

SENATO DELLA REPUBBLICA

————— XVII LEGISLATURA —————

Doc. XVII

n. 2

DOCUMENTO APPROVATO DALLA 12^a COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

nella seduta del 18 febbraio 2015

Relatori CATTANEO e D'AMBROSIO LETTIERI

A CONCLUSIONE DELL'INDAGINE CONOSCITIVA

proposta dalla Commissione stessa nella seduta del 12 dicembre 2013, svolta nelle sedute dell'8 gennaio 2014, 29 gennaio 2014 (pomeridiana), 5 febbraio 2014, 6 febbraio 2014, 12 febbraio 2014, 18 febbraio 2014 (pomeridiana), 5 marzo 2014, 12 marzo 2014, 25 marzo 2014, 2 aprile 2014, 28 maggio 2014, 11 giugno 2014, 17 giugno 2014, 9 luglio 2014 (pomeridiana), 16 luglio 2014, 21 luglio 2014, 23 luglio 2014, 29 luglio 2014, 30 luglio 2014, 29 ottobre 2014, 4 febbraio 2015, 10 febbraio 2015, 11 febbraio 2015 e conclusasi nella seduta 18 febbraio 2015

SU ORIGINE E SVILUPPO DEL COSIDDETTO CASO STAMINA

(Articolo 48, comma 6, del Regolamento)

Comunicato alla Presidenza il 2 marzo 2015

I N D I C E

INTRODUZIONE: <i>I lavori dell'indagine conoscitiva</i>	Pag.	5
---	------	---

CAPITOLO 1

CRONOLOGIA, SCIENZA, NORME

1.1. Cronologia essenziale della ricerca sulle cellule staminali e della regolamentazione dei trattamenti con farmaci e cellule	»	11
1.2. Caso Stamina. Dalle origini all'indagine conoscitiva promossa dal Senato	»	22
1.3. Il ruolo dell'Azienda ospedaliera Spedali Civili di Brescia	»	44
1.4. Dati scientifici	»	53
1.4.1. Esiti del primo e secondo Comitato ministeriale	»	53
1.4.2. Relazione del Professor Massimo Dominici (Università di Modena e Reggio Emilia)	»	55
1.5. Il contesto normativo di riferimento	»	57
1.5.1. La disciplina vigente	»	59
1.5.2. Il caso Italia: «cure miracolose» e magistratura	»	65
1.5.3. La presa in carico dei pazienti e delle famiglie	»	70
1.5.4. Le ordinanze di accoglimento della magistratura nel caso Stamina	»	72

CAPITOLO 2

LE AUDIZIONI

2.1. Le istituzioni, le autorità sanitarie e le associazioni dei malati	»	77
2.1.1. Governo - Ministero della salute	»	77
2.1.2. AIFA	»	103
2.1.3. NAS	»	112
2.1.4. Comitato etico Spedali Civili	»	120
2.1.5. Spedali Civili	»	127
2.1.6. Ordine dei Medici nazionale e locale	»	130

2.1.7. Comitato nazionale per la bioetica (CNB)	Pag.	132
2.1.8. Associazione dei malati	»	133
2.2. Il sistema dell'informazione	»	135
2.2.1. AGCOM	»	135
2.2.2. Autorità garante per la protezione dei dati personali	»	137

CAPITOLO 3

CONCLUSIONI E PROPOSTE DI INTERVENTO

3.1. Considerazioni finali	»	141
3.2. L'intervento legislativo in tema di sperimentazione	»	143
3.3. Proposte conclusive	»	146

APPENDICE

1.1 La medicina rigenerativa oggi	»	155
---	---	-----

Introduzione: i lavori dell'indagine conoscitiva

Acquisire notizie, informazioni e documentazioni è la finalità tipica dell'indagine conoscitiva come prevista dall'articolo 48 del Regolamento del Senato. Su questa chiara direttrice si è articolata l'attività della Commissione nei sette mesi di audizioni relative ad una delle vicende a carattere medico sanitario più oscure degli ultimi decenni. Il preteso metodo Stamina ha finito con l'interessare ed investire della sua presunta efficacia l'intero apparato statale spaziando dal potere esecutivo, quello legislativo fino a quello giudiziario (in sede, civile, amministrativa e penale) coinvolgendo la comunità scientifica nazionale ed internazionale, investendo con particolare intensità la sensibilità e l'emotività dei cittadini-spettatori e, soprattutto, ingenerando enormi aspettative taumaturgiche in migliaia di malati e loro familiari.

In questo quadro, l'indagine conoscitiva si è posta l'obiettivo di acquisire elementi di conoscenza sulle origini e evoluzioni del caso Stamina nonché sulle valutazioni svolte e sui percorsi che hanno reso possibile l'inserimento, presso un ospedale pubblico della regione Lombardia, di un'organizzazione non medica (*Stamina Foundation*) priva di una documentata competenza medico-scientifica, nonché sulle modalità ed i presupposti che hanno ingenerato la volontà politica di adottare una legislazione derogatoria degli ordinari presupposti indispensabili affinché si dia luogo ad una sperimentazione. La presente indagine conoscitiva vuole essere anche uno strumento in grado di contribuire alla messa a fuoco dei metodi e delle regole attraverso cui si può ammettere sul piano etico e normativo, stante il presupposto scientifico e medico, un uso sperimentale o l'adozione di trattamenti cellulari avanzati su pazienti e malattie clinicamente definite, o in regime di uso «compassionevole» – termine abusato nella vicenda oggetto di questa indagine e coniugato in forma di «cura compassionevole», peraltro non contemplata dalla medicina e nemmeno dalla legislazione italiana in materia.

La particolare pubblicità accordata ai lavori della Commissione, ivi compresa la disponibilità di registrazioni audio-video delle sedute, l'immediata pubblicazione on line dei documenti versati in atti dagli auditi (salvo specifiche esigenze di riservatezza di talune tipologie di dati sensibili), la puntuale redazione di uno stenografico di seduta autorizzato *ad hoc* dalla Presidenza del Senato hanno consentito la più ampia e tempestiva diffusione delle attività della Commissione contribuendo così alla necessità, avvertita da tanta parte della società, di avere cognizione diretta di molte circostanze diversamente difficilmente conoscibili, in tal senso realizzando *ex se*, tanta parte delle finalità proprie dell'indagine conoscitiva. Al riguardo, il presente documento ripercorrerà i tratti salienti dell'attività

posta in essere, rinviando per maggiori particolari alla documentazione richiamata ed astenendosi, doverosamente, da ogni valutazione estranea alle finalità conoscitive con particolare riguardo alle imputazioni di responsabilità, espressamente escluse dal secondo comma dell'articolo 48 del Regolamento e peraltro oggetto di specifica attività della magistratura inquirente rispetto ad alcuni dei soggetti coinvolti nella vicenda.

La proposta di svolgere un'indagine conoscitiva sull'origine e lo sviluppo del cosiddetto caso Stamina è stata adottata all'unanimità l'11 dicembre 2013 dall'Ufficio di Presidenza della Commissione Igiene e Sanità ed autorizzata dal Presidente del Senato in data 13 dicembre 2013.

Con riferimento alla definizione dei contenuti dell'attività conoscitiva, si è stabilito un programma di massima delle audizioni nella seduta dell'8 gennaio 2014 finalizzato alla comprensione diretta da parte dei senatori commissari delle criticità sottese al caso Stamina attraverso l'acquisizione di elementi informativi in possesso di tutti gli attori istituzionali e della società civile interessati dalla vicenda. Questo al fine di individuare gli strumenti per garantire al contempo il diritto di accesso alle cure documentate e la garanzia di scientificità e sicurezza delle terapie. Inoltre la Commissione osservando la contraddittorietà delle numerose pronunce adottate dall'autorità giudiziaria in materia, rimetteva all'esito dell'indagine conoscitiva l'individuazione, ove necessario, degli opportuni interventi di carattere legislativo, o di indirizzo politico, cui spetterà al Parlamento eventualmente dare seguito. I lavori della Commissione sull'indagine conoscitiva hanno avuto inizio il 29 gennaio 2014.

La Commissione ha audito:

– in rappresentanza dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), il professor Sergio Pecorelli, presidente, il professor Luca Pani, direttore generale, accompagnato dall'avvocato Francesca Mastroianni, direttore dell'Ufficio affari legali, la dottoressa Arianna Gasparini, direttore dell'Ufficio stampa e della comunicazione, il dottor Alessandro Faia e la dottoressa Emanuela Iorio dell'ufficio stampa e comunicazione (sedute del 29 gennaio e 6 febbraio 2014);

– in rappresentanza del Comando Carabinieri per la tutela della salute (NAS), il Generale di divisione Cosimo Piccinno, Comandante, accompagnato dal maggiore Pietro Della Porta e dal Luogotenente Loreto Buccola (sedute del 29 gennaio e 5 febbraio 2014);

– il professor Ferruccio Fazio, già Ministro della salute (seduta del 12 febbraio 2014);

– per il Comitato etico dell'Azienda ospedaliera «Spedali Civili» di Brescia, il professor Francesco De Ferrari, presidente, e la dottoressa Carmen Terraroli, responsabile della segreteria tecnico-scientifica;

– il professor Guido Rasi, già direttore generale dell'AIFA (seduta del 5 marzo 2014);

– l'onorevole Renato Balduzzi, già ministro della salute (seduta del 12 marzo 2014);

– il Ministro della salute Beatrice Lorenzin (sedute del 25 marzo, dell'11 e 17 giugno 2014);

– il dottor Ezio Belleri, commissario straordinario degli «Spedali Civili» di Brescia e, in rappresentanza dell'Ordine dei medici chirurghi e degli odontoiatri della provincia di Brescia, il dottor Ottavio Di Stefano, presidente e il dottor Gianpaolo Balestrieri, membro del Consiglio direttivo e dell'Ufficio di Presidenza dello stesso Ordine (2 aprile 2014);

– su richiesta di una rappresentanza del Comitato nazionale per la bioetica, il professor Salvatore Amato, ordinario di filosofia del diritto dell'Università di Catania, il quale però nel corso dell'audizione ha riferito di parlare a titolo personale (28 maggio 2014);

– in rappresentanza del Movimento vite sospese, il dottor Bruno Talamonti, presidente, l'avvocato Tiziana Massaro, segretario e il signor Gianpaolo Carrer, segretario del Comitato scientifico; in rappresentanza della Federazione italiana delle malattie rare (UNIAMO), la dottoressa Renza Barbon Galluppi, presidente UNIAMO FIMR Onlus, il dottor Terkel Andersen, presidente EURORDIS Organizzazione europea delle malattie rare e la dottoressa Sara Casati, bioeticista collaboratrice per UNIAMO FIMR Onlus; in rappresentanza dell'Autorità per le garanzie nelle comunicazioni (AGCOM), l'onorevole Antonio Martusciello, commissario, accompagnato dalla dottoressa Laura Aria, direttore dei Servizi Media e dal dottor Giuliano De Vita, consigliere (seduta del 9 luglio 2014);

– il Ministro della giustizia, onorevole Andrea Orlando, accompagnato dal dottor Giovanni Melillo, capo di Gabinetto; e, in rappresentanza dell'Autorità Garante per la protezione dei dati personali, l'onorevole Antonello Soro, presidente, accompagnato dal dottor Mario De Bernart, dirigente del Servizio relazioni istituzionali, dal dottor Baldo Meo, dirigente Relazioni con i mezzi di informazione e dalla dottoressa Federica Resta, assistente (seduta del 23 luglio 2014);

– il professore Massimo Dominici dell'Università di Modena e Reggio Emilia (seduta del 30 luglio 2014).

È stata richiesta l'audizione della dottoressa Ermanna Derelli, direttore sanitario aziendale Spedali Civili di Brescia, la quale ha informato la Commissione della sua decisione di astenersi dal partecipare anche in quanto indagata per i medesimi fatti.

In seguito alle audizioni svolte sono seguite anche domande scritte rivolte agli auditi da parte dei senatori; 31 gennaio 2014: domande aggiuntive al professor Pani con relative risposte; al generale Cosimo Piccinno e relative risposte; 11 marzo 2014: domande aggiuntive al Comitato Etico Spedali Civili di Brescia (Professor De Ferrari e dottoressa Terraroli) cui è seguita la comunicazione ufficiale che non avrebbero risposto; 19, 23 maggio 2014: lettera al CNB con risposta del Presidente Casavola che motiva l'impossibilità di esprimersi sulla vicenda Stamina; 7 agosto 2014: domande aggiuntive al ministro Orlando dal quale non è giunta risposta; 8 agosto 2014: domande aggiuntive al Garante della privacy con relative risposte).

Nel corso delle procedure informative sono stati inoltre raccolti e acquisiti numerosi documenti e contributi, anche conseguenza di specifici quesiti scritti inviati dalla Commissione ai singoli auditi, disponibili insieme ai resoconti stenografici delle audizioni presso la pagina web della Commissione (<http://www.senato.it/3687?indagine=38>).

Il presente documento conclusivo intende contemperare l'esigenza di rappresentare unitariamente le informazioni ottenute nel corso dei lavori con la volontà di non gravare la relazione della mole di documenti acquisiti che finirebbero con impedirne un'effettiva ed agevole conoscibilità; per tali ragioni si è ritenuto utile procedere ad una sintesi, suddivisa per singolo audito, delle varie sedute, rinviando – per un maggior approfondimento e completezza – ai documenti, inclusi gli stenografici, acquisiti dalla Commissione e da subito resi disponibili via web.

La relazione si articola in tre partizioni:

- il **capitolo 1** descrive il contesto normativo e fattuale in cui prende forma la vicenda oggetto d'indagine;
- il **capitolo 2** ripercorre, attraverso la voce degli auditi, il procedere dei lavori della Commissione;
- il **capitolo 3** riporta le considerazioni conclusive e le proposte di intervento.

Di questa articolazione è parte integrante una sintesi cronologica di essenziali informazioni riguardanti la ricerca sulle cellule staminali, la regolamentazione dei trattamenti con farmaci e cellule, posta in apertura del primo capitolo e una sintesi dello stato di avanzamento della medicina rigenerativa oggi, riportata in Appendice. Tali informazioni sono indispensabili per rappresentare la sostanziale irriducibilità ad un contesto medico-scientifico della "vicenda Stamina". Questa documentazione inoltre, vuole essere un tentativo di corrispondere, compatibilmente con la natura e funzione del presente documento, alle richieste dei malati e dei loro familiari di conoscere le concrete prospettive di ricerca e cura verso cui, nel breve periodo, si stanno orientando gli sforzi della comunità scientifica che quotidianamente esplora le frontiere della medicina rigenerativa¹.

¹ Durante la procedura informativa e la stesura del presente documento, la Commissione si è avvalsa della consulenza del dott. José De Falco e della dott.ssa Chiara Lalli.

CAPITOLO I

CRONOLOGIA, SCIENZA, NORME

1.1. Cronologia essenziale della ricerca sulle cellule staminali e della regolamentazione dei trattamenti con farmaci

Cronologia Staminali	Cronologia regolamentazioni
1868 Ernst Haeckel usa il termine <i>stamzell</i> per indicare un «organismo ancestrale unicellulare» da cui sono derivati gli organismi multicellulari.	
1892 Theodor Boveri e Valentin Hecker usano il termine <i>stamzell</i> per identificare le cellule cui maggiormente è ascrivibile lo sviluppo ontogenetico. Nel 1894 Jacob Keller associa le <i>stamzellen</i> anche alla rigenerazione e alla riproduzione asessuale nella planaria.	
1896 Edmund Wilson usa il termine inglese «stem cell» in <i>The Cell in Development and Inheritance</i>	
1906	<i>US Pure Food and Drug Act</i> : lo scopo è di smascherare farmaci adulterati e con etichette ingannevoli. L'incarico di controllare viene affidato al Bureau of Chemistry del Dipartimento dell'Agricoltura.
1909 L'istologo ed embriologo russo Alexander A. Maximow ipotizza l'origine comune di tutte le cellule del sangue, indicando (erroneamente) i linfociti come cellule staminali ematopoietiche.	
1930	Viene creata la Food, Drug and Insecticide Organization del Dipartimento dell'Agricoltura statunitense, che nel 1927 aveva incorporato il Bureau of Chemistry, assume il nome di Food and Drug Administration (FDA).
1938	<i>L'US Food, Drug and Cosmetic Act</i> ,

	volta l'esperimento di clonazione per trasferimento nucleare	accentua i controlli sui farmaci che sono commercializzati sul piano della sicurezza, e amplia i poteri dell'FDA.
1945	Gli effetti delle bombe atomiche lanciate su Hiroshima e Nagasaki, aprono la strada a ricerche finanziate pubblicamente sugli effetti delle radiazioni e sulla radioprotezione: studi strategici finanziati dal Department of Defense danno inizio agli studi che porteranno all'identificazione della cellula staminale ematopoietica (HSC, hematopoietic stem cell). Studi simili condotti per la stessa ragione in URSS, porteranno al lavoro di Alexander Friedenstein, allievo di Maximow e alla scoperta delle staminali mesenchimali (MSC, mesenchymal stem cell).	
1947		Il tribunale di Norimberga condanna i medici nazisti sulla base di un codice etico che diverrà noto come Codice di Norimberga, e che giudica illecito sperimentare su soggetti umani in assenza di «consenso volontario».
1952	Briggs e King realizzano l'esperimento immaginato da Spemann e ottengono girini normali trapiantando nuclei da cellule della blastocisti in oociti enucleati di <i>Rana pipiens</i> .	
1957	Edward Donnall Thomas pubblica i dati dei primi trapianti di midollo osseo nell'uomo.	
1961-1963	Ernest A. McCulloch e James E. Till dimostrano l'esistenza di progenitori multipotenti nel midollo osseo (CFU-S): prima prova (incompleta) dell'esistenza della cellula staminale ematopoietica	
1962	John Gurdon ottiene la nascita di rospi (<i>Xenopus laevis</i>) mediante trapianto nucleare di cellule differenziate in oociti	Il caso della talidomide induce gli Stati Uniti a integrare il <i>Food, Drug and Cosmetic Act</i> del 1938, con un emenda-

	enucleati.	mento che richiede una «substantial evidence» di efficacia dei farmaci per cui si chiede l'autorizzazione.
1964		La <i>World Medical Association</i> emana la <i>Helsinki Declaration</i> , che aggiorna le basi etiche della sperimentazione clinica sull'uomo, periodicamente aggiornata e oggi alla sesta edizione. La Dichiarazione di Helsinki stabilisce gli standard etici che devono essere rispettati per garantire la protezione dei soggetti arruolati nelle sperimentazioni cliniche.
1968	Presso l'Università del Minnesota, il gruppo di Robert Good porta a termine il primo trapianto di midollo per trattare un bambino con un'immunodeficienza grave combinata.	L'Organizzazione Mondiale della Sanità inizia a elaborare delle linee guida internazionali per la valutazione clinica dei farmaci.
1969	Thomas effettua con successo alla Washington University di Seattle i primi trapianti di midollo su adulti con leucemia. Robert Edwards, Barry Barrister e Patrick Steptoe ottengono la prima fecondazione <i>in vitro</i> di un oocita umano	
1978	Il 25 luglio nasce Louise Brown, la prima bambina concepita <i>in vitro</i> . L'equipe di Edwards è in grado di coltivare un embrione umano.	
1980		Viene approvato negli USA il Bayh-Dole Act, che permette il brevetto di invenzioni realizzate con fondi federali. Ciò consente anche alle università pubbliche di brevettare i propri risultati.
1981	Martin Evans e Matt Kaufman isolano e coltivano cellule staminali derivate da blastocisti di topi.	
1984	Eugene Bell del MIT conia il termine «tissue engineering».	

-
- 1985-1993** Maureen Owen contribuisce a formulare il concetto di «sistema stromale» e «cellula staminale stromale», in analogia con l'ematopoiesi. Definisce «sistema stromale» l'insieme delle vie (*lineage*) generate da un progenitore stromale comune (adipociti, cartilagine, osso, fibroblasti), e il progenitore comune come una putativa cellula staminale. Alla fine degli anni Ottanta Alexander Friedenstein si trasferisce in sabbatico a Oxford, da Owen, e ipotizza che i progenitori multipotenti da lui identificati siano delle possibili cellule staminali osteogeniche.
- Europa e Giappone sviluppano le loro linee guida di *good clinical practice*. Le differenze tra US, Europa e Giappone sul piano regolatorio comportano una perdita di efficienza economica per le imprese farmaceutiche che devono investire in trials diversi se vogliono vendere un farmaco su un mercato che è globale.
-
- 1987** La Congregazione per la Dottrina della Fede rilascia l'istruzione *Donum Vitae* – *Il rispetto della vita umana nascente e la dignità della procreazione*.
-
- 1988** Elaine Gluckman esegue in Francia il primo trapianto di cellule staminali emopoietiche del cordone ombelicale per curare un bambino seienne con anemia di Fanconi. Il risultato è possibile grazie alle ricerche di Edward A. Boyse, che lavorando negli anni Ottanta allo Sloan-Kettering Institute di New York dimostra che le cellule del cordone ombelicale possono essere trapiantate al posto del midollo per ricostituire il sistema immunitario umano.
- L'uso delle staminali del cordone ombelicale ha dei limiti tecnici, che non giustificano l'eccitazione circa l'utilità di bancare i cordoni ombelicali come riserva «personale» di staminali per il titolare biologico, se non in rari casi molto selezionati.
-
- 1994** L'NIH Human Embryo Research Panel dichiara che la creazione di embrioni umani solo per scopi di ricerca non incoraggerà gli aborti, e sull'onda delle

-
- reazioni pubbliche il Presidente Clinton annulla il documento NIH e ribadisce la moratoria sui finanziamenti alla ricerca su cellule derivate da embrioni umani.
-
- 1995** Con il *Dickey-Wicker Amendment*, il Congresso degli Stati Uniti mette al bando il finanziamento federale della ricerca su cellule ottenute da embrioni umani.
-
- 1996** Nasce la *International Conference on Harmonisation (ICH)* che riunisce le autorità regolatorie di Europa, US e Giappone, insieme a esperti dell'industria farmaceutica, per uniformare gli standard per l'accettazione dei risultati degli studi clinici.
-
- 1997** Il 23 febbraio viene annunciata su *Nature* la nascita di Dolly, il primo mammifero clonato utilizzando il nucleo di una cellula somatica adulta.
- Michele De Luca e Graziella Pellegrini pubblicano su *Lancet* di avere ottenuto la rigenerazione di un epitelio corneale funzionale trapiantando cellule staminali limbali coltivate in pazienti con ustioni che hanno distrutto il *limbus*.
-
- 1998** James Thomson isola e coltiva cellule embrionali pluripotenti umane (*Science* 1988). Il suo lavoro è stato finanziato da Geron Corporation, che acquisisce, insieme alla Wisconsin University, i relativi brevetti per sviluppare commercialmente le «cellule staminali embrionali umane».
-
- 1999-2000** Vengono pubblicati una serie di studi che dimostrerebbero la «transdifferenziazione» di staminali del sangue in neuroni o di staminali neurali in cellule del sangue attraverso semplice impianto delle cellule. Gli studi non sono confermati e/o vengono abbandonati.

-
- 2001** Un gruppo di medici e ricercatori cinesi, con appoggi universitari e governativi, effettua il primo trattamento di un caso di SLA con staminali da cordone ombelicato manipolato, e nel 2005 darà vita a Beike Biotech, un'impresa privata che ha ricevuto però oltre 100 milioni di dollari di finanziamento governativo, e che rifornisce diversi ospedali cinesi con preparati a base di staminali da cordone ombelicale per trattare un'ampissima gamma di malattie.
- Non esistono studi controllati e nemmeno un razionale scientifico relativamente all'efficacia e agli effetti di questi trattamenti.
- Il biologo, imprenditore e filantropo William A. Haseltine utilizza l'espressione «medicina rigenerativa», inventata nel 1992 da Leland Kaiser, per raggruppare le tecnologie (dalla terapia genica alla terapia con staminali all'ingegneria tissutale alla protesica biomeccanica) che hanno il comune obiettivo di ripristinare la funzione normale di organi, tessuti e cellule danneggiati da traumi, malattie e o «consumati» dal tempo.
- Il 9 agosto, dal suo ranch in Texas, George W. Bush emette la prima ordinanza del suo mandato presidenziale, vietando il finanziamento con fondi federali di ricerche che impiegano cellule staminali embrionali umane prodotte dopo quella data, comunicando che erano disponibili circa 64 linee cellulari per fare ricerche su staminali embrionali, tutte derivate da embrioni soprannumerari abbandonati in cliniche ginecologiche. Analisi successive dimostrarono che le linee di cellule effettivamente disponibili erano nell'ordine di alcune unità.
-
- 2002** Nasce l'International Society for Stem Cell Research (ISSCR), un'organizzazione indipendente per promuovere la comunicazione pubblica e professionale sulla ricerca di base e applicativa delle cellule staminali.
-
- 2003** L'Unione europea vara il VI programma quadro della ricerca con l'obiettivo di formare grandi consorzi di ricerca e aumentare la competitività dell'eurozona. Il Programma parte però con un anno di «moratoria» per quanto riguarda le ricerche che includono staminali embrionali. Alcuni ministri - tra cui quello italiano - degli allora 15 stati membri chiedevano tempo

per definire una politica comunitaria sulla ricerca che faceva uso di queste cellule affascinanti e controverse. Al termine, durante il semestre italiano, l'ex ministro Moratti si presentò a Bruxelles con un nulla di fatto. La Commissione europea diede quindi seguito al mandato del Parlamento europeo di finanziare anche la ricerca che include cellule staminali embrionali umane, nel rispetto di linee guida tuttora in vigore e sono adottate da tutti i ricercatori che fanno parte dei consorzi di ricerca finanziati dai fondi comunitari.

2004

Nello stato della California viene approvata la *Proposition 71*, attraverso un referendum che si tiene il 2 novembre e con il 59 per cento di voti favorevoli. La *Proposition 71* autorizza quello stato a finanziare con 3 miliardi di dollari per un periodo di 10 anni la ricerca su cellule staminali embrionali.

2005 Esplode il caso di Woo Suk Hwang della Seoul National University, che sostiene di aver trovato il modo di ottenere la clonazione terapeutica – cioè cellule staminali embrionali umane geneticamente identiche ai pazienti che necessitano la terapia cellulare – ma gli scienziati indagano e i risultati si rivelano manipolati. Hwang verrà estromesso dai circuiti scientifici, processato e espulso dall'Università.

Il 25 maggio entrano in vigore le norme previste dalla *Good Tissue Practice* della US Food and Drug Administration. L'ultimo aggiornamento risale al dicembre 2011.

Prima designazione di FDA per un *iter* Fast Track (che accorcia i tempi per l'uso clinico di un farmaco) assegnato a un prodotto a base di cellule staminali.

2006 Shinya Yamanaka pubblicando su *Cell*, dimostra che i geni Oct4, Klf4, Sox2, Myc (OKSM) riprogrammano cellule somatiche adulte in cellule pluripotenti.

Giulio Cossu e collaboratori pubblicano su *Nature* i risultati di studi su cani distrofici, dimostrando che le staminali mesangioblastiche producono beneficio dopo trapianto. Gli studi aprono alla

sperimentazione clinica tuttora in corso.

- 2007** I ricercatori dell'Oregon National Primate Research Center pubblicano su *Nature* il risultato di esperimenti in cui ottengono embrioni clonati di scimmia e cellule staminali embrionali dagli stessi.
- Il 13 novembre l'Unione europea ribadisce che le cellule estensivamente modificate *ex vivo* sono medicinali per terapie avanzate (e non trapianti cellulari): 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.
-
- 2008** All'università di Bristol viene effettuato in una giovane donna il primo trapianto di una trachea ottenuta ingegnerizzando le cellule staminali della stessa paziente.
- L'ISSCR pubblica le nuove *Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells*. Alla loro stesura partecipano alcuni scienziati italiani.
-
- 2009**
- Il 9 marzo il nuovo presidente USA Barack Obama, come primo atto del suo mandato presidenziale firma l'Ordine esecutivo che rimuove il veto al finanziamento pubblico della ricerca su staminali derivate da embrioni.
-
- 2010**
- FDA approva le prime due sperimentazione cliniche di cellule staminali embrionali, condotte da Geron e da Advanced Cell Science. La sperimentazione di Geron viene interrotta per dichiarati problemi economici.
-
- 2011** Lorenz Studer dello Sloan-Kettering di New York pubblica su *Nature* il primo studio che dimostra la produzione di neuroni dopaminergici autentici da staminali embrionali umane e da cellule iPS. I progenitori dopaminergici trapiantati in modelli animali di Parkinson (topo e ratto) funzionano con risultati nell'animale mai visti prima. Il trapianto nella scimmia dimostra la sopravvivenza e la maturazione delle cellule trapiantate.

