così come non è stato possibile sviluppare i previsti percorsi formativi del personale dipendente delle strutture sanitarie di accoglienza in corso di realizzazione.

Va, tuttavia, rilevato che i requisiti delle strutture sanitarie sostitutive sono stati definiti dal Governo solo con DM 1° ottobre 2012 mentre il riparto delle risorse da assegnare alle regioni è stato disciplinato dal DM 28 dicembre 2012 (pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 7 febbraio 2013); lo stesso Governo, nella relazione introduttiva al disegno di legge di conversione del decreto-legge, iscrive l'intervento di proroga *"in un contesto di ritardo degli atti attuativi di competenza statale"*.

Si è reso, quindi, necessario disporre la proroga di un anno del termine di chiusura degli OPG.

L'art. 1 del decreto legge 24/2013 dispone, poi, *interventi di perfezionamento del percorso attuativo da parte delle regioni*, con particolare riferimento ai

¹ D.L. 22 dicembre 2011, n. 211, *Interventi urgenti per il contrasto della tensione detentiva determinata dal sovraffollamento delle carceri*, convertito dalla legge 17 febbraio 2012, n. 9.

contenuti dei programmi regionali volti alla realizzazione delle strutture sanitarie territoriali ed all'adozione di percorsi riabilitativi e di reinserimento sociale degli (ex) internati.

Nell'estate del 2010, una serie di visite compiute da parte della *Commissione parlamentare sull'efficacia e l'efficienza del servizio sanitario nazionale* (cd. Commissione Marino), costituita presso il Senato, aveva portato alla luce la gravità delle condizioni di vita e di cura all'interno degli OPG; la situazione risulta puntualmente denunciata nella Relazione della Commissione approvata nel luglio 2011. Sul territorio nazionale, attualmente, vi sono **6 ospedali psichiatrici giudiziari**: Aversa (Caserta), Barcellona Pozzo di Gotto (Messina), chiuso dopo essere stato posto sotto sequestro nel dicembre del 2012, Castiglione delle Stiviere (Mantova), Montelupo Fiorentino (Firenze), Napoli e Reggio Emilia. Tali OPG., al 2 maggio 2013, risultavano ospitare 1.004 internati.

L'**art. 3-ter del D.L. 211/2011** aveva previsto che il processo di superamento degli OPG² dovesse avvenire entro il **1° febbraio 2013**; la norma fissava, tuttavia, al successivo **31 marzo 2013**, l'obbligo di esclusiva esecuzione delle misure di sicurezza detentive del ricovero in ospedale psichiatrico giudiziario (e dell'assegnazione a casa di cura e di custodia) nelle strutture sanitarie appositamente individuate dalle regioni.

A tale ultima data, **gli internati negli OPG che avessero cessato di essere socialmente pericolosi avrebbero dovuto essere dimessi e presi subito in carico dai Dipartimenti di salute mentale territoriali, senza indugio**. Tale previsione tiene conto di una **lunga prassi, che vede i magistrati di sorveglianza confermare la misura del ricovero in OPG, anche in assenza dei presupposti di pericolosità**, semplicemente perché per molti internati con disturbi mentali mancano sia una famiglia che li accolga sia idonee strutture residenziali locali. A completamento del processo di superamento degli OPG, l'art. 3-ter autorizzava il Governo a esercitare i **poteri sostitutivi** ai sensi dell'art. 120 della Costituzione, laddove le Regioni e le Province autonome non avessero provveduto al rispetto del termine di chiusura degli OPG e dunque non fosse stato completato il percorso attuativo.

Il D.L. 211 affidava a un decreto del Ministro della salute (di concerto con il Ministro della Giustizia e d'intesa con la Conferenza unificata) - poi adottato con **D.M. Salute 1° ottobre 2012** - l'individuazione degli **ulteriori requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi** che le strutture destinate ad accogliere gli internati negli OPG dovranno soddisfare (tali requisiti integrano quelli già definiti dal D.P.R. 14 gennaio 1997 per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private). I requisiti cui doveva conformarsi il decreto riguardavano l'esclusiva gestione sanitaria delle strutture, l'eventuale attività di vigilanza perimetrale esterna nonché la destinazione delle strutture ad internati provenienti dal territorio regionale di ubicazione delle stesse.

Confermato che le strutture residenziali sanitarie per l'esecuzione della misura di sicurezza devono essere realizzate e gestite dal Servizio sanitario delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano, il citato DM 1° ottobre 2012 ha precisato che l'attività perimetrale di sicurezza e di vigilanza esterna non costituisce competenza del Servizio sanitario nazionale né dell'Amministrazione penitenziaria; dovranno essere,

² Tale processo era già previsto dall'allegato C del **DPCM 1° aprile 2008**, decreto che ha stabilito il passaggio alle aziende sanitarie locali, quindi alle regioni, delle competenze sulla sanità penitenziaria. Al DPCM sono seguiti specifici Accordi sugli interventi prioritari sugli OPG, sanciti in sede di Conferenza Unificata.

invece, le Regioni e le Province autonome, ove necessario, ad attivare specifici accordi con le Prefetture, che tengano conto dell'aspetto logistico delle strutture, al fine di garantire adeguati standard di sicurezza.

Il decreto indica in 20 posti letto la capienza massima delle strutture, dettando disposizioni sulle caratteristiche dei locali, su numero e requisiti professionali del personale sanitario, sui requisiti tecnici delle attrezzature e sull'organizzazione del lavoro. Spetta alle Regioni l'adozione di un **piano di formazione del personale delle strutture sanitarie residenziali**, mirato ad acquisire e a mantenere competenze cliniche, medico legali e giuridiche specifiche (con particolare attenzione ai rapporti con la Magistratura di sorveglianza) per la gestione dei soggetti affetti da disturbo mentale autori di reato.

Per l'attuazione degli interventi per la realizzazione e riconversione delle strutture sanitarie regionali, per il biennio 2012-2013, era autorizzata la spesa complessiva di 180 mln di euro (120 mln. per il 2012, 60 mln. per il 2013).

