



Roma, 2 AGOSTO 2013

Spett.le
REGIONE SICILIA
ASSESSORATO REGIONALE DELLA SALUTE
Piazza Ottavio Ziino 24
90145 – PALERMO

c.a.: Dott.ssa Lucia Borsellino
Per e-mail: lucia.borsellino@regione.sicilia.it

e

COMITATO DI BIOETICA REGIONE SICILIA

c.a. Prof. Luigi Pagliaro
Per e-mail: luigi.pagliaro@gmail.com

OGGETTO: Proposta legge regionale Sicilia – cure compassionevoli.

Tramite i principali organi di stampa nazionali, l'Agenzia italiana del farmaco è venuta a conoscenza del fatto che la Regione Sicilia è in procinto di sottoporre all'approvazione della propria Assemblea un progetto di legge regionale in forza del quale, all'interno del proprio territorio, sarebbero ammesse e garantite cure compassionevoli con cellule staminali adulte su singoli pazienti in mancanza di valida alternativa terapeutica.

Il progetto di legge regionale prevede che i pazienti possano essere sottoposti a tale tipo di cura subordinatamente al rispetto di determinate condizioni. In particolare, è richiesto che:

- a) tali preparati cellulari siano prodotti in un laboratorio certificato dagli enti regionali di competenza;
- b) siano garantite le buone pratiche di laboratorio (GLP);
- c) i preparati cellulari iniettabili siano garantiti da valutazioni microbiologiche, genetiche, caratterizzazione cellulare e vitalità da soggetti pubblici terzi individuati dalla regione competente;
- d) la metodica di produzione sia depositata presso l'Assessorato della Sanità;
- e) le terapie siano completamente gratuite per i pazienti;
- f) le operazioni di prelievo di tessuto e di inoculazione dei preparati avvengano presso strutture pubbliche;
- g) I dati clinici siano raccolti tramite una CRO (che garantisca la Buona Pratica Clinica);
- h) venga garantita dall'ente promotore che la metodica utilizzata ed i dati clinici ottenuti non siano oggetto di brevetti o azioni lucrative anche in prospettiva futura;
- i) venga acquisito il consenso informato del paziente;

- j) la somministrazione delle cellule staminali avvenga sotto la responsabilità del medico prescrittore e, per quel che concerne la qualità delle medesime, sotto la responsabilità del direttore del laboratorio di produzione.

Ad avviso dell'Agencia italiana del farmaco l'approvazione del predetto progetto di legge regionale costituirebbe una palese violazione delle disposizioni costituzionali e statutarie che disciplinano e delimitano le competenze legislative della Regione Sicilia in materia di tutela della salute.

Infatti, ai sensi dell'art. 117, comma 3, Cost., la tutela della salute rientra tra le materie c.d. di "legislazione concorrente". Ai sensi del comma 3, ultimo periodo, del richiamato art. 117 della Cost. *"Nelle materie di legislazione concorrente spetta alle Regioni la potestà legislativa, salvo che per la determinazione dei principi fondamentali, riservata alla legislazione dello Stato"*.

Per le Regioni a Statuto speciale occorre aver riguardo anche ai singoli statuti, atteso che la competenza loro attribuita *"non è intaccata dalla riforma del titolo V, parte II, della Costituzione, ma sopravvive, quanto meno, nello stesso ambito e negli stessi limiti definiti dagli statuti"* (Corte Cost., sent. n. 48/2003).

L'art. 17 dello Statuto della Regione Sicilia prevede, analogamente a quanto disposto dall'art. 117, comma 3, Cost., che la *"sanità pubblica"* è da considerarsi materia nella quale la Regione ha la competenza di attuare una normativa di dettaglio che deve uniformarsi ai principi generali espressi da leggi statali. Infatti, *"Entro i limiti dei principi ed interessi generali cui si informa la legislazione dello Stato, l'Assemblea regionale può, al fine di soddisfare alle condizioni particolari ed agli interessi propri della Regione, emanare leggi, anche relative all'organizzazione dei servizi, sopra le seguenti materie concernenti la Regione: ...b) igiene e sanità pubblica; c) assistenza sanitaria..."*.