Il lavoro apre le porte alla sperimenta-

zione clinica per il Parkinson con cellule staminali embrionali.

2012 Paolo Rama del S.Raffaele di Milano e Graziella Pellegrini insieme a Michele De Luca dell'Università di Modena e Reggio Emilia pubblicano su *New England Medical Journal* i risultati dei loro trapianti di staminali limbari nelle lesioni della cornea, dimostrando il recupero della vista anche molti anni dopo il trapianto.

2012 Su *Lancet* sono riportati i miglioramenti della visione in due pazienti colpiti da degenerazione maculare, che da quattro mesi hanno ricevuto impianti di cellule epiteliali pigmentate retiniche ottenute a partire da staminali embrionali umane.

2013 Il team di Luigi Naldini del San Raffaele di Milano pubblica due lavori su *Science*, dimostrando l'efficacia della terapia genica in staminali in due malattie genetiche.

In Gennaio, *Nature Medicine* pubblica un'articolata discussione sulla natura e possibile funzione terapeutica di MSC (Bianco et al Nat Med 2013), che è fortemente critica dell'uso indiscriminato di infusioni di MSC per malattie diverse, del proliferare di trial clinici senza fondamento scientifico, e della confusione concettuale e metodologica in tema di MSC

Prende avvio il progetto europeo *Neurostemcellrepair* (2013-2018) che segue temporalmente *Neurostemcell* (2008-2013) aventi come scopo quello di identificare le staminali umane migliori da cui partire per ottenere i neuroni che degenerano nel Parkinson e nell'Huntington e valutarne l'eventuale efficacia in studi preclinici nell'animale speri-

Esplode in Italia il caso Stamina. (Vedi il paragrafo seguente, «Caso Stamina. Dalle origini all'avvio dell'indagine conoscitiva»).

Il 24 maggio tredici studiosi di staminali pubblicavano un articolo su *The EMBO Journal* in cui partendo dalle vicende del caso Stamina italiano, avvertono che anche in Europa la regolazione delle terapie con cellule staminali è sotto attacco, come negli Stati Uniti, e ribadiscono le ragioni e le prove per cui si dovrebbe continuare a regolare queste terapie come farmaci (Paolo Bianco et al., Regulation of stem cell therapies under attack in Europe: for whom the bell tolls, *The Embo Journal* 2013, 32, 1489-1495).

mentale.

2014 Dal 2006 a oggi la ricerca sulla riprogrammazione di cellule adulte ha compiuto enormi passi attraverso verifiche e convalide multiple, e ha dimostrato che è possibile riprogrammare anche una cellula specializzata (fibroblasto) in un'altra specializzata (esempio in un neurone) direttamente, senza «passare» per lo stadio di pluripotenza e attraverso l'espressione forzata di geni specifici del destino cellulare desiderato.

Nei primi mesi del 2014 un gruppo giapponese, pubblicando su *Nature*, ritiene addirittura possibile che l'esposizione di cellule adulte ad ambiente acido sia sufficiente per ottenere la loro riprogrammazione. Il risultato è sorprendente ma nel giro di due mesi la comunità scientifica lo smentisce. I dati non sono replicabili. Si evidenziano alcune anomalie nei passaggi sperimentali e nei risultati originali che non reggono alla verifica mondiale. Gli autori principali vengono messi in discussione dalle autorità giapponesi. Un comitato appositamente incaricato conclude che «l'istituto [Riken, noto nel mondo per la qualità della sua produzione scientifica] deve essere smantellato» perché gli errori compiuti sarebbero sintomo di imperfezioni procedurali, metodologiche, sperimentali. Yoshiki Sasai, 50 anni, illuminato e generoso scienziato al cui attivo si contano decine di scoperte di frontiera nel campo della biologia cellulare, membro del Riken, tra gli autori dei due manoscritti incriminati e, pare, tra coloro che reclutarono la giovane ricercatrice cui fanno capo molte delle anomalie pubblicate, si toglie la vita nel suo laboratorio.

2014 Masayo Takahashi del Riken Center for *Developmental Biology* annuncia la selezione di pazienti per il primo *trial* clinico di un trattamento con cellule iPS, per una forma di cecità legata all'invecchiamento. Nonostante si tratti del solo reclutamento di pazienti, c'è preoccupazione nella comunità scientifica verso l'impiego prima del tempo e delle ulteriori verifiche di cellule la cui stabilità e funzione a lungo termine è ancora tutta da dimostrare.

2014 Nel maggio, i coordinatori dei due consorzi Europei NeuroStemcellrepair e Transeuro chiamano a Londra ricercatori dal Giappone, Stati Uniti, Regno Unito, Germania e Italia e insieme annunciano la nascita di GForce, un'iniziativa sovracontinentale che mira a stimolare la collaborazione tra i gruppi al mondo che lavorano con staminali pluripotenti sul Parkinson.

2014 Il 6 novembre alcuni membri di GForce pubblicano su *Cell Stem Cell* nuovi importanti risultati con cellule staminali embrionali per il Parkinson².

² La presente cronologia è stata realizzata aggiornando ed adattando quanto predisposto dallo Staff della senatrice Elena Cattaneo per l'incontro «*Le applicazioni delle cellule staminali in medicina rigenerativa*» tenutosi presso la Sala Zuccari di Palazzo Giustiniani il 15 aprile 2014, nell'ambito del ciclo di incontri «*Scienza, Innovazione e Salute*» promossi dalla Commissione Igiene e Sanità del Senato.

1.2 Caso Stamina. Dalle origini all'indagine conoscitiva promossa dal Senato

La presente cronologia³ ricostruisce le origini e lo sviluppo del cosiddetto caso Stamina, cercando di rappresentare anche il clima e il contesto emotivo in cui si sono svolti i fatti che hanno determinato scelte di politica della salute di grande delicatezza.

2003. In un articolo pubblicato su una rivista scientifica russa si sostiene la possibilità di far differenziare cellule midollari stromali in cellule gliali e neurali, e in cellule insulinopoietiche. Questa pubblicazione viene alla luce solo in relazione alla questione Stamina, essendo priva di consistenza e validità scientifica. I dati che dovrebbero testimoniare il differenziamento cellulare sono, infatti, risultato di artefatti sperimentali. Da esso Vannoni trae una foto che inserirà, manipolandola, nella richiesta di brevetto del 2010 (E.A. Schegel'skaya et al., 2003, *Pluripotency of Bone Marrow Stromal Cells and Perspectives of Their Use in Cell Therapy*, Russian Journal of Developmental Biology, Vol. 34, No. 3, pp. 185–191).

2004-5. Davide Vannoni si reca in Ucraina (5 viaggi) per ricevere un trattamento a base di cellule staminali allo scopo di curare un'emiparesi facciale. Dichiarò di aver recuperato il 50 per cento della funzionalità dei muscoli facciali a seguito delle «cure» e decide di importare la metodica in Italia.

2006. Alcuni degli autori della pubblicazione del 2003 pubblicano un nuovo articolo dove sostengono di ottenere precursori neuronali da staminali midollari (Yavorskaya V.A., et al., 2006, *Receiving of neuroblast from bone marrow stromal cells and its clinical application in patients with some disease of the nervous system*, Ukrainian Neurosurgical Journal 4 (36): 89-97). La qualità del lavoro e dei dati è, per la comunità scientifica, insignificante e la pubblicazione non sollecita alcun interesse. Da questa pubblicazione è tratta un'altra delle foto inserite da Vannoni nella domanda di brevetto.

2006-7. I biologi russi Vyacheslav Klymenko ed Elena Shchegel'skaya arrivano in Italia e fondano con Davide Vannoni la Re-gene srl. Dopo una serie di viaggi tra Italia e Ucraina, e un periodo di permanenza a San Marino, dove venivano effettuati trattamenti con staminali senza autorizzazione, i due ricercatori russi abbandonano l'Italia nel 2009, dopo l'avvio di un'indagine a loro carico da parte del Comando carabinieri per la tutela della salute (NAS).

³ La cronologia è ripresa, aggiornata e modificata dalla *Cronologia essenziale del caso Stamina* a cura di Stefania Bettinelli e Gilberto Corbellini tratta da *Le cellule della speranza. Il caso Stamina tra inganno e scienza* a cura di Mauro Capocci e Gilberto Corbellini, Codice, 2014.

2007. A Torino e dintorni Vannoni inizia a trattare pazienti affetti da malattie diverse, con pretesi preparati a base di cellule di derivazione midollare.

2008. Vannoni tratta con preparati cellulari pazienti in una clinica per trattamenti estetici a San Marino, dove incontra il pediatra Dr. Marino Andolina.

2009. Vannoni e Andolina cominciano a trattare alcuni pazienti all'ospedale pediatrico Burlo Garofolo di Trieste.

2009. Nel mese di maggio viene presentato un esposto da parte di un ex-dipendente della società Cognition srl (amministratore Davide Vannoni) e compare un articolo-inchiesta sul Corriere della Sera (8 maggio 2009 a firma di Adriana Bazzi intitolato «Le cellule clandestine. Dottore dove posso guarire con le staminali? L'incontro, vaghe promesse e risultati non confermati» – che è l'articolo citato dal NAS durante l'audizione del 29 gennaio 2014): si apre l'inchiesta del Procuratore della Repubblica di Torino Raffaele Guariniello sulle attività di Davide Vannoni.

2009. Il 6 agosto Andolina interviene ad una manifestazione pubblica a Trieste, in cui sostiene che con il trapianto di staminali «si possono curare diverse malattie», in primo luogo la SLA, ma che questo non è fattibile a causa della burocrazia regolatoria, che negli Stati Uniti e in Europa obbliga a richiedere autorizzazioni e a produrre e manipolare queste cellule in opportune strutture, cioè come se fossero dei farmaci. Andolina sostiene che a causa degli eccessi di regolamentazione i pazienti sono costretti a recarsi in paesi dove «ci sono meno regole», e quindi, viene inteso, anche meno garanzie sulla qualità.

2009. Il 28 dicembre, un articolo de *Il Corriere della Sera* denuncia una truffa internazionale ai parenti dei malati e un articolo su *La Stampa* del 29 dicembre racconta la tragedia di Claudio Font, trattato a San Marino con le procedure Stamina, costate oltre 40mila euro, e deceduto il 17 dicembre. Sul caso si aprirà un'inchiesta che si chiuderà con il proscioglimento di Vannoni e degli altri indagati, in quanto dall'autopsia non risultava alcuna relazione tra la causa della morte di Font e i trattamenti cellulari somministrati. Il 31 dicembre Andolina dichiara a *Il Piccolo* di essersi guarito da una malattia cronica auto-iniettandosi cellule staminali.

2009-10. Vannoni continua ad offrire trattamenti a base di pretese cellule staminali per diverse malattie neurodegenerative, con costi che oscillano tra 20.000 e 50.000 euro, ricevendo alcune denunce per effetti collaterali dannosi.

2010. In aprile Stamina fonda il Comitato per le cellule staminali adulte e apre il blog *Cellule Staminali Adulte* con la seguente *mission*: «ottenere la prosecuzione delle terapie con cellule staminali mesenchimali già intraprese da parte di persone aderenti al comitato, fare pressione affinché tali cure diventino applicabili in Italia presso ospedali pubblici e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale, contrastare la diffusione di notizie erranee e tendenziose contro le terapie con cellule staminali».

Sul blog saranno pubblicate storie di successo sotto forma di testimonianze di pazienti.

2010. Il 10 dicembre Vannoni e Erika Molino (Laureata in biologia, affiliata a Stamina) sottomettono all'ufficio brevetti statunitense (USPTO) la richiesta di brevetto per una procedura per la differenziazione neuronale di cellule staminali mesenchimali da utilizzare a scopi terapeutici. La domanda viene respinta, in quanto per i funzionari dell'ufficio non contiene e non descrive «alcun metodo che possa essere riprodotto in mano esperta». Vengono sollevate inoltre numerose contestazioni tecniche. Stamina chiede di ritirare la domanda di brevetto al fine di garantirne la non pubblicazione. Tuttavia la richiesta è tardiva e USPTO risponde negativamente. In questo modo il preteso metodo diventa pubblicamente accessibile dal sito web americano, rendendo possibile verificarne l'inconsistenza e la mancanza di competenza.

2011. A gennaio Andolina, anche a causa delle indagini condotte dalla Procura di Torino, comincia ad avere problemi all'Ospedale Burlo Garofalo di Trieste, dove gli contestano di aver trattato i pazienti senza autorizzazione, in quanto il contratto con Stamina Foundation prevedeva solo ricerca e non applicazione clinica.

2011. A metà febbraio sulla stampa è diffuso l'annuncio di Andolina e di Stamina Foundation secondo cui avrebbero salvato la vita a una bambina con SMA1, trattata grazie all'intervento di un tribunale (si tratta di Celeste, che ha partecipato ad uno studio su cinque pazienti pediatriche con SMA1 dichiarato poi inefficace da un articolo che comparirà nel mese di novembre 2012 su *Neuromuscular Disorders*, Carozzi M. et al., 2012, *Stem cells in severe infantile spinal muscular atrophy (SMA1)*, vol. 22 (11), pagg. 1032-34).

2011. Il 24 maggio *La Stampa* dà notizia dell'indagine per truffa (su 68 pazienti, di cui 3 minori) che coinvolge 16 persone: Vannoni, con ReGene (altri soci Marcello La Rosa, direttore dell'Istituto di ricerche economiche e sociali del Piemonte, Luigi Bistagnino, professore ordinario di Disegno industriale al Politecnico, i biologi russi Vyacheslav Klimenko e Elena Shchegel'skaya), il neurologo Leonardo Scarzella, l'anestesista Luciano Ettore Fungi e l'ortopedico Andrea Losana, Sabino Cipriani, Roberto Ferro, Mauro Delendi e Marino Andolina di Trieste, i comaschi Luciano Arnaboldi, Pietro Brignardello, Roberto Valsecchi, tutti medici chirurghi, e l'anestesista Patrizia Magni. Nell'indagine entrano diverse strutture: a San Marino la Rewind Biotech srl e l'Istituto di Medicina del Benessere, il Poliambulatorio Lisa di Carmagnola, l'Irccs Burlo Garofalo di Trieste e l'Ospedale Generale Zona Moriggia-Pelascini di Gravedona. Tra i reati su cui si indaga c'è la somministrazione di farmaci imperfetti e pericolosi per la salute.

2011. Nel mese di ottobre, attraverso l'interessamento di un funzionario della regione Lombardia e di altri medici e dirigenti degli Spedali Civili di Brescia, il trattamento con le staminali mesenchimali prodotte

da Stamina comincia a essere offerto dagli Spedali Civili di Brescia (l'accordo viene siglato il 28 settembre 2011). Il 16 novembre 2011, il Prof. Luca Pani prende servizio come direttore generale dell'AIFA. Dall'ottobre 2011 all'aprile 2012 vengono trattati a Brescia 12 pazienti: 4 pediatrici e 8 adulti.

2012. Il 29 febbraio e il primo marzo il NAS di Torino esegue la prima ispezione presso gli Spedali Civili di Brescia. L'8 e il 9 maggio il NAS tornerà agli Spedali insieme all'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

2012. In seguito alle ispezioni, il 15 maggio il direttore generale dell'AIFA, Luca Pani, firma l'ordinanza che vieta il trattamento con i protocolli Stamina agli Spedali Civili di Brescia. Il Ministro della salute, Renato Balduzzi, dispone un'indagine amministrativa e un'ispezione da parte degli ispettori dello stesso Ministero e dell'AIFA, insieme al Centro Nazionale Trapianti. Nei giorni 23-24 maggio i carabinieri dei NAS conducono una seconda ispezione (compendiata in una «pubblicazione» di oltre 300 pagine), di carattere tecnico-amministrativo, richiesta direttamente dal ministro Balduzzi, a cui partecipano rappresentanti del Ministero della Salute, dei NAS, dell'AIFA, dell'ISS, del CNT, della Regione Lombardia e degli stessi Spedali Civili di Brescia.

2012. A luglio l'ordinanza AIFA viene impugnata davanti al Tribunale Amministrativo Regionale della Lombardia, sezione di Brescia, con ricorsi separati sia dagli Spedali Civili di Brescia sia da alcuni genitori dei piccoli pazienti (tra cui Celeste) congiuntamente alla Fondazione Stamina.

2012. A fine agosto un giudice del Tribunale di Venezia supera l'ordinanza AIFA del 15 maggio e ammette il proseguimento del trattamento Stamina per la stessa Celeste. La sentenza la prescrive «quale cura compassionevole, prevista dal decreto ministeriale Turco del 2006 ripreso poi da Fazio nel 2008», e dato che «non esiste allo stato attuale alcuna cura sperimentata idonea a far arrestare e regredire tale malattia, o quantomeno a farne rallentare il decorso». Subito dopo il giudice del Tribunale di Catania impone il trattamento Stamina a Smeralda (18 mesi, in coma dalla nascita per un'asfissia da parto) e quello di Matera la prosecuzione del trattamento a Daniele (cinque anni e mezzo e affetto dal morbo di Niemann-Pick).

2012. Il 5 settembre il TAR di Brescia rigetta il ricorso presentato da Stamina e da alcuni pazienti contro l'ordinanza AIFA.

2012. Su *Il Sole 24 Ore* compaiono due articoli che evidenziano come sia improprio parlare di «cura» con stamina (a firma Cattaneo/Corbellini il 26 agosto) e di come le staminali siano oggetto di un vero e proprio mercato della speranza (a firma Bianco/De Luca il 9 settembre).

2012. Il 5 novembre *La Repubblica* rende pubblico l'esito di una ulteriore relazione della Commissione Ministeriale composta da ISS, NAS e AIFA redatta da Massimo Dominici, Professore dell'Università di Modena

e Reggio Emilia e Alessandro Nanni Costa, direttore del CNT, che dichiara il metodo «pericoloso per la salute». Poco dopo il ministro Balduzzi nomina una nuova commissione, il cosiddetto «board dei saggi», per arrivare a una *governance* generale sulle terapie cellulari a base di Staminali. In una riunione, tenuta il 16 novembre, tale Commissione così si esprime: «*Il Board, applicando i principi base dell'etica medica, ritiene che il progetto terapeutico e le condizioni di applicazione della terapia siano assolutamente insufficienti e senza valida documentazione scientifica e medica a supporto riconosciuta. Sottolinea che i rischi biologici connessi alla terapia sono gravi e inaccettabili e che la conduzione della metodologia non solo non ha rispettato le norme di manipolazione e sicurezza, ma anche i più elementari standard di indagine di laboratorio*». A margine, Massimo Dominici dichiara che il cosiddetto metodo Stamina è un concreto pericolo per i pazienti, che in uno dei campioni esaminati sono stati riscontrati «inquinanti in grado di determinare rilevanti effetti biologici avversi come il rigetto cellulare e altre reazioni immunologiche» e che «le cellule prodotte dopo stimolazione in coltura hanno una irrilevante attività biologica ai fini della rigenerazione nervosa, che scompare dopo 24 ore».

2012. A novembre alcuni giudici dei tribunali di Trento, Marsala e Firenze autorizzano il trattamento anche per pazienti mai trattati in precedenza.

2012. Il 17 novembre, nell'ambito di un convegno tenutosi a Grottole, organizzato dall'Associazione Culturale Stampa Rossoblù in collaborazione con l'Associazione Sicilia Risvegli Onlus, la Fondazione Marco ed Andrea Tremante, l'Associazione Omphalos, O.R.S.A. e l'Associazione Italiana Niemann Pick Onlus e patrocinato dal Comune di Grottole e dalla Provincia di Ascoli Piceno, il presidente di Medestea Internazionale, Gianfranco Merizzi, dichiara di essere interessato a commercializzare il «metodo Stamina» e di aver preso accordo in tal senso con Davide Vannoni (accordo firmato il 6 settembre 2012). Dal convegno nascerà il Movimento Vite Sospese (presentato ufficialmente in una conferenza stampa il 18 maggio 2013).

2012. A novembre una «research letter» sulla rivista *Neuromuscular Disorders* (Carozzi M. et al., 2012, *Stem cells in severe infantile spinal muscular atrophy (SMAI)*, vol. 22 (11), pagg. 1032-34) riporta effetti inesistenti sui malati (di cui due deceduti nel frattempo) trattati al Burlo Garofolo di Trieste con staminali prodotte dalla *cell factory* del S. Gerardo di Monza.

2012. Il 7 dicembre su *Il Corriere della Sera* viene rivelato che il primo paziente trattato a Brescia è un dirigente della Sanità lombarda, autorizzato dal Comitato Etico degli Spedali Civili prima della stipula del contratto con Stamina (si scoprirà poi, a seguito della trasmissione televisiva *Le Iene*, che si tratta del dottor Luca Merlino).

2013. A gennaio Mediaset manda in onda una serie di servizi brevi sui pretesi miglioramenti dei bambini trattati (Daniele, Celeste, Smeralda).

2013. A febbraio *Le Iene* cominciano ad occuparsi del caso Stamina, con servizi settimanali costanti che proseguiranno fino a giugno, riprendendo quindi a settembre. Il 3 marzo va in onda l'appello della madre della piccola Sofia al ministro Balduzzi e il giorno stesso viene aperta la pagina Facebook «ministro Balduzzi aiuti la piccola Sofia» (che sarà la prima di una lunghissima serie di pagine aperte dalle famiglie per informare sui presunti progressi dei pazienti, quasi tutti bambini, trattati da Stamina o sulle vicende giudiziarie che non consentono le cure ai pazienti).

2013. Il 6 marzo su *Il Corriere della Sera* il cantante Adriano Celentano scrive una lettera aperta al ministro della Salute Balduzzi in cui, riferendosi a una trasmissione del programma *Le Iene*, prende le difese dei genitori che chiedono per i figli con gravi malattie distrofiche e neurodegenerative di accedere alla cura Stamina. La lettera di Celentano, di fatto, scatena una serie di effetti che portano definitivamente alla ribalta del dibattito pubblico la questione del «metodo Stamina». Nello stesso giorno il ministro Balduzzi riceve i genitori di Sofia, e ha con loro un lungo colloquio.

2013. Il 7 marzo il ministro Balduzzi dichiara che la bambina Sofia, oggetto della trasmissione del programma *Le Iene*, potrà continuare il preteso trattamento con le staminali, trattandosi di un caso particolare, ma non a Brescia. L'11 marzo, dopo l'opposizione dei genitori di Sofia alla somministrazione del trattamento presso una struttura clinica dotata di laboratori GMP, il ministro concede la ripresa dello stesso a Brescia, come promesso ai familiari. Gli Spedali Civili scrivono al Ministero, ad AIFA e ai legali di Sofia di poter eseguire soltanto un'infusione (la seconda per la bambina) per «responsabilità morale» nei confronti della bambina. Precisano però che tale impegno dell'azienda è limitato al caso di Sofia e limitatamente alla seconda infusione, ovvero che non potrà riguardare altri casi o le successive infusioni per Sofia, in mancanza di precise e formali decisioni delle autorità sanitarie e/o giudiziarie che autorizzino o impongano la somministrazione della terapia con cellule non prodotte in *cell factories* autorizzate. Intanto Luca Zaia, presidente della Regione veneto, si offre di «curare» la piccola in una struttura veneta (Vicenza, Padova o Verona). Il 19 marzo il tribunale di Livorno autorizza il completamento della cure per Sofia (più avanti, in via definitiva, autorizzerà il trattamento anche oltre il primo ciclo di 5 infusioni, a discrezione del medico prescrittore).

2013. Il 15 marzo 13 ricercatori e accademici pubblicano una lettera indirizzata al ministro Balduzzi in cui criticano le modalità di gestione del caso Stamina e affermano che «non rientra tra i diritti dell'individuo decidere quali terapie debbano essere autorizzate dal Governo, e messe in essere nelle strutture pubbliche o private. Non rientra tra i compiti del Governo assicurare che ogni scelta individuale sia tradotta in scelte tera-

peutiche e misure organizzative delle strutture sanitarie. Non sono le campagne mediatiche lo strumento in base al quale adottare decisioni di carattere medico e sanitario. La neutralità intellettuale e morale scelta dal Ministero, rispetto al vero merito della questione sollevata, oggettivamente incoraggia e supporta pratiche commerciali che direttamente o indirettamente sottendono alla propaganda di terapie presunte». Firmatari della lettera sono: Paolo Bianco, Andrea Biondi, Giovanni Boniolo, Gilberto Corbellini, Giulio Cossu, Elena Cattaneo, Michele De Luca, Silvio Garattini, Alberto Mantovani, Graziella Pellegrini, Giuseppe Remuzzi, Amedeo Santosuosso e Gianluca Vago.

2013. Il 21 marzo il Consiglio dei Ministri approva un decreto-legge (decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24, convertito con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57) che autorizza la prosecuzione dei trattamenti con cellule staminali mesenchimali già avviati nelle strutture pubbliche, anche se non conformi ai principi delle norme europee di buona fabbricazione dei medicinali, sotto la responsabilità del medico prescrittore.

2013. Il 22 marzo l'Associazione Famiglie SMA (Atrofia Muscolare Spinale), pubblica una lettera-appello in cui si chiede agli organi di stampa e televisivi una corretta informazione in merito alla vicenda Stamina.

2013. Il 25 marzo Vannoni apre una sua pagina *Facebook*, in cui il 28 marzo pubblica gli indirizzi *e-mail* istituzionali di tutti i membri della Commissione del Senato: è il primo di una serie di *mail-bombing* con cui gli attivisti pro-Stamina di volta in volta invaderanno le caselle di posta elettronica degli indirizzi a loro indicati da Stamina.

2013. Il 25 marzo anche la Società italiana di genetica umana prende posizione contro la decisione del Consiglio dei Ministri e in una nota «auspica che ad autorizzare la cura delle malattie genetiche siano solo e soltanto la loro validità ed efficacia, scientificamente comprovate, e non decreti ministeriali o ordinanze della magistratura».

2013. Il 26 marzo *Nature* pubblica il primo articolo dedicato al caso Stamina («*Stem-cell ruling riles researchers*»). Il ministro Balduzzi replica con un comunicato in cui afferma che il Ministero non ha approvato in alcun modo in forma ufficiale il trattamento Stamina.

2013. Il 27 marzo il consorzio EuroStemCell (che raggruppa oltre 90 laboratori nell'Unione europea) pubblica l'articolo «*Scientists raise alarm as Italian Government rules on unproven stem cell therapy*».

2013. Il 28 marzo il ministro Balduzzi incontra gli scienziati per la stesura del regolamento ministeriale previsto dall'articolo 1 del citato decreto-legge n. 24 del 2013 e che dovrà chiarire e disciplinare in modo più puntuale l'uso di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva.

2013. Il 29 marzo viene aperta su Facebook la pagina «Ricorsi compassionevoli» per la promozione dell'azione legale volontaria ai malati che devono ricorrere all'ex articolo 700 per accedere alle cure.

2013. Il 29 marzo, in uno speciale de *Il Corriere della Sera*, Andolina e Vannoni affermano che il metodo è interamente descritto nella domanda di brevetto, che è pubblica, per cui Stamina non deve essere accusata di volerlo nascondere. Inoltre si parla di una grande innovazione per differenziare le cellule staminali in neuroni. Emerge chiaramente che il testo della richiesta di brevetto debba essere considerato il testo di riferimento per i dettagli tecnico-scientifici relativi al preteso metodo Stamina. Tuttavia quel testo, da tempo esaminato dalla comunità scientifica, non presenta alcun elemento di scientificità. I due inoltre non informano dei commenti negativi e critici ricevuti dall'USPTO, della «*rejection preliminare*» e della loro conseguente volontà di ritirare la domanda per rimuovere dal dominio pubblico i dati in essa contenuti. Non informano nemmeno del fatto che la richiesta di brevetto (e quindi il preteso metodo lì descritto) sia diventato pubblico non per loro volontà ma solamente perché la loro richiesta (legittima) di «ritiro e non pubblicazione della domanda di brevetto» è giunta all'USPTO oltre i termini consentiti. Nell'intervista al Corriere parlano anche genericamente e impropriamente di acido retinico e alcool per ottenere neuroni.

2013. Il 3 aprile SMA Europe interviene criticamente sul caso Stamina. La commissione speciale del Senato stralcia il comma 1 del decreto Balduzzi (decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158).

2013. Il 5 aprile intervengono criticamente sulla questione Stamina anche la Società italiana per lo studio delle malattie metaboliche ereditarie e lo screening neonatale e la Società italiana malattie genetiche pediatriche e disabilità congenite.