Con il **D.M. Salute 28 dicembre 2012** è stata pubblicata la **tabella di ripartizione** fra le Regioni - per il biennio 2012-2013 - **delle risorse** disponibili per l'attuazione della chiusura degli OPG (e rideterminate in 173,8 mln. di euro) in base ai seguenti criteri:

- popolazione residente al 1° gennaio 2011 (50% delle risorse);
- numero dei soggetti internati negli OPG suddivisi per Regione di residenza, al 31 dicembre 2011 (50% delle risorse).

Il D.M. è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale solo il 7 febbraio 2013. Va, inoltre, considerato che la disponibilità dei fondi non è immediata; il decreto prevede, infatti, che le risorse siano assegnate alle Regioni con successivo decreto del Ministro della salute, di approvazione di uno **specifico programma** di utilizzo, proposto da ogni singola Regione entro 60 gg. dalla data di pubblicazione del D.M. (tale termine, che scadeva l'8 aprile 2013, è stato prorogato al 15 maggio 2013) che deve consentire la realizzazione di progetti terapeutico-riabilitativi individuali. All'erogazione delle risorse si provvede, poi, per stati di avanzamento dei lavori.

L'**art. 1** in esame novella (**comma 1, lett. a) e b)**) anzitutto, i commi 1 e 4 dell'art. 3-ter del D.L. 211 chiarendo che **la chiusura degli OPG decorre dal 1° aprile 2014**.

A parte la proroga di un anno per le indicate esigenze organizzative delle regioni per l'allestimento delle strutture ricettive, le modifiche introdotte - con l'indicazione di un'unica data certa per la chiusura degli OPG - sembrano doversi porre in relazione ai differenziazioni dei termini individuati dalla norma previgente, che indicava il 1° febbraio 2013 come *"termine per il completamento del processo di superamento degli ospedali psichiatrici giudiziari"* e il successivo 31 marzo 2013 come data a decorrere dalla quale le misure di sicurezza del ricovero in OPG (e in casa di cura e custodia) avrebbero dovuto essere eseguite esclusivamente nelle strutture sanitarie regionali all'uopo dedicate.

Al nuovo termine di decorrenza del 1° aprile 2014, il comma 4 del decreto-legge 211 (non modificato sul punto) fa conseguire un ulteriore effetto: le misure di sicurezza del ricovero in OPG e l'assegnazione a casa di cura e custodia sono eseguite esclusivamente nelle nuove strutture sanitarie regionali, fermo restando

che le persone che hanno cessato di essere socialmente pericolose debbono essere dimesse e prese in carico dai Dipartimenti di salute mentale.

Si osserva che a tale disposizione non si accompagna una modifica puntuale delle disposizioni, contenute nei codici e in leggi speciali, che ancora richiamano la misura di sicurezza del ricovero in ospedale psichiatrico giudiziario.

Un **terzo periodo aggiunto** al comma 6 dell'art. 3-ter del D.L. 211 (**comma 1-lett. c**) dell'articolo in esame) ha riguardato i contenuti del **programma regionale** di utilizzo delle risorse assegnate per la realizzazione delle strutture sanitarie residenziali che, nel testo previgente, doveva consentire la creazione di progetti terapeutico-riabilitativi individuali. Il DL, nella sua versione iniziale, ha integrato i contenuti del programma regionale, chiarendo che - con attività miranti a incrementare i percorsi terapeutico-riabilitativi degli ex internati - questo concerne anche interventi di natura strutturale e misure volte a favorire l'**adozione di misure alternative** sia all'internamento negli OPG che nelle nuove strutture sanitarie regionali, potenziando i servizi di salute mentale territoriali.

Una **modifica introdotta dal Senato** ha, tuttavia, precisato che i **programmi delle regioni**, stabilendo prioritariamente tempi certi ed impegni precisi per il superamento degli OPG, debbano esplicitamente:

- prevedere **la dimissione di tutti gli internati** (ove dichiarati non socialmente pericolosi dalla magistratura di sorveglianza) entro il **31 marzo 2014**;
- prevedere **l'obbligo per le ASL di presa in carico** degli internati all'interno di programmi riabilitativi individuali che assicurino il diritto alle cure e al reinserimento sociale;
- favorire **l'esecuzione di misure di sicurezza alternative** al ricovero in OPG o all'assegnazione a casa di cura e di custodia.

Un'integrazione al contenuto del comma 7 dell'art. 3-ter del DL 211 (**comma 1, lett. d**) stabilisce che agli **oneri finanziari** derivanti dalla realizzazione delle misure sopraindicate si provvede con gli stessi fondi inerenti l'autorizzazione di spesa biennale (38 mln. di euro per il 2012 e 55 mln. per il 2013) relativa al superamento degli OPG e all'assunzione di personale qualificato per le nuove strutture sanitarie regionali (per tali risorse, vedi *ultra*, la riduzione dell'autorizzazione di spesa prevista dal comma 3 dell'art. 1 in esame).

Nel corso dell'esame al Senato è stata aggiunta una **lett. d-bis**) al comma 1 dell'art. 1 in esame con cui è integrato il contenuto del comma 8 dell'art. 3-ter del DL 211.

La norma attualmente stabilisce che al monitoraggio e alla verifica dell'attuazione degli interventi per il superamento degli OPG (di cui allo stesso art. 3-ter) provveda il *Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei*

livelli essenziali di assistenza (di cui all'articolo 9 dell'intesa 23 marzo 2005, sancita in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano), istituito presso il Ministero della salute.

Il Senato ha aggiunto un nuovo comma 8-*bis* all'art. 3-*ter* del DL 211, che introduce **obblighi di relazione al Parlamento**, da parte dei Ministri della salute e della giustizia, **sullo stato di attuazione** dei programmi regionali per il superamento degli OPG con particolare riferimento all'effettiva e totale presa in carico degli internati presso i dipartimenti di salute mentali ed all'avvio dei programmi di cura e reinserimento sociale.

Tali obblighi di relazione, secondo la formulazione del nuovo comma 8-*bis*, vanno assolti **entro sei mesi** dall'entrata in vigore della nuova disposizione.

Si osserva che la previsione di nuovi obblighi di relazione alle Camere in capo ai Ministri della salute e della giustizia sullo stato di attuazione dei programmi regionali non ha modificato il comma 2 dell'art. 1 del decreto-legge in commento, che già reca un obbligo di relazione del Ministro della salute, entro il 31 maggio 2013, sugli interventi recati dal programma presentato dalle Regioni.

