



Avvocatura Generale dello Stato

Via dei Portoghesi, 12 -
00186 ROMA

Roma,

Partenza N.

Tipo Affare ct 38586/2013 Sez. V

Avv. Rago

Si prega di indicare nella successiva
corrispondenza i dati sopra riportati

Risp nota 25-9-2013 n. 68728

26/09/2013
Prot. 382706

FAX

Ministero della Salute
Dipartimento della programmazione e
dell'ordinamento del SSN
Direzione generale dei dispositivi medici,
del servizio farmaceutico e della
sicurezza delle cure

Ufficio II ex DGFDM
Via Giorgio Ribotta n. 5
.00144 ROMA

Prot. 382710

p.c. Ministero della Salute
Capo Gabinetto
Via Lungotevere Ripa n. 1
00187 ROMA

Prot. 382712

p.c. Ministero della Salute
Ufficio Legislativo
Via Lungotevere Ripa n. 1
00187 ROMA

OGGETTO: richiesta di parere in merito all'attuazione dell'articolo 2, comma 2-bis del decreto legge, n 24/2013, con le modificazioni introdotte dalla Legge n. 57/2013 - Metodo Stamina

Codesto Ministero chiede di conoscere il parere della Scrivente in merito agli effetti procedurali del parere del Comitato scientifico che, a seguito di valutazione del c.d. "Metodo Stamina", ha espresso, nelle conclusioni, all'unanimità, parere ostativo alla ulteriore prosecuzione dell'iter della sperimentazione con il metodo esaminato, rilevandone l'assenza di presupposti di scientificità e sicurezza.

In particolare, si chiede se il Ministero possa considerare conclusa la sperimentazione, anche ai fini delle conseguenti determinazioni della Direzione, ritenendosi pertanto concluso l'iter della promozione o se debba comunque sottoporre la relazione prodotta dal Comitato all'AIFA, affinché quest'ultima si pronunci in merito al rilascio dell'autorizzazione.

Si riferisce che il decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24 convertito in legge, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57, prevede all'articolo 2, comma 2-bis, che il Ministero della salute promuova lo svolgimento di una sperimentazione clinica, coordinata dall'Istituto superiore di sanità, condotta anche in deroga alla normativa vigente e da completarsi entro diciotto mesi a decorrere dal 1° luglio 2013, concernente l'impiego di medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali, a condizione che i predetti medicinali, per quanto attiene alla sicurezza del paziente, siano preparati in conformità alle linee guida di cui all'articolo 5 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007.

Il decreto-legge dispone, inoltre, che al fine di garantire la ripetibilità delle terapie di cui al primo periodo del comma 2-bis dell'articolo 2, le modalità di preparazione, in possesso della



Avvocatura Generale dello Stato

Stamina Foundation Onius, debbano essere rese disponibili all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e all'Istituto superiore di sanità (ISS).

In attuazione a detta disposizione il Ministro della salute ha adottato in data 18 giugno 2013 un apposito decreto con il quale è stata disciplinata, dal punto di vista operativo, la sperimentazione clinica in parola, prevedendosi la istituzione di un Comitato scientifico, presieduto dal Presidente dall'ISS e composto dal Direttore Generale dell'AIFA, dal Direttore Generale del Centro Nazionale Trapianti (CNT) e da un certo numero di esperti dotati di alta, riconosciuta e documentata esperienza nei settori delle patologie neurodegenerative, delle malattie rare, delle cellule staminali mesenchimali e della metodologia clinica, nonché da un rappresentante delle associazioni dei pazienti.

Compiti fondamentali assegnati al Comitato sono quelli previsti dal comma 4, dell'articolo 2 del D.M. 18 giugno 2013 cit., ovvero l'identificazione delle patologie da includere nella sperimentazione, la definizione dei protocolli clinici per ciascuna delle patologie da trattare, nonché l'identificazione delle officine di produzione da coinvolgere nella sperimentazione tra quelle autorizzate dall'AIFA a produrre prodotti per terapia cellulare e degli sperimentatori e delle strutture ospedaliere pubbliche e private nelle quali trattare i pazienti.

Nella richiesta si precisa, altresì, che il parere è reso urgente, in relazione al fatto che Stamina Foundation ha già proposto ricorso al TAR avverso il D.M. 18-6-2013, avverso il D.M. 28-6-2013, di nomina dei componenti del Comitato scientifico, nonché avverso il parere negativo di tale Comitato (ancora non conosciuto formalmente dalla Fondazione ricorrente, al momento di notifica del ricorso).

Così come viene evidenziato nella richiesta, sia il decreto-legge n. 24/2013 cit. (e la legge di conversione n. 57/2013) sia il D.M. 18-6-2013 sembrerebbero non avere previsto il caso di non procedere alla sperimentazione a seguito di parere negativo del Comitato scientifico.