2013. Il 9 aprile l'International Society for Stem Cell Research (ISSCR) interviene con la dichiarazione «*ISSCR Voices Concern as Italian Government Authorizes Unproven Stem Cell Therapy*», in cui si afferma che la «recente decisione annunciata dal Ministro italiano della Salute, che autorizza la somministrazione di cellule descritte come staminali mesenchimali a pazienti con disturbi neurologici ha sollevato i timori della comunità scientifica internazionale»; e questo perché «in letteratura scientifica non c'è chiara evidenza che le staminali mesenchimali abbiano una qualche capacità di migliorare condizioni di tipo neurologico, né esistono prove convincenti, ottenute in trial clinici, che questo tipo di cellule possa offrire benefici a pazienti neurologici».

2013. Il 10 aprile il Senato approva, emendandolo, il decreto Balduzzi, che ammette l'uso dei trattamenti con staminali mesenchimali per tutte le malattie rare come «terapie compassionevoli» per i successivi 18 mesi. Fa inoltre rientrare la somministrazione a carattere sperimentale di cellule staminali mesenchimali nel quadro della legislazione che regola le «Procedure di trapianto sperimentale» (Accordo Stato-Regioni

del 14 febbraio 2012 e decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191) rimuovendo il trattamento dal controllo regolatorio dell'AIFA come invece previsto dalle disposizioni europee.

2013. Sempre il 10 aprile l'Associazione Famiglie SMA rivolge un appello al ministro Balduzzi. Nello stesso giorno si tiene una manifestazione pro Stamina al Pantheon, a cui intervengono il Sig. Giulio Golia de *Le Iene*, la Sig.a Gina Lollobrigida e la senatrice PDL-Forza Italia Cinzia Bonfrisco.

2013. Il 13 aprile interviene la Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri, che ribadisce la necessità di una regolamentazione che deve «entrare nelle normative e rispondere alle regole del rigore scientifico».

2013. Il 16 aprile *Nature* pubblica un nuovo editoriale intitolato «*Smoke and mirrors*», in cui denuncia l'operazione di attacco in corso in Italia alle procedure di regolamentazione delle terapie cellulari avanzate, usando come pretesto la vicenda Stamina.

2013. Il 18 aprile si tiene una seconda riunione presso il Ministero della salute del tavolo di esperti riuniti dal ministro, alla quale interviene anche il diabetologo dell'Università di Miami, Prof. Camillo Ricordi. I suoi interventi sembrano avallare la decisione di derubricare le terapie cellulari a base di cellule mesenchimali a «trapianti» omettendo così le fasi di sperimentazione clinica necessarie per valutare l'efficacia di un trattamento e vincolandone il suo impiego nell'uomo solo in base alla «safety» del prodotto. La riduzione della regolamentazione in materia staminali sembra essere un obiettivo perseguito (senza successo) da Ricordi e altri anche negli Stati Uniti. Sembra che il Prof. Ricordi abbia inviato al ministro un «white paper» scritto da Arnold Caplan (Osiris Inc.), Michael West (BioTime), e Andrew von Eschenbach (BioTime). Ricordi aveva già rilasciato una dichiarazione ad *Adnkronos* il 12 aprile, in cui affermava che se Vannoni avesse mandato il suo prodotto cellulare sarebbero stati pronti a testarlo nella loro «cell factory CGMP (Current Good Manufacturing Practice)», presentato come uno dei quattro laboratori di più alto livello negli Usa, «per dire se funziona. E questo senza interessarci della composizione» e ribadiva che «le cellule non sono farmaci, gli studi, le verifiche e le revisioni vanno fatte, ma la ricerca su queste cellule deve essere controllata dal Centro nazionale trapianti, non dall'AIFA o dall'EMA o dalla FDA». La segnalazione/richiesta di assegnazione della materia al CNT (rimuovendola all'AIFA, come invece le leggi europee impongono) potrebbe verosimilmente far pensare a un intento di de-regolamentazione, essendo le procedure autorizzative per trapianti diverse da quelle per farmaci-cellule. Tale intervento, una volta realizzato, comporterebbe ovvie implicazioni per il regime di rimborsabilità da parte del Servizio sanitario nazionale.

2013. Il 20 aprile nasce a Torino il Movimento Pro Stamina Italia con lo scopo di «sensibilizzare l'opinione pubblica sul tema delle stami-

nali mesenchimali adulte e promuovere le cure secondo la metodica della «Stamina Foundation». Nel giro di poche settimane nasceranno una serie di comitati regionali del Movimento, impegnati nella diffusione capillare di eventi e manifestazioni pro Stamina per raccogliere fondi e consensi.

2013. Il 22 aprile l’Agenzia Europea del Farmaco (EMA) rilascia un comunicato in cui dichiara che «*le terapie cellulari sono considerate medicinali nel caso ci sia una seppur minima manipolazione delle cellule destinate all’applicazione clinica, o nel caso in cui queste siano destinate a svolgere una funzione diversa da quella che di solito hanno nell’organismo. E per questo l’uso di una qualsivoglia terapia a base cellulare di questo tipo è soggetta a tutte le forme di autorizzazione e controllo previste per i farmaci, comprese quelle per la loro produzione*». Il comunicato prosegue affermando che «*permettere ai produttori di questi trattamenti di evitare di rimanere in conformità con questi standard qualitativi, ad esempio riclassificando in maniera inappropriata i trattamenti bypassando il ruolo delle autorità competenti nel controllo dei farmaci, potrebbe mettere i pazienti a rischio di contaminazione o caratterizzazione inadeguata delle preparazioni cellulari, e dunque esporre i singoli pazienti a enormi rischi sia a breve che a lungo termine*».

2013. Sempre il 22 aprile l’ISSCR interviene nuovamente sulla vicenda: «*ISSCR Emphasizes Importance of Regulatory Oversight for Stem Cell Products for Clinical Use*». Ancora il premio Nobel Yamanaka, presidente dell’ISSCR, critica le scelte del Governo italiano.

2013. Il 2 maggio il ministro Lorenzin convoca rappresentanti di Ministero, AIFA, ISS, CNT, Gabinetto e segreteria scientifica dell’ex ministro Balduzzi per essere informata sullo stato della «terapia», sulla normativa esistente e sull’iter seguito dal Governo precedente.

2013. Il 3 maggio *Embo Journal* pubblica l’articolo «*Regulation of stem cell therapies under attack in Europe: for whom the bell tolls*» firmato da 13 staminologi internazionali, tra cui gli italiani Paolo Bianco, Elena Cattaneo e Michele De Luca, in cui si fa il punto della vicenda e si argomenta che il preteso trattamento a base di staminali mesenchimali somministrato presso gli Spedali Civili di Brescia su pazienti con malattie rare – dalla atassia muscolare spinale al coma vegetativo – manca dei necessari requisiti di efficacia e sicurezza, oltre che di un razionale e di prove precliniche indispensabili per progettare l’impiego sull’uomo.

2013. Il 5 maggio il direttore generale vicario della Sanità della Regione Lombardia e paziente trattato da Stamina, Luca Merlino, interviene a *Le Iene* per raccontare dei «benefici ottenuti».

2013. L’8 maggio i medici dell’Università di Brescia intervengono con una dichiarazione pubblica contro il trattamento Stamina.

2013. Il 10 maggio l’Accademia nazionale dei Lincei approva a classi riunite un documento che invita il Parlamento a votare contro il decreto-legge Balduzzi, che «classifica le terapie basate su cellule staminali come «trapianti di cellule o tessuti» sottraendole così al controllo di organismi

come l'AIFA e l'EMA. La conseguenza sarebbe l'impossibilità di «vigilare sulla produzione di cellule infuse in esseri umani, sulle finalità del trattamento e sui suoi esiti. Viene pertanto a mancare l'onere inderogabile di una sperimentazione ragionevole, trasparente e controllabile».

2013. Il 14 maggio si tiene un'audizione parlamentare presso la Commissione Affari Sociali della Camera, in cui vengono sentiti Stamina, scienziati e pazienti. Alessandro Nanni Costa dichiara che il trattamento Stamina è «illegale» e il Presidente del Consiglio nazionale dell'Ordine degli psicologi dichiara che Vannoni non è iscritto ad alcun ordine quindi non può essere definito psicologo. Intanto dodici direttori di centri di ricerca rivolgono un appello al nuovo ministro della salute Beatrice Lorenzin per fermare il decreto Balduzzi.

2013. Il 15 maggio la Camera dei Deputati riformula il testo del decreto Balduzzi così come era stato trasmesso dal Senato e approva all'unanimità un emendamento allo stesso che prevede l'avvio di una sperimentazione della durata di 18 mesi promossa dal Ministero della salute e supervisionata da Centro nazionale trapianti, Istituto superiore di sanità e AIFA. Dichiara inoltre che il (preteso) trattamento Stamina deve essere classificato come farmaco e non come trapianto.

2013. Il 16 maggio Vannoni solleva i primi dubbi sulla fattibilità della sperimentazione e dichiara di voler consegnare i protocolli di produzione solo ai centri trapianti e non alle *cell-factories* autorizzate. Il Ministro Lorenzin interviene invitando Stamina a collaborare nell'interesse delle famiglie in sofferenza.

2013. Il 17 maggio il Centro nazionale trapianti dichiara che i laboratori che operano per i centri di trapianto non possono utilizzare le cellule prodotte da Stamina. Vannoni sulla sua pagina Facebook dichiara in 7 punti perché non è possibile trasferire il suo metodo in GMP, che vengono contestati puntualmente da Michele De Luca in un articolo pubblicato da *Il Corriere della Sera* il 18 maggio.

2013. Il 20 maggio la Camera approva il decreto-legge n. 24 del 2013, che il 22 maggio viene approvato anche dal Senato (legge 23 maggio 2013, n. 57), e ratifica la sperimentabilità del metodo, stanziando a tal fine fino a 3 milioni di euro per gli anni 2013-2014. Anche *Nature* interviene con un aggiornamento sulla situazione italiana («Updated: Italy reins in rogue stem-cell therapy»).

2013. Il 21 maggio compare un appello firmato dalla *Stem Cell Research Italy*, sottoscritto dalla *International Placenta Stem Cell Society* e da un gruppo di specialisti internazionali, affinché i pazienti vengano rispettati e non sfruttati o strumentalizzati dai media.

2013. Il 22 maggio su *Science Insider* appare l'articolo «*Italian Parliament Orders Clinical Trial of Controversial Stem Cell Treatment*» e il 30, sempre su *Science*, l'articolo «*Italian Parliament Orders €3 Million Trial of Disputed Therapy*».

2013. Il 3 giugno il presidente dell'AIFA, Pecorelli, rilascia una dichiarazione alle agenzie dove invita a non abusare strumentalmente della speranza delle persone. Nell'ultima puntata prima della pausa estiva *Le Iene* intervistano Vannoni, che elenca le sue condizioni per consegnare i protocolli al Ministero.

2013. Il 4 giugno nasce il forum Ricorsi Compassionevoli, per fornire assistenza legale a quanti desiderino accedere al metodo Stamina attraverso i ricorsi d'urgenza ai sensi dell'articolo 700 del codice di procedura civile.

2013. Il 5 giugno Vannoni annuncia la morte della piccola Sophia Maria, in lista d'attesa a Brescia.

2013. Il 7 giugno *La Gazzetta del Sud* intervista Merizzi, presidente di Medestea, che plaude alla sperimentazione, ma accusa il Parlamento di aver abbandonato i pazienti al loro destino. Cominciano a diventare di pubblico dominio gli interessi commerciali di Medestea sull'argomento. Le dichiarazioni di numerosi scienziati proprio relativamente a questi interessi, e la scoperta di legami tra Stamina e Medesta individuati a partire dall'anno precedente, inducono l'impresa ad uscire allo scoperto.

2013. L'8 giugno il tribunale del lavoro di Livorno concede alla piccola Sofia di proseguire le cure anche oltre il primo ciclo di infusioni, a discrezione del medico prescrittore.

2013. Il 18 giugno il ministro Lorenzin firma il decreto per l'avvio della sperimentazione in data 1° luglio. Vannoni dichiara di non essere stato ancora contattato dal Ministero e dall'Istituto superiore di sanità (ISS) e ribadisce che la consegna del protocollo avverrà solo a determinate condizioni poste da Stamina. Lo stesso giorno l'Ordine dei medici di Brescia approva un documento in cui chiede l'intervento del Parlamento per tutelare la libertà del medico di decidere le cure contro le imposizioni dei tribunali.

2013. Il 21 giugno Vannoni non si presenta alla prima riunione per discutere la sperimentazione e chiede garanzie in cambio della consegna del protocollo, che annuncia per il 25 giugno. Anche il Collegio italiano primari oncologi medici ospedalieri prende posizione nei confronti di Stamina e dichiara che i primari vigileranno «attentamente perché non si arriivi mai ad applicare in campo oncologico metodiche prive di rigore scientifico come si presenta oggi Stamina».

2013. Il 25 giugno si tiene un incontro all'ISS per l'avvio della sperimentazione, ma Vannoni non consegna il protocollo come da accordi e l'avvio previsto per il 1 luglio viene rinviato.

2013. Il 2 luglio il ministro Lorenzin firma il decreto di nomina della commissione scientifica per la sperimentazione del presunto metodo Stamina. Ne fanno parte: Fabrizio Oleari (Presidente dell'ISS e Presidente della commissione), Luca Pani (Direttore Generale dell'AIFA) Alessandro Nanni Costa (Direttore Generale del CNT), Maria Grazia Roncarolo (Di-

rettore Scientifico dell'IRCCS Ospedale S. Raffaele, docente di Pediatria presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano – Esperto clinico), Vincenzo Silani (Università degli Studi di Milano – IRCCS Istituto Auxologico Italiano – Esperto clinico), Bruno Dallapiccola (Direttore Scientifico dell'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù di Roma – Esperto clinico), Generoso Andria (Direttore del Dipartimento di Pediatria Università di Napoli Federico II – Esperto clinico), Stefano Di Donato (Responsabile Ricerca Preclinica e Rapporti Internazionali IRCCS Istituto Nazionale Neurologico «Carlo Besta» Milano - Esperto clinico), Antonio Federico (Università degli studi di Siena – Esperto clinico), Maurizio Scarpa (Dipartimento di Pediatria Salus Pueri, Università degli Studi di Padova – Esperto clinico), Giulio Cossu (Rappresentante italiano presso il Comitato per le Terapie Avanzate, CAT, dell'EMA - Esperto di cellule staminali), Luigi Pagliaro (Università degli Studi di Palermo – Esperto di metodologia clinica), Amedeo Santosuosso (Presidente del Centro di Ricerca Interdipartimentale European Centre for Law, Science and New Technologies (ECLT) dell'Università di Pavia – Giurista), Patrizia Popoli (Direttore Reparto Farmacologia del sistema Nervoso Centrale, Dipartimento del Farmaco, ISS), Maria Cristina Galli (Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS), Renza Barbon Galluppi (in rappresentanza di Eurordis). Più avanti Giulio Cossu si dimetterà e verrà sostituito da Ruggero De Maria (Direttore scientifico dell'IRCCS Regina Elena di Roma).

2013. Il 2 luglio, su *Nature*, Allison Abbott denuncia il plagio e la falsificazione operate dalla Stamina Foundation, dimostrando che le foto allegate alla richiesta di brevetto sottoposta all'USPTO sono riprese dai due articoli dei ricercatori russi sopra citati (dell'anno 2003 e 2006), una delle quali pure falsata nel suo contenuto. Vannoni sostiene di avere avuto quelle foto dai «collaboratori russi» che già erano dipendenti di Stamina. La biologa russa smentisce e dichiara alla testata on line «*Linkiesta*» di non aver mai autorizzato Vannoni all'utilizzo di quelle immagini e che le pubblicazioni da cui Vannoni ha prelevato le figure erano precedenti ai loro incontri.

2013. Il 3 luglio Stem Cell Research Italy, che raccoglie gli oltre duecento ricercatori italiani esperti di cellule staminali, chiede al ministro di bloccare la sperimentazione del metodo Stamina, alla luce delle scoperte pubblicate su *Nature*. Il ministro Lorenzin dà un ultimatum a Vannoni: «consegna il metodo o nessuna trattativa». Lo stesso giorno Vannoni dichiara alla testata online *Wired* che «il metodo Stamina non è una ricetta e non può seguire un protocollo standard come il Ministero della Salute vorrebbe». Anche Cochrane Collaboration prende posizione contro la decisione delle autorità sanitarie di permettere di trattare pazienti affetti da gravi malattie del sistema nervoso con staminali al di fuori di ogni evidenza scientifica e di ogni regola. Anche l'Associazione italiana sclerosi laterale amiotrofica, AISLA, chiede di sospendere il trattamento fino alla sperimentazione.

2013. Il 4 luglio Vannoni rilascia un'intervista a *Radio 24* in cui afferma: «non possiamo consegnare il protocollo perché non possiamo standardizzarlo».

2013. Il 6 luglio *La Stampa* pubblica la testimonianza di Carmine Vona, un paziente trattato a San Marino che sostiene di aver rischiato di morire per una crisi epilettica per non essere stato correttamente seguito dai medici di Stamina dopo l'intervento. L'8 luglio sempre *La stampa* sottolinea il ruolo di Medestea nella vicenda e ricostruisce gli interessi economici che si nascondono dietro al mercato delle staminali.

2013. L'8 luglio il ministro Lorenzin dichiara che il trattamento Stamina non è una cura.

2013. Il 9 luglio *Nature* pubblica un nuovo articolo sul caso Stamina e la propaganda a favore dell'uso indiscriminato delle staminali mesenchimali («*Trial and Error*»). The Cure Alliance, associazione fondata da Camillo Ricordi, interviene in difesa del trattamento Stamina.

2013. Il 10 luglio si tiene una manifestazione pro Stamina, contemporaneamente a Brescia e a Roma dinanzi a Montecitorio. Vannoni dichiara di voler iniziare una collaborazione con l'ospedale di Verona.

2013. Il 12 luglio si tiene la prima riunione della Commissione scientifica per la sperimentazione del Metodo Stamina istituita dal Ministero della Salute.

2013. Il 17 luglio *Nature* pubblica l'articolo «*Don't market stem-cell products ahead of proof*».

2013. Il 30 luglio il Ministero rifiuta l'uso di un'organizzazione di ricerca a contratto (CRO) cui commissionare la sperimentazione, come invece richiesto da Vannoni, e la nomina di un membro individuato nella rosa di nomi indicati da Stamina per sostituire il prof. Giulio Cossu nel Comitato scientifico. Vannoni dichiara di non essere più sicuro di voler consegnare il protocollo.

2013. Sempre il 30 luglio la giunta della regione Abruzzo approva una risoluzione a favore di Stamina, che prevede un invito al Governo nazionale, e in particolare al ministro della salute, «ad attivarsi ulteriormente e in tempi brevissimi, nella ricerca di soluzioni che possano garantire a tutti coloro che ne facciano richiesta, parallelamente alla sperimentazione scientifica e ai decreti legge, la possibilità di accedere alle cure staminali secondo la metodica Stamina, sotto la responsabilità del richiedente, del medico prescrittore e del direttore del laboratorio di produzione della predetta metodica, poiché l'alternativa attuale per le persone richiedenti è solo quella di un esito infausto del decorso della malattia». Lo stesso giorno Vannoni incontra alcuni rappresentanti della regione Veneto, ovvero la dott.ssa Teresa Gasparetto (DG Sanità, Regione Veneto) e il dott. Saia (Ufficio Tecnico di Valutazioni per la Sanità Veneta).

2013. Il 1° agosto Davide Vannoni consegna alla commissione scientifica, con alcune settimane di ritardo, il protocollo «semplificato» del trat-

tamento a base di staminali mesenchimali somministrato dalla Fondazione Stamina e il Comitato Scientifico accetta le straordinarie misure di riservatezza poste da Stamina per la custodia e la consultazione della metodica consegnata. Questo nonostante il «metodo», di fatto, fosse già pubblico a in quanto contenuto nella richiesta di brevetto (negato) dall'Ufficio brevetti statunitense resi disponibili per scadenza termini per il ritiro da parte di Stamina, come sopra evidenziato.

2013. Il 2 agosto l'Associazione Famiglie SMA protesta per l'esclusione dalla sperimentazione della SMA, vero e proprio cavallo di battaglia de *Le Iene* per i dichiarati miglioramenti ottenuti già dopo poche infusioni, motivata dallo stesso Vannoni con l'impossibilità di ottenere risultati dimostrabili nell'arco di 18 mesi. Che a muovere questa richiesta fosse lo stesso Vannoni, dopo un anno di continui suoi interventi presso mezzi stampa e TV per richiamare ai risultati ottenuti proprio sulla SMA, stupì anche molti di coloro che al «metodo» credevano.

2013. Il 3 Agosto *La Stampa* parla di una seconda inchiesta giudiziaria su Stamina per tentata truffa per un finanziamento della regione Piemonte.

2013. Il 4 agosto venti ricercatori italiani chiedono al ministro Lorenzin che il protocollo consegnato dalla Fondazione Stamina sia reso pubblico.

2013. Il 9 agosto il ministro Lorenzin comunica che il protocollo non sarà reso pubblico e che «dovrà essere utilizzato esclusivamente nell'ambito della sperimentazione promossa dal Ministero».

2013. Il 9 agosto AIFA smentisce di aver autorizzato il metodo Stamina a Brescia.

2013. Il 24 agosto la trasmissione radiofonica dell'Associazione Luca Coscioni, *Il maratoneta*, intervista Vannoni, che dichiara di aver consegnato un protocollo diverso (in quanto semplificato) da quello applicato sui pazienti. Vannoni afferma altresì che la sperimentazione del metodo che lui effettivamente utilizza di fatto non è realizzabile.

2013. Il 26 agosto Vannoni dichiara che la sperimentazione sarà inutile.

2013. Il 29 agosto la commissione scientifica che valuta il metodo Stamina conclude i lavori.

2013. Il 3 settembre la famiglia della piccola Sophia Maria, morta a giugno, denuncia gli Spedali Civili per omicidio colposo.

2013. L'11 settembre i media anticipano la notizia della bocciatura della sperimentazione (ripresa anche da *Science*) da parte del Comitato Scientifico, ma si dovrà aspettare fino al 10 ottobre per l'annuncio ufficiale da parte del ministro Lorenzin e per conoscerne le motivazioni.

2013. Il 12 settembre, prima ancora dell'annuncio (mentre il ministro incontrava i capigruppo di Camera e Senato), Vannoni dichiara di voler

portare la sperimentazione all'estero e il Movimento Vite Sospese annuncia un ricorso al TAR contro la bocciatura. Già da qualche tempo circola su Facebook la notizia che un gruppo di pazienti si starebbe organizzando in una cooperativa per costruire a Capo Verde, a spese dei malati, un centro per il trattamento con il preteso metodo Stamina.

2013. Il 26 settembre il consigliere regionale Gianni Girelli presenta un'interrogazione in regione Lombardia per chiarire la situazione degli Spedali Civili di Brescia e per far luce su una vicenda che sin dall'inizio si presenta anomala. Dei lati oscuri dell'ingresso di Stamina al Civili di Brescia si è occupato anche *L'Espresso*.

2013. Il 27 settembre Vannoni annuncia di aver depositato al Tar del Lazio un ricorso per contestare la composizione del comitato di esperti che ha valutato e bocciato il suo metodo di cura basato sulle cellule staminali mesenchimali. «Nel ricorso, per il quale abbiamo richiesto una procedura d'urgenza – ha spiegato – si contesta la composizione del comitato, in cui sono stati chiamati medici che in gran parte si erano già espressi in maniera contraria a Stamina».

2013. Il 2 ottobre la stampa dà la notizia della ordinanza di un giudice di Pavia per cui «Lo Stato non può autorizzare cure incerte». I malati in presidio permanente a Montecitorio contestano il ministro Lorenzin, dopo aver bloccato la sua auto impedendole di proseguire.

2013. Il 4 ottobre Gianfranco Merizzi di Medestea quantifica ad *About Pharma* i suoi interessi nel mercato delle staminali: «prevediamo di investire negli anni fino a circa 15 milioni di euro sapendo che la nostra cura potrà entrare sul mercato ad una cifra che oscilla tra 5 e 7 mila euro». Emergono sempre più chiaramente gli accordi tra Medestea e Stamina. Emerge anche che la Medestea, con operazioni in ambito cosmetico e nel campo degli integratori ha ramificazioni internazionali; un suo integratore fu oggetto degli interrogativi della nota rivista statunitense Forbes già nel 1998.

2013. Il 7 ottobre gli Spedali Civili di Brescia presentano al TAR della Lombardia i dati raccolti sui pazienti.

2013. Il 10 ottobre, nel corso di una conferenza stampa, il ministro Lorenzin annuncia ufficialmente l'impossibilità di prosecuzione della sperimentazione per inadeguata descrizione del metodo, insufficiente definizione del prodotto, potenziali rischi per i pazienti per la mancanza di un corretto screening dei donatori e altri rischi.

2013. Il 22 ottobre nel Consiglio Regionale Lombardo approva una mozione per la sperimentazione su Stamina in Lombardia, promessa durante un incontro con una delegazione di manifestanti in favore di Stamina a Milano pochi giorni prima. Il 3 novembre gli esperti nominati dalla Regione Lombardia per la riforma della Sanità scriveranno al governatore Maroni e all'assessore Mantovani per protestare contro la mozione.

2013. Il 25 ottobre gli Spedali Civili di Brescia comunicano all'agenzia *Adnkronos* che il trattamento Stamina, definito trattamento perché «non si può pacificamente parlare di terapia, è sempre stato e resta sconosciuto» ai medici degli Spedali Civili di Brescia e che «non si può sottovalutare la condotta del dottor Andolina, il quale opera in stretta collaborazione con Stamina ed è pertanto a conoscenza delle caratteristiche del preteso trattamento, e che ha sottoscritto centinaia di prescrizioni seriali cambiando solo il nome del paziente e l'indicazione della patologia, talvolta senza nemmeno visitare i pazienti. Circostanze, queste, emerse nei vari giudizi innanzi ai tribunali del Lavoro». La stampa evidenzia che i medici che iniettavano stamina agivano al di fuori del codice deontologico.

2013. Il 28 ottobre i componenti del Comitato Regionale di Bioetica della Regione Sicilia pubblicano una lettera aperta per i cittadini, per i pazienti e per i loro familiari, in cui spiegano le motivazioni per le quali il comitato si è espresso negativamente sulla risoluzione approvata dall'ARS che invitava l'Assessore Lucia Borsellino a valutare l'autorizzazione di due ospedali siciliani a procedere con il trattamento sperimentale con cellule staminali prodotte secondo il metodo Stamina.

2013. Il 2 novembre Davide Vannoni pubblica sulla sua pagina Facebook una lettera al Papa per chiedere di mettere a disposizione una clinica all'interno delle mura vaticane, in cui praticare le infusioni col metodo Stamina. Segue una telefonata di Papa Francesco al padre di Noemi, una piccola affetta da SMA1, che gli aveva scritto dopo che il Tribunale dell'Aquila le aveva negato le infusioni.

2013. Il 6 novembre, Papa Francesco riceve, in udienza privata, la famiglia della piccola Noemi e chiede ai fedeli di pregare per lei. Durante l'incontro (integralmente trasmesso da *Le Iene* il martedì successivo) il padre della bambina ribadisce la richiesta di mettere a disposizione di Vannoni e Andolina una struttura per praticare le infusioni col metodo Stamina all'interno del Vaticano.

2013. Il 14 novembre il tribunale di Livorno concede la prosecuzione del trattamento oltre il ciclo previsto di 5 infusioni alla piccola Sofia, affetta da leucodistrofia metacromatica. Anche altri pazienti, alla conclusione del ciclo, faranno analoga richiesta ai giudici, complicando ulteriormente la già difficile situazione delle liste d'attesa degli Spedali Civili di Brescia, stilate tenendo conto solo dell'unico ciclo di cinque infusioni inizialmente previsto da Stamina per ogni paziente.

2013. Il 25 novembre una manifestazione di protesta del Movimento Pro Stamina blocca il traffico nel centro storico della Capitale, con la collaborazione delle tifoserie di quattro squadre calcistiche (Roma, Lazio, Salernitana e Cavese). I fratelli Biviano, affetti da distrofia muscolare facioscapolo omerale e che sono accampati dall'inizio dell'estate in Piazza Montecitorio per protestare a favore di Stamina, imbrattano col loro sangue foto che ritraggono il Presidente Giorgio Napolitano e il ministro Beatrice Lorenzin, che nel frattempo chiede a Stamina la pubblicazione del

preteso metodo, unico modo per poter fare veramente chiarezza sulla vicenda. Stamina tuttavia continua a non rendere pubblico alcun documento. Anche perché risulta chiaro alla comunità scientifica che non vi sia alcun documento con contenuto tecnico-scientifico da rendere pubblico.

2013. Il 29 novembre il TAR di Brescia rigetta il ricorso presentato da alcuni pazienti contro il blocco delle terapie imposto nel maggio 2012 dall'AIFA.