Il **comma 1, lett. e)**, dell'art. 1 integra il contenuto del comma 9 dell'art. 3-*ter* del DL 211/2011, relativo ai **poteri sostitutivi del Governo** (in attuazione dell'art. 120 Cost.) in caso di inerzia delle Regioni. Mentre la norma previgente collegava l'esercizio di tali poteri al mancato rispetto del termine per il superamento degli OPG, il nuovo comma 9 li riferisce, più in dettaglio: a) alla **mancata presentazione**, entro il 15 maggio 2013 (il precedente termine era fissato all'8 aprile) del programma regionale degli interventi di cui al comma 6 (strutturali, terapeutico-riabilitativi, di potenziamento dei servizi territoriali di salute mentale, ecc.) a fronte del quale, in base allo stato di avanzamento dei lavori, sono erogate le risorse; b) al **mancato** rispetto del termine di **completamento del programma**.

Al medesimo comma 9 è aggiunto un secondo periodo che, in caso di esercizio dei poteri sostitutivi, prevede che **il Consiglio dei ministri**, sentita la Conferenza Stato-regioni, **nomini un unico commissario** per tutte le regioni per le quali gli interventi sostitutivi si rendano necessari.

Il comma 2 del presente articolo 1 introduce in capo al Ministro della salute **obblighi di relazione al Parlamento**. Entro il 31 maggio 2013, il Ministro dovrà, infatti, riferire alla Commissioni parlamentari competenti sugli interventi previsti dai citati programmi regionali. Viene precisato che resta comunque fermo il riparto di fondi tra le regioni di cui al DM Salute 28 dicembre 2012.

Il comma 3 dell'articolo 1 in esame stabilisce che agli **oneri finanziari** derivanti dalla proroga di un anno del termine di chiusura degli OPG (fino a 4,5 mln. di euro per il 2013 e 1,5 mln. di euro per il 2014) si provvede con la

corrispondente riduzione dell'autorizzazione di spesa di spesa già prevista dal comma 7 dell'art. 3-ter del D.L. 211 (i citati 38 e 55 mln. per il biennio 2012-2013).

La tabella che segue dà conto - alla data del 2 maggio 2013 - del numero delle persone internate nei 6 OPG sul territorio nazionale, disaggregato per istituto (fonte: Ministero della giustizia-Dipartimento dell'amministrazione penitenziaria).

Regione	OPG	Donne	Uomini	Totale
CAMPANIA	<i>Aversa "F. Saporito" (Caserta)</i>	0	151	151
	<i>Napoli "S. Eframo"</i>	0	114	114
EMILIA- ROMAGNA	<i>Reggio Emilia</i>	0	172	172
LOMBARDIA	<i>Castiglione delle Stiviere (Mantova)</i>	81	208	289
SICILIA	<i>Barcellona Pozzo di Gotto (Messina)</i>	0	177	177
TOSCANA	<i>Montelupo Fiorentino (Firenze)</i>	0	101	101
Totale nazionale		81	923	1.004

Articolo 2 ***(Impiego di medicinali per terapie avanzate)***

L'**articolo 2** intende regolamentare l'**impiego di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva** e l'**impiego terapeutico dei medicinali sottoposti a sperimentazione clinica**.

Esso 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 e in particolare per far fronte alla delicata situazione venutasi a delineare negli ultimi mesi a seguito di una ispezione dell'AIFA presso l'Azienda ospedaliera Spedali civili di Brescia dove venivano effettuate terapie con medicinali a base di cellule staminali mesenchimali preparati secondo il metodo della [Stamina Foundation](#).

Nel corso dell'esame, la **Commissione speciale del Senato** ha valutato la **sussistenza dei presupposti costituzionali di necessità e urgenza** e dei requisiti relativi all'emanazione dei decreti legge, a norma dell'articolo 77 della Costituzione.

L'attenzione della Commissione si è concentrata sulle disposizioni recate dal comma 1 dell'articolo in esame che demandava a due regolamenti ministeriali la definizione di una nuova disciplina di rango secondario per la produzione e l'impiego di medicinali per terapie avanzate, preparati su base non ripetitiva anche con delimitazione dei trattamenti praticabili. In particolare, sono state sollevate numerose riserve di legittimità sulla carenza dei presupposti di necessità e urgenza rinvenibili nella scelta dello strumento normativo - l'autorizzazione a disporre in materia con norme regolamentari da adottare ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 400/1988 -, e la previsione di norme dirette a limitare, o comunque a condizionare in senso restrittivo, l'accesso alle cure, in possibile violazione degli articoli 3 e 32 della Costituzione.

In seno alla Commissione speciale è stato votato un [parere](#) condiviso a larga maggioranza, diretto a negare, per il solo **comma 1** dell'articolo in esame, la sussistenza dei presupposti costituzionali di necessità ed urgenza richiesti per l'emanazione dei decreti-legge. Successivamente, anche l'Aula del Senato, nella [seduta del 2 aprile 2013](#), ha votato a favore dello **stralcio** della norma.

Nel corso dell'esame presso il Senato, la **norma è stata modificata incisivamente**. In premessa occorre ricordare, come sottolineato anche dall'ordine del giorno approvato [G2.100](#), che la materia trattata rinvia ad un quadro normativo nazionale che non distingue ed identifica univocamente quali siano le cure a base di cellule staminali e loro manipolazione rientranti tra le cure farmacologiche e quelle che invece possono rientrare nella categoria Trapianti.

Al proposito, si rileva che la **relazione al disegno di legge di conversione**, precisamente la sezione dedicata all'analisi tecnico-normativa, inseriva la **disposizione nell'ambito delle previsioni in materia di medicinali per terapie avanzate (TA)** rinviando, per quanto riguarda l'impiego, al decreto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006, e per quanto riguarda la produzione all'articolo 3, comma 1, lettera *f-bis*) del D. Lgs. **219/2006** di attuazione del Codice comunitario sui medicinali.

Le **modifiche intervenute** in corso d'esame sembrano invece **inquadrare la disposizione nell'ambito della normativa in materia di trapianti di cellule e tessuti**, disciplinati dalla Direttiva 2004/23/CE, attuata col D. Lgs. 191/2007.

