

**Parere**, riferito a un caso concreto dell'IRCCS Burlo Garofalo di Trieste, circa l'uso di preparazioni per terapia cellulare somatica ai sensi del decreto Min. sal. 5 dicembre 2006 e successive modifiche.

Il decreto Min. sal. 5-12-2006 riguarda (oltre alle preparazioni per terapia genica) le preparazioni per terapia cellulare somatica in rapporto alle quali non risulti già autorizzata l'immissione in commercio ai sensi dell'art. 6, co. 1, d. lgs. 219/2006.

Di queste ultime preparazioni tale decreto ministeriale consente l'impiego in due circostanze, rispettivamente previste ai commi 3 e 4 dell'art. 1 (circostanze si aggiungono a quella di cui all'art. 1, co. 1, d. Min. sal. 2-3-2004, secondo il quale «l'impiego di preparazioni per terapia genica e terapia cellulare somatica non autorizzate all'immissione in commercio è consentito ... nell'ambito di sperimentazioni cliniche approvate dall'Istituto superiore di sanità ai sensi del d.P.R. n. 439/2001 e dal Ministero della salute ai sensi del d.m. 18-3-1998»).

Infatti il comma 2 dell'art. 1 prevede che l'impiego delle suddette preparazioni è consentito «altresi» (rispetto al richiamato disposto del d. Min. sal. 2-3-2004):

1) «nei casi elencati nel provvedimento di cui al comma 3» dello stesso art. 1 (comma ai sensi del quale «con provvedimento del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco [AIFA], da aggiornare periodicamente, sentita la Commissione consultiva tecnico-scientifica della medesima Agenzia, vengono elencati gli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati»);

2) «nonché nei casi di cui al comma 4 del medesimo» articolo (comma ai sensi del quale «fermo restando il disposto di cui al comma 3, è consentito l'impiego dei medicinali di cui al comma 1 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, sotto la responsabilità del medico prescrittore e, per quanto concerne la qualità del medicinale, sotto la responsabilità del direttore del laboratorio di produzione di tali medicinali, purché:

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 d. lgs. n. 211/2003, 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».

Le due circostanze che, ai sensi dei commi 3 e 4 dell'art. 1, consentono l'impiego delle preparazioni per terapia cellulare somatica si configurano fra loro alternative, come si evince chiaramente – oltre che dal contenuto dei commi – dall'uso della congiunzione «nonché» nel comma 2 che li richiama

Del resto, anche se una tale certificazione del responsabile legale fosse richiesta (o fosse spontaneamente aggiunta), essa non potrebbe che riguardare il sussistere dei singoli requisiti previsti, per cui ove questi ultimi oggettivamente sussistessero non ci si potrebbe esimere dal darne certificazione senza ritardo.

Mi si domanda altresì se un ritardo nell'attivazione della terapia in esame possa implicare responsabilità giuridica.

Orbene, in materia è necessario superare l'erroneo convincimento a priori secondo cui – stante il carattere innovativo della terapia di cui si discute, per la quale non sussistono ancora protocolli generalmente riconosciuti – il non fare resterebbe comunque giuridicamente neutro, mentre solo il fare implicherebbe rischi giuridici (un simile convincimento finirebbe per riflettere una logica di c.d. medicina «difensiva»).

E in effetti

- in presenza di un decreto ministeriale il quale prevede espressamente il possibile utilizzo della terapia cellulare somatica nel caso in cui un paziente si trovi in una data condizione;
- in presenza di tutti gli ulteriori requisiti previsti dal suddetto decreto sia per la produzione che per l'utilizzazione di «medicinali» destinati a terapia somatica cellulare;
- in presenza dei requisiti tecnico-organizzativi della struttura ospedaliera – IRCCS – presso la quale la terapia dovrebbe essere effettuata;
- in presenza di un paziente che si trovi nelle condizioni previste dal decreto o addirittura, nell'ambito di tali condizioni, in una situazione che sia riconducibile allo «stato di necessità» previsto dall'art. 54 cod. pen. (e, nel caso di specie, di un paziente che risulterebbe esser già stato sottoposto altrove con apparente beneficio alla suddetta terapia, poi non proseguita per ragioni indipendenti dalla volontà dei genitori o dei medici che avevano attivato tale terapia);
- in presenza del consenso del paziente interessato alla effettuazione della terapia in oggetto o di chi legalmente lo rappresenta;
- in presenza della disponibilità a effettuare quella terapia da parte di sanitari aventi tutti i requisiti e le competenze richieste;
- in presenza di un parere favorevole sotto il profilo clinico-scientifico del Comitato Etico della struttura ospedaliera presso la quale la terapia dovrebbe essere effettuata

sembra ben difficile sostenere che l'effettuazione della terapia di cui si discute resti puramente discrezionale e possa non essere autorizzata dalla istituzione ospedaliera nonostante il caso di urgenza o emergenza per il malato, cui fa riferimento il decreto ministeriale.