2013. Il 2 dicembre la Procura di Torino chiede il rinvio a giudizio per Davide Vannoni e altre persone per avere, attraverso l'Associazione di Medicina Rigenerativa Onlus, esercitato pressioni indebite nei confronti della Giunta e del Consiglio regionale del Piemonte al fine di ottenere un finanziamento di 500.000 euro.

2013. Il 4 dicembre il TAR del Lazio accoglie il ricorso di Vannoni contro la composizione del comitato ministeriale, perché vi sono membri che si erano già espressi contro Stamina e quindi non imparziali. La valutazione del preteso metodo Stamina dovrà quindi essere rifatta, con esperti indipendenti anche internazionali, o, qualora non si trovassero esperti che non siano pronunciati in precedenza, che si siano espressi contro e a favore in pari numero.

2013. Il 10 dicembre più di venti ricercatori italiani firmano una petizione on-line, comparsa sul sito dell'Associazione Luca Coscioni, per la pubblicazione del preteso metodo Stamina, che in pochi giorni raccoglie circa 5.000 firme, tra cui molte di ricercatori e medici.

2013. Il 13 dicembre la rivista *Nature* pubblica l'ennesimo editoriale («*Stem-cell fiasco must be stopped*») in cui viene rivolta un'esplicita critica al ministro Lorenzin per il fatto di non voler rendere pubblici il protocollo consegnato dalla Fondazione Stamina e la relazione della prima Commissione Scientifica del Ministero.

2013 Il 19 dicembre su *La Stampa* e altri giornali si pubblicano stralci dei documenti dei NAS che evidenziano come la sospensione cellulare infusa nei pazienti del metodo Stamina non contenga né neuroni, né cellule staminali se non eventualmente in dosi «omeopatiche». Vengono sottolineati i rischi legati alla non tracciabilità dei terreni di coltura e alle procedure di preparazione.

2013. Il 19 Dicembre Andolina su Facebook risponde a un'intervista apparsa su *La Repubblica*, in cui la madre di un paziente denuncia di aver pagato 40.000 euro per il trattamento Stamina, senza esiti positivi. Scrive Andolina: «Sono parole terribili, che mi fanno sospettare che la sofferenza della signora l'abbia portata a delirare». Lo stesso giorno anche *La Stampa* pubblica una vicenda analoga, in cui si parla di 28.000 euro pagati da un altro paziente.

2013. Il 19 dicembre *L'Espresso* illustra in modo particolareggiato gli interessi finanziari di Vannoni legati alla vicenda Stamina, con società svizzere (tra cui Biogenesis Research SA, nella cui composizione societa-

ria risultano in qualità di direttore Gian Franco Merizzi, patron di Medeste, e, in qualità di vice-presidente, Luigi Bonavita, ex presidente dell'Associazione Italiana Niemann-Pick, una delle prime patologie trattate a Brescia proprio grazie al coinvolgimento della medesima associazione) e a San Marino, e laboratori collegati in diverse parti del mondo. Viene pubblicata anche la corrispondenza tra Ricordi e Stamina, che evidenzia la quasi totale mancanza di conoscenza di ciò che viene infuso nei pazienti, in termini di sicurezza (presenza di impurità e altro) e di contenuto cellulare. Nei giorni immediatamente successivi le principali testate nazionali riportano notizie di nuovi controlli richiesti dal pm Guariniello nell'ambito dell'inchiesta per truffa in corso a Torino e il coinvolgimento della struttura di Brescia nelle indagini.

2013. Il 28 dicembre *La Stampa* riporta i contenuti di un carteggio da cui si evince che Andolina faceva prescrizioni del trattamento Stamina «per rappresaglia» nei confronti degli Spedali Civili di Brescia. In una email datata 27 aprile 2013 Andolina scrive a Carmen Terraroli, del coordinamento ricerca clinica del Civili di Brescia, e a Fulvio Porta, direttore dell'Unità operativa di oncoematologia pediatrica e trapianto di midollo osseo dello stesso ospedale (coordinatore peraltro del progetto di collaborazione con Stamina Foundation): «Fate parte di un ente che ha fatto ricorso contro la bambina con Sma che ho più amato dopo Celeste: Desiree Larcher. [...] La sofferenza della famiglia Larcher (e da ieri della famiglia Baldini) merita una rappresaglia. Finora avevo cercato di frenare nei limiti del possibile i pazienti con malattie anche gravi e curabili. Ora invece ho firmato cento prescrizioni per altrettanti pazienti».

2013. Il 28 dicembre il ministro Lorenzin nomina un nuovo Comitato Scientifico per dar seguito all'ordinanza del Tar del Lazio del 4 dicembre, su indicazione dell'Avvocatura generale della Stato. Il Comitato è presieduto da Mauro Ferrari (esperto di nanotecnologie nonché presidente e Ceo dello Houston Methodist Research Institute) e composto da: Sally Temple (staminologa e direttore scientifico del Neural Stem Cell Institute a New York), Curt R. Freed (staminologo e professore presso l'University of Colorado - School of Medicine), Vania Broccoli (staminologo e capo unità della Divisione di neuroscienze dello Stem Cell Research Institute, Ospedale San Raffaele Milano), Francesco Frassoni (staminologo e direttore Centro cellule staminali e terapia cellulare dell'Ospedale Giannina Gaslini Genova), Carlo Dionisi Vici (clinico del Dipartimento di pediatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma), e Antonio Uccelli (neuroimmunologo clinico del Centro per la sclerosi multipla dell'Università di Genova). Vannoni si dichiara insoddisfatto e Andolina accusa di connivenze con la criminalità organizzata il ministro, che annuncia azioni legali contro il vice-presidente di Stamina. La nomina del Comitato non viene tuttavia ufficializzata per numerosi mesi. Nel frattempo alcuni suoi componenti metteranno in atto comportamenti pubblici che porteranno alla loro esclusione.

2013. Il 29 dicembre *La Nuova Sardegna* pubblica il caso di un paziente paraplegico che ha speso 60.000 euro per il trattamento a Trieste, interrotto dopo l'apertura dell'inchiesta del Pm Guariniello.

2013. Il 31 dicembre Vannoni dichiara all'Agenzia Adnkronos che intende diffidare il Ministero e minaccia un nuovo ricorso al TAR del Lazio contro la composizione del nuovo comitato scientifico. Intanto *Il Giorno* pubblica un'intervista in cui si dichiara che il progetto di aprire un centro per la somministrazione del trattamento a Capo Verde si sta concretizzando sempre più e la cooperativa composta da pazienti e familiari conta già 200 soci (anche se per raggiungere il numero minimo necessario per l'avvio effettivo del progetto, previsto per giugno 2014, si dichiara che ne mancano ancora 300).

2013. Il 31 dicembre Elena Cattaneo scrive un duro articolo su *La Stampa* contro la posizione sostenuta da Camillo Ricordi sul caso Stamina. L'articolo è centrato sulla non scientificità della posizione di Ricordi quando sostiene che «se anche le cellule non diventano neuroni *in vitro* possono sempre diventarli *in vivo*».

2014. Il 2 gennaio Ricordi annuncia ad *Adnkronos* che in Florida è tutto pronto per ricevere i campioni di Stamina, il cui arrivo è previsto per il 15 gennaio, e che il costo delle analisi sarà di circa 20.000 dollari, donati, si saprà poco dopo, da Gina Lollobrigida. L'intervento del diabetologo Ricordi, pur senza possedere specifiche competenze in ambito neuronale e neurologico, come «arbitro» nella controversia sulla sicurezza e sull'efficacia del metodo, suscita accese reazioni nel mondo scientifico e le dimissioni di autorevoli scienziati e medici membri del comitato scientifico della Fondazione Rimed di Palermo e di *The Cure Alliance*, presiedute dallo stesso Ricordi.

2014. Il 7 gennaio *Nature* pubblica un nuovo articolo («*Leaked files slam stem-cell therapy*») in cui vengono analizzati i verbali del Comitato nominato dal Ministero e si riporta che alcuni testi del protocollo inviato da Vannoni sarebbero copiati di Wikipedia. Inoltre, si cita la reazione degli scienziati alla presa di posizione pubblica di Ricordi.

2014. Il 9 gennaio la vedova di un paziente trattato da Vannoni in una clinica privata di Torino, poi al Burlo Garofalo di Trieste e quindi a Brescia, e morto il 12 marzo 2012, dichiara in un'intervista al quotidiano *La Stampa* di aver versato alla Fondazione Stamina oltre 50 mila euro per i trattamenti che sono risultati inutili.

2014. Il 22 gennaio a causa della delicata situazione legale, i nove medici degli Spedali Civili di Brescia dell'*Internal Audit* Stamina si rifiutano di somministrare ulteriormente il trattamento Stamina, eccetto per quei singoli casi in cui ci sia una specifica ordinanza del tribunale. Contemporaneamente l'Unione Medici Italiani consiglia ai propri iscritti di «astenersi dal praticare ulteriori trattamenti con il metodo Stamina proposti dalla direzione aziendale e sanitaria e dai propri diretti superiori gerarchici ancorché giustificate dagli accordi tra l'azienda e Stamina o dalle or-

dinanze della magistratura». L'obiezione tecnica dei medici alla somministrazione del preteso trattamento Stamina provoca dichiarazioni di prefigurazione di azioni penali nei loro confronti da parte di alcuni genitori di bambini malati.

2014. Il 29 gennaio di svolge la prima audizione della Commissione Igiene e Sanità del Senato relativa all'indagine conoscitiva sull'origine e sviluppo del cosiddetto caso Stamina il cui programma era stato definito l'8 gennaio.

2014. Il 3 febbraio la Direzione generale del Piemonte dell'Agenzie delle entrate cancella dall'anagrafe delle onlus Stamina Foundation a causa della mancanza di personalità giuridica della fondazione con conseguente perdita del regime fiscale di favore. A darne notizia è il generale dei NAS Cosimo Piccinno nel corso dell'audizione durante l'indagine conoscitiva della Commissione del Senato.

2014. In aprile Davide Vannoni riceve un avviso di garanzia da parte della magistratura dello stato di San Marino in relazione alle attività poste in essere dalla società Re-wind Biotech – società fondata nel 2008 con sede a San Marino, di cui Vannoni era legale rappresentante – in cui si ipotizzano i reati di truffa e somministrazione di farmaci pericolosi, avuto conto dei circa 70 trattamenti che Vannoni sostiene aver effettuato.

2014. Come per il 2013 anche il 2014 è caratterizzato da una serie di interventi della magistratura e di alcuni tribunali che si pronunciano positivamente su Stamina. Numerosi sono tuttavia i tribunali che esprimono parere negativo e che evidenziano come il magistrato debba attenersi al campo di sua competenza. Rilevante in questo quadro per la disamina scientifica contemplata, l'ordinanza del 10/03/2014 emessa dal giudice Vincenzo Ciocchetti del Tribunale di Torino che ricostruisce dal punto di vista storico e presenta la figura del «ciarlatano» (Ordinanza sul caso Stamina [tribunale ordinario di Torino, sezione Lavoro, decreto di rigetto n. cronol. 5647/2014 del 10/03/2014, RG n. 588/2014]). Il 23 aprile la stampa dà notizia della chiusura delle indagini preliminari condotte dal PM Raffaele Guarinello nei confronti di Vannoni e altri 12 indagati. Le ipotesi di reato sono: associazione per delinquere, commercio e somministrazione di medicinali imperfetti, somministrazione di medicinali in modo pericoloso per la salute pubblica, truffa aggravata, abuso d'ufficio, esercizio abusivo di professione, peculato, ingiuria, sostituzione di persona e trattamento illecito di dati personali per fatti commessi dal novembre 2006.

2014. All'inizio di giugno suscita scalpore la decisione del presidente del tribunale di Pesaro, Mario Perfetti, di nominare Commissario *ad acta* il dottor Marino Andolina, indagato dalla Procura di Torino per associazione a delinquere finalizzata alla truffa e autorizzato da un tribunale della Repubblica ad effettuare su un malato (minorenne) quegli stessi interventi per i quali risulta indagato. Nel mese di giugno un medico di Verona si dice disponibile ad iniettare il preparato Stamina presso il Civili di Brescia

alla condizione che il suo nome resti anonimo (la mattina del 7 giugno sarà però lo stesso Andolina a fare l'infusione perché «il primario di anestesia di Verona» non si presenta). *La Stampa* scopre e rivela che ad accompagnare questo medico era la Senatrice Bonfrisco la quale prima negava la sua presenza e poi ammetteva.

2014. Nel mese di giugno si insedia il nuovo Comitato, nominato a marzo, composto da Michele Baccarani (presidente), ematologo già in servizio al centro per lo studio delle cellule staminali del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna; Mario Boccadoro, del Dipartimento di scienze mediche dell'Università di Torino; Ana Cumano dell'Institut Pasteur di Parigi; Curt R. Freed, della Divisione di farmacologia clinica e tossicologia dell'Università del Colorado; Moustapha Kassem, del Laboratorio di endocrinologia molecolare dell'ospedale universitario di Odense, in Danimarca; Giuseppe Leone, dell'Università Cattolica di Roma e Sally Temple dell'Istituto delle cellule staminali neuronali di Rensselaer, New York. Nel giro di 4 mesi (ottobre 2014) il Comitato relaziona al ministro. È una nuova bocciatura. Il voto è all'unanimità.

2014. Il Tribunale dell'Aquila ordina le infusioni su Noemi, bimba di 2 anni affetta da SMA1, indicando tempi, modalità e il capo dell'equipe che dovrà eseguire il trattamento con le strutture e le apparecchiature degli Spedali Civili di Brescia. L'ordinanza del tribunale aquilano nomina per l'esecuzione del trattamento la dott.ssa Erica Molino, biologa di riferimento della Stamina Foundation di Davide Vannoni, di cui era emersa nel febbraio del medesimo anno la non iscrizione all'albo dei biologi come previsto dalla legge.

2014. Il 23 agosto a seguito dell'ordinanza del GIP di Torino, Francesca Christillin, viene eseguito da parte dei NAS il sequestro preventivo dei materiali e dei prodotti depositati presso il Laboratorio Cellule Staminali dell'Azienda Ospedaliera «Spedali Civili di Brescia».

2014. Il 22 ottobre il Tribunale del riesame di Torino conferma il decreto di sequestro preventivo dei materiali e dei prodotti depositati presso il Laboratorio Cellule Staminali dell'Azienda Ospedaliera «Spedali Civili di Brescia», impedendo così definitivamente ogni ipotesi di infusione ai pazienti che ne pretendevano l'effettuazione in forza di altri atti giurisdizionali.

2014. Il 1° dicembre la Corte costituzionale con la sentenza n. 274, proprio in relazione alla vicenda Stamina afferma che «*le circostanze peculiari ed eccezionali che hanno indotto il legislatore a non interrompere il trattamento con cellule staminali nei confronti dei pazienti che di fatto l'avevano già avviato, o per i quali un giudice aveva, comunque, già ordinato alla struttura pubblica di avviarlo, non ricorrono, nei riguardi di altri pazienti che quel trattamento successivamente chiedano che sia loro somministrato. In relazione a detti soggetti non trova, infatti, giustificazione una deroga al principio di doverosa cautela nella validazione e somministrazione di nuovi farmaci*». La Corte, inoltre, osserva che «*deci-*

sioni sul merito delle scelte terapeutiche, in relazione alla loro appropriatezza, non potrebbero nascere da valutazioni di pura discrezionalità politica del legislatore, bensì dovrebbero prevedere l'elaborazione di indirizzi fondati sulla verifica dello stato delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali acquisite, tramite istituzioni e organismi – di norma nazionali e sovra-nazionali – a ciò deputati, dato l'essenziale rilievo che a questi fini rivestono gli organi tecnico-scientifici». Inoltre, sempre il giudice delle leggi, nella medesima sentenza, afferma che «la promozione di una sperimentazione clinica per testare l'efficacia, ed escludere collaterali effetti nocivi, di un nuovo farmaco non consente, di regola, di porre anticipatamente a carico di strutture pubbliche la somministrazione del farmaco medesimo: e ciò per evidenti motivi di tutela della salute, oltre che per esigenze di corretta utilizzazione e destinazione dei fondi e delle risorse a disposizione del Servizio sanitario nazionale».

2014. Il 10 dicembre si ha notizia del ritiro da parte di Andolina di una pubblicazione a suo nome su una rivista coreana, la *International Journal of Stem Cell*, rivista che non compare tra quelle di riferimento e conosciuta dalla comunità scientifica, in cui informava dei pretesi benefici del presunto preparato Stamina su un malato. Dalle notizie di stampa si apprende che l'articolo, un *case report*, era stato contestato alla rivista non avendo i minimi requisiti di scientificità oltre ad omettere dichiarazioni circa i conflitti di interesse dell'autore che aveva anche dichiarato nell'articolo di avere avuto l'autorizzazione dell'AIFA per la somministrazione del preteso trattamento Stamina (circostanza smentita dalla stessa Agenzia).

1.3. IL RUOLO DELL'AZIENDA OSPEDALIERA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA

Considerato il ruolo cruciale che l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia ha ricoperto nella vicenda Stamina, sia nella genesi che ha visto entrare un soggetto privato e senza requisiti medico-scientifici in una struttura di riconosciuta eccellenza della Sanità lombarda, sia nelle centinaia di processi e richieste di accesso al trattamento da parte di pazienti, si ritiene utile riportare integralmente anche l'esito dell'indagine conoscitiva della Regione Lombardia, relativa agli Spedali, che è da intendersi come integrativa delle audizioni che questa Commissione ha dedicato ai rappresentanti del Comitato Etico e del Direttore Generale Dott. Enzo Belleri.

Segue estratto della relazione conclusiva dell'attività svolta dalla commissione III «Sanità e Politiche sociali» del Consiglio regionale della Lombardia sul «Metodo Stamina», adottata nella seduta del 10 settembre 2014.

Dalla documentazione acquisita nel corso delle due audizioni del Commissario straordinario dell'azienda ospedaliera, effettuate il 26 feb-

braio e il 17 marzo 2014, è possibile risalire agli atti formali genetici della vicenda Stamina, che prende avvio dalla sottoscrizione dell'accordo preliminare di collaborazione in tema di terapia cellulare tra l'AO Spedali Civili di Brescia (rappresentata dal direttore generale dott. Cornelio Coppini) e Stamina Foundation onlus di Torino (rappresentata dal Presidente dott. Davide Vannoni), sancito con la deliberazione del 9 giugno 2011, n. 460.

L'accordo, sottoscritto nella sua evoluzione definitiva in data 28 settembre 2011, nella premessa prevedeva che «è volontà comune delle parti, nel rispetto della normativa vigente e dei principi di centralità della persona, procedere alla cura di un numero di casi, da determinarsi in accordo tra le parti, al di fuori della sperimentazione clinica, in base al DM 5 dicembre 2006 e sui quali applicare, previa approvazione del Comitato Etico degli Spedali Civili, terapie di medicina rigenerativa, utilizzando protocolli medici e metodica di preparazione cellulare in possesso di Stamina».

Nell'accordo, di durata biennale, le parti convengono che Stamina si impegna a produrre linee cellulari staminali per ricerca e applicazione terapeutica, a garantire la supervisione del progetto da biologi dipendenti da Stamina, a sostenere i costi per la produzione cellulare e a rispettare le regole e le modalità di utilizzo del Laboratorio Cellule Staminali degli Spedali Civili.

L'Azienda Ospedaliera, invece, si impegna mettere a disposizione il Laboratorio Cellule Staminali per consentire l'avanzamento del progetto da parte degli incaricati di Stamina, sotto la responsabilità e il controllo degli Spedali Civili.

Inoltre gli Spedali Civili si impegnano, per le applicazioni al di fuori della sperimentazione clinica in base al decreto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 57 del 9 marzo 2007, a sostenere i costi relativi sia al personale e agli aspetti medicali del trapianto delle linee cellulari prodotte da Stamina, sia quelli relativi alle analisi di sterilità e sicurezza dei preparati da infondere.

Tra la deliberazione di giugno e l'accordo definitivo di settembre, l'azienda si è attivata presso le Autorità e gli uffici competenti per comprendere la praticabilità di quanto prospettato nell'accordo preliminare.

Il 21 giugno 2011 –infatti– il coordinatore della ricerca clinica degli Spedali Civili ha domandato al direttore ricerca e sperimentazione clinica dell'AIFA, quale fossero le procedure da attivare per soddisfare le richieste di cura proposte dall'UO oncematologia pediatrica per particolari malattie quali l'atrofia muscolare spinale con il supporto di Stamina Foundation onlus, in base alle prescrizioni previste nel decreto ministeriale del 5 dicembre 2006.

Nella stessa nota egli ha comunicato che Stamina Foundation Onlus ha sviluppato una metodica di estrazione, espansione, differenziazione e applicazione di cellule staminali adulte mesenchimali e stromali che si caratterizza come innovativa per tipologia di somministrazione e posologia, rispetto alle tradizionali tecniche.

Inoltre, nella nota è scritto che il trattamento delle cellule verrà effettuato non in ambito *cell factory*, ma in collaborazione con il laboratorio cellule staminali degli Spedali Civili.

Viene anche evidenziato che nell'IRCCS di Burlo Garofalo erano già stati autorizzati trattamenti con cellule prodotte nella *cell factory* dell'azienda ospedaliera San Gerardo di Monza, secondo procedure GMP.

Il 27 giugno 2011 il direttore di AIFA ha risposto che l'utilizzo delle cellule non poteva essere autorizzato, in quanto le cellule prodotte da Stamina non erano prodotte secondo le caratteristiche GMP.

Infatti, le GMP afferiscono ad elevate procedure di sicurezza e di salvaguardia durante la manipolazione di cellule staminali per evitare contaminazioni o alterazioni e i requisiti GMP sono previsti in diverse linee guida in attuazione della normativa europea.

L'AIFA – soggetto competente per il rilascio delle autorizzazioni alla produzione di terapie cellulare- nella risposta ha differenziato l'utilizzo delle cellule ad «uso terapeutico» o ad uso nell'ambito della ricerca clinica, specificando che per l'uso terapeutico sono necessari risultati scientifici di fase II (fase di efficacia e sicurezza), mentre nel caso di «ricerca e sperimentazione clinica» di fase I, la procedura prevede oltre al parere del Comitato etico, anche l'autorizzazione dell'Istituto superiore di sanità (ISS), in armonia alle previsioni del decreto ministeriale dell'8 maggio 2003, sulle cosiddette «cure compassionevoli».

Il 5 luglio 2011 la direzione strategica (direttore generale, direttore sanitario e direttore amministrativo) dell'Azienda ospedaliera ha richiesto al Comitato etico dell'Azienda il parere di competenza sulla possibilità di somministrare terapia cellulare somatica al di fuori della sperimentazione clinica, in applicazione del citato decreto del 5 dicembre 2006, a pazienti con malattie particolarmente gravi e con il supporto tecnico di Stamina Foundation.

Inoltre nella nota ha riferito che il trattamento delle cellule non sarebbe stato fatto in *cell factory*, secondo le linee guida vigenti per le GMP, ma in ambito GLP presso il Laboratorio cellule staminali dell'azienda ospedaliera.

Il 6 luglio 2011 il Comitato Etico ha comunicato all'azienda ospedaliera che l'autorizzazione all'utilizzo della terapia cellulare somatica con cellule trattate da Stamina Foundation è subordinata alla produzione in ambito GMP, come indicato dal direttore dell'AIFA nella nota del 27 giugno 2011.

Il 29 luglio 2011 Il direttore generale dell'AO Spedali Civili ha inviato una nota al direttore dell'AIFA, nella quale ha precisato che sulla base delle disposizioni del decreto ministeriale del 2006, l'azienda ritiene di poter trattare esclusivamente pazienti per i quali sia stato acquisito il consenso informato e le cui condizioni siano riconducibili a casi «compassionevoli», per i quali sia stato espresso parere favorevole del Comitato Etico ed esistano già pubblicazioni scientifiche accreditate o evidenze cliniche provate.

Nella stessa nota egli ha inoltre comunicato che i trattamenti avrebbero esulato da fini di lucro e che la produzione cellulare sarebbe stata fatta presso il laboratorio cellule staminali dell'azienda stessa, che egli ha dichiarato essere già in possesso dei requisiti richiesti dal DM del 2006, come da relative certificazioni e autocertificazioni del responsabile del laboratorio perché «si prenda visione e vengano comunicati eventuali elementi ostativi entro 15 giorni dal ricevimento della documentazione».

Il 1° agosto 2011 il direttore di AIFA (Guido Rasi), nel rispondere al direttore dell'azienda ospedaliera ha affermato che «presa visione della nota, pur non avendo ricevuto la documentazione citata, si ritiene il trattamento rientrante nella classificazione di uso non ripetitivo. Pertanto, fermo restando la responsabilità delle affermazioni rese e di quelle del direttore del laboratorio di produzione (articolo 1 del citato decreto del 5 dicembre 2006) e al fine di evitare ogni ritardo che possa compromettere il buon esito della procedura e nell'esclusivo interesse dei pazienti, si comunica che non si ravvedono ragioni ostative al trattamento indicato».

Infine nella nota egli ha comunicato anche che «si rimane in attesa di ricevere tutta la documentazione indicata, alla quale potrà seguire ulteriore formale risposta».

Gli ultimi passaggi indicati (6 luglio-29 luglio - 1° agosto) rappresentano la fase più confusa della vicenda dove sembrano essersi radicati da un lato rappresentazioni non pienamente corrette e dall'altro negligenze nelle verifiche da parte degli organismi competenti.

Il 5 agosto 2011 il direttore generale degli Spedali Civili ha trasmesso al direttore di AIFA un'autocertificazione sulle caratteristiche e i requisiti del laboratorio cellule staminali.

Il 6 settembre 2011 il Comitato etico ha poi espresso il parere favorevole per l'uso terapeutico di cellule staminali mesenchimali per i primi due pazienti e per i quali sussistevano le certificazioni dei medici prescrittori (uno dell'area della neuropsichiatria infantile e l'altro dell'area di neurologia).

Il 12 settembre 2011 la responsabile del coordinamento ricerca clinica dell'azienda ospedaliera, ha comunicato all'ISS che il Comitato etico dell'azienda aveva autorizzato il trattamento con terapia cellulare somatica, al di fuori della sperimentazione clinica, per pazienti affetti da malattie neurologiche a rapida evoluzione e ha domandato le modalità di accesso per inserire tali pazienti nel registro dell'ISS.

Il 15 settembre 2011 il direttore generale dell'azienda ospedaliera ha comunicato alla direzione generale sanità della Giunta regionale che presso l'azienda si sono presentati due casi per l'effettuazione di terapia cellulare somatica, in applicazione del citato decreto 5 dicembre 2006.

La direzione aziendale inoltre ha informato di avere avviato un percorso di verifica presso l'AIFA per applicabilità del trattamento Stamina, riportando in parte il contenuto della nota dell'AIFA e precisamente «Pertanto, fermo restando la responsabilità delle affermazioni rese e di quelle del direttore del laboratorio di produzione (articolo 2 del citato decreto 5 dicembre 2006), e al fine di evitare ogni ritardo che possa compromettere

il buon esito della procedura e nell'esclusivo interesse dei pazienti, si comunica che non si ravvedono ragioni ostative al trattamento indicato».

Nella stessa lettera il direttore dell'azienda ha comunicato che il percorso clinico terapeutico dei pazienti è stato elaborato in collaborazione con i clinici dell'azienda stessa e che il Comitato etico aziendale, dopo aver valutato la correttezza e l'adeguatezza della documentazione, ha espresso parere favorevole.

A completezza della nota veniva riportato anche il parere positivo che l'AIFA, aveva già reso il 5 aprile del 2011, per il trattamento di pazienti con terapia cellulare presso l'IRCCS di Burlo Garofalo di Trieste e le considerazioni legali favorevoli sull'argomento di un professore ordinario di diritto penale dell'Università di Piacenza.

Questo *iter* che ha portato il 28 settembre 2011 alla ratifica dell'accordo tra l'azienda ospedaliera e Stamina Foundation onlus per la produzione delle cellule staminali mesenchimali e la loro applicazione terapeutica.

C'è un prima e un dopo.

Il prima riguarda i passaggi che hanno portato alla stipula dell'accordo preliminare del giugno 2011: su di essi si tornerà nella descrizione delle più significative evidenze scaturite dalle audizioni Dei Dottori Porta, Andolina, Bergamaschi e Belleri.

Il dopo fa riferimento invece, limitandoci all'ambito della presente analisi, a quanto accaduto fino all'inizio di marzo 2012.

Secondo quanto riferito nel corso dell'audizione del Presidente del Comitato Etico aziendale, sulla base dell'accordo del 28 settembre sono esaminati e trattati 12 casi, afferenti a pazienti con malattie neurologiche gravi e a rapida progressione.