Si ricorda infine che l'ordine del giorno [G/298/1/CS](#), impegna il Governo ad adottare il D.P.C.M. previsto dall'articolo 12, comma, comma 11, del decreto legge 179/2012³, per l'istituzione dei sistemi di sorveglianza, dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie, di trattamenti costituiti da trapianti di cellule e tessuti e trattamenti a base di medicinali per terapie avanzate o prodotti di ingegneria tissutale e di impianti protesici.

L'articolo 2, nel **testo originario** del decreto, autorizzava con **norma transitoria**, il **completamento dei trattamenti** con medicinali per terapie avanzate, effettuati su singoli pazienti. Grazie alle **modifiche intervenute** nel corso dell'esame parlamentare, potranno anche essere **iniziati nuovi trattamenti, per un periodo di 18 mesi** dall'entrata in vigore della legge di conversione, con **medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali**, anche in difformità dalle disposizioni vigenti, ai pazienti affetti da malattie rare. L'accesso all'impiego terapeutico è **ammesso** esclusivamente nell'**ambito di sperimentazioni cliniche** effettuate presso strutture pubbliche autorizzate ai sensi della normativa in materia di trapianti di cellule e tessuti. Nel testo modificato, le modalità di preparazione dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali, devono essere rese disponibili all'Istituto superiore di sanità (ISS) o al Centro nazionale trapianti (CNT), in modo da garantirne la ripetibilità presso le strutture pubbliche. I medicinali e i trattamenti devono essere somministrati a titolo gratuito. La metodologia utilizzata non può essere adottata per autorizzazioni all'immissione in commercio.

Le strutture pubbliche in cui avvengono le sperimentazioni cliniche devono inoltre assicurare la **costante trasmissione** all'AIFA, all'Istituto superiore di sanità (ISS), al Centro nazionale trapianti (CNT) ed al Ministero della salute di **informazioni dettagliate** e di ogni elemento utile alla valutazione degli esiti e degli eventi avversi. Il Ministero della salute deve infine trasmettere tale documentazione, insieme ad una **relazione sugli esiti dell'attività di controllo**,

³ D.L. 18 ottobre 2012, n. 179, Ulteriori misure urgenti per la crescita del Paese, convertito, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, L. 17 dicembre 2012, n. 221.

valutazione e monitoraggio, anche alle **Commissioni parlamentari competenti**, almeno con cadenza semestrale.

Per un'analisi puntuale dell'articolo si rinvia alla sezione dedicata della presente scheda.

Quadro normativo

Prodotti medicinali per terapia avanzata

Nei **prodotti medicinali per terapia avanzata (TA)** sono compresi i medicinali di terapia genica, i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tissutale. I **TA** rappresentano la nuova generazione di medicinali complessi, risultato della ricerca traslazionale, ovvero della ricerca biomedica e preclinica, dai risultati immediatamente trasferibili alla pratica clinica. I TA possono contenere cellule di origine umana o animale, vitali o non vitali, tessuti o sostanze supplementari come prodotti cellulari, acido nucleico ricombinante, biomolecole, biomateriali, sostanze chimiche, supporti o matrici. Le **cellule per medicinali per terapie avanzate**, prima di essere somministrate al ricevente, vengono **sottoposte ad un processo di "ingegnerizzazione" (o "manipolazione")** eseguita in laboratorio, con lo scopo di modificare le cellule del donatore ed ottenere un cambiamento che sia mirato ed utile alla cura del ricevente⁴.

Dal punto di vista giuridico/regolatorio, tutti i prodotti di terapia avanzata sono dei prodotti medicinali, **disciplinati a livello comunitario dalla Direttiva 2001/83/CE⁵ e, a livello nazionale dal D.Lgs. 219/2006⁶ di attuazione della stessa direttiva**. I principi etici fondamentali a cui devono conformarsi gli studi nell'ambito della [sperimentazione clinica sui medicinali](#) traggono origine dalla Dichiarazione di Helsinki e dai requisiti previsti dagli Standard internazionali di Buona Pratica Clinica (Gcp) messi a punto per progettare, condurre, registrare e comunicare gli esiti degli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. Gli **Standard di Buona Pratica Clinica** sono stati adottati dall'Unione europea e

⁴ Per la definizione di medicinali per terapie avanzate si rinvia al D. Lgs. 219/2006, Allegato I, Parte IV. La definizione di Prodotto per terapia cellulare è inoltre contenuta nelle [Linee guida sui Prodotti per Terapia Cellulare dell'Istituto superiore di sanità](#), in Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, Volume 17, n. 7/8 Luglio/Agosto 2004.

⁵ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

⁶ D.Lgs. 24 aprile 2006, n. 219, Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.

recepiti nell'ordinamento italiano. In ambito europeo sono infatti intervenute le **direttive 2001/20/CE⁷ e 2005/28/CE⁸**, recepite con il **D.Lgs. 211/2003⁹**. Il D.M. 21 dicembre 2007 ha regolamentato nel dettaglio gli adempimenti relativi alla sperimentazione clinica di un medicinale.

La complessità dei medicinali combinati per terapie avanzate contenenti cellule o tessuti vitali ha comunque richiesto un approccio specifico.

A fronte di queste difficoltà, il **Regolamento 1394/2007¹⁰** reca una **lex specialis**, che introduce **disposizioni aggiuntive** rispetto a quanto stabilito nella direttiva 2001/83/CE. Il regolamento disciplina i medicinali per terapie avanzate che sono destinati ad essere immessi in commercio negli Stati membri, preparati industrialmente o nella cui fabbricazione intervenga un processo industriale. La normativa introduce l'**obbligatorietà** del rispetto di **elevati standard di qualità e sicurezza**, al fine di tutelare, per medicinali complessi ed ancora parzialmente inesplorati, il livello di salute pubblica. A tal fine, nella fase *pre-market*, i produttori devono sottoporre all'Agenzia europea del farmaco (EMA), le valutazioni scientifiche e gli studi certificati, atti a dimostrare la qualità e la sicurezza dei farmaci. L'approvazione del prodotto avviene poi tramite una procedura simile a quella accentrata prevista per gli altri medicinali: l'autorizzazione alla commercializzazione viene rilasciata dalla Commissione, dopo una valutazione scientifica della domanda da parte dell'EMA, che si avvale, a tal fine, di un organo specifico, l'*EMA's Committee for Advanced Therapies*. Tale autorizzazione è valida in tutto il territorio comunitario, ma non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali in materia etica, che vietano o limitano l'utilizzazione di tipi specifici di cellule umane od animali, nonché la vendita, la fornitura o la somministrazione di medicinali che contengono o derivano da dette cellule. La fabbricazione di questi prodotti è autorizzata dall'autorità competente dello Stato membro (per l'Italia l'AIFA). Gli Stati membri provvedono affinché la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza, nonché gli specifici requisiti di qualità, siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate.