Ritenuto, pertanto, che la tutela della salute è, tanto per la Costituzione quanto per lo Statuto della Regione Sicilia, materia rientrante nella legislazione c.d. concorrente, occorre verificare se la proposta di legge regionale *de qua* rispetti o meno i "principi fondamentali" e gli "interessi generali" dettati dallo Stato.

A tal proposito, si rammenta preliminarmente come l'orientamento assunto dalla Corte costituzionale (dapprima con la sent. n. 282/2002 e quindi, più nettamente, con la n. 303/2003) sembrerebbe essere nel senso che la potestà legislativa dello Stato, ora di regola relegata alla determinazione dei principi fondamentali, è idonea a espandersi sulla base di determinati presupposti (l'assunzione di funzioni in base al principio di sussidiarietà) e a determinate condizioni (la non irragionevolezza della compressione della competenza legislativa regionale e il ricorso al modulo dell'intesa).

Ciò posto, si evidenzia come nelle premesse della proposta di legge regionale, dopo essere riportato il fine cui tende la stessa legge (*"l'utilizzazione di medicinali per terapia genica e cellulare somatica in caso di pericolo di vita del paziente o di grave danno alla salute o di grave patologia a rapida"*

*progressione in mancanza di valide alternative terapeutiche”), si afferma espressamente – ed erroneamente - che l’adozione della legge regionale sarebbe giustificata dal fatto che lo Stato non avrebbe regolato la materia *de qua* (“Ritenuto che la produzione non a fini di lucro di medicinali per terapia genica e cellulare presso laboratori di strutture pubbliche, strutture ad esse equiparate o Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) non rientra nelle fattispecie per le quali sono applicabili le autorizzazioni previste dal decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, trattandosi di produzioni non industriali”).*

In realtà, contrariamente a quanto sostenuto nelle riportate premesse della proposta regionale, già esiste una specifica disciplina statale che regola, oltretutto **nel dettaglio**, l’impiego di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare (tra i quali rientrano i medicinali a base di cellule staminali) su singoli pazienti in mancanza di valida alternativa terapeutica.

A tal proposito si osserva innanzitutto che la disciplina nazionale dettata nella materia, deve necessariamente confrontarsi con quanto disposto dal regolamento (CE) n. 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) n. 726/2004”* (“Regolamento”).

Si evidenzia, poi, che ai sensi dell’art. 2 del Regolamento per “medicinali per terapie avanzate” si intendono i medicinali di terapia genica e i medicinali di terapia cellulare somatica nonché i prodotti per ingegneria tissutale (altresì richiamati nell’allegato 1, parte IV, del D.Lgs. n. 219/2006, sostituito dall’allegato 2 del decreto ministeriale 18 maggio 2010).

Nella definizione fornita dall’art. 2 del Regolamento rientrano, pertanto, anche i preparati con cellule staminali adulte di cui alla proposta di legge regionale *de qua*, che devono quindi essere considerati “medicinali” a tutti gli effetti.

Il considerato n. 7 del Regolamento prevede inoltre che *“La regolamentazione dei medicinali per terapie avanzate a livello comunitario non dovrebbe interferire con le decisioni adottate dagli Stati membri circa l’opportunità di autorizzare questo o quel tipo di cellule umane, ad esempio cellule staminali embrionali o cellule animali. Non dovrebbe inoltre incidere sull’applicazione della legislazione nazionale che proibisce o limita la vendita, la fornitura o l’utilizzazione di medicinali contenenti, consistenti in o derivati da tali cellule”*, e quindi in definitiva, lasciando ai singoli Stati membri la facoltà di disciplinare o meno l’autorizzazione alla produzione di medicinali a base di cellule staminali.