Tuttavia il 20 febbraio e il 1° marzo 2012 i NAS (Nucleo antisofisticazioni e sanità) di Torino si sono recati presso l'azienda ospedaliera in merito proprio all'attività in essere con Stamina Foundation Onlus. Nel verbale di ispezione si ravvisa la necessità di approfondire la tematica delle autorizzazioni e dei trattamenti clinici.

Il 13 marzo 2012 il direttore dell'Azienda Ospedaliera ha comunicato al Presidente di Stamina Foundation che per le implicazioni organizzative e gestionali e avendo raggiunto il limite dei casi previsti da trattare, egli riteneva di sospendere l'arruolamento di nuovi pazienti, garantendo i percorsi terapeutici e i controlli solo per quelli già in cura.

Il 17 aprile 2012 il direttore generale della direzione generale della ricerca sanitaria e biomedica e della vigilanza sugli enti del Ministero della Salute con nota indirizzata alla Direzione Sanità della regione Lombardia, all'Istituto superiore di sanità (ISS), all'AIFA e per conoscenza all'azienda ospedaliera, ha richiesto se l'utilizzo di medicinali per terapia cellulare nella struttura ospedaliera di Brescia avvenisse secondo le disposizioni del decreto ministeriale e se fossero state autorizzate sperimentazioni cliniche con cellule staminali adulte mesenchimali, anche per il trattamento di pazienti affetti da malattia Niemann Pick.

Il 4 maggio 2012 il presidente dell'ISS con nota rispondeva di non aver ricevuto alcuna richiesta di autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I con cellule staminali mesenchimali nella predetta malattia e, nella stessa nota, evidenzia che l'Istituto non ha la competenza riguardo l'autorizzazione alle sperimentazioni successive alla fase I.

L'8 e il 9 maggio 2012 veniva effettuata una seconda ispezione, congiunta AIFA – NAS durante la quale venivano riscontrate alcune criticità e anomalie nel laboratorio durante le fasi di manipolazione delle cellule.

Il 9 maggio 2012 il direttore dell'azienda ospedaliera, in risposta alla nota del direttore del Ministero della salute, comunicava che in collaborazione con «Stamina Foundation» presso l'azienda ospedaliera era iniziato il trattamento con cellule staminali per 12 pazienti affetti da patologie neurologiche, sulla base delle valutazioni degli specialisti neurologi e delle autorizzazioni da parte del Comitato etico.

Nella stessa nota veniva precisato che il ciclo del trattamento era costituito da 5 somministrazioni a cadenza periodica, che la terapia era ben tollerata, i pazienti erano costantemente sorvegliati e non si erano rilevati casi avversi.

Il 10 maggio 2012 il direttore dell'azienda ospedaliera comunicava al Presidente di Stamina Foundation onlus che, a seguito delle ispezioni di AIFA e dei NAS, erano interrotte le terapie cellulari, compresi i cicli di terapia per i pazienti in corso di cura.

L'11 maggio 2012 il direttore generale e il direttore sanitario dell'azienda ospedaliera comunicavano al Ministero della salute e alla direzione generale Sanità della Regione che, a seguito delle ispezioni dell'AIFA e dei NAS di Torino, erano interrotte sia le terapie cellulari sia i cicli ancora in corso e non conclusi dei pazienti, per i quali erano comunque assicurati il normale proseguimento del Follow Up e dei LEA.

Il 15 maggio 2012 il direttore dell'AIFA emetteva l'ordinanza di divieto ad effettuare prelievi, trasporto, manipolazione, coltura, stoccaggi e somministrazione di cellule staminali a pazienti presso l'azienda ospedaliera in collaborazione con Stamina Foundation onlus. Dall'ordinanza si evince che il «trattamento eseguito non può configurarsi in nessun modo come sperimentazione clinica», in assenza delle relative autorizzazioni, ma con possibili conseguenze gravi per la salute dei pazienti sottoposti alla terapia.

Il 23 e 24 maggio 2012 il Ministero della salute, l'Istituto superiore di sanità e l'AIFA hanno effettuato un'altra ispezione presso l'azienda ospedaliera, sia sotto il profilo scientifico sia amministrativo. A questa ispezione ha partecipato anche la regione Lombardia. L'ispezione era finalizzata ad accertare, con la documentazione di supporto, la validità e regolarità giuridica del rapporto di collaborazione tra l'azienda e Stamina ed a valutare scientificamente e clinicamente il metodo Stamina.

Il 25 giugno 2012 il direttore dell'Azienda ospedaliera ha poi comunicato al Presidente di Stamina Foundation la rescissione con effetto immediato del rapporto di collaborazione, a seguito del divieto imposto con l'ordinanza emessa da AIFA n. 1/2012.

Nel frattempo, l'azienda ospedaliera aveva impugnato l'ordinanza di AIFA del 15 maggio 2012, ritenendo l'atto inibitorio non giustificato sia giuridicamente, in mancanza di una disciplina univoca sull'impiego di medicinali per terapie avanzate, sia tecnicamente per le descrizioni di inidoneità del laboratorio dell'azienda stessa.

Regione Lombardia interveniva nel giudizio amministrativo *ad adiuvandum* (il TAR per la Lombardia con la ordinanza n. 414 del 5 settembre 2012 ha respinto la richiesta di sospensione dell'ordinanza di AIFA; successivamente, il 20 novembre 2013 con la sentenza, 1026 ha rigettato il ricorso della regione in quanto la materia è stata superata dall'adozione del citato decreto-legge Balduzzi).

Il 14 novembre e il 21 dicembre 2012 il Dipartimento programmazione, acquisto e controllo dell'ASL di Brescia effettuava due distinte ispezioni sulle condizioni del laboratorio dell'azienda, per verificare se le criticità contenute nell'ordinanza limitatamente all'operatività nell'ambito della convenzione con Stamina Foundation avevano implicazioni anche sulla normale attività dello stesso. Da quanto emerge dalla documentazione, le ispezioni non evidenziano rilievi particolari, ma confermano nella sostanza che il laboratorio è idoneo per la produzione di cellule staminali emopoietiche.

Il 29 novembre 2012 il direttore generale dell'AIFA invia al direttore generale dell'azienda ospedaliera una diffida «dallo svolgimento nei propri laboratori di qualsiasi attività di produzione di medicinali per terapia avanzata con cellule mesenchimali»; rimane solo l'attività di manipolazione di cellule emopoietiche.

La diffida era conseguente alla circostanza che nel periodo luglio – novembre diversi tribunali civili, sezione lavoro, sulla base dell'ex articolo 700 del codice di procedura civile avevano emesso provvedimenti cautelari, imponendo all'azienda ospedaliera di provvedere non solo alla somministrazione di cellule staminali ad alcuni nuovi pazienti nell'ambito dei protocolli terapeutici di «Stamina Foundation», ma di riprendere anche i trattamenti interrotti.

In seguito, la situazione si complicava ulteriormente, in quanto da un lato, come detto in esordio, sempre più pazienti si sono rivolti al giudice del lavoro per ottenere i trattamenti con cellule staminali mesenchimali, per le più diverse patologie; dall'altro lato i giudici talvolta hanno disapplicato l'ordinanza AIFA o la disciplinata dettata dal decreto ministeriale del 5 dicembre 2006 o hanno disatteso anche alcuni profili giuridici determinanti quali il consenso informato o il parere del Comitato Etico.

A fronte di tale situazione l'azienda ospedaliera si è trovata nelle condizioni di dover dare esecuzione alle decisioni dei giudici e di costituirsi nei vari giudizi, a tutela delle proprie prerogative sanitarie di eccellenza.

Per sopperire alla grave confusione che si era intanto creata sia a livello mediatico sia a livello sociale per le aspettative di cura, il legislatore nazionale è intervenuto con il citato decreto-legge n. 24 del 2013 (cosiddetto decreto Balduzzi), convertito, con modificazioni, dalla legge 23

maggio 2013, n. 57, con il quale si consente il completamento della «terapia stamina» nei casi in cui sia stata avviata o ordinata dai giudici.

Il 18 giugno 2013, il Ministro della salute ha adottato un decreto con il quale ha promosso la sperimentazione del trattamento con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali, in applicazione della legge n. 57 del 2013, e istituito un comitato scientifico per la valutazione della sperimentazione.

Con il successivo decreto del 28 giugno 2013 sono individuati i componenti del comitato scientifico.

Il 10 ottobre 2013 il direttore generale del dipartimento Programmazione e ordinamento del servizio sanitario nazionale del Ministero della salute, a seguito dell'acquisizione della relazione del comitato scientifico, che valuta negativamente il metodo esaminato per mancanza «dei presupposti di scientificità e sicurezza per avviare la sperimentazione clinica» e del parere dell'Avvocatura dello Stato sull'attuazione della legge 57/2013 sul metodo stamina, ha determinato che la sperimentazione non può essere proseguita.

Dall'audizione del commissario straordinario si evince che i pazienti in trattamento tra il 2011 e 2013 sono stati 36, di cui due deceduti e uno ritirato. Alla data dell'audizione, i pazienti con l'ordine di prosecuzione della terapia erano 6, mentre quelli in lista d'attesa 149 ed i ricorsi complessivamente 503.

In ultimo si evidenzia che il commissario straordinario dell'azienda ospedaliera con le deliberazioni nn. 434 e 873, adottate rispettivamente il 5 giugno 2013 e il 16 dicembre 2013, l'azienda ha definito le modalità e le condizioni per la somministrazione della «trattamento Stamina», a fronte di una sempre più crescente domanda che impegna in modo consistente sia i servizi di assistenza sanitaria sia la struttura organizzativa.

Nel corso dell'audizione citata, inoltre, si sottolinea che le fasi della terapia comportano la necessità non solo di programmare, coordinare e controllare la salute dei pazienti, ma anche di prevedere la continuità delle somministrazioni e la consistenza degli oneri economici derivanti dall'assistenza legale nei ricorsi giurisdizionali che, comunque condizionano l'operato dell'azienda.

Tuttavia, l'effettuazione del ciclo di infusioni (cinque) previste sin dall'inizio della terapia, avviene nel rispetto inderogabile della lista d'attesa, stilata seguendo l'ordine cronologico dei provvedimenti dell'autorità giudiziaria.

Nel corso dell'audizione del 28 maggio 2014 il direttore del dipartimento di Oncoematologia pediatrica e trapianto del midollo osseo pediatrico dell'azienda ospedaliera Spedali Civili di Brescia, dottor Porta ha riferito anche in relazione alla genesi dei rapporti tra la struttura ospedaliera e Stamina Foundation.

Il direttore riferisce di aver avuto due incontri nell'aprile 2011 in Regione Lombardia – Direzione Generale Salute riguardo alla possibilità di realizzare una collaborazione tra la sua struttura ospedaliera e Stamina Foundation, che dispone di un nuovo metodo sotto brevetto per il tratta-

mento di pazienti affette da patologie neurologiche degenerative, mediante diffusione di cellule staminali mesenchimali, stimulate con un reagente che ne favorisce il differenziamento in potenziali cellule neuronali.

Il primo dei due incontri era stato preceduto da una telefonata che lo stesso aveva ricevuto dal Prof. Andolina, cui era legato da vecchia conoscenza e collaborazione professionale. La partecipazione all'incontro era stata disposta dall'allora Direttore generale dell'azienda.

La ragione dell'incontro, stando alla ricostruzione del dottor Porta, radicava nella possibilità di verificare la disponibilità degli Spedali Civili ad applicare un nuovo metodo, che come già evidenziato dalla direzione dell'ospedale, era stato già sperimentato presso l'ospedale Burlo Garofolo di Trieste, dove peraltro l'esperienza si era conclusa perché i benefici per i pazienti si erano rilevati transitori.

Il giorno 20 aprile 2011, in quella sede, mi fu riferito «che una metodica come quella di cui si discuteva, consistente nella produzione di cellule staminali mesenchimali e nella loro successiva infusione per via endovenosa e intrarachidea poteva essere applicata in forza della legge Turco-Fazio a casi compassionevoli e previo parere favorevole del Comitato Etico aziendale». Il protocollo che veniva proposto all'ospedale civile di Brescia avrebbe, invece, consentito un beneficio più duraturo, seppur sempre nella prospettiva di cura di natura compassionevole».

Il direttore sottolinea inoltre che, a seguito della sottoscrizione della convenzione, è stato «autorizzato» in qualità di coordinatore del progetto e di medico proscrittore a condurre un gruppo di lavoro per la somministrazione delle infusioni.

La procedura, come viene specificato, prevede: la visita del paziente da parte del clinico neurologo; la richiesta di autorizzazione del medico proscrittore al Comitato Etico; la valutazione e relativa autorizzazione del Comitato; l'acquisizione del consenso informato.

Il protocollo terapeutico prevede: il prelievo delle cellule dal donatore mediante carotaggio eseguito dall'ortopedico; la preparazione delle cellule ad opera degli operatori di Stamina Foundation presso il laboratorio Cellule staminali dell'ospedale; il ricovero del paziente presso la divisione di anestesia e rianimazione pediatrica o adulta per l'infusione eseguita dall'anestesista.

Con le modalità sopradescritte, il direttore precisa che sono stati trattati 4 pazienti pediatriche e 12 adulti nel periodo ottobre 2011 – maggio 2012 nella prevalente, costante e unica considerazione della tutela della salute dei pazienti, per i quali non esisteva una valida alternativa terapeutica.

Dal 23 maggio 2012, a seguito del blocco dell'AIFA, la collaborazione con Stamina Foundation si è interrotta con la conseguente risoluzione della convenzione e da allora, secondo quanto afferma il direttore, le terapie sono effettuate sulla scorta dei pronunciamenti dei giudici e in applicazione del citato decreto Balduzzi.

Infine, si evidenzia che, come si rileva dagli atti pervenuti dalla direzione sanità della Giunta regionale e dall'audizione del commissario

straordinario dell'azienda ospedaliera, l'esposizione economica al 31 dicembre 2013 a carico del servizio sanitario regionale è stata quantificata in 41.715 mila euro per le attività di carotaggio e 279.600 mila euro per le infusioni, mentre restano a carico dell'azienda ospedaliera i costi relativi al personale e alle attività di laboratorio per complessivi 249.295 mila euro di cui 57 mila riferiti ai processi di laboratorio.

A questi ultimi costi di natura sanitaria si aggiungono quelli per l'assistenza legale quantificati in circa un milione di euro. Alla regione sono stati rendicontati 386.142.000 euro relativi alle attività di carotaggio, di infusione e di laboratorio.

La relazione esclude che da parte della regione Lombardia vi siano stati comportamenti scorretti. La regione Lombardia non avrebbe mai autorizzato l'avvio del cosiddetto metodo Stamina. Nelle conclusioni si avanzano alcuni suggerimenti al fine di evitare che vicende simili possano ripetersi. Si suggeriscono: la revisione della normativa vigente con particolare riferimento al decreto Turco-Fazio del 2006 e del decreto Balduzzi; la promozione presso il Presidente del Consiglio dei ministri e il Ministero della salute di interventi a favore della sperimentazione scientifica (tra cui il sostegno finanziario alla ricerca in generale e ai giovani); il potenziamento del monitoraggio e del controllo delle attività del SSN al fine di evitare lo spreco di risorse (controllo in cui coinvolgere anche l'AIFA); l'implementazione della trasparenza nelle procedure interne e nelle attività dei Comitati etici; rinforzare i codici di comportamento etico nelle strutture sanitarie e monitorare i conflitti di interesse (con riferimento anche alla questione dell'indicazione di false circostanze nella richiesta di brevetto).

Nella seduta del 30 settembre 2014, il Consiglio regionale della Lombardia ha approvato l'ordine del giorno n. 368 concernente l'indagine conoscitiva («Metodo Stamina») facendo proprie le proposte di intervento elencate nelle conclusioni della suddetta indagine conoscitiva.

1.4. Dati scientifici

1.4.1. Esiti del primo e secondo Comitato ministeriale

Come evidenziato dai paragrafi precedenti, ai fini di sgomberare ogni questione relativa alla scientificità della presunta metodica Stamina anticipiamo, rispetto ad una approccio meramente cronologico, i risultati dei due Comitati scientifici di nomina ministeriale chiamati ad esprimersi sulla medesima materia, in ragione della asserita - dal TAR del Lazio - mancanza di terzietà del primo Comitato. La valutazione del primo Comitato scientifico è sostanzialmente la medesima effettuata dal secondo Comitato. Entrambe possono essere paragonabili alla valutazione svolta nel 2012 dal professor Dominici (auditato da questa Commissione il 30 luglio 2014). Entrambe confermano le valutazioni del *Board* di Saggi espresse nel novembre 2012, confermano l'assenza di un protocollo scientifico

(come già evidente dalla relazione dell'AIFA del maggio 2012 e dalla nota emessa dall'ufficio brevetti americani sempre nel 2012) e di ogni valida ipotesi terapeutica. In sintesi, la valutazione della (assenza di) scienza nel preteso metodo rimane stabile pur cambiando i valutatori. Per dare conto anche della complessità della materia in cui la vicenda del cosiddetto metodo Stamina si iscrive, la Commissione ha ritenuto opportuno aggiungere alle valutazioni dei Comitati e del professor Dominici anche una breve introduzione alla medicina rigenerativa riportata al paragrafo 1.2.

Il primo Comitato scientifico viene nominato dal Ministero della salute nel luglio 2013. Il Comitato di esperti si insedia pochi giorni dopo. L'11 settembre 2013 il Comitato consegna il parere al Ministero della Salute. Il Comitato bocchia il presunto metodo Stamina, affermando che non c'è alcuna consistenza scientifica. Il 12 settembre il Ministero della Salute dichiara (Comunicato stampa n. 189): *«Oggi abbiamo ricevuto il parere del Comitato scientifico chiamato a valutare l'avvio della sperimentazione del metodo Stamina. Sarei stata lieta di annunciare a tante famiglie che la loro speranza su questa nuova cura era fondata. Purtroppo, secondo il Comitato scientifico, non è così: le conclusioni, assunte all'unanimità, sono negative. Fin dal primo momento ho affrontato questa vicenda con rigore, trasparenza e la massima libertà di giudizio, attuando le determinazioni assunte dal Parlamento. Studieremo attentamente le motivazioni prima di prendere le nostre decisioni. Intanto consulterò subito i capigruppo delle commissioni Affari sociali e Sanità di Camera e Senato per informare il Parlamento»*.

Nell'ottobre 2013 viene sospesa la sperimentazione. *«Questa è una conferenza che non avrei mai voluto fare; mi sarebbe piaciuto molto che questa vicenda avesse avuto un epilogo diverso, ma il metodo Stamina non ha i requisiti per la sperimentazione»*.

Con queste parole il ministro della salute, Beatrice Lorenzin apre la conferenza stampa del 10 ottobre 2013 e comunica la presa d'atto che blocca la sperimentazione delle presunte cellule staminali mesenchimali del preteso metodo Stamina, a seguito dei pareri del Comitato scientifico e dell'avvocatura di Stato. *«Il Comitato esprime all'unanimità parere negativo sul metodo esaminato e conclude che mancano i presupposti di scientificità e sicurezza per avviare la sperimentazione clinica»*.

Il cosiddetto metodo viene bloccato, ma Vannoni decide di fare ricorso al TAR del Lazio: il comitato di esperti mancherebbe di imparzialità. Il TAR del Lazio pronuncia una ordinanza un cui dichiara fondato il ricorso.

Viene indicata la composizione della seconda commissione (*Stamina, il Ministero della Salute nomina nuovo comitato, 4 dicembre 2013*): *«Il Ministero della Salute, preso atto della sospensiva del TAR del Lazio nella quale viene riportata la «giusta preoccupazione del Ministero della Salute e della comunità scientifica - che non siano autorizzate procedure che creino solo illusioni di guarigione o comunque, e quanto meno, di un miglioramento del tipo di vita, e che si dimostrino invece nella pratica*

inutili o addirittura dannose – può essere, anche nella specie, superata con un'istruttoria a tal punto approfondita in tutti i suoi aspetti da non lasciare più margini di dubbio, anche ai fautori del Metodo in esame, ove il procedimento si concludesse negativamente, che il Metodo stesso non è, o almeno non è per il momento, praticabile», fatte salve le ulteriori valutazioni dell'Avvocatura dello Stato anche in ordine all'impugnazione della predetta ordinanza, si attiverà per l'attuazione del provvedimento del Tar e provvederà, già nelle prossime ore, alla nomina dei nuovi componenti del Comitato scientifico, scelti anche tra esperti stranieri. La tempestiva ripresa dei lavori del Comitato scientifico permetterà di compiere gli approfondimenti istruttori indicati dal TAR». Alla prima lista di nominati non segue una immediata ufficializzazione dell'incarico.

Il Ministero segue i criteri individuati dal TAR per l'identificazione dei nomi di coloro che faranno parte del Comitato: ovvero che non risultino avere «preso posizione» sulla sperimentazione; che siano individuati in base ai criteri vigenti nella comunità scientifica per identificare la qualità della relativa produzione (tra i quali l'h-index e il c-index); che siano, tra l'altro, responsabili attivi di centri o istituzioni dedicate; e, infine, che siano in possesso di professionalità «clinica» per la valutazione delle cartelle cliniche. A marzo viene quindi ufficialmente nominata la composizione del Comitato così composto: Michele Baccarani (presidente), ematologo già in servizio al centro per lo studio delle cellule staminali del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna; Mario Boccadoro, del Dipartimento di scienze mediche dell'Università di Torino; Ana Cumano dell'Istituto Pasteur di Parigi; Curt R. Freed, della Divisione di farmacologia clinica e tossicologia dell'Università del Colorado; Moustapha Kassem, del Laboratorio di endocrinologia molecolare dell'ospedale universitario di Odense, in Danimarca; Giuseppe Leone, dell'Università Cattolica di Roma e Sally Temple dell'Istituto delle cellule staminali neuronali di Rensselaer, New York.

Il 2 ottobre 2014 anche il secondo comitato bocca Stamina all'unanimità. Non ci sono i presupposti per avviare una sperimentazione. Il Comitato arriva alla medesima conclusione del primo, ribadendo la mancanza dei presupposti minimi di scientificità e di sicurezza.

1.4.2. Relazione del Professor Massimo Dominici (Università di Modena e Reggio Emilia)

Nel mese di ottobre 2012 la relazione di Massimo Dominici era arrivata a un'analoga conclusione, sottolineando i seguenti aspetti:

– l'esistenza di un concreto pericolo per i pazienti a causa delle modalità di conservazione dei campioni di cellule da trapiantare, preservati in modo approssimativo, identificati da etichette scritte a matita e di non chiara interpretazione e quindi facilmente confondibili;

– in uno dei due campioni esaminati sono stati riscontrati inquinanti in grado di determinare rilevanti effetti biologici avversi come il rigetto cellulare e altre reazioni immunologiche;

– il metodo è descritto in modo superficiale e incongruo e prevede trattamenti con prodotti di origine animale vietati per uso clinico. Non sono mai emersi né mai sono stati in precedenza riportati da Stamina studi preclinici effettuati su animali prima di eseguire i trattamenti nei pazienti in clinica;

– le cellule prodotte dopo stimolazione in coltura hanno una irrilevante attività biologica ai fini della rigenerazione nervosa, che scompare dopo 24 ore, e la dose di cellule somministrate è minimale rispetto agli standard di terapie analoghe pubblicati in letteratura.

Si legge ancora al riguardo sul sito del Ministero (Ministero della salute, «al via *governance* sui trattamenti con staminali», 19 novembre 2012):

«I pazienti che ricevevano le cellule prodotte da Stamina erano trattati casualmente con cellule proprie (autotrapianto), in altri casi con cellule provenienti da donatori esterni (allograpianto), in altri casi ancora – e ciò ha destato profonda preoccupazione – con cellule provenienti da altri pazienti malati, con la possibile trasmissione di gravi patologie.

Il Board [il «Board di saggi» sulle cellule staminali mesenchimali, composto dagli esperti Angelo Vescovi, Bruno Dallapiccola, Rosaria Giordano, Massimo Dominici e Alessandro Rambaldi, si è riunito il 16 novembre 2012 al Ministero della Salute], applicando i principi base dell'etica medica, ritiene che il progetto terapeutico e le condizioni di applicazione della terapia siano assolutamente insufficienti e senza valida documentazione scientifica e medica a supporto riconosciuta. Sottolinea che i rischi biologici connessi alla terapia sono gravi e inaccettabili e che la conduzione della metodologia non solo non ha rispettato le norme di manipolazione e sicurezza, ma anche i più elementari standard di indagine di laboratorio.

Questa valutazione conferma totalmente gli elementi di preoccupazione circa la sicurezza e l'efficacia già espressi dalle istituzioni (Ministero della Salute, AIFA, Cnt e Iss) che stanno seguendo il caso. Il Board sottolinea il rischio che i pazienti siano oggetto di false illusioni o addirittura di truffe vere e proprie che fanno leva sulla disperazione e su promesse non validate scientificamente. Si tratta di evitare di scivolare in una china pericolosa di fronte a patologie drammatiche finora non trattabili in modo soddisfacente.

Il Ministero della Salute, cui si erano rivolte alcune famiglie con malati trattati a Brescia, aveva già alcuni mesi fa proposto di aggregare i più riconosciuti esperti a livello nazionale e, qualora necessario, internazionale, per offrire le migliori cure scientificamente validate».

1.5. Il contesto normativo di riferimento

Ai fini della comprensione dei fatti storici sottesi alla vicenda Stamina è essenziale rappresentare il complesso contesto ordinamentale – comunitario e nazionale - in cui gli attori della vicenda oggetto d'indagine hanno operato, con particolare riguardo alla disciplina riguardante la terapia cellulare somatica, oggetto del trattamento eseguito presso gli Spedali Civili di Brescia nell'ambito della «collaborazione» con la Stamina Foundation (i termini della collaborazione sono oggetto dell'indagine della magistratura).

Si ritiene di evidenziare le seguenti normative che saranno richiamate nel corso della trattazione:

(i) Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante il codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano «norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali»;

(ii) Direttiva 2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003 che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione;

(iii) 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;

(iv) Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004 istitutivo di procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali;

(v) Regolamento 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate, recante modifiche alla direttiva 2001/83/CE e al regolamento (CE) n. 726/2004;

(vi) Decreto del Ministro della salute 8 maggio 2003 relativo all'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica;

(vii) Decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006 relativo all'utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di medicinali;

(viii) Decreto legislativo 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;

(ix) **Decreto legislativo 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;

(x) **Legge 7 luglio 2009, n. 88** recante modifica al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

(xi) **Decreto legge 25 marzo 2013, n. 24** (Disposizioni urgenti in materia sanitaria) convertito, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57. Per il doveroso approfondimento delle contingenze politico parlamentari in cui venne adottato, e convertito il legge, il decreto legge rinviamo alla diretta testimonianza, fornita nel corso delle audizioni, dell'on. Balduzzi, Ministro della salute all'epoca dei fatti, qui riportata nel secondo capitolo.

Preliminarmente alla disamina delle norme applicabili al caso di specie è opportuno ribadire ai fini della corretta interpretazione delle stesse che l'intero impianto normativo è orientato alla necessità di adeguamento al progresso scientifico della scienza medica, salvaguardando però sempre la salute pubblica.

Il bene primario della salute pubblica, infatti, è destinato a prevalere nell'ottica del legislatore comunitario e nazionale allorquando questi pone tutti i vincoli, i controlli, i requisiti le autorizzazioni ed in generale le restrizioni normative in tema di farmaci. La tutela della salute pubblica non viene a mancare neanche laddove il legislatore ha adottato provvedimenti eccezionali e derogatori da applicare in casi particolari, anche in questi casi la finalità di tutela della salute non può realizzarsi se non attraverso il rispetto delle garanzie di sicurezza del medicinale somministrato. Da un punto di vista normativo, e crediamo anche da quello etico, qualsiasi terapia – anche la più innovativa e promettente – prima di essere efficace deve dimostrarsi sicura.

Al riguardo è utile richiamare la sentenza n. 62804 del 6 maggio 2014 della Corte europea dei diritti dell'uomo che, nel bocciare il ricorso promosso da un paziente al quale era stato rifiutato l'accesso al metodo Stamina, afferma che non è stato lesa alcun diritto del paziente, poiché ad oggi il valore terapeutico del cosiddetto metodo Stamina non è stato provato scientificamente e il rifiuto poggia sul decreto-legge n. 24 del 2013 che persegue il giusto obiettivo di proteggere la salute del cittadino⁴.

Sotto questo aspetto, richiamando e aderendo alla ricostruzione normativa da ultima operata dal tribunale del riesame di Torino nelle motivazioni pubblicate il 29 ottobre 2014 con l'ordinanza di conferma del sequestro dei materiali e dei prodotti depositati presso il Laboratorio Cellule staminali dell'Azienda ospedaliera «Spedali Civili di Brescia», si ritiene – e sommariamente se ne darà conto in questa sede – che:

⁴ Sul tema si veda, da ultimo, A. Scalera, *Famiglia e diritto*, novembre 2014, pag. 977 e ss.