L'art. 2, comma 2 bis del decreto-legge n. 24/2013, così come modificato dalla legge n. 57/2013, in particolare, dispone che **"Il Ministero della salute, avvalendosi dell'Agenzia italiana del farmaco e del Centro nazionale trapianti, promuove lo svolgimento di una sperimentazione clinica, coordinata dall'Istituto superiore di sanità, condotta anche in deroga alla normativa vigente e da completarsi entro diciotto mesi a decorrere dal 1° luglio 2013, concernente l'impiego di medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali, utilizzate nell'ambito dei trattamenti di cui al comma 2, a condizione che i predetti medicinali, per quanto attiene alla sicurezza del paziente, siano preparati in conformità alle linee guida di cui all'articolo 5 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007. Al fine di garantire la ripetibilità delle terapie di cui al primo periodo, le modalità di preparazione sono rese disponibili all'Agenzia italiana del farmaco e all'Istituto superiore di sanità. L'Istituto pazienti arruolati. L'Istituto superiore di sanità e l'Agenzia italiana del farmaco curano la valutazione della predetta sperimentazione. Per l'attuazione della sperimentazione di cui al primo periodo, il Comitato interministeriale per la programmazione economica, in attuazione dell'articolo 1, comma 34, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, vincola, per un importo fino a 1 milione di euro per l'anno 2013 e a 2 milioni di euro per l'anno 2014, una quota del Fondo sanitario nazionale, su proposta del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano. Si applicano, in quanto compatibili, le disposizioni di cui al decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 43 del 22**



Avvocatura Generale dello Stato

febbraio 2005. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio”.

Il D.M. 18-6-2013 – impugnato, come detto, davanti al TAR, dalla Stamina Foundation - dispone, all'art.1, quanto segue:

“Il presente decreto disciplina la promozione da parte del Ministero della salute dello svolgimento della sperimentazione finalizzata a valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali prevista dall'articolo 2, comma 2-bis del decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57, (di seguito sperimentazione).

2. Ai fini dell'avvio della sperimentazione. Fondazione Stamina deve rendere disponibili all'istituto superiore di sanità (ISS) e all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) le modalità di preparazione dei medicinali di cui al comma 1.

3. La preparazione di cui al comma 2 deve essere effettuata conformemente alle linee guida di cui all'articolo 5 del regolamento (CF) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007.

4. L'AIFA rilascia l'autorizzazione alla sperimentazione clinica dopo l'espletamento da parte del comitato scientifico di cui all'articolo 2, dei compiti previsti dal comma 4 dello stesso articolo

5. I compiti del Ministero della salute relativi alla promozione della sperimentazione sono espletati dalla Direzione generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure.”

Esaminata la normativa sopra richiamata ed il parere del Comitato scientifico di cui al D.M. 18-6-2013, nominato con D.M. 28-6-2013, si ritiene che il Ministero debba, una volta preso atto del parere del Comitato scientifico, emanare un provvedimento con il quale disporre che, aderendosi alle conclusioni e considerazioni contenute nel parere, non si può procedere oltre con la sperimentazione.

L'art. 2, comma 2 bis del Decreto-Legge n. 24/2013, così come modificato dalla legge di conversione, dispone che la competenza a “promuovere” lo svolgimento di una sperimentazione clinica, coordinata dall'Istituto Superiore di sanità, spetti al Ministero della salute, che si avvale dell'Agenzia italiana del farmaco e del Centro nazionale trapianti.

La sperimentazione, precisa la stessa disposizione, viene “condotta anche in deroga alla normativa vigente” e si completerà entro diciotto mesi a decorrere dal 1 luglio 2013.

Dall'esame della disposizione richiamata, emerge che il Ministero ha dato, in effetti, “**avvio alla sperimentazione**”, emanando il D.M. 18-6-2013, con il quale ha regolamentato le diverse fasi della procedura e provvedendo - con il D.M. 28-6-2013 - alla nomina dei membri del Comitato scientifico.

Una volta riconosciuto incontestabilmente che spettava al Ministero della salute il compito di avviare la sperimentazione, si ritiene che spetti anche al Ministero - e non già all'AIFA - il compito di non procedere oltre con la sperimentazione medesima, ove sia provato che essa non rispetti i requisiti preliminari di efficacia e sicurezza.

Ed infatti, la competenza dell'AIFA, nei limiti delle deroghe disposte dal legislatore è quello di curare la “valutazione della predetta sperimentazione” (cfr art. 2, comma 2 bis cit.), insieme



Avvocatura Generale dello Stato

all'Istituto di Sanità, non anche quello di bloccare l'iter della sperimentazione già avviata dal Ministero della salute.

Per quanto concerne i poteri spettanti al Ministero, si ritiene che tale Amministrazione, prima di procedere oltre con la sperimentazione, possa e debba valutare, in via preliminare, se il farmaco utilizzato dalla Fondazione Stamina sia stato preparato, rispettando i dettami del Regolamento europeo n. 1394/2007.