⁷ Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano.

⁸ Direttiva 2005/28/CE della Commissione dell'8 aprile 2005 che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.

⁹ D.Lgs. 24 giugno 2003, n. 211, Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.

¹⁰ Regolamento (CE) 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) 726/2004.

L'**articolo 28 del regolamento 1394/2007** rinvia al **concetto di medicina personalizzata**, stabilendo che qualsiasi medicinale per terapia avanzata, preparato su base non ripetitiva, conformemente ai requisiti di qualità, deve essere utilizzato in ospedale, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico, destinato ad un determinato paziente. La norma è stata trasposta nel nostro ordinamento dall'**articolo 3, comma 1, lettera f-bis) del D. Lgs. 219/2006**, come modificato dall'articolo 34 della legge 88/2009, che ha stabilito che l'AIFA provveda affinché la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza, nonché gli specifici requisiti di qualità siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario dall'articolo 28 del Regolamento Europeo 1394/2007.

In Italia esistono 13 **Cell-Factory** autorizzate da Aifa quali siti produttivi di medicinali per terapia cellulare da impiegarsi in protocolli clinici sperimentali.

Normativa nazionale per prodotti farmaceutici per singoli pazienti

In Italia, la legislazione in materia è frammentata e in parte riferibile alla normativa in materia di sperimentazione clinica dei farmaci.

In primo luogo è necessario riferirsi al **D. Lgs. 211/2003** che ha attuato le norme europee sull'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali e al **D. Lgs. 219/2006** di attuazione del Codice comunitario sui medicinali.

A fronte dell'articolata legislazione comunitaria in materia, non attuata organicamente dalla legislazione nazionale, il **decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006¹¹** ha disposto una **normativa transitoria** per l'utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la loro produzione.

In particolare, il decreto consente l'**impiego** di TA su singoli pazienti in mancanza di valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute nonché nei casi di grave patologia a rapida progressione. L'impiego è autorizzato sotto la responsabilità del medico prescrittore e, per quanto concerne la qualità del medicinale, sotto la responsabilità del direttore del laboratorio di produzione. Pertanto, la **responsabilità del trattamento del paziente con terapie avanzate** è divisa tra il **laboratorio (cell factory)** ed il **medico** che somministra, oltre che con le autorità sanitarie competenti (**Istituto Superiore di Sanità , AIFA e Comitati Etici**) che devono valutarne la sicurezza.

¹¹ D.M. 5 dicembre 2006, Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali.

Per l'**utilizzo** dei TA, il decreto pone quali ulteriori condizioni:

- evidenze scientifiche che ne giustifichino l'uso, confermate da dati pubblicati su accreditate riviste internazionali;
- acquisizione del consenso informato del paziente e del parere favorevole del Comitato etico di riferimento, con specifica pronuncia sul rapporto favorevole fra i benefici ipotizzabili ed i rischi prevedibili del trattamento proposto, nelle particolari condizioni del paziente;
- controllo dei requisiti di qualità farmaceutica da parte dell'AIFA o dell'Istituto superiore di sanità (ISS);
- trattamento eseguito in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico o in struttura pubblica o ad essa equiparata.

In materia di requisiti per la **produzione** in laboratori pubblici, da autocertificarsi all'AIFA, il decreto inoltre richiede:

- direttore con almeno due anni di esperienza specifica;
- autorizzazione regionale all'esercizio del laboratorio;
- produzione non a scopi di lucro, in linea con i requisiti di qualità approvati dall'ISS, attiva da almeno due anni.

Il **decreto del Ministro della salute 8 maggio 2003** ha invece regolamentato il c.d. **uso terapeutico dei medicinali ancora in sperimentazione** e dei medicinali che pur avendo già concluso l'iter sperimentale non hanno ancora completato l'iter registrativo. Il decreto stabilisce che un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico può essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita. Il **farmaco è fornito gratuitamente dalla ditta produttrice** attraverso le farmacie ospedaliere.

In particolare, l'autorizzazione all'uso del medicinale può essere rilasciata soltanto qualora ricorrano le seguenti condizioni:

- il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase III o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase II;
- i dati disponibili sulle sperimentazioni siano sufficienti per formulare un giudizio favorevole sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto.
La fornitura del medicinale può essere richiesta all'impresa produttrice:
- dal medico per uso nominale nel singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici;
- da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;
- dai medici o da gruppi collaborativi, per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di efficacia e tollerabilità tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, a fruire con la massima tempestività dei suoi risultati.

Le norme ora illustrate si collegano indirettamente alle disposizioni che consentono il c.d. **uso compassionevole** dei farmaci, previsto dal **D.L.**

536/1996¹² che consente, in caso di assenza di valida alternativa terapeutica e previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, l'erogazione a carico del SSN, dei seguenti farmaci:

- medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
- medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica;
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS dell'Aifa vengono inseriti in un elenco predisposto dall'AIFA ed **erogati a carico del SSN**. L'inclusione di un medicinale, con le caratteristiche ora descritte, in tale elenco viene effettuata dall'AIFA su richiesta documentata da parte di associazioni dei malati, di società scientifiche e di organismi sanitari pubblici e privati. L'autorizzazione è concessa dopo attenta valutazione della documentazione a supporto della richiesta, che deve riportare informazioni concernenti il tipo e la gravità della patologia da trattare; l'inesistenza di valide alternative terapeutiche; il numero di soggetti interessati al trattamento; il *follow-up*; il completamento favorevole di studi clinici di fase I e II; l'ammontare previsto della spesa derivante dall'impiego proposto; lo stato autorizzativo del medicinale in Italia ed in altri Paesi, con indicazione dell'azienda produttrice o fornitrice. I farmaci rimangono iscritti nell'elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno determinato l'inserimento. La prescrizione deve essere effettuata sulla base di un Piano Terapeutico attivato da strutture specializzate ospedaliere o universitarie o da Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico. Prima della prescrizione, il medico deve acquisire il consenso informato scritto del paziente.