«il cd. «metodo Stamina» non rispetta nessuna delle disposizioni vigenti: né il codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (direttiva n. 83 del 2001 e regolamento n. 1394 del 2007 con le relative normative nazionali); né la normativa stabilita per i medicinali in fase di sperimentazione (direttiva n. 20 del 2001 e direttiva n. 28 del 2005, con le relative norme di attuazione); né la normativa stabilita per i medicinali sperimentali ad uso compassionevole (decreto del Ministro della salute dell'8 maggio 2003 – cosiddetto decreto Sirchia), né quello sui medicinali prodotti ed impiegati in casi di emergenza (decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006 – cosiddetto decreto Turco); né infine, la legge Balduzzi dettata per casi specifici (legge 23 maggio, n. 57, di conversione del decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24)».

1.5.1. La disciplina vigente

Nell'ordinamento normativo europeo, dopo un approfondito dibattito, si è stabilito che le cellule staminali fossero riconducibili alle terapie cellulari e, insieme alla ingegneria tissutale e alla terapia genica, comprese nelle c.d. terapie avanzate e, perciò, classificabili come medicinali.

Al riguardo si evidenziano, il regolamento (CEE) n. 2007/1394 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate e la direttiva n. 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, concernente la definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani. Tali normative, nell'ambito della propria specifica regolamentazione, sono finalizzate ad assicurare un elevato livello di protezione della salute umana.

Anche il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, concernente l'attuazione della direttiva 2004/23/CE, si pone come obiettivo la tutela della salute umana, infatti definisce le 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; esso attribuisce alle regioni la competenza in tema di autorizzazione e accreditamento degli istituti e dei procedimenti di preparazione dei tessuti e delle cellule.

Rileva inoltre il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE, in particolare, perché costituisce la base normativa che regola le norme GMP «*Good Manufacturing Practices*» per la produzione di farmaci, le quali non possono essere oggetto di deroga, infatti, si tratta di regole definite, riconosciute e rese obbligatorie in ambito europeo.

Il rispetto di tali norme è propedeutico per la garanzia di tre requisiti fondamentali ed ineludibili di qualunque medicinale: qualità, sicurezza ed

efficacia. Nel caso delle terapie cellulari è necessario anzi applicare norme ancora più stringenti, allo scopo di minimizzare il rischio di contaminazione microbica e virale che potrebbero avere conseguenze gravi sui pazienti trattati.

Prioritariamente, appare necessario puntualizzare cosa s'intende nel linguaggio giuridico per «cura compassionevole» in considerazione della circostanza, che tale espressione nel contesto della vicenda è sovente richiamata. Questa dizione non deriva dalla medicina in quanto nella medicina la parola «cura» identifica trattamenti validati per la loro efficacia e quindi che abbiano le caratteristiche di medicamento, cioè nel quale i benefici prevalgono rispetto ai rischi. Esistono poi dei trattamenti «anticipati» rispetto alla completezza delle prove che la medicina e la regolamentazione richiedono prima di essere utilizzati su larga scala nell'uomo. Si tratta di casi di trattamenti già in studio, magari per altre malattie, che abbiano comunque un presupposto di impiego razionale, alcune prove preliminari o indicazioni che facciano pensare che il medicamento possa produrre qualche beneficio nel caso di uno o pochi malati in stadio avanzato e per i quali non esistono terapie consolidate. Si tratta di trattamenti individuali, precisamente normati.

Sul piano normativo l'espressione cura«compassionevole» è presente nell'articolo 83 (commi 1 e 2) del regolamento CE n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, relativo alle procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali. Secondo tale normativa i singoli Stati sono autorizzati, per motivi umanitari, a derogare alle norme comunitarie per la messa in commercio dei farmaci, nell'ipotesi di «*un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato*».

A disciplinare l'uso di cura «compassionevole» individuale è intervenuta l'integrazione, all'ultimo comma dell'articolo 3 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, sui medicinali per uso umano prodotti dall'industria e destinati al commercio. Questa integrazione ha introdotto un'ulteriore eccezione rispetto alla normativa in vigore, infatti si consente la somministrazione di un qualsiasi medicinale per terapia avanzata, quale definito nel citato regolamento n. 1394 del 2007, preparato su base non ripetitiva, conformemente ai requisiti di qualità e utilizzato 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.

Le previsioni appena citate che regolamentano alcune eccezioni alle forme istituzionali di sperimentazione di farmaci o di altri trattamenti, rappresentano una accelerazione al normale decorso di una corretta verifica scientifica e trovano la loro *ratio* nel consentire a pazienti, senza altre opportunità terapeutiche valide, l'uso di farmaci o terapie che, se pur non

hanno ancora completato il percorso della sperimentazione clinica o ancora non sottoposte a sperimentazione, rappresentano una proposta razionale per i pazienti cui verrebbero somministrati.

Nel panorama normativo nazionale sul tema, si evidenziano due decreti ministeriali e precisamente il decreto del Ministro della salute dell'8 maggio 2003 (Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica) e il decreto del Ministro della salute del 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).

Si riportano in sintesi i contenuti dei decreti ministeriali sopra richiamati.

Il citato decreto dell'8 maggio 2003 è relativo all'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica. Esso prevede che i farmaci sottoposti a sperimentazione, nel territorio italiano o in un Paese estero, privi dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della salute, possono essere richiesti direttamente all'impresa produttrice per un uso al di fuori della sperimentazione clinica. Si stabilisce inoltre che la stessa impresa deve fornirli a titolo gratuito e a garanzia dei pazienti la legge prevede il consenso informato e prevede anche che il medicinale deve essere in fase avanzata di sperimentazione (II o III fase di sperimentazione).

Il citato decreto del 5 dicembre 2006, denominato Turco-Fazio, è rilevante per il tema in trattazione, poiché sulla base dello stesso sono state attivate i trattamenti Stamina presso l'Azienda ospedaliera Spedali Civili di Brescia. Esso disciplina i trattamenti di terapie somatiche o terapie geniche che possono essere utilizzati su singoli pazienti e 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, a fronte di evidenze scientifiche pubblicate su riviste scientifiche accreditate.

Il decreto Turco-Fazio del 2006 parla chiaro: la somministrazione dei trattamenti in parola deve avvenire sotto la responsabilità del medico prescrittore, a condizione che siano disponibili dati scientifici che ne giustifichino l'uso, pubblicati su riviste internazionali accreditate. La qualità della preparazione è invece sotto la responsabilità del direttore del laboratorio. Inoltre, ai fini della somministrazione è necessario acquisire il consenso informato del paziente e il parere favorevole del Comitato etico, con specifica pronuncia sul rapporto favorevole fra i benefici ipotizzabili e i rischi prevedibili del trattamento proposto, nelle particolari condizioni del paziente.

Aggiunge che i prodotti devono essere preparati in laboratori in possesso di specifici requisiti e, comunque, nel rispetto dei parametri di qualità farmaceutica approvati dalle Autorità competenti. In particolare, si

evidenzia che i laboratori devono avere anche una pregressa attività per una stessa tipologia di produzione di medicinale per terapia cellulare somatica di durata almeno biennale, alla data del 31 dicembre 2005.

Per quanto concerne il parere favorevole del Comitato etico la norma di riferimento è l'articolo 6 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 (Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzioni delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico).

Ciò premesso sul piano normativo, con riferimento alle «*cure compassionevoli*», vanno a questo punto formulati i seguenti rilievi.

Primo. Il tema delle «*cure palliative*» viene spesso menzionato dai fautori della «*libertà di cura*», sul presupposto che sia sufficiente evocarle, a fronte di patologie croniche in ordine alle quali la scienza medica non è attualmente in grado di offrire cure efficaci, per consentire e render legittime prescrizioni e somministrazioni di farmaci al di fuori dei vincoli normativi esistenti e delle prescritte autorizzazioni da parte dell'autorità sanitaria nazionale preposta.

L'assunto è però del tutto destituito di fondamento, dal momento che la normativa di cui si è dato conto in precedenza, prevede requisiti e vincoli inderogabili, inconciliabili con la pretesa (inesistente, nell'ordinamento comunitario e nazionale) «*libertà di cura*» intesa come libertà di vedersi riconoscere qualsiasi trattamento un individuo decida autonomamente sia appropriato per sé stesso prescindendo quindi dalle evidenze scientifiche e cliniche, primo fra tutti la necessaria autorizzazione AIFA nonché la sussistenza dei requisiti di cui alle lettere *a), b), c), d), e)* dell'articolo 1, comma 4, e di cui alle lettere *a), b), c), d), e)*, dell'articolo 2, comma 1, del decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006⁵.

⁵ Qui di seguito si richiamano direttamente le norme già sinteticamente descritte in precedenza nel corpo del testo. Il comma 3 dell'articolo 1 del decreto ministeriale prevede impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica «*considerati clinicamente e scientificamente consolidati*», attestati dal direttore generale dell'AIFA.

Il comma 4 dell'articolo 1 del decreto ministeriale prevedeva e prevede inoltre che «*è consentito l'impiego dei medicinali di cui al comma 1 [per terapia genica e cellulare somatica] 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 giustificano 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'articolo 6 [Comitato etico] del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 [Attuazione della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico, il cui articolo 6 concerne il Comitato etico] con specifica pronuncia sul rapporto favorevole fra i benefici ipotizzabili ed i rischi prevedibili del trattamento proposto, nelle particolari condizioni del paziente;

Secondo. La normativa in tema di cure palliative non è comunque applicabile ai medicinali per terapie avanzate (cellule e geni), a carattere non ripetitivo, i quali sono regolati in modo esclusivo dalle disposizioni comunitarie e nazionali e cioè dal decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006, come integrato dall'articolo 3, comma 1, lettera *f-bis*) (e norme ivi richiamate su tracciabilità, farmacovigilanza, requisiti di qualità) del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, introdotto dall'articolo 34, comma 1, lettera *b*), della legge 7 luglio 2009, n. 88, di attuazione dell'articolo 28, numero 2, del regolamento n. 1394 del 2007, che a sua volta introduce il numero 7) nell'articolo 3 della direttiva n. 83 del 2001).

Nel caso specifico proprio ritenendo di applicare del decreto del 5 dicembre 2006 sopra riportato, l'Azienda ospedaliera Spedali Civili, già nel settembre 2011, aveva intrapreso la somministrazione di presunte cellule staminali per prescrizioni su singoli pazienti per «cure», definite come «uso compassionevole», nell'ambito dei pretesi protocolli terapeutici della Stamina Foundation.

Successivamente, con l'ordinanza n.1/2012 l'AIFA ha inibito il trattamento effettuato presso l'Azienda Ospedaliera nell'ambito della collaborazione con la Stamina Foundation onlus, poiché *«tale trattamento non soddisfa i requisiti del decreto ministeriale 5 dicembre 2006, né tantomeno può configurarsi come sperimentazione clinica, in assenza delle relative autorizzazioni, comportando altresì gravi rischi per la salute dei pazienti sottoposti a tale terapie».*

d) siano utilizzati, non a fini di lucro, prodotti preparati in laboratori in possesso dei requisiti di cui all'articolo 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 medesimo decreto all'articolo 2 prescrive che le produzioni di medicinali per terapia genica e terapia somatica cellulare da utilizzare esclusivamente per le finalità descritte possono essere effettuate solo in presenza di tutti i seguenti 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).

Il contesto normativo riferito al tema in trattazione, si complica ulteriormente con l'introduzione del decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24 (Disposizioni urgenti in materia sanitaria) convertito, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57, che dispone che le strutture pubbliche in cui sono stati avviati, anteriormente alla data di entrata in vigore del decreto medesimo, trattamenti su singoli pazienti con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali, lavorati in laboratori di strutture pubbliche e secondo procedure idonee alla lavorazione e alla conservazione di cellule e tessuti, possono completare i trattamenti medesimi, sotto la responsabilità del medico prescrittore e nell'ambito delle risorse finanziarie disponibili secondo la normativa vigente. La medesima possibilità è concessa ai pazienti già autorizzati in forza di sentenze giurisdizionali.

Nel medesimo decreto si prevede, inoltre, che la sperimentazione di terapie avanzate con cellule staminali mesenchimali è promossa dal Ministero della salute, che si avvale dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), dell'Istituto superiore di sanità (ISS) e del Centro nazionale trapianti. Tale sperimentazione ha ad oggetto non solo il preteso metodo Stamina, ma anche altri presunti medicinali della stessa natura, a condizione che siano preparati in conformità alle linee guida previste dall'articolo 5 del regolamento (CE) n.1934 del 2007 per quanto attiene alla sicurezza del paziente.

Il decreto dispone inoltre che le modalità di preparazione, in presunto possesso di Stamina Foundation, e i risultati verranno valutati dall'AIFA e dall'ISS e resi disponibili per garantirne la ripetibilità.

In attuazione della sopra citata normativa, il 18 giugno 2013 è stato emanato un apposito decreto ministeriale, con il quale sono state disciplinate le varie fasi propedeutiche all'avvio della sperimentazione clinica in argomento ed è stato istituito un Comitato scientifico. Tale Comitato ha tra i propri compiti: l'identificazione delle patologie da includere nella sperimentazione; la definizione dei protocolli clinici per ciascuna delle patologie da trattare; l'individuazione dei laboratori di produzione da coinvolgere nella sperimentazione tra quelli autorizzati dall'AIFA a produrre prodotti per terapia cellulare; l'identificazione delle strutture ospedaliere e ambulatoriali pubbliche e private, accreditate o autorizzate nelle quali trattare i pazienti.

Successivamente, con il decreto 28 giugno 2013, sono stati nominati i componenti del Comitato scientifico, scelti tra esperti della comunità scientifica dotati di alta, riconosciuta e documentata esperienza nei settori delle patologie neurovegetative e neurodegenerative, delle cellule staminali mesenchimali e della metodologia clinica, compresi alcuni rappresentanti delle associazioni dei pazienti.

Una volta insediato, Il Comitato scientifico a seguito dell'esame della documentazione, trasmessa da Stamina Foundation, ha espresso, mediante una relazione dettagliata, il proprio parere negativo sulla metodica in parola, rilevandone l'assenza di presupposti di scientificità e sicurezza.

In data 10 ottobre 2013 Il Ministero della salute prendeva atto del parere negativo del Comitato e disponeva la cessazione della prosecuzione dell'iter della sperimentazione con il metodo Stamina.

Stamina Foundation ha quindi proposto ricorso al TAR Lazio, con istanza di sospensione, contro i provvedimenti ministeriali di cui sopra, nonché del parere contrario del Comitato.

Il 4 dicembre 2013 il TAR Lazio, pronunciandosi sull'ordinanza cautelare ha accolto la domanda di Stamina Foundation e ha sospeso l'efficacia dei provvedimenti impugnati, in particolare, del provvedimento di presa d'atto del parere negativo del Comitato scientifico e del provvedimento di nomina dei componenti del Comitato stesso. Secondo il TAR infatti alcuni componenti del Comitato scientifico, avendo in passato espresso opinioni sul metodo Stamina, non possedevano i necessari requisiti di imparzialità per essere membri dello stesso.

Il Ministero, a seguito dell'ordinanza del TAR, ha attivato le procedure per la costituzione di un altro comitato, sulla base delle indicazioni emerse in sede giudiziaria. In data 4 marzo è stato adottato il decreto ministeriale di nomina dei componenti del comitato e per l'avvio dei lavori.

Anche il secondo Comitato scientifico è giunto a conclusioni del tutto sovrapponibili al primo. Nella relazione del 2 ottobre 2014 il Comitato Scientifico evidenzia che la preparazione, la caratterizzazione e le proprietà delle cellule staminali (potenziale di proliferazione e differenziazione, proprietà immuno-modulatrici, capacità di rilascio dei linfociti, processo di riproduzione cellulare) non sono né definite, né documentate adeguatamente. Nei «protocolli Stamina» non risulta indicata né la modalità di selezione dei donatori, né quali sono le misure che dovranno intraprendere per garantire la sicurezza dei donatori e dei ricettori. I risultati ottenuti con il cd «metodo Stamina» non sono stati resi noti né pubblicati nella letteratura scientifica, né in riviste dotate di comitati di revisione. Non esiste alcun «dossier per lo sperimentatore» che invece dovrebbe far parte del protocollo. Non è dato comprendere in che modo e su quali basi siano ritenuti «qualificati» i membri coinvolti nella sperimentazione.

Nelle conclusioni della relazione al ministro il Comitato ribadisce che le «condizioni per iniziare una sperimentazione con il così detto «metodo Stamina», con particolare attenzione rivolta alla sicurezza del paziente, non esistono».

Nella mancanza dei minimi requisiti scientifici è di tutta evidenza l'irriducibilità del preteso metodo a qualsivoglia dei requisiti legali innanzi richiamati.

1.5.2. Il caso Italia: «cure miracolose» e magistratura

In un approfondito scritto dedicato alle «cure miracolose», contenuto in un noto ed apprezzato manuale di medicina oncologica⁶, viene evidenziata una caratteristica del tutto *singolare* della situazione italiana, costi-

⁶ G. Robustelli Della Cuna, G. Bonadonna, *Le cure miracolose*, in G. Bonadonna, G. Robustelli Della Cuna, P. Valagussa, *Medicina oncologica*, VIII ed., Milano, Elsevier-Masson, 2007, pp. 34-36.

tuita – oltre che dalla rilevante enfattizzazione, ad opera di una parte della stampa e della televisione, dei metodi di cura alternativi a quelli propri della scienza medica, in riferimento a malattie croniche ed a prognosi infausta – anche dall'intervento (del tutto inesistente in altri paesi) della magistratura del lavoro nella somministrazione da parte del SSN di farmaci di non provata efficacia, nonostante la difforme determinazione della competente Autorità sanitaria nazionale; e ciò a far tempo dal noto caso Di Bella (1997-98) la cui pretesa cura era basata su un cocktail di composti, tra i quali la somatostatina, che non ha mai avuto i requisiti di scientificità e di opportunità terapeutica tali da essere immessa nelle corsie ospedaliere (tale assenza di prove non è stata contraddetta da prove nemmeno nei 15 anni che seguirono).

È opportuno ripercorrerne le tappe⁷, sia per il valore paradigmatico della vicenda, anche in riferimento ai successivi casi verificatisi in Italia, sia per gli insegnamenti che da essa avrebbero dovuto e debbono essere tratti.

Le prime avvisaglie del caso Di Bella si registrano nel 1996, allorché le Autorità Sanitarie chiedono un parere sulla cura Di Bella alla Commissione Oncologica Nazionale (organismo tecnico-scientifico del Ministero della sanità), la quale il 5 febbraio 1996 esprime il seguente giudizio: «*Non esistono validazioni scientifiche*».

Ma l'evento che contribuisce ad accendere gli animi è la definizione, da parte della Commissione unica del farmaco (CUF) – organismo costituito presso il Ministero della sanità con compiti, tra l'altro, di classificazione dei farmaci in rapporto alla spesa sanitaria – delle fasce di medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale e di quelle con farmaci che devono invece essere pagati direttamente dai cittadini.

Tutti i componenti della pretesa cura Di Bella sono facilmente reperibili in farmacia, tranne la *somatostatina*, che all'epoca aveva una circolazione quasi esclusivamente ospedaliera; a questo punto chi segue la pretesa cura comincia a rendersi conto della sua onerosità economica (circa 200.000 £. al giorno).

Ne scaturisce dal gennaio 1997 un caso mediatico, dopo il decesso di un paziente terminale affetto da cancro al retto, che vanamente ne fa richiesta all'ASL e che non è in condizioni economiche di accollarsi la spesa della cura. Il caso, sostenuto dai propugnatori del preteso trattamento, prosegue con petizioni, conferenze stampa, prese di posizioni delle associazioni dei malati, trasmissioni televisive dedicate all'argomento.

Per parte sua la CUF ribadisce che «*non sono emerse durante l'anno 1996 pubblicazioni scientifiche nuove che permettano di influenzare o modificare il parere negativo, espresso il 5 febbraio 1996 dalla Commissione oncologica Nazionale, sui trattamenti terapeutici praticati dal professor Luigi di Bella*».

⁷ G. Robustelli Della Cuna, G. Bonadonna, *Le cure miracolose*, cit., pp. 29-30; E. Altomare, *Medicine & Miracoli, Dal siero Bonifacio al caso Di Bella*, Roma, Avverbi, 1998, pp. 65-123; *Metodo Di Bella*, in Wikipedia.it

Analoga posizione assume anche il ministro della Sanità, il quale in un comunicato ufficiale dichiara che «*non esistono validazioni scientifiche del metodo [Di Bella] né prove della sua efficacia*».

In questo clima arroventato – che segue, in forma amplificata, un copione già sperimentato ai tempi (1994-1995) della cura Bartorelli con l'UK 101⁸ – matura la decisione dei familiari di alcuni pazienti di fare ricorso d'urgenza al giudice del lavoro per ottenere la somministrazione gratuita del farmaco, nonostante il parere espresso dagli esperti della CUF, che segnala essere «*eticamente inaccettabile alimentare speranze in assenza di evidenze di efficacia, visti i risultati completamente negativi degli studi sull'octreotide [sostanza con azione biologica sovrapponibile a quella della somatostatina]*».

Il 16 dicembre 1997 la vicenda deflagra, finendo sulle prime pagine dei quotidiani e nei notiziari televisivi, a seguito della iniziativa del pretore di Maglie, che ordina in via d'urgenza all'ASL di Lecce di fornire la somatostatina ai genitori di un bimbo di 2 anni affetto da tumore. È il primo caso di intervento della magistratura in tema di somministrazione di farmaci, cui fanno poi seguito numerosi altri e in diverse vicende che riguardano trattamenti non dimostrati.

L'epilogo della vicenda è noto.

Nell'estate del 1998 vengono pubblicate le conclusioni dell'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di 3.076 pazienti, fornite dal prof. Di Bella, effettuata dai membri della *Commissione scientifica internazionale* voluta dal ministro della sanità e costituita unicamente da esperti oncologi stranieri di chiara fama; dalle stesse emerge la palese impossibilità di formulare un qualsiasi giudizio, non risultando portatori di tumori il 50 per cento dei pazienti, essendovi notizie di sopravvivenza solo per il residuo 20 per cento, documentazione di diagnosi e di terapia solo nell'8 per cento, trattamenti concomitanti con terapie tradizionali nel 7 per cento e solo per 4 pazienti, pari allo 0,1 per cento del totale, un trattamento con la sola multiterapia Di Bella.

Nel frattempo viene avviata la sperimentazione, pur in assenza di qualsiasi presupposto scientifico per effettuarla, ravvisata come necessaria dal ministro della sanità dell'epoca «*nell'allarme sociale in cui ci troviamo*»

Tra marzo e luglio 1998 vengono arruolati 386 pazienti, seguiti sino all'ottobre dello stesso anno.

Alla valutazione finale risulta che 3 pazienti ottengono una risposta parziale, 47 presentano una malattia stabile, 199 una patologia in progressione e che 32 pazienti, pari all'8 per cento, devono interrompere il trattamento per *tossicità* dello stesso; risulta inoltre che, nel frattempo, 97 pazienti sono deceduti. Viene pertanto formulato il seguente giudizio: non

⁸ Su questo caso cfr. G. Gaudenzi, *Le cure miracolose: le responsabilità della stampa e della comunità scientifica*, in M. Geddes, G. Nerlinguer (a cura di), *La salute in Italia. Rapporto 1997*, Roma, Ediesse, 1997, pp. 122-134; E. Altomare, *Medicine & Miracoli*, cit., pp. 54-64.

esistono *sufficienti prove di efficacia* del trattamento, che giustifichino *ulteriori verifiche*.

Questa emblematica vicenda contiene senza dubbio numerosi ed importanti insegnamenti.

Innanzitutto chiarisce quanto sia pericoloso abbandonare la strada maestra della scienza medica ed il metodo clinico-scientifico dalla stessa in lunghi anni messo a punto, propugnato e sperimentato; evidenzia nel contempo quanto siano spregiudicati e pericolosi tutti coloro che, sulla base di *soggettive intuizioni* e senza la presenza della *benché minima evidenza scientifica*, si fanno propugnatori di cure non medicalmente verificate, senza condurre alcuna sperimentazione, prescindendo da qualsiasi valutazione oggettiva o da qualsiasi metodo di confronto verso un gruppo sperimentale non trattato, proponendole come sostitutive di quelle sperimentate e collaudate, a volte con successo, dalla scienza medica; segnala infine quanto sia necessario e doveroso promuovere e declinare concrete misure di supporto socio-psicologico che, come si dirà più innanzi, devono essere finalizzate a sottrarre i pazienti affetti da malattie croniche e dall'esito infausto nonché i loro parenti, dal rischio di abbandono e di marginalità. La condizione di gravissima fragilità in cui vivono i pazienti con "diagnosi senza appello" a cui la medicina non è in grado di offrire adeguate prospettive di terapia non può e non deve mai degenerare in una condizione di solitudine o, peggio, di abbandono. Deve trovare, invece, la pronta risposta in un sistema socio-sanitario assistenziale capace di esprimere solidarietà e assistenza psicologica.

Oltre a ciò la vicenda esaminata mette anche in luce un altro aspetto degno di rilievo, rappresentato dal grande dispendio di denaro pubblico, che avrebbe invece potuto essere proficuamente utilizzato per sperimentazioni serie o da una migliore assistenza ai malati e ai loro familiari, anziché per sperimentazioni sollecitate da ondate emotive e orientate da interessi poco limpidi.

Segnala, da ultimo, la singolarità dell'intervento della magistratura, contrassegnato da ordinanze d'urgenza che spesso risultano *poco motivate*.

Esse infatti sono bensì fondate sull'articolo 32 della Costituzione, ma senza prendere in alcuna considerazione le autorevoli determinazioni e prescrizioni delle competenti autorità preposte alla tutela della salute, fondate – esse sì – sull'articolo 32 della Costituzione. Dal che discende una corposa presunzione di legittimità degli atti delle stesse autorità preposte, salvo prova e dimostrazione contraria; tema, questo, mai preso in considerazione ed affrontato dalle ordinanze d'urgenza dell'epoca, pur essendo essenziale e ineludibile, come si vedrà più sotto e recentemente ribadito dalla stessa Corte costituzionale con la sentenza 1° dicembre 2014, n. 274⁹.

A proposito del singolare intervento della magistratura si ritiene a questo punto doveroso rammentare quanto all'epoca ebbe a scrivere la

⁹ Si veda pagina 145.

prestigiosa rivista medica britannica «*The Lancet*», la quale nel 1998 dedicò alla pretesa cura Di Bella importanti contributi¹⁰, che ne attestavano la totale inefficacia.

In una nota redazionale uscita lo stesso anno, dal lapidario titolo «*More clinical judgment, fewer 'clinical' judges*», si legge quanto segue¹¹:

«È un'anomalia che [in Italia] la magistratura abbia il potere di ignorare, sulla base di modesti pareri medici, le precise direttive [dell'Autorità Sanitaria] in materia di farmaci; o, peggio, che le decisioni dei giudici comportino il sostegno ufficiale ad una cura non ancora sperimentata».

Questo acuto e severo giudizio va segnalato non solo per la fonte autorevole ed indipendente da cui proviene, ma anche perché dovrebbe costituire *un monito per chi si accinge a decidere su domande giudiziali di autorizzazione a cure non validate dalla scienza medica*.

È nel particolare contesto ora delineato e traendo alimento dagli insegnamenti derivanti dai gravi esiti del caso Di Bella, che matura a livello istituzionale la saggia decisione di regolare la materia con una normativa rigorosa e stringente – quella contenuta nel decreto del Ministro della salute 8 maggio 2003 (Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica) – al fine di evitare, per il futuro, il ripetersi di vicende come quella esaminata e di delineare un'efficace sistema di regole a tutela dei pazienti affetti da gravi malattie e delle loro famiglie, spesso preda degli appetiti economici di avventurieri e sedicenti guaritori.

Una regolamentazione rigorosa, quella citata, diretta altresì a delimitare la sfera di possibile intervento del giudice, tenuto ad applicare bensì l'articolo 32 Cost., ma nel quadro di un sistema di garanzie, che prende ora in considerazione anche i pazienti (e, indirettamente, anche i loro congiunti), da tutelare sul piano della salute, *ponendoli al riparo da cure non documentate* secondo il metodo clinico-scientifico e accompagnate unicamente da *millantata efficacia*.

Va però detto che, nonostante questo insieme di regole, il *cliché* delineato in precedenza si è sostanzialmente riproposto nel 2006-2008, con riferimento ai pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e alla pretesa di ottenere la somministrazione gratuita della costosa molecola *Insulin-Like Growth Factor-1*, nella forma *IGF-1/BP3*, prodotta dalla casa farmaceutica *Insmad Incorporated*, con sede in Richmond (Virginia, Usa).