Non può essere trascurato, d'altra parte, il rilievo che viene attribuito dalla stessa dottrina penalistica al possesso di *conoscenze e capacità superiori* rispetto a quelle proprie di un certo settore di attività circa la valutazione del dovere di diligenza e perizia ai fini della responsabilità colposa.

Si consideri, da ultimo, come il decreto ministeriale in oggetto preveda che il parere del Comitato etico competente, richiesto come già ricordato dal comma 4 dell'art. 1, sia acquisito «con specifica pronuncia sul rapporto favorevole fra i benefici ipotizzabili ed i rischi prevedibili del trattamento proposto, nelle particolari condizioni del paziente»: giudizio, questo, il quale tuttavia risulta implicito, secondo la normativa in vigore, rispetto al rilascio di qualsiasi parere favorevole di un Comitato etico concernente sperimentazioni farmacologiche (cfr. art. 3.6 d.m. 18-3-1998 recante *Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici*: «I soggetti coinvolti a qualunque titolo nella sperimentazione non possono essere sottoposti a indagini o terapie non necessarie per la loro patologia, se tali indagini o terapie arrecano danno, o sofferenza, o espongono a rischi; si consideri anche il n. 2.2 delle *Linee Guida dell'U.E. di buona pratica clinica* richiamate in appendice al d.m. da ultimo citato: «Prima che uno studio abbia inizio, devono essere valutati rischi ed inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto

(«nei casi elencati nel provvedimento di cui al comma 3 del presente articolo nonché nei casi di cui al comma 4 del medesimo»).

L'intento del decreto ministeriale, circa i «medicinali» (o «preparazioni») in oggetto (v. il punto 2 dell'all. 1, parte IV, d. lgs. 219/2006), appare in tal senso quello di ammettere, da un lato, impieghi che l'AIFA abbia già giudicato clinicamente e scientificamente consolidati, e, dall'altro lato, impieghi che non abbiano avuto una simile validazione previa, quando sussistano particolari condizioni del paziente e in presenza di determinati requisiti specificati dal decreto, da riscontrarsi per ogni singola utilizzazione («fermo restando», come si esprime il comma 4 dell'art. 1, l'impiego dei «medicinali» in oggetto anche fuori al di fuori di tali condizioni e requisiti, nei casi riconducibili alle elencazioni dell'AIFA previste dal comma 3 del medesimo art. 1).

Su questa base, l'art. 2 del decreto in esame autorizza, prevedendo a sua volta una serie di requisiti, le necessarie «produzioni di medicinali per terapia somatica cellulare» «da utilizzare esclusivamente per le finalità di cui all'art. 1 commi 3 e 4», autorizzazione da ultimo prorogata in base al d. Min. lav. sal. pol. soc. 24-12-2008 «fino all'entrata in vigore dei provvedimenti di attuazione dell'ultimo comma dell'art. 3 della direttiva comunitaria 2001/83/CE, come modificato dall'art. 28, secondo comma del regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio n. 1394 del 2007».

Questi i requisiti previsti:

- 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)».

La richiesta autocertificazione dei requisiti di cui alle lettere a), b), c), d) ed e), da trasmettere all'AIFA ai sensi della lettera f), appare riferibile al soggetto che intende effettuare la produzione dei «medicinali» (ovvero «preparazioni») in oggetto.

La menzione – si veda la lettera c) – del responsabile legale della struttura di appartenenza riguarda esclusivamente il fatto che deve risultare sussistente la previa autorizzazione rilasciata dal medesimo per l'esercizio dell'attività del laboratorio di cui alla lettera b), fatto che rientra fra i requisiti che devono essere autocertificati all'AIFA (al pari del possesso, ove previsto, dell'autorizzazione per l'esercizio dell'attività del laboratorio rilasciata dalla regione o dalla provincia autonoma).

Non appare dunque richiesta una certificazione del responsabile legale della struttura di appartenenza circa i requisiti previsti dall'art. 2 del decreto in esame (e nemmeno circa i requisiti previsti dall'art. 1 co. 4).

dello studio che per la società. Uno studio potrà essere iniziato e continuato solamente se i benefici previsti giustificano i rischi»).

6 maggio 2010

Luciano Eusebi  
*professore ordinario di Diritto penale  
nella Università Cattolica del Sacro Cuore - Piacenza*