Il **decreto legge 23/1998**¹³ (c.d. Di Bella) continua ad occuparsi dell'uso speciale dei farmaci qualora il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali autorizzati e purchè tale impiego sia noto e conforme a lavori pubblicati. **I farmaci sono posti interamente a carico del cittadino.**

Normativa nazionale in materia di prelievi e di trapianti di tessuti e cellule

Le **cellule staminali emopoietiche** prelevate da cordone ombelicale, dal sangue periferico o midollare e i prodotti provenienti da tessuti sono utilizzati in alcune tipologie di trapianti e conservati in **banche del sangue cordonale** o in **banche di tessuti ed organi**.

¹² D.L. 21 ottobre 1996, n. 536, Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996, convertito in legge dall'art. 1, L. 23 dicembre 1996, n. 648.

¹³ D.L. 17 febbraio 1998, n. 23, Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria, convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, L. 8 aprile 1998, n. 94.

La **direttiva 2004/23/CE**¹⁴ stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule e tessuti umani. La Direttiva è stata recepita dal **D.Lgs. 191/2007**¹⁵.

La Direttiva 2004/23/CE non riguarda il controllo e la valutazione delle procedure terapeutiche, che sono invece disciplinate, come sopra ricordato, dalle Direttive 2001/20/CE e 2001/83/CE. Infatti, le norme comunitarie in materia di trapianti e di terapia cellulare si completano vicendevolmente poiché all'interno di una stessa procedura sperimentale possono coesistere fasi diverse, alcune delle quali disciplinate dalla Direttiva in materia di trapianti, altre invece dalla normativa che riguarda più specificatamente la terapia cellulare. A seconda degli ambiti legislativi di riferimento cambiano le Autorità nazionali preposte al controllo.

L'**articolo 16 della legge 91/1999** in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti demanda alle regioni il compito di individuare, tra le strutture accreditate, quelle idonee ad effettuare i **trapianti di organi e di tessuti**. Successivamente l'Accordo 14 febbraio 2002 ha stabilito criteri e le modalità in base ai quali procedere all'individuazione. Riguardo i trapianti sperimentali, l'Accordo prevede al punto G) che il Centro nazionale per i trapianti, esaminata la richiesta ed il parere del Comitato etico di riferimento, e sentito il Consiglio superiore di sanità, ha facoltà di approvare il protocollo proposto per un numero limitato di trapianti, di cui si riserva di verificare i risultati.

Trattamento stamina

Il ricorso e la prosecuzione della terapia a base di cellule staminali secondo il metodo Stamina, presso gli Spedali Civili di Brescia, sono stati oggetto di complessi e non omogenei **interventi dei giudici ordinari e amministrativi**.

La terapia Stamina è stata inoltre oggetto di **interventi di farmacovigilanza**. Con ordinanza del 15 maggio 2012, l'AIFA accertava che, presso l'Azienda ospedaliera Spedali civili di Brescia, venivano effettuate terapie con medicinali a base di cellule staminali non autorizzati ai sensi del decreto 5 dicembre 2006. La medesima Agenzia vietava, quindi, ogni attività prelievo, trasporto, manipolazione, colture, stoccaggio e somministrazioni di cellule umane presso la stessa Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia.

¹⁴ Direttiva 2004/23/CE del parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.

¹⁵ D.Lgs. 6 novembre 2007, n. 191, Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.

Nel settembre del 2012, anche per le vicende legate alla Terapia Stamina, viene avviato, presso il Ministero della salute, un **Tavolo di lavoro sugli studi e l'utilizzo in Italia delle cellule staminali mesenchimali**. Al tavolo partecipano tecnici del Ministero della Salute, dell'Aifa, dell'Istituto Superiore di sanità e del Centro Nazionale Trapianti allo scopo di raccogliere dati e informazioni relativi alle patologie trattate, le tipologie di tessuti e di cellule utilizzate, il numero di pazienti e gli effetti dei trattamenti. Contestualmente, come supporto scientifico al Tavolo di lavoro, viene costituito un "Board di saggi", che nella [riunione del 16 novembre 2012](#) esamina una relazione sulla metodologia utilizzata da Stamina, descritta nella richiesta di brevetto presentata dalla medesima organizzazione. Il *Board* rileva che i pazienti che ricevevano le cellule prodotte da Stamina erano trattati in alcuni casi con cellule proprie (autotrapianto), in altri casi con cellule provenienti da donatori esterni (allograpianto), in altri casi ancora con cellule provenienti da altri pazienti malati, con la possibile trasmissione di gravi patologie. Pertanto, il *Board*, applicando i principi base dell'etica medica, valuta il progetto terapeutico e le condizioni di applicazione della terapia privi della necessaria documentazione scientifica e medica di supporto. In sostanza, la valutazione conferma gli elementi di preoccupazione circa la sicurezza e l'efficacia già espressi da altre istituzioni quali l'Aifa, l'ISS e il CNT.

Contenuto dell'Articolo 2

Il **comma 2** reca una **norma transitoria**, la quale **consente** alle strutture pubbliche, in cui siano stati avviati, anteriormente alla data di entrata in vigore del decreto in esame, trattamenti su singoli pazienti con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali, il **completamento** - sotto la responsabilità del medico prescrittore - dei **trattamenti medesimi**.

Nel testo originario del decreto, l'autorizzazione alla prosecuzione del trattamento era prevista anche nel caso di medicinali preparati presso laboratori non conformi ai principi delle norme europee di buona fabbricazione dei medicinali ed in difformità dalle disposizioni del decreto 5 dicembre 2006.

Con la **modifica apportata al Senato**, l'autorizzazione alla **prosecuzione** del trattamento con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali viene prevista **solo** nel caso in cui i **medicinali** siano **lavorati in laboratori di strutture pubbliche e secondo procedure idonee** alla lavorazione e alla conservazione di cellule e tessuti ai sensi del D.Lgs. 191/2007, o resi tali entro 60 giorni dalla data di entrata in vigore della legge di conversione.