Ed infatti, sia il Decreto-Legge n. 24/2013 (art. 2, comma 2 bis) sia il D.M. 18-6-2013 chiariscono che la sperimentazione clinica possa essere svolta “a condizione che i predetti medicinali, per quanto attiene alla sicurezza del paziente, siano preparati in conformità alle linee guida di cui all'articolo 5 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007. Al fine di garantire la ripetibilità delle terapie di cui al primo periodo, le modalità di preparazione sono rese disponibili all'Agenzia italiana del farmaco e all'Istituto superiore di sanità...” (cfr art. 2, comma 2 bis cit.)

L'art. 1, comma 3 del D.M. 18-6-2013 chiarisce ulteriormente che “La preparazione di cui al comma 2 deve essere effettuata conformemente alle linee guida di cui all'articolo 5 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007”.

Sotto questo profilo, appare legittimo e del tutto ragionevole che il Comitato scientifico, prima di procedere all'espletamento dei compiti previsti dal D.M. 18-6-2013, abbia motivatamente ed in modo articolato, espresso il proprio convincimento sulla qualità della preparazione del farmaco, quale risultante dal Metodo Stamina (consegnato in data 1 agosto 2013).

Anche se la sperimentazione poteva svolgersi in deroga alla normativa vigente, la normativa subordinava comunque la prosecuzione della procedura (art. 2, comma 2 bis, cit.) al pieno rispetto dell'articolo 5 del Regolamento (CE) n. 1384/2007 del Parlamento europeo, secondo cui, devono essere rispettate le c.d. “Buone prassi di fabbricazione”, elaborate dalla Commissione europea, previa consultazione della competente Agenzia europea del farmaco.

L'art. 1 dello stesso D.M. 18-6-2013, inoltre, ha anche chiarito che la sperimentazione prevista dall'articolo 2, comma 2-bis del decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57 era “finalizzata a valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali”.

Esaminato il parere del Comitato scientifico, ed in particolare, la nota di accompagnamento alla relazione tecnica per il Ministero della Salute, risulta che il Comitato – in sede di audizione del prof. Vannoni – “ha sottolineato la necessità da parte di Fondazione Stamina di presentare una descrizione della metodica di preparazione sufficientemente dettagliata e standardizzata da consentirne la riproducibilità e quindi l'impiego nell'ambito della sperimentazione clinica”. (pag. 1 della nota di accompagnamento).

Il Comitato, poi, ha sinteticamente riportato i principali elementi della discussione, nella quale i membri hanno, in particolare, evidenziato

- a) la “inadeguata descrizione del metodo”, mancando una descrizione del differenziamento in senso neurale delle cellule (pag. 2 della nota cit.);
- b) la “insufficiente definizione del prodotto” (pag. 3) sia perché le cellule da iniettare non sono definite in maniera corretta, sia perché non viene presentato alcun saggio funzionale che ne dimostri le proprietà biologiche; in difetto di questa adeguata caratterizzazione e dei pochi



Avvocatura Generale dello Stato

controlli di qualità, vi è un problema sia di efficacia del trattamento, per la difficoltà di riprodurre il metodo, sia di sicurezza;

- c) i “potenziali rischi” per i pazienti (pag. 3), in specie per quanto concerne l'utilizzazione di cellule allogeniche, per la mancanza di un piano di identificazione, screening e testing dei donatori, con conseguente esclusione della verifica del rischio di malattie e agenti trasmissibili (HIV1, HIV2, HBV, HCV, ecc.ecc);
- d) altri rischi di fenomeni di sensibilizzazione anche gravi (ad esempio encefalomielite) (pag. 4) sono dovuti anche al fatto che il protocollo prevede somministrazioni ripetute; non essendo prevista la filtrazione delle sospensioni ottenute dal materiale di partenza (carota ossea), vi è anche il rischio di iniezione di materiale osseo a livello del sistema nervoso.

In conclusione il parere negativo del Comitato è fondato **sia sulla mancanza di originalità del metodo, sia sulla assenza di requisiti scientifici e di sicurezza** (cfr pag. 4).

Così stando le cose, si ritiene che il Ministero, nell'ambito dei poteri ad esso conferiti dal decreto-legge n. 24/2013, convertito con modificazioni nella Legge n. 57/2013, possa emettere un provvedimento con il quale, così come sopra già rilevato, prenda atto del parere negativo del Comitato scientifico, faccia proprie le considerazioni e conclusioni del Comitato medesimo e disponga che “allo stato”, non si può procedere oltre alla sperimentazione già avviata”, in modo che sia immediatamente chiaro l'intendimento dell'Amministrazione, che ha il compito di evitare potenziali rischi alla salute degli utenti del SSN.

Nel provvedimento si dovranno citare le conclusioni del Comitato scientifico (in termini di mancanza di efficacia e di sicurezza del metodo), si potrà precisare che del provvedimento verrà data formale comunicazione alla Fondazione Stamina e che essa potrà proporre ricorso al TAR nei termini di legge.

Si resta a disposizione per quanto altro possa occorrere.

L'AVVOCATO ESTENSORE

Vincenzo Rago

IL VICE AVVOCATO GENERALE

Antonio Tajafida

26/9