In virtù della facoltà attribuita dal Regolamento agli Stati membri, l’articolo 3, comma 1, lettera *f-bis* del D.Lgs. n. 219/2006, aggiunto dall’art. 34 della legge 7 luglio 2009, n.88, ha previsto che la **produzione** di qualsiasi “medicinale per terapia avanzata”, quale definito nel regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007¹, preparato su base non

¹ Con Regolamento CE n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007, è stato istituito l’obbligo di procedura centralizzata per medicinali per terapie avanzate, come definiti nello stesso Regolamento, preparati industrialmente e destinati ad essere immessi in commercio negli Stati membri, e vengono fornite disposizioni aggiuntive rispetto a quanto stabilito nelle Direttiva 2001/83/CE per i medicinali per terapie avanzate. Il Regolamento CE n. 1394/2007 prevede, all’art. 28, che la fabbricazione di medicinali per terapia

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, **deve essere autorizzata dall'AIFA**. La stessa lett. f-bis) prevede altresì che AIFA provveda affinché la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza, nonché gli specifici requisiti di qualità di cui alla lettera f-bis), 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. 726/2004².

Il dettato di cui alla riportata lettera f-bis) necessita di una regolamentazione attuativa che, ad oggi, ancora non è stata adottata.

Posto, quindi, che i preparati con cellule staminali adulte di cui al progetto di legge regionale, rientrano nella definizione di "medicinale per terapia avanzata" e, per l'effetto, sono soggetti alla disciplina (statale) dettata per tale ultima categoria di specialità medicinali e benchè ad oggi non è ancora stata approvata la "nuova" regolamentazione dell'attività di produzione ed utilizzo di medicinali per terapia genica e cellulare somatica attuativa della lettera f-bis), comma 1, dell'art. 3 del D.Lgs. n. 219/2006, nelle more dell'attuazione di tale disposizione, la disciplina vigente che si applica anche ai preparati con cellule staminali adulte, è quella contenuta nel D.M. 5 dicembre 2006, recante *"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"*, pubblicato nella G.U. 9 marzo 2007, n. 57, modificato dal decreto 24 dicembre 2008, recante *"Proroga dell'autorizzazione alla produzione di medicinali per terapia genica e cellulare somatica di cui al decreto 5 dicembre 2006"*.

Si evidenzia poi come il richiamato D.M. 5 dicembre 2006 disciplini i casi di **impiego e di produzione** di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica (e quindi anche i casi di impiego di preparati con cellule staminali adulte). In particolare, l'art. 1, comma 4 del D.M., consente l'**impiego** di tali medicinali *"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"*.

Il medesimo comma 4, elenca nel dettaglio le condizioni alle quali è subordinato l'impiego di tali medicinali al di fuori delle sperimentazioni cliniche, prevedendo espressamente la necessità che:

avanzata preparati su base non ripetitiva, conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzati in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente, sia autorizzata dall'autorità competente dello Stato membro che deve provvedere affinché la tracciabilità nazionale, i requisiti di farmacovigilanza e di qualità siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario. L'art. 28 del Regolamento è stato recepito in Italia con l'art. 34 della legge n.88 del 2009 (che al comma 1 dell'articolo 3 del decreto lgs. 219/2006, ha aggiunto proprio la lett. f-bis).

² Per ciò che concerne la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani, la normativa di riferimento è contenuta nel decreto legislativo 25 gennaio 2010 n. 16, recante "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 umane, 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 umane".

- a) siano disponibili dati scientifici, che ne giustifichino l'uso, pubblicati su accreditate riviste internazionali;
- b) sia stato acquisito il consenso informato del paziente;
- c) sia stato acquisito il parere favorevole del Comitato etico, di cui all'art. 6 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, con specifica pronuncia sul rapporto favorevole fra i benefici ipotizzabili ed i rischi prevedibili del trattamento proposto, nelle particolari condizioni del paziente;
- d) siano utilizzati, non a fini di lucro, prodotti preparati in laboratori in possesso dei requisiti di cui all'art. 2, anche nei casi di preparazioni standard e comunque nel rispetto dei requisiti di qualità farmaceutica approvati dalle Autorità competenti, qualora il medicinale sia stato precedentemente utilizzato per sperimentazioni cliniche in Italia; se il medicinale non è stato sperimentato in Italia, dovrà essere assicurato il rispetto dei requisiti di qualità farmaceutica approvati dall'Istituto Superiore di Sanità, secondo modalità da stabilirsi con provvedimento del Presidente del medesimo Istituto;
- e) il trattamento sia eseguito in Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico o in struttura pubblica o ad essa equiparata.