Resta fermo il limite delle risorse finanziarie disponibili in base alla normativa vigente.

Ai sensi D. Lgs. 191/2007 (artt. 6 e 28), gli istituti dei tessuti in cui si svolgono attività di controllo, lavorazione, conservazione, stoccaggio o distribuzione di tessuti e cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo sono autorizzati e accreditati dalle regioni e dalle province autonome, ai fini dello svolgimento di tali attività. La regione o la provincia autonoma, previo accertamento della conformità dell'istituto dei tessuti ai requisiti previsti dalla normativa vigente, lo autorizza e lo accredita, ed indica le attività di cui è consentito l'esercizio, prevedendone le condizioni. La regione o la provincia autonoma autorizza ed accredita le attività relative ai procedimenti di preparazione dei tessuti e delle cellule, che l'istituto dei tessuti può svolgere nel rispetto della normativa vigente nel settore. L'articolo 24 del D. Lgs. 191/2007 regola i **rapporti fra istituti dei tessuti e terzi**. In tal senso, gli istituti dei tessuti, previa autorizzazione della regione o provincia autonoma, concludono accordi scritti con terzi, ogniqualvolta vi sia un intervento esterno e tale attività influisca sulla qualità e la sicurezza dei tessuti e delle cellule lavorati, in particolare nei seguenti casi:

- qualora l'istituto dei tessuti affidi a terzi una fase della lavorazione dei tessuti o delle cellule;
- qualora i terzi forniscano beni e servizi incidenti sulla garanzia di qualità e di sicurezza dei tessuti o cellule, inclusa la loro distribuzione;
- qualora un istituto dei tessuti distribuisca tessuti o cellule lavorati da terzi.

Nel caso in cui i terzi intervengano in una fase della lavorazione dei tessuti e delle cellule, preliminarmente alla stipula dell'accordo, sono sottoposti, da parte del Centro Nazionale Trapianti (CNT) o del Centro Nazionale Sangue (CNS), secondo le specifiche competenze, alla verifica del possesso dei requisiti prescritti dalla normativa vigente. Alla verifica del possesso dei requisiti segue il rilascio da parte del Ministero della salute di un nulla osta all'esercizio di detta attività di lavorazione a favore di istituti dei tessuti. Gli accordi conclusi fra un istituto dei tessuti e terzi specificano in particolare le responsabilità che gravano sui terzi e le relative procedure dettagliate.

Il **comma 2-bis, introdotto** nel corso dell'esame al Senato, autorizza, **per un periodo di diciotto mesi** dalla data di entrata in vigore della legge di conversione, **l'ulteriore accesso all'impiego terapeutico**, per le malattie rare, di medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali - ad eccezione dei medicinali per terapia genica e dei prodotti per ingegneria tissutale -, **anche se utilizzati in difformità dalle disposizioni vigenti**. L'accesso all'impiego terapeutico è **ammesso** esclusivamente nell'**ambito di sperimentazioni cliniche** effettuate presso strutture pubbliche, svolte ai sensi del D.Lgs. 191/2007, in coerenza con quanto previsto dalla lettera G), Procedure di trapianto sperimentale, dell'[Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province del 14 febbraio 2002](#)¹⁶, che prevede che il [Centro nazionale per i](#)

¹⁶ Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e di tessuti e sugli standard minimi

[trapianti](#), esaminata la richiesta ed il parere del Comitato etico, sentito il Consiglio superiore di sanità, possa approvare il protocollo proposto per un numero limitato di trapianti, di cui si riserva di verificare i risultati. Le **sperimentazioni cliniche** devono essere **svolte nell'ambito delle risorse finanziarie disponibili** secondo la normativa vigente. Le autorità competenti individuano il centro di riferimento della sperimentazione tenuto conto della significatività delle attività già sviluppate.

Si rileva che il comma 2-bis nel consentire, in difformità alle disposizioni vigenti sui medicinali per terapie avanzate, l'accesso alle terapie avanzate a base di cellule staminali (terapia cellulare somatica) nell'ambito di sperimentazioni cliniche, rinvia – proprio per quanto attiene alla sperimentazione – al D.Lgs. 191/2007 in materia di cellule e tessuti, e non invece al D. Lgs. 211/2003 in materia di sperimentazione clinica. Inoltre, il riferimento all'Accordo Stato-Regioni del 2003, non sembra essere coerente con il quadro normativo in esame, in considerazione che lo stesso Accordo è volto a regolamentare il trapianto di organi e tessuti; procedura che non prevede alcuna procedura di preparazione cellulare. Si osserva inoltre, che la procedura della lett. G) dell'Accordo, cui la norma rinvia, non fa riferimento alla fondamentale fase della sperimentazione dei medicinali.

In Italia, i pazienti affetti da [malattie rare](#) godono di **tutela normativa**, in accordo a quanto stabilito dal decreto del Ministero della sanità del **18 maggio 2001, n. 279**, che istituisce la rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare. Il decreto 279/2001 dispone che vengano **erogate in esenzione tutte le prestazioni specialistiche** (diagnostiche e terapeutiche) appropriate ed efficaci per il trattamento ed il successivo monitoraggio delle malattie rare accertate e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. Attualmente, ai fini dell'esenzione sono individuate 56 malattie e condizioni, esenti ai sensi del decreto ministeriale 329/1999 sulle malattie croniche ed invalidanti e 284 malattie e 47 gruppi di malattie rare, esenti ai sensi dello stesso decreto 279/2001. Il decreto 279/2001 prevede inoltre che i contenuti del decreto 329/1999 siano aggiornati con cadenza almeno triennale. Il decreto legge 158/2012 (c.d. Decreto Balduzzi) ha previsto, all'articolo 5, l'**aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza** con prioritario riferimento alla riformulazione dell'elenco delle malattie croniche e delle malattie rare, al fine di assicurare il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze.

Il 18 dicembre 2012 il Ministero della salute ha presentata alle Associazioni dei pazienti e ai loro familiari la prima bozza di [Piano nazionale per le malattie rare](#) (PNMR). Obiettivo del documento è quello di delineare le strategie e definire i compiti delle diverse istituzioni coinvolte (Ministero della Salute, Istituto superiore di sanità, Regioni e Aziende del SSN), per dare unitarietà all'insieme delle azioni già in atto e programmare quelle future con continuità e coerenza. Tra le questioni affrontate ci sono

di attività di cui all'art. 16, comma 1, della legge 1 aprile 1999, n. 91, recante "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti".

l'organizzazione della rete nazionale, il sistema di monitoraggio, le banche dati, il percorso diagnostico e assistenziale, l'innovazione terapeutica (tra cui i farmaci orfani) e il ruolo delle associazioni.