Anche in questo caso si tratta di un farmaco di non provata efficacia, quanto alla patologia specifica, su cui anzi incombono gravi sospetti di tossicità all'esito di pregresse sperimentazioni (USA 1997; europea

¹⁰ B. Simini, *Somatostatin, fever mounts in Italy* (*The Lancet*, 7 febbraio 1998, p. 428, vol. 351); B. Simini, *Italian "wonder" cure of cancer is ineffective* (*The Lancet*, 18 luglio 1998, n. 352, p. 207, vol. 352).

¹¹ *The Lancet*, 31 gennaio 1998, p. 303, vol. 351.

1998), stante l'eccesso di mortalità nel gruppo di pazienti trattati con *IGF-1* rispetto a quelli cui viene invece somministrato il placebo¹².

Nonostante l'autorevole parere espresso nel novembre 2006, su richiesta dell'AIFA, da un gruppo di esperti¹³ – che segnala la non rispondenza del farmaco ai criteri previsti dal decreto del ministro della salute 8 maggio 2003 ed evidenza che la richiesta dei pazienti si fonda «unicamente su base aneddottica» e su «informazioni non ufficiali» afferenti l'idoneità a «migliorare significativamente la progressione della malattia» – una parte della magistratura ne ordina la somministrazione gratuita, su semplice prescrizione del medico di base.

L'epilogo, anche in questo caso, è noto.

Una sperimentazione effettuata negli Stati Uniti nel 2008 si conclude dichiarando, in modo definitivo, l'inefficacia della cura. In Italia, la pretesa cura somministrata a seguito dei provvedimenti giudiziari, è nel frattempo costata al Servizio sanitario nazionale – da quanto risulta – 33 milioni di euro (a totale beneficio della casa produttrice del costoso farmaco) sottratti ad altre serie sperimentazioni, definite, guidate e controllate da studiosi e specialisti della patologia in questione. Il tema dei costi anche economici di queste «sviste» procedurali è spesso sottovalutato.

1.5.3. La presa in carico dei pazienti e delle famiglie

Oltre agli aspetti di natura tecnico-legislativa e procedurale, la Commissione ritiene infine assolutamente necessario sottolineare alcuni elementi attinenti alla presa in carico, da parte del sistema di welfare, delle persone che vivono l'esperienza di una malattia per la quale non esistono attualmente prospettive di guarigione, ovvero alla presenza di una rete efficace di sostegno e supporto, dal momento della comunicazione della diagnosi alle fasi finali della malattia. L'evidenza empirica mostra ormai da tempo, ed anche in alcune consolidate realtà del nostro Paese, che la famiglia, se adeguatamente sostenuta e non abbandonata alla solitudine, può attivare risorse proprie per affrontare le difficoltà, anche le più dolorose, senza cadere nella disperazione. Ed è ben noto che è la disperazione, in molti casi, una delle cause principali del ricorso a tentativi terapeutici non validati nella pratica clinica internazionale.

Quando una famiglia si trova ad affrontare un problema così grave, soprattutto quando riguarda un bambino, deve superare alcune grandi paure: la paura di sentirsi sola di fronte ad un problema nuovo, complesso e difficile; la paura di doversi affidare ad «esperti» del sociale e del sanitario non sempre percepiti come prossimi; la paura di non disporre delle risorse economiche necessarie ad affrontare le maggiori spese che la ma-

¹² Trib. Torino, Sez. Lav., Ord. 13 marzo 2008 (proc. n. 1944/08); Trib. Alessandria, Sez. Lav., proc. n. 385/06, CTU 4 luglio 2006, p. 11.

¹³ Melazzini e al., *Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) e Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA): Lo stato dell'arte*, 21 novembre 2006.

lattia comporta; la paura di essere espropriati della possibilità di decidere su importanti eventi che riguardano la vita del familiare e la propria; la paura di essere inadeguati per competenze e conoscenze specifiche; la paura di doversi inevitabilmente rassegnare alla inguaribilità della malattia.

Di fronte a tali difficoltà i malati e le loro famiglie si trovano ad affrontare in solitudine percorsi di malattia caratterizzati da frammentarietà delle informazioni e dei servizi, discontinuità della presa in carico, mancanza di coordinamento tra la pluralità degli interventi proposti.

Si tratta di pensare all'organizzazione di servizi con caratteristiche che anche la letteratura scientifica internazionale denota come efficaci per la qualità della vita dei malati, delle famiglie e degli stessi operatori di ambito sociale e sanitario. In particolare, risulta urgente prevedere (e/o rafforzare) punti di accesso specialistici, multidimensionali e multidisciplinari ai quali la famiglia che riceve una diagnosi di malattia attualmente non guaribile possa facilmente accedere (a bassa soglia) ed essere presa in carico. Tale servizio deve essere l'unico punto di riferimento per tutto il proseguo della malattia, poiché si occupa di:

a) comunicare e offrire in modo adeguato le informazioni di cui i pazienti, le famiglie e i *care giver* necessitano, durante tutto il percorso di malattia. E' questo nodo della rete che può costituire un filtro efficace, anche attraverso la diffusione di informazioni corrette, nei confronti di proposte terapeutiche di dubbia o non ancora sperimentata efficacia;

b) valutare in modo multidimensionale (non solo sanitario) i bisogni di cura, assistenza, supporti di differente natura che il paziente e la famiglia esprimono nelle diverse fasi di malattia;

c) progettare con la famiglia ed i pazienti interventi personalizzati a seconda dei bisogni specifici che emergono nel tempo;

d) provvedere al coordinamento tra i vari attori che possono risultare utili nelle diverse fasi di malattia: operatori sanitari, sociali, volontariato, enti locali, ecc.

In sintesi, accanto ad interventi tecnico-legislativi e procedurali, è opportuno procedere con misure efficaci per rompere la solitudine dei pazienti e andare incontro ai loro reali bisogni, mettendo in atto una politica di inclusione delle famiglie, dei *caregiver*, degli operatori sanitari e di tutti gli attori del sistema, in un processo di *empowerment*, ove tutti siano consapevoli di essere co-partecipi di una rete di cura e ricerca seria e rigorosa. In tal senso, partire da luoghi che possano fornire costantemente un'informazione corretta e trasparente risulta un primo strumento concreto ed efficace. Devono essere le famiglie a poter pianificare il proprio percorso nelle varie fasi di malattia, forti di una conoscenza aggiornata e puntuale sugli avanzamenti della ricerca e supportate da una rete integrata di attori che, come già avviene in alcune realtà nazionali ed internazionali, sostenga con interventi adeguati le risorse necessarie ad affrontare le quotidiane battaglie.

In tale ottica si ritiene che le risorse finanziarie messe a disposizione del comma 2-*bis* dell'articolo 2 del citato decreto-legge n. 24 del 2013, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 57 del 2013, debbano essere destinate ad iniziative di rafforzamento della rete di sostegno e supporto, con particolare attenzione agli aspetti della comunicazione e della informazione nell'ottica di una crescita della partecipazione consapevole ai processi di presa in carico e assistenza, dal momento della diagnosi alle fasi finali della malattia.

1.5.4. Le ordinanze di accoglimento della magistratura nel caso Stamina

Il caso Stamina si svolge quando è in vigore, da tempo, la normativa comunitaria e nazionale illustrata nei paragrafi precedenti, la quale prevede condizioni assai rigorose a difesa dei pazienti, in riferimento alla somministrazione di medicinali per terapie cellulari somatiche, a carattere non ripetitivo e cioè la sussistenza di tutti i requisiti previsti dal decreto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006.

Nella vicenda qui in esame, però, numerose delle condizioni indicate nell'articolo 1, comma 4, lettera *a*), del decreto del Ministro della salute – ad esempio la disponibilità di dati scientifici che giustificano l'uso del preteso metodo Stamina, pubblicati su accreditate riviste internazionali – non sussistono. Non solo. Il decreto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006 stabilisce che l'uso di un prodotto cellulare o genico al di fuori della sperimentazione clinica debba configurarsi come trattamento individuale in quanto non provato, cioè un trattamento per una persona singola, e non in più individui o in malattie diverse. Questi due criteri richiesti dal decreto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006, e non rispettati nel caso del preteso trattamento Stamina proposto dagli Spedali Civili di Brescia, già erano sufficienti per impedirne l'avvio. A ciò si aggiunge la necessità che il laboratorio proponente il «metodo» abbia almeno due anni di pregressa esperienza con quel preciso metodo, cosa che – come emerso nel corso dell'indagine conoscitiva in oggetto – non sussisteva avendo lo stesso laboratorio/ospedale dichiarato attraverso le necessarie autocertificazioni richieste per ottemperare e applicare il decreto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006 «che aveva due anni di pregressa esperienza con cellule staminali ematopoietiche». Ma il preteso metodo Stamina era basato sull'ipotetica somministrazione di cellule diverse, le mesenchimali. A questi fatti che da soli non permettevano di ottemperare ai requisiti richiesti per applicare il decreto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006, si aggiungono dichiarazioni e riscontri che hanno cominciato ad emergere sulla stampa a partire dal febbraio 2013 e che indicavano come il trattamento fosse «ignoto» ai medici di Brescia che lo somministravano, quindi con conseguenti dubbi circa il valore del consenso informato (e valutato rischi/benefici) raccolto dal Comitato etico dell'ospedale come un ulteriore requisito per applicare il de-

creto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006. Sono per contro presenti due provvedimenti di segno contrario all'impiego del preteso metodo Stamina e cioè l'Ordinanza AIFA 15 maggio 2012, n. 1, che vieta l'effettuazione di prelievi, trasporti, manipolazioni, colture, stoccaggi e somministrazione di cellule umane presso l'Azienda ospedaliera Spedali Civili di Brescia, in collaborazione con Stamina Foundation; nonché la diffida AIFA 29 novembre 2012, che vieta all'Azienda Ospedaliera Spedale Civile di Brescia lo svolgimento, nei propri laboratori, di qualsiasi attività di produzione di medicinali per terapie avanzate, con cellule staminali mesenchimali. A ciò si aggiungano le già citate relazioni scientifici del *Board* di Saggi (novembre 2012) e del Prof. Dominici (ottobre 2012) oltre ai continui interventi di enti e società scientifiche.

Delineati in tal modo i tratti essenziali del caso Stamina, si tratta a questo punto di prendere in considerazione i numerosi provvedimenti con cui la magistratura ha ordinato, in via di urgenza, le somministrazioni, secondo il cosiddetto metodo Stamina, nonostante:

(i) non vi sia l'autorizzazione o altro atto equivalente di AIFA per altro non essendo necessaria in base al decreto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006, come ribadito dal Direttore AIFA in sede di audizione;

(ii) non sussista la condizione di cui all'articolo 1, comma 4, lettera *a*), del decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006;

(iii) siano presenti provvedimenti interdittivi AIFA, resi nell'ambito del potere che per legge le spetta (articolo 142 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219), sul piano ispettivo e di farmacovigilanza (articolo 34, comma 1, lettera *b*), della legge 7 luglio 2009, n. 88);

(iv) siano stati in alcuni casi valicati il numero di 5 trattamenti previsti dal preteso metodo Stamina;

(v) siano stati nominati «ausiliari del giudice» per somministrare il preteso trattamento soggetti indagati prima e rinviati a giudizio poi per gli stessi fatti che la magistratura ordinava di eseguire.

Ecco quindi che un esame puntuale di tali provvedimenti potrebbe consentire di chiarire il particolare percorso motivazionale adottato e come sia stato possibile superare gli sbarramenti costituiti dalle norme e dai provvedimenti ora citati.

Giova inoltre ricordare che in riferimento alla ordinanza del Tribunale di Pesaro assunta in data 3 giugno 2014, relativa alla nomina del dottor Mario Andolina come «ausiliario» del giudice, per eseguire le infusioni di materiale biologico negli «Spedali Civili» di Brescia, benché lo stesso fosse il responsabile scientifico di «Stamina Foundation» indagato dalla Procura di Torino per gli stessi fatti connessi a Stamina, il Comitato di presidenza del CSM ha disposto, in data 5 giugno 2014, la trasmissione alla prima commissione e alla Procura generale della Cassazione di un fascicolo relativo alla vicenda Stamina.

Infine per dare la dimensione quantitativa del fenomeno giudiziario realizzatosi, la Commissione Igiene e Sanità ha assunto dall'Azienda

Ospedaliera Spedali Civili di Brescia i seguenti dati aggiornati al 30 settembre 2014:

Il numero complessivo dei ricorsi d'urgenza ai sensi degli articoli 669-*duodecies* e 700 del codice di procedura civile è stato di **522** (61 ri-proposti dal medesimo paziente) di questi:

- a) 182 hanno esitato in decreti/ordinanze a favore somministrazione con «metodo» Stamina;
- b) 49 hanno esitato in decreti/ordinanze a favore di Stamina con vincolo di produzione in *cell factories*;
- c) 227 sono stati rigettati;
- d) in 4 sono intervenute rinunce dei ricorrenti;
- e) 60 sono in attesa pronunce. Spedali Civili presume che per la maggior parte di questi sia intervenuto il «rigetto», ma non ne ha la certezza poiché non essendosi costituito non ha ricevuto l'atto di notifica;
- f) 18 il numero dei pazienti deceduti, di cui 14 in lista d'attesa per ricevere il «trattamento» Stamina, 3 già in trattamento, 1 in attesa di *cell factories*;
- g) 8 sono i pazienti che hanno ricevuto a mezzo ordinanza la prosecuzione del «trattamento» oltre le cinque infusioni previste dal protocollo originario;
- h) 37 il numero di pazienti trattati/in trattamento;
- i) 134 il numero di pazienti in lista d'attesa per accedere al trattamento, di questi, 128 recano la prescrizione del medesimo medico, il dott. Marino Andolina.

C A P I T O L O I I

LE AUDIZIONI

2.1. Le istituzioni, le autorità sanitarie e le associazioni dei malati

La ricostruzione delle audizioni svolte dalla Commissione segue uno schema concettuale, accorpando così audizioni svolte eventualmente in giorni diversi e rappresentanti diversi ma provenienti dalla stessa area (istituzionale o pubblica). In questo ultimo caso l'andamento sarà cronologico. Il primo resoconto sarà dedicato al Ministero della Salute (Ferruccio Fazio, Beatrice Lorenzin, Renato Balduzzi). Seguono quello dell'AIFA, del NAS, del Comitato etico degli Spedali Civili e dei dirigenti dell'azienda ospedaliera, quindi dell'Ordine dei Medici nazionale e locale, del Comitato Nazionale per la Bioetica, delle associazioni dei malati e del sistema dell'informazione (AGCOM e Garante della Privacy).

2.1.1. Governo - Ministero della salute

12 febbraio 2014

Seduta n. 90

Audizione del professor Ferruccio Fazio, già ministro della salute (8 maggio 2008 – 16 novembre 2011).

Intervengono il sottosegretario di Stato per la salute Fadda e, ai sensi dell'articolo 48 del Regolamento, il professor Ferruccio Fazio.

Il professor Fazio parla a memoria perché la sua richiesta di informazione inviata al Gabinetto del Ministero della Salute, di cui ha trasmesso copia alla Presidente della Commissione, non ha avuto risposta.

Le interazioni formali che il professor Fazio avrebbe avuto con Stamina sono pochissime, ovvero – secondo la ricostruzione che offre nel corso dell'audizione – una firma di visto su una lettera al Consiglio superiore di sanità, richiesta dal responsabile della ricerca dottor Casciello, «*intesa a verificare l'opinione del Consiglio*» sull'uso del cosiddetto metodo Stamina. Non ci sono state altre iniziative da parte del Ministero.

«*La vicenda nacque, se ricordo bene, tra il 2010 e il 2011, su stimolo di un'alta carica istituzionale che ci chiese di occuparci di un caso di un bambino che doveva ricevere delle «cure» di tipo mesenchimale per una grave malattia, che rientrava tra le patologie genetiche importanti chiamate Niemann-Pick. All'epoca, se ricordo bene, è sorta una problematica con il Burlo Garofalo, un istituto di ricovero e cura a carattere scientifico, che si era offerto di curare il bambino. La situazione si è poi complicata e il direttore generale della ricerca e tutto lo staff se ne sono molto occupati prendendo a cuore la storia del bambino, dei genitori e*

del nonno, al punto di chiedere l'intervento di un centro, molto serio (la serietà non dipende dal fatto che io vi lavori; è una circostanza del tutto casuale), del professor Biondi dell'Università Milano-Bicocca, presso l'Ospedale di Monza, dove si facevano e si fanno cure di questo tipo».

Il professor Fazio poi ricorda le caratteristiche richieste dal decreto Turco-Fazio. Il centro di Monza aveva laboratori GMP, tutto era pronto ma il padre del bambino lo portò via. (Parla a memoria e invita a recuperare la documentazione).

Fu poi il presidente dell'associazione Niemann-Pick, Luigi Bonavita, a scrivere che si voleva usare Stamina.

La direzione generale decise di sottoporre la questione al Consiglio superiore di sanità, dopo aver consultato il professor Fazio che aveva controfirmato il relativo atto. Il Consiglio si riunisce e risponde che senza conoscere come funzionava il cosiddetto metodo e senza disporre di tutta la documentazione necessaria non era possibile. Così è finita l'interazione finché Fazio è stato ministro.

«Ricordo che, ai sensi del decreto Turco-Fazio, non è necessaria un'autorizzazione ministeriale trattandosi di una decisione che viene presa in autonomia dalle Regioni. È semplicemente per la solerzia di questi funzionari che siamo andati avanti su questo tipo di discorso, altrimenti la vicenda, all'epoca, non ci avrebbe toccato. Siamo stati avvisati successivamente e ho avuto contatti con il procuratore di Torino, dottor Guariniello, con cui intrattenevamo rapporti continui, molto cordiali e di grandissima collaborazione. Siamo stati periodicamente informati, questa è stata l'interazione formale».

Nel corso della discussione emerge l'opportunità di sostituire il termine «terapie o cure compassionevoli» con altri termini che rimuovano l'ossimoro insito nelle due parole (le cure non sono mai compassionevoli ma solo «cure») e meglio identifichino la materia. Si suggerisce di adottare termini quali «uso anticipato» (rispetto a un iter conclusivo di registrazione di un prodotto oppure rispetto alle prove definitive attese etc.) di ipotetiche cure non ancora convalidate, che si attuino su casi singoli da autorizzarsi di volta in volta, però sempre nell'ambito di procedimenti clinicamente razionali come dimostrato dalle prove scientifiche precliniche.

Non esistono quindi «terapie compassionevoli», esistono terapie accertate e la possibilità di anticipare un uso singolo in presenza di alcuni requisiti (disponibilità di dati scientifici, consenso informato, parere favorevole del comitato etico, laboratori standard, comprovata esperienza di almeno due anni). Questo, d'altra parte, sembra essere anche lo spirito del decreto Turco-Fazio e dei suoi requisiti.

Viene chiarito (e anche questo sarà un nodo rilevante) che il decreto Turco-Fazio non prevede alcuna autorizzazione ministeriale dall'AIFA.

12 marzo 2014

Seduta n. 101

Documenti agli atti: audizione dell'onorevole Renato Balduzzi (16 novembre 2011 – 28 aprile 2013)

L'onorevole Balduzzi parte dal decreto Turco-Fazio (decreto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006). *«In quel momento presso l'Unione europea si stava discutendo la proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio sui medicinali per terapie avanzate che la Commissione europea aveva depositato un anno prima, alla fine del 2005. In quella circostanza, il ministro della salute dell'epoca adottò un decreto volto a introdurre – come si legge nelle premesse del provvedimento – «norme transitorie per l'impiego dei medicinali per terapia genica cellulare nelle more della entrata in vigore del detto Regolamento». Nel decreto si specificavano i casi in cui era ammessa l'utilizzazione di medicinali per terapia cellulare somatica privi dell'autorizzazione in commercio prevista per i medicinali industriali.*

I profili delineati erano sostanzialmente due. In primo luogo venivano consentiti, relativamente a tali farmaci, gli impieghi «considerati scientificamente e clinicamente consolidati». Per questo tipo di impieghi l'AIFA avrebbe dovuto predisporre uno specifico provvedimento da aggiornare periodicamente, come infatti fece nel 2007 adottando due determinazioni in cui erano inserite le tipologie di terapie consolidate da almeno due anni.

Vi è poi il secondo profilo che è quello per noi più rilevante. Il decreto ministeriale ammetteva l'impiego di questo tipo di medicinali, sia di terapia medicinale somatica sia di terapia genica, «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 patologia a rapida progressione, sotto la responsabilità del medico prescrittore e (...) del produttore del laboratorio di tali medicinali» rispettando una serie di condizioni che diventeranno rilevanti anche nel seguito della vicenda. Le condizioni erano le seguenti: disponibilità di dati scientifici, pubblicati su riviste internazionali accreditate; consenso informato del paziente e parere favorevole del comitato etico della struttura sanitaria; utilizzazione, «non a fini di lucro», di prodotti preparati in laboratori in possesso di determinati requisiti; trattamento eseguito in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico o in struttura pubblica o ad essa equiparata».

Invece di compassionevole, secondo l'onorevole Balduzzi, sarebbe meglio usare «*expanded access*» ove vi sia una sperimentazione clinica. E ribadisce che il cosiddetto metodo Stamina non c'entra nulla con l'uso compassionevole perché non c'è alcuna sperimentazione (che è la condizione necessaria di qualsiasi «uso compassionevole»).

Si prosegue con la storia: nel 2007 viene emanato il citato regolamento (CE) n. 1394 del 2007 sui medicinali per terapie avanzate, contenente norme sull'autorizzazione, la supervisione e la farmacovigilanza relativa a tale tipologia di medicinali (tripartizione di medicinali di terapia genica, cellulare somatica, ingegneria tissutale).

«Si tratta di un regolamento che modifica una direttiva; non voglio farmi prendere dalla deformazione professionale, ma è un qualcosa non proprio normale e che comunque ha gli effetti che cercheremo ora di vedere. L'articolo 28 di tale regolamento disciplina l'ipotesi in cui un medicinale per terapie avanzate non sia da ritenersi assoggettato alle regole generali sui medicinali industriali. Troviamo in esso la definizione di medicinali preparati "su base non ripetitiva, conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzato in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente". La norma europea stabilisce che la fabbricazione di questi medicinali deve essere "autorizzata dall'autorità competente dello Stato membro" e che "Gli Stati membri provvedono affinché la tracciabilità e i requisiti di farmacovigilanza (...) siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate per i quali è richiesta l'autorizzazione".

Cosa ha fatto il nostro Paese? Il nostro Paese ha recepito la direttiva. In realtà, in questo caso, trattandosi di una norma di un regolamento, essa era direttamente applicabile, anche se vi era il problema di stabilire quale fosse l'autorità competente dello Stato membro. Ancor più delle direttive dettagliate, il Regolamento deve essere riprodotto pedissequamente, contenendo norme direttamente applicabili che non necessitano di recepimento. Abbiamo quindi nel nostro ordinamento una norma – la legge comunitaria per il 2008 – che, aggiungendo la lettera f-bis relativa all'articolo 3 del decreto legislativo n. 219 del 2006, ha escluso dall'ambito di applicazione dello stesso "dunque qualsiasi medicinale per terapia avanzata (...) preparato su base non ripetitiva" – cioè quello che ho appena letto – e ha poi precisato che: "La produzione di questi prodotti è autorizzata dall'AIFA" che "provvede affinché la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza (...) siano equivalenti a quelli previsti a livello europeo per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate per i quali è richiesta l'autorizzazione" a norma di un regolamento europeo precedente.

In sostanza, la disciplina che reca la legge n. 88 del 2009 sui medicinali per terapia avanzata preparati su base non ripetitiva è del tutto identica a quella europea, salvo il fatto che viene individuata l'autorità competente che è, nel caso di specie, l'AIFA. E – ripeto – non poteva non essere così trattandosi di un Regolamento.

Quando, nel 2012, è venuta alla luce la vicenda relativa all'impiego, presso l'Azienda Ospedaliera "Spedali Civili di Brescia" dei medicinali a base di cellule staminali mesenchimali trattate secondo il cosiddetto pro-

tocollo Stamina, la disciplina del decreto ministeriale del 2006 non sarebbe più stata in vigore, sulla base del testo originario del decreto medesimo, perché la sua efficacia doveva arrivare "comunque non oltre il 31 dicembre 2007". Ecco perché ci furono due provvedimenti di proroga: il primo del 31 dicembre 2007 sempre a firma Turco, il secondo del dicembre 2008 quando era sottosegretario Ferruccio Fazio e per questa ragione parliamo di decreto Turco-Fazio.

Ebbene, mentre il secondo decreto Turco prevedeva semplicemente una proroga di un anno, il decreto del 2008 stabiliva che fosse prorogato l'effetto dei decreti "fino all'entrata in vigore dei provvedimenti di attuazione dell'ultimo comma dell'articolo 3 della direttiva comunitaria 2001/83/CE, come modificato dall'articolo 28, secondo comma, del regolamento" europeo che ho citato.

Scusate se vado nei dettagli, ma è importante per capire una delle ragioni che hanno motivato, ad un certo punto, un determinato intervento del Governo Monti. L'espressione utilizzata da questo secondo provvedimento di proroga può suscitare e ha suscitato in concreto dubbi interpretativi, in quanto non si capisce se il termine in essa evocato («fino all'entrata in vigore dei provvedimenti di attuazione») si debba considerare spirato con l'entrata in vigore della legge che ha «recepito» nell'ordinamento italiano la norma comunitaria europea, oppure se debba intendersi come ancora in attesa di successive disposizioni di dettaglio dirette ad assicurare la piena esecuzione di quella norma europea.

Certo è che sia l'AIFA, sia i laboratori e le strutture ospedaliere interessate hanno continuato a considerare in vigore la disciplina del decreto ministeriale a suo tempo chiamato "Turco".

Se questo è il quadro, vediamo che cosa succede a proposito delle vicende che hanno coinvolto Stamina Foundation.

In data 8 e 9 maggio 2012 i NAS di Torino, coadiuvati da ispettori dell'AIFA, effettuano su delega della Procura della Repubblica torinese un sopralluogo ispettivo di accertamento e acquisizione di documentazione presso l'Azienda Ospedaliera di Brescia. La Commissione è a conoscenza del contenuto di questo accertamento, quindi tralascio l'indicazione specifica delle caratteristiche riscontrate da questo sopralluogo.

Vengo invece a ciò cui forse la Commissione è più interessata, trattandosi di una indagine conoscitiva relativamente al comportamento del Ministero della Salute per acquisire informazioni su che cosa abbia fatto detto Ministero.

Dopo l'accertamento, il Direttore generale dell'AIFA mi informa di quello che è successo – se ricordo bene in data 11 maggio 2012 – e mi preannuncia l'intenzione di emettere un'ordinanza inibitoria delle attività di trattamento presso gli Spedali Civili di Brescia di quel certo protocollo, ordinanza che emette in data 15 maggio dando conto nelle premesse di aver "sentito il Ministero".

Il giorno successivo all'ordinanza dell'AIFA (che era del 15), dunque il 16 maggio, dispongo un'indagine tecnico-amministrativa con relativa visita ispettiva presso l'Azienda Ospedaliera di Brescia, da effettuarsi in

collaborazione con l'Assessorato alla sanità della Regione Lombardia – che ha il compito della vigilanza e del controllo sulle Aziende ospedaliere –, per verificare la regolarità delle procedure seguite sotto il profilo tecnico e amministrativo nel rapporto tra l'Azienda e Stamina Foundation. È inutile dire che la necessità di approfondire derivava proprio dal motivo posto alla base dell'ordinanza inibitoria, venendo rappresentati fatti di notevole gravità. Nei giorni 23 e 24 maggio si svolge il sopralluogo nell'ambito dell'indagine tecnico-amministrativa. Tenete presente che quella precedente era un'indagine della autorità giudiziaria che conoscevamo, ovviamente, indirettamente. A tale indagine tecnico-amministrativa prendono parte un rappresentante della Regione Lombardia, ufficiali del NAS, un esperto del Centro nazionale trapianti e dirigenti del Ministero della Salute e dell'Agenzia italiana del farmaco».

Nel corso dell'indagine (si vedano le audizioni del NAS e dell'AIFA) si acquisiscono: le informazioni sull'accordo Spedali-Stamina (scaturito da contatti con un dirigente della Regione Lombardia) e la conferma che l'attività svolta nel laboratorio era ignota (e che il brevetto usato per mantenere l'anonimato non era che una domanda di brevetto).

«Gli ispettori accertavano inoltre che la terapia cellulare effettuata non era riconducibile alla normativa sulla sperimentazione clinica dei medicinali (ivi compresa quella del 2003 riguardante il cosiddetto "uso compassionevole") e che la documentazione relativa all'accordo di collaborazione con Stamina Foundation faceva riferimento al decreto Turco del 2006».