Inoltre, il successivo art. 2, comma 1, **ribadendo la necessità che per la produzione di tali specialità medicinali intervenga l'autorizzazione dell'AIFA** di cui all'art. 50 del D.lgs. n. 219/2006 e all'art. 13 del D.lgs. n. 211/2003, subordina il rilascio della stessa autorizzazione, in via transitoria, alla **produzione** di tali medicinali utilizzati per le finalità di cui al predetto comma 4, alla presenza contemporanea di tali ulteriori requisiti:

- a) produzione in laboratorio di IRCCS o di strutture pubbliche o ad esse equiparate;
- b) laboratorio che operi sotto la responsabilità e la direzione di un direttore con almeno 2 anni di documentata esperienza di direzione della stessa tipologia produttiva alla data del 31 dicembre 2005;
- c) possesso di autorizzazione rilasciata dal responsabile legale della struttura di appartenenza e, ove previsto, possesso dell'autorizzazione rilasciata dalla regione o dalla provincia autonoma, per l'esercizio dell'attività di detto laboratorio;
- d) pregressa attività di produzione della medesima tipologia di medicinali di durata almeno biennale alla data del 31 dicembre 2005;
- e) preparazione effettuata non a fini di lucro e nel rispetto dei requisiti di qualità farmaceutica approvati dall'ISS secondo le modalità da stabilirsi con provvedimento del Presidente del medesimo Istituto;
- f) pregressa trasmissione all'AIFA di autocertificazione del possesso di quanto indicato nelle lettere a), b), c), d) ed e).

Al momento attuale, trova applicazione la disciplina nazionale vigente dettata D.M. 5 dicembre 2006. Dal semplice richiamo delle richiamate disposizioni nazionali in relazione all'impiego dei preparati con cellule staminali, emerge come il progetto di legge regionale costituisca una evidente violazione dell'art. 117, comma 3, Cost., nonché dell'art. 17, comma 1, dello Statuto della Regione Sicilia, in quanto, nonostante tratti materia di legislazione c.d. concorrente, non rispetta i principi fondamentali dettati dalla disciplina nazionale.

Infatti, diversamente da quanto previsto alle riportate lett. a) e c) dell'art. 1, comma 4, D.M. 5 dicembre 2006, nella proposta di legge regionale l'impiego delle cure con cellule staminali adulte non è subordinato né all'esistenza di dati scientifici, né al rilascio del parere da parte del Comitato etico.

Inoltre, la legge regionale – nonostante sia destinata a regolare l'“impiego” di tali specialità medicinali – si pone in aperto contrasto con quanto previsto dalla riportata disciplina statale dettata in materia di “produzione” delle stesse specialità medicinali.

Invero, mentre la disciplina nazionale prevede che la produzione di preparati con cellule staminali destinate all'utilizzo di cui al comma 4 dell'art. 1, del D.M. 5 dicembre 2006, debba essere autorizzata dall'AIFA al ricorrere di determinate e stringenti condizioni, la proposta di legge regionale ritiene sufficiente che i preparati con cellule staminali siano “*prodotti in un laboratorio certificato dagli enti regionali di competenza*”, svuotando di valore la disciplina dettata a livello nazionale, dal momento che, in base a tale previsione, potrebbero essere “impiegati” (senza la sussistenza di tutti i requisiti indicati all'art. 1, comma 4, del D.M. 5 dicembre 2006) preparati a base di cellule staminali adulte la cui “produzione”, da un lato, non sia autorizzata dall'AIFA e, dall'altro lato, avvenga senza il rispetto degli ulteriori requisiti richiesti dalla disciplina nazionale richiamata, al fine della tutela della salute del paziente per garantire il rispetto dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

Si rileva, inoltre, che ad avviso dell'Agenzia italiana del farmaco la proposta di legge regionale presenta ulteriori profili di incostituzionalità laddove all'art. 2, riconduce l'interruzione “senza giusta causa delle cure compassionevoli” a delle fattispecie di reato e qualifica tale condotta come “fatto illecito sanzionabile civilmente”.

Infine, appare superfluo rilevare come il discostamento dalla disciplina nazionale operato dalla proposta di legge regionale non risulti giustificato da alcun interesse superiore a quello che sottende l'attuale disciplina nazionale.

IL DIRIGENTE

Avv. Francesca Mastroianni