I farmaci destinati alla cura delle malattie rare, [farmaci orfani](#), in quanto destinati a platee di pazienti molto ridotte, non consentono la realizzazione, da parte delle aziende farmaceutiche, di ricavi in grado di recuperare i costi sostenuti per la ricerca e lo sviluppo del medicinale. Il regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani istituisce una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano e stabilisce un sistema di incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati membri allo scopo di promuoverne la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio.

Ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000, un medicinale è classificato come medicinale orfano nei casi in cui sia destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una malattia che colpisce meno di 5 individui su 10.000 nella Comunità, o quando sia destinato alla cura di una malattia grave o invalidante e che, in mancanza di incentivi, la sua commercializzazione risulti improbabile.

Il **comma 2-ter**, anch'esso introdotto nel corso dell'esame parlamentare, stabilisce che, ai fini dell'impiego dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali di cui al comma precedente, il **laboratorio** in cui si svolge la **procedura per la preparazione cellulare** e la **stessa procedura** sono autorizzati dalle **autorità competenti** (Autorità regionali competenti) ai sensi del D. Lgs. 191/2007. Le **modalità di preparazione** dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali devono essere rese disponibili all'Istituto superiore di sanità (ISS) o al Centro nazionale trapianti (CNT), in modo da garantirne la ripetibilità presso le strutture pubbliche. I medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali e i trattamenti sono somministrati a titolo gratuito. La metodologia utilizzata non può essere adottata per autorizzazioni all'immissione in commercio.

Si rileva che tutta la procedura, ancorché finalizzata a consentire l'impiego di medicinali, non prevede alcun riferimento alle funzioni dell'AIFA, autorità competente in materia di farmacovigilanza, né segnala che tutto l'ambito di applicazione delle disposizioni deve essere riferito a terapie avanzate preparate su base non ripetitiva.

Ai sensi dell'articolo 6 del D.Lgs. 191/2007, il Ministero della salute e le regioni hanno approvato, con l'accordo 20 aprile 2011¹⁷, le linee guida¹⁸ in materia di autorizzazione e accreditamento degli istituti dei tessuti e dei procedimenti di preparazione dei tessuti e delle cellule. L'accordo ha definito anche i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici ai quali devono rispondere gli istituti dei tessuti ai fini del rilascio, da parte

¹⁷ Accordo, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: «Linee guida per l'accreditamento delle Banche di sangue da cordone ombelicale». (Rep. Atti n. 75/CSR del 20 aprile 2011).

¹⁸ Messe a punto sulla base delle indicazioni all'uopo fornite dal CNT, dal CNS.

dell'Autorità regionale competente, dell'accreditamento. Per quanto riguarda la manipolazione delle cellule, l'accordo stabilisce che l'ambiente dove si effettua la manipolazione delle cellule staminali deve essere conforme a quanto previsto dall'articolo 8 del D.lgs. 16/2010¹⁹.

Il comma **2-quater** stabilisce che dall'attuazione dei commi 2-*bis* e 2-*ter* **non** devono **derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica**.

Si ricorda che la relazione al disegno di legge di conversione sottolinea che l'invarianza finanziaria è prevista in quanto la norma, nel testo originario, garantisce la prosecuzione delle cure esclusivamente per i circa 35 pazienti destinatari delle ordinanze che ne stabiliscono, in ogni caso, il diritto d'accesso a tali cure, visto il gravissimo stato di salute. Le modifiche intervenute hanno, al contrario, allargato considerevolmente la platea dei possibili destinatari. Inoltre, l'ultimo periodo del comma 1, ora stralciato, disponeva che il regolamento adottato dal Ministero della salute in materia di impiego di medicinali per terapie avanzate, prevedesse la gratuità della fornitura dei medicinali da parte del produttore o dell'azienda farmaceutica proponente la sperimentazione. Con le modifiche introdotte, sia le prestazioni relative alla produzione che quelle relative all'impiego, sono somministrate a titolo gratuito.

Il **comma 3, non modificato** nel corso dell'esame parlamentare, specifica che rientrano nella nozione di trattamento avviato, di cui al comma 2, anche i trattamenti in relazione ai quali sia stato praticato, presso strutture pubbliche, il prelievo, dal paziente o dal donatore, di cellule destinate all'uso terapeutico ed i trattamenti che siano stati già ordinati dall'autorità giudiziaria.

Come osserva la relazione illustrativa del disegno di legge di conversione del presente decreto, la disciplina transitoria viene stabilita in séguito al contenzioso relativo ad alcune attività terapeutiche, poste in essere presso l'Azienda ospedaliera "Spedali Civili" di Brescia nei confronti di pazienti affetti da patologie neurodegenerative ed effettuate con medicinali a base di cellule staminali mesenchimali, preparati - secondo il metodo adottato dalla Stamina Foundation Onlus - in un laboratorio della stessa Azienda ospedaliera²⁰.

Il **comma 4, modificato nel corso dell'esame**, stabilisce che le **strutture** di cui ai commi 2 e 2-*bis*, assicurano la **costante trasmissione** all'AIFA, all'Istituto superiore di sanità, al Centro nazionale trapianti ed al Ministero della salute di

¹⁹ D.Lgs. 25 gennaio 2010, n. 16, Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.

²⁰ In base ad uno specifico accordo concluso con quest'ultima organizzazione

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. La trasmissione delle informazioni deve avvenire con modalità tali da garantire la riservatezza dell'identità dei pazienti.

Infine, il comma 4-*bis*, inserito nel corso dell'esame parlamentare, dispone che il **Ministero della salute trasmetta** alle competenti **Commissioni parlamentari** ed alla **Conferenza delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano** almeno con cadenza semestrale la documentazione di cui al comma 4 ed una relazione sugli esiti dell'attività di controllo, valutazione e monitoraggio svolta ai sensi dell'articolo in esame.