Il laboratorio degli Spedali non aveva tuttavia la pregressa esperienza di preparazione di medicinali per terapia cellulare somatica richiesta dal citato decreto ministeriale del 5 dicembre 2006 (nonostante, come la Commissione ha accertato, gli Spedali Civili abbiano prodotto autocertificazione positiva su ciò) e emergevano altre anomalie nella collaborazione con Stamina, ente privato e non medico.

La relazione degli ispettori, trasmessa all'autorità giudiziaria, è inviata all'onorevole Balduzzi il 9 luglio 2012.

Nei mesi seguenti alcuni tribunali accolgono le richieste dei malati. La prima ordinanza è dell'agosto 2012 in alcuni casi imponendo agli Spedali di somministrare il cosiddetto trattamento Stamina (e disapplicando l'ordinanza AIFA).

Nel frattempo la confusione era accentuata dalle campagne mediatiche che alimentavano le speranze verso una «terapia» priva di fondamento.

Per tutte queste ragioni si arriva a un intervento legislativo d'urgenza: il 25 marzo 2013 il Governo adotta il citato decreto-legge n. 57 del 2013, cosiddetto decreto Balduzzi.

«Devo subito dire che con decreto Balduzzi intendo il testo di quel decreto-legge, atteso che, nel corso della sua conversione in legge, esso

fu notevolmente modificato. In particolare, l'articolo 2, comma 1, dava soluzione al problema del quadro normativo a regime, con la piena attuazione delle norme dell'Unione europea in questa materia, prevedendo anche una delimitazione dei trattamenti praticabili con tali prodotti (perché ad un certo punto sembrava che tutto fosse curabile) e vietando l'uso di tali preparati al di fuori degli ospedali pubblici, delle cliniche e dei policlinici universitari, e degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico. Si trattava, cioè, di riprendere, almeno come testa di capitolo, la legge e di demandare, poi, al decreto ministeriale la specifica materia dei medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva e, la seconda parte del primo comma dell'articolo 2 in questione, vale a dire l'impiego terapeutico dei medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, anche con riferimento a medicinali per terapie avanzate, il cosiddetto accesso esteso o «uso compassionevole» nella versione impropria».

Il *modus operandi* di Stamina, alla luce di questo decreto, era illegittimo.

Tuttavia, prosegue l'onorevole Balduzzi «*Il comma 2 dell'articolo 2 del decreto-legge prevede poi che i trattamenti avviati anteriormente alla data del decreto-legge potevano essere proseguiti sotto la responsabilità del medico curante, anche se preparati in un laboratorio, come quello di Brescia, non conforme ai principi delle norme di buona fabbricazione dei medicinali e in difformità dal decreto. Tale disposizione rispondeva ad alcune esigenze. Ricordo che vi era anzitutto l'esigenza di ordine etico di non impedire il completamento di un trattamento a pazienti che già l'avevano iniziato. È superfluo ricordare che alcuni di questi pazienti presentavano caratteristiche molto particolari; si trattava cioè di pazienti in tenerissima età. C'era quindi, da un lato, sicuramente il problema di dare una risposta di attenzione, dall'altro, di evitare che si potesse determinare un contrasto istituzionale clamoroso tra le scelte del legislatore e le decisioni già assunte dall'ordine giudiziario su casi concreti».*

Un «metodo» non-metodo che non rispettava alcun requisito viene lasciato proseguire per esigenze di «motivo etico» e per non creare un contrasto tra legislatore e ordine giudiziario.

Poi – continua l'onorevole Balduzzi – in sede di conversione in legge il decreto viene modificato. La commissione speciale per l'esame del ddl di conversione di decreti legge del Senato elimina il comma 1 sull'uso terapeutico dei medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva.

Perché? «*La motivazione della soppressione del comma 1 dell'articolo 2 del decreto è singolare (stavo per dire strumentale ma ho preferito dire singolare). Si disse infatti che lo si sopprimeva per una ragione tecnica; la norma sarebbe stata incostituzionale in quanto, pur essendo contenuta in un provvedimento d'urgenza, demandava però a regolamenti ministeriali la sua attuazione. In realtà, se dovessimo seguire questo orientamento, la generalità dei decreti-legge, che contengono norme che demandano a decreti di attuazione, sarebbe da considerare assolutamente*

da stralciare. Questo è quanto mi sembra di poter considerare con riferimento a quel primo intervento».

La stessa Commissione (la Commissione speciale per l'esame di disegni di legge di conversione di decreti-legge e di altri provvedimenti urgenti presentati dal Governo e istituita all'inizio della legislatura) – prosegue l'onorevole Balduzzi – aggiunge alcuni commi che prevedevano la durata di 18 mesi dall'entrata in vigore della legge di conversione del decreto, l'ulteriore accesso all'uso terapeutico per malattie rare di medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali, utilizzati in difformità delle disposizioni vigenti *«secondo quanto previsto (inserendo così un'altra innovazione in sede di conversione) per le procedure di trapianto sperimentale da un Accordo Stato-Regioni di alcuni anni prima. Nella scelta operata dal Senato, anche il laboratorio per la preparazione di tali medicinali e la procedura stessa avrebbero dovuto essere oggetto di autorizzazione, ai sensi della normativa sui trapianti e non più della normativa sui medicinali. Nel corso dell'esame in Aula, come ministro, cercai di mantenere un atteggiamento diretto a verificare l'esistenza di condizioni politiche che potessero consentire la reintroduzione di norme «a regime». Il senso dell'intervento, infatti, era quello di fondere la presa d'atto delle ordinanze dei giudici, mettendo un termine e una normativa a regime per evitare il ripetersi di cose di questo genere».*

In tal senso, il Ministero predispose un emendamento al decreto-legge con le condizioni cui doveva essere subordinato l'impiego di questi medicinali e la procedura da seguire per il rilascio dell'autorizzazione al loro impiego. *«Questa disciplina era pienamente conforme a quanto previsto in uno schema di regolamento che nei mesi precedenti era stato elaborato, su mia indicazione, dagli uffici del Ministero in collaborazione con l'AIFA e con l'Istituto superiore di sanità, con la condivisione e l'apporto fondamentale dei massimi esperti del settore in materia di preparazione e di uso terapeutico delle cellule staminali. Uno di questi massimi esperti del settore è presente oggi in questa Commissione. Non ho pensato di portare con me il testo del regolamento, ma potrò eventualmente fornirlo alla Commissione. Tale regolamento fu completato con una serie di novità importanti perché si mettevano in legge, direttamente, una serie di criteri e prescrizioni, come le procedure per l'impiego.*

Ricordo che la proposta emendativa predisposta dal Ministero fu fatta propria da alcuni senatori di Scelta civica (emendamento 2.14) e del Movimento 5 Stelle (emendamento 2.13). Detti emendamenti però furono ritirati mancando una maggioranza sufficiente a consentirne l'approvazione. Successivamente – come la Commissione sa bene – la Camera ha modificato il testo approvato dal Senato, eliminando (dal mio punto di vista opportunamente, tenuto conto che era stata una modifica che avevo "subito") il riferimento alla normativa su cellule e tessuti preparati a fini di trapianto.

La soluzione finale di compromesso recepita nel testo di legge di conversione ha, purtroppo, del tutto disatteso l'esigenza della introduzione

in via legislativa dei principi fondamentali sull'impiego dei medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva e ha previsto la sperimentazione dei prodotti Stamina, non contemplata nell'originario testo del Governo, ma ha, quanto meno, sottoposto a più severe condizioni la preparazione dei medicinali da sperimentare. Infatti, la norma stabilisce che i preparati a base di cellule staminali mesenchimali da utilizzare sperimentalmente nell'ambito dei trattamenti già praticati presso l'Ospedale di Brescia siano preparati in conformità alle linee guida previste in materia di medicinali per terapie avanzate.

Il mio racconto evidentemente finisce qui. Che cosa a questo punto si può considerare? Forse – lo dico sommessamente riservandomi di dare un contributo alla luce delle attuali funzioni da me ricoperte – potrebbe essere utile recuperare quel comma a suo tempo stralciato dal Senato e anche quegli emendamenti che erano stati frutto di un lavoro ulteriore, realizzato con la collaborazione di alcuni Gruppi parlamentari qui al Senato. Forse, potrebbero essere utilmente ripresi, naturalmente pro futuro, per impedire che situazioni di così forte tensione tra esigenze avvertite dai malati e sistema istituzionale della sanità abbiano a ripetersi».

Tenuto conto dell'importanza e delicatezza dell'audizione del già ministro Balduzzi, la relazione ha ritenuto opportuno riportare le sue dichiarazioni in modo dettagliato e completo.

Seguono ora alcune criticità rilevate ed emerse nel corso della discussione che ne è seguita.

La prima questione riguarda la necessità del decreto Balduzzi. Non bastava forse l'ordinanza (negativa) dell'AIFA (il 16 maggio 2012 «l'Agenzia Italiana del Farmaco ha vietato con decorrenza immediata i prelievi, trasporti, manipolazioni, colture, stoccaggi, e somministrazioni di cellule umane presso gli Spedali Civili di Brescia in collaborazione con Stamina Foundation Onlus»)?

Non bastava la valutazione del *Board* dei Saggi (Nov. 2012) richiesta dal Ministero o la relazione (negativa) del professor Massimo Dominici incaricato nell'ottobre 2012 dallo stesso Ministero di valutare i preparati Stamina? È bene riportare fin d'ora i risultati delle indagini effettuate sui campioni di cellule prelevate nel corso dell'ispezione a Brescia dall'Istituto superiore di sanità e dal laboratorio del professor Dominici dell'Università di Modena. I risultati delle valutazioni scientifiche compiute da Dominici riportavano: «l'esistenza di un concreto pericolo per i pazienti a causa delle modalità di conservazione dei campioni di cellule da trapiantare, preservati in modo approssimativo, identificati da etichette scritte a matita e di non chiara interpretazione e quindi facilmente confondibili; in uno dei due campioni esaminati sono stati riscontrati inquinanti in grado di determinare rilevanti effetti biologici avversi come il rigetto cellulare e altre reazioni immunologiche; il metodo è descritto in modo superficiale e incongruo e prevede trattamenti con prodotti di origine animale vietati per uso clinico. Non sono mai emersi né mai sono stati in precedenza riportati da Stamina studi preclinici effettuati su ani-

mali prima di eseguire i trattamenti nei pazienti in clinica; le cellule prodotte dopo stimolazione in coltura hanno una irrilevante attività biologica ai fini della rigenerazione nervosa, che scompare dopo 24 ore, e la dose di cellule somministrate è minimale rispetto agli standard di terapie analoghe pubblicati in letteratura».

A questi documenti si aggiungono il parere degli scienziati italiani e internazionali, di Enti, Accademie e Società scientifiche che dall'agosto 2012 avevano cominciato ad allertare il Paese..

Con queste premesse, durante l'audizione vengono sollevate alcune domande. Quale fu il senso di proseguire un «trattamento» avviato se quel trattamento è stato giudicato inefficace e addirittura rischioso (e proseguirlo, oltre tutto, a spese del servizio sanitario)?

Quale sarebbe il principio medico di riferimento? O quello etico?

Come e perché si ritiene preferibile proseguire una somministrazione di sostanze ignote, esponendo i pazienti a rischi da aggiungere a quelli determinati dalla inconsistenza scientifica del «trattamento» stesso?

A questo si devono anche aggiungere le indagini a carico di Vannoni e altri, l'ordinanza del TAR della Lombardia del 5 settembre 2012 in cui si affermava che Stamina non doveva essere somministrato perché mancante dei requisiti del decreto Turco-Fazio:

«Si tratta di requisiti all'evidenza tutti concorrenti, che devono, dunque, essere compresenti affinché un tale utilizzo sia normativamente consentito. Nel caso di specie alcuni di detti requisiti non risultano soddisfatti. [...] in particolare: sulla mancanza di evidenza scientifica. A sostegno della sussistenza di tale requisito, i ricorrenti adducono un'unica pubblicazione, di tre pagine, redatta dal Dott. Mario Andolina su una rivista edita in Corea. Dal complesso del documento prodotto (oltre al testo dell'articolo, le referenze della rivista) e dalle deduzioni dei ricorrenti non è dato evincere se si tratti di «accreditata rivista internazionale», come richiede la lett. a) del comma 4; inoltre, la medesima lettera è volta costantemente al plurale (dati scientifici, pubblicati su accreditate riviste internazionali), mentre qui si è presenza di un'unica pubblicazione: cosicché non può ritenersi soddisfatto il requisito ivi previsto. Ulteriori pubblicazioni scientifiche risultano consegnate alla Commissione ministeriale di indagine nel corso dell'ispezione svolta, presso gli Spedali Civili, il 23-24 maggio 2012, la cui Relazione in data 9 maggio 2012 è stata acquisita agli atti di causa a seguito dell'incombente istruttorio disposto con il decreto monocratico 21 luglio 2012, n. 342, reiettivo della domanda ex articolo 56 c.p.a., proposta dai ricorrenti: tuttavia, la Commissione non le ha ritenute specificamente pertinenti al par. 6.2. della suddetta Relazione. Peraltro, lo stesso provvedimento 31 agosto 2012 del Tribunale del lavoro di Venezia dà atto (ultima pagina) che «pur in assenza di evidenza scientifica», la certificazione medica allegata al ricorso attesta l'efficacia del trattamento» (TAR Lombardia, sez. Brescia, ordinanza del 5 settembre 2012).

Un altro passaggio cruciale che emerge dall'audizione è il seguente: chi ha derubricato l'ambito delle staminali dall'AIFA al Centro nazionale trapianti?

Il Senato ha introdotto alcuni commi che prevedevano l'ulteriore accesso all'impiego terapeutico per le malattie rare e il passaggio dall'AIFA al CNT per l'autorizzazione (passaggio che si palesa contro la legge europea). La Camera ha poi stralciato quelle modifiche.

Viene sollevata la domanda di quale sia stata l'origine delle proposte emendative al Senato e se furono suggerite da dirigenti del Ministero della Salute o da organi tecnici.

Si deve ricordare che al tavolo tecnico fu invitato il dottor Camillo Ricordi (studioso di diabete in Florida chiamato dall'onorevole Balduzzi). Il dr. Ricordi espresse più volte il parere che secondo lui (contro le leggi europee e le regole della FDA) i trattamenti con staminali mesenchimali sarebbero dovuti essere considerati trapianti e non dovevano richiedere la produzione in GMP. In più occasioni il dr. Ricordi si espresse con apertura verso Stamina. Addirittura nel luglio 2013 dichiarò *«Ho visto il protocollo, è un buon protocollo»* (nel frattempo il Ministero era ancora in attesa di conoscerlo, per poi palesarsi inesistente). *«Ho parlato con i neurologi che hanno in cura i bambini di Vannoni. Vedono dei miglioramenti che non si sarebbero mai aspettati»*. Fu chiaro a ogni medico e scienziato che questa non era scienza questa, ma aneddoti di nessun valore. A fronte di tutto quanto è ora noto alla Commissione e all'opinione pubblica circa Stamina, risulteranno ancora più chiari i motivi della forte contestazione alla posizione pubblica del dottor Camillo Ricordi sull'argomento da parte di diversi esponenti della comunità scientifica italiana che da mesi studiavano il caso rilevandone gli aspetti inquietanti.

L'onorevole Balduzzi replica alle questioni sollevate. Siccome, secondo l'onorevole Balduzzi, l'ordinanza dell'AIFA era *«quasi giornalmente disapplicata»* si rendeva necessario un intervento legislativo del Governo.

Il clima era *«difficile»*. Secondo il parere dell'onorevole Balduzzi la scelta del Governo doveva essere *«quella di trovare una soluzione sicura "a regime" per impedire e rafforzare la possibilità che episodi di questo genere non si ripetessero, come purtroppo capita spesso nel nostro Paese. Ne andava davvero non solo della credibilità del Servizio sanitario nazionale, ma anche del rapporto cittadino-Ordinamento. Vi fu una discussione in Consiglio dei Ministri molto approfondita su questo tema e, come Governo, ritenemmo nostro dovere intervenire. Avremmo potuto non farlo perché stavamo andando verso la fine del nostro incarico e per alcuni eravamo già abbondantemente oltre il limite consentito per noi stessi. Lo abbiamo però fatto per un senso di responsabilità»*.

Sulla prosecuzione del cosiddetto trattamento per chi lo aveva iniziato, l'onorevole Balduzzi dichiara: *«Questo, con dovizia di mediaticità, rappresentava o un'incapacità di capire perché il sistema duro, brutto e brutale della scienza e dell'autorità di Governo non andasse incontro a questa esigenza oppure l'opportunità di chiedersi perché a un individuo*

venisse concesso e a un altro no, com'era stato già fatto. La premessa era volta a stabilire che chi avesse già cominciato il trattamento, senza esiti avversi, a certe condizioni, avrebbe potuto continuarlo. Questo era il senso dell'intervento: mettiamo una normativa "a regime" che impedisca nuovi casi Stamina per il futuro; nello stesso tempo, però, non sbattiamo la porta in faccia a chi ha già cominciato e stabiliamo un termine. Questo era il senso».

E ancora: «Il decreto Balduzzi legittimava, anzi, non legittimava nulla ma stabiliva che, a certe condizioni, coloro che avevano avuto la possibilità di ricevere questi trattamenti potevano continuarli, essendo tali trattamenti stati avviati in una condizione che tutti conosciamo e rispetto alla quale era necessario un intervento di Governo. Non c'è stato alcun cedimento né avallo di alcunché ed è quello che risposi a Yamanaka e a tutti gli altri scienziati: andate a leggere esattamente il provvedimento del Governo, altrimenti parliamo di cose diverse».

Rimane non del tutto chiaro perché avrebbe avuto senso (terapeutico e morale) permettere di proseguire «qualcosa» che sia stato dimostrato essere privo di fondamento scientifico, rischioso per i pazienti, inefficace (al rischio oggettivo si somma la speranza mal riposta).

Quanto ai trapianti, la questione «va contestualizzata». In Senato, secondo la ricostruzione dell'onorevole Balduzzi, si sarebbero scontrate due posizioni: quella del Ministero e del Governo e quella di «libertà totale». Un emendamento, ricorda ancora l'onorevole Balduzzi, stabiliva di considerare queste sostanze come sostanze chimiche, applicando la normativa sulle sostanze chimiche purché non pericolose. Tra «il nulla della *deregulation*» e il CNT, l'onorevole Balduzzi dichiara di aver preferito il secondo.

Quanto al dr. Camillo Ricordi, l'onorevole Baluzzi risponde: *«La questione tra il professor Ricordi e gli altri scienziati ve la vedete tra di voi. Quando il Ministero costituisce un comitato cerca di rappresentarvi una pluralità di voci, se non lo fa mal gliene incoglie perché poi, immediatamente, qualcuno va a sfruculiare. A me parve – sulla base di pareri autorevoli che i miei organismi tecnico-scientifici mi diedero – che quello fosse un panel abbastanza significativo, tant'è vero che produsse qualcosa. Mi fermo qui. Non so con chi abbia parlato il professor Ricordi e comunque per me la questione dei trapianti è stata rilevante alla luce di quello che è stato appena detto. La mediazione non è venuta dal Ministero, il Ministero però non ha potuto non accogliere una mediazione che era meglio della *deregulation*. E, senatrice Cattaneo, spero si possa mettere un punto su questo aspetto, perché mi spiacerebbe moltissimo se non riuscissimo a comprenderci».*

In chiusura la Commissione si riserva di formulare alcune domande per iscritto per avere ulteriori chiarimenti, soprattutto riguardo ai motivi che avrebbero indotto ad adottare un provvedimento d'urgenza e a spostare la materia sotto la competenza regolatoria del CNT in sede di esame

di un decreto-legge, visto che un ente regolatorio (AIFA) esisteva già ed era quella la sede propria in forza della normativa dell'Unione europea.

25 marzo 2014

Seduta n. 106

Onorevole Beatrice Lorenzin, Ministro della salute dal 28 aprile 213

Il ministro Lorenzin propone una ricostruzione cronologica dei fatti e delle decisioni più rilevanti.

Il ministro Lorenzin comincia proprio dal decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2015, n. 57.

«Il caso Stamina – trattamento con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali – nella primavera dello scorso anno ha reso necessario un intervento legislativo con carattere d'urgenza [...] finalizzato ad assicurare, in via eccezionale, il completamento – sotto la responsabilità del medico prescrittore – dei trattamenti già avviati con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali, lavorate in laboratori di strutture pubbliche e secondo procedure idonee alla lavorazione e alla conservazione di cellule e tessuti. Nel testo legislativo sono stati considerati trattamenti già avviati anche i trattamenti in relazione ai quali sia stato praticato, presso strutture pubbliche, il prelievo, dal paziente o dal donatore, di cellule nonché i trattamenti ordinati dall'autorità giudiziaria».

Nel corso dell'iter parlamentare è stata introdotta anche la possibilità di avviare una "sperimentazione" clinica promossa dal Ministero della salute (con il supporto dell'AIFA, del CNT e coordinata dall'ISS).

La sperimentazione è condizionata alla consegna del cosiddetto metodo da parte di Stamina Foundation.

Il testo del decreto arriva in Senato quando le commissioni per l'esame dei disegni di legge di conversione non sono ancora costituite. "Il Senato quindi non ebbe la possibilità di approfondire in modo dettagliato e anche scientifico il tema e, in quella sede, fu approvato all'unanimità un emendamento che faceva di fatto considerare questo trattamento non come la somministrazione di un farmaco (come ormai sapete tutti che avviene normalmente per le cellule staminali), ma come un trapianto. Quando la norma passò alla Camera (mi ero appena insediata come Ministro), compresi subito della delicatezza della situazione. Tutti avevamo appreso la notizia dagli organi di stampa e dalla televisione. Facendo una prima ricognizione con tutti i tecnici del Ministero, con i NAS e con le autorità, sia dell'Istituto superiore di sanità sia dell'AIFA, mi resi conto che ciò avrebbe creato una vera e propria anomalia sia per l'Italia nel rapporto internazionale sul trattamento con cellule mesenchimali, sia per quanto riguarda la certezza di prove cliniche nella one to

one, avendo i trapianti una procedura di fabbricazione molto più semplificata, con un livello delle strutture di laboratorio (tutti sappiamo tutto sul GMP) molto diverso. Da qui la necessità di una serie di audizioni in Commissione affari sociali alla Camera dei deputati, che portarono poi alla definizione e approvazione di un nuovo emendamento che modificò la legge, che poi fu approvata anche dal Senato. Arriviamo così alla fine della vicenda dal punto di vista legislativo e all'inizio di tutto il resto».

Al fine di attuare la sperimentazione, il 18 giugno 2013 viene emanato un decreto per disciplinarne le fasi. Tra le condizioni, l'istituzione di un comitato scientifico presieduto dal presidente dell'ISS e composto dal direttore generale dell'AIFA e del CNT e da vari esperti (provvedimento ministeriale del 28 giugno 2013, parzialmente modificato con provvedimento ministeriale del 4 settembre). Il comitato invita Stamina Foundation a consegnare il metodo. Secondo la ricostruzione di Lorenzin «In data 1° agosto 2013 – ricordiamo che doveva consegnarlo entro il 1° luglio – il professor Davide Vannoni ha depositato presso l'Istituto superiore di sanità il documento concernente la (presunta) metodica Stamina consentendo, dunque, l'avvio della fase sperimentale. A seguito di diverse riunioni, in data 11 settembre 2013 il Comitato scientifico ha deliberato una dettagliata e motivata relazione esprimendo, nelle conclusioni, all'unanimità, parere negativo e, pertanto, ostativo alla ulteriore prosecuzione dell'iter della sperimentazione con il metodo esaminato, rilevandone l'assenza di presupposti di scientificità e sicurezza. Nella nota di accompagnamento a detta relazione, il Comitato ha riportato i principali elementi della discussione, che di seguito sintetizzo: a) «inadeguata descrizione del metodo» mancando una descrizione del differenziamento neurale delle cellule; b) «insufficiente definizione del prodotto» 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; (a ciò deve essere aggiunto che, in difetto di questa adeguata caratterizzazione e dei pochi 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, in specie per quanto concerne l'utilizzazione di cellule allogene, 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, HBC, HCV, eccetera); d) altri rischi di fenomeni di sensibilizzazione anche gravi (ad esempio encefalomielite) dovuti anche al fatto che il protocollo prevede somministrazioni ripetute e, poiché non è 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. Nel parere poi vi erano tanti elementi emersi sulla stampa e presi da Wikipedia, una serie di questioni che hanno lasciato tutti, me per prima, perplessi».

Il ministro Lorenzin aggiunge che *«nel redigere i testi (il decreto e l'emendamento) nessuno aveva previsto che neanche esistessero i presupposti per non continuare la sperimentazione: e questa è un'altra lezione che abbiamo imparato»*.

La Commissione Igiene e Sanità si interroga su come sia possibile che nessuno avesse controllato.

Proseguiamo con la cronologia esposta dal Ministro.

Siamo al 10 ottobre 2013: acquisito il parere dell'Avvocatura generale dello stato in merito agli effetti procedurali della valutazione del comitato scientifico, viene adottato il provvedimento di presa d'atto del parere negativo del comitato. Dunque, non ci sono i requisiti per procedere alla sperimentazione.

Stamina Foundation fa ricorso al TAR del Lazio contro i provvedimenti ministeriale del 18 giugno e del 10 ottobre 2013 e contro il parere del comitato.

Il 4 dicembre (ordinanza cautelare 4728, 2013) accoglie le richieste di Stamina Foundation, sospendendo i provvedimenti impugnati e il parere negativo del comitato.

«Ad avviso del TAR alcuni componenti del Comitato scientifico, avendo in passato espresso opinioni sul metodo Stamina, non possedevano i necessari requisiti di imparzialità per sedere nel Comitato».

La decisione del TAR sembra sollevare questioni che vanno ben oltre la vicenda Stamina per addentrarsi nel metodo (non solo scientifico, verrebbe da dire) e nelle modalità di valutazione di organi amministrativi su questioni «molto distanti». In sintesi, potremmo dire che il conflitto insanabile tra scienza e *par condicio* qui esplosa in uno dei modi più pericolosi e chiari. Si legge nell'ordinanza del TAR: *«Visto il primo motivo dell'atto introduttivo del giudizio, rivolto avverso il decreto ministeriale del 28 giugno 2013 di nomina dei componenti del Comitato scientifico, con il quale si denuncia l'illegittima composizione dello stesso, essendo stati nominati componenti (prof.ri Luca Pani, Alessandro Nanni Costa, Maria Grazia Roncarolo, Bruno Dallapiccola, Generoso Andria, Amedeo Santosuosso, e dott.ssa Patrizia Popoli) professionisti che in passato, prima dell'inizio dei lavori, avevano espresso forti perplessità, o addirittura accese critiche, sull'efficacia scientifica del Metodo Stamina»*.

La decisione del ministro Lorenzin fu di non fare ricorso al Consiglio di Stato e di avviare un nuovo Comitato scientifico.

«In quella fase, la decisione che assunsi fu di non fare ricorso al Consiglio di Stato e di avviare un nuovo Comitato, con tutte le difficoltà che ne sono nate. Infatti, per rispettare i paletti posti dal TAR, non abbiamo avuto la possibilità di agire velocemente, come fatto in precedenza, perché ogni passo è diventato sub iudice e quindi abbiamo dovuto valutare che non vi fosse possibilità di ulteriori ricorsi e appelli, per creare un clima di valutazione sereno.

Perché abbiamo deciso di costituire un altro Comitato e non di presentare ricorso al Consiglio di Stato? Perché in una vicenda come questa, così complicata e con tanti aspetti, che ora sembrano meno di rilievo ma che in quei mesi erano molto forti, soprattutto per le famiglie coinvolte, ci è sembrato più onesto, anche dal punto di vista umano, invece di fare la guerra sul cavillo giuridico, dare una risposta scientifica. D'altra parte, secondo me, dobbiamo ripristinare un criterio per cui «diamo a Cesare quel che è di Cesare» e quindi i criteri scientifici devono essere rivalutati dalla scienza. Quindi abbiamo ripreso da capo con tutti le difficoltà che sapete».

È la fine del 2013: si procede alla selezione dei nuovi componenti del secondo comitato scientifico.

«L'esame delle professionalità individuate mi ha permesso di elaborare uno schema di decreto istitutivo di un Comitato composto dal professor Mauro Ferrari in qualità di presidente (CEO dello Houston Methodist Research Institute, vice presidente esecutivo dello Houston Methodist Hospital e professore presso la Cornell University), e da altri esperti di cellule staminali stranieri ed italiani: Sally Temple, Curt R. Freed, Vania Broccoli, Francesco Frassoni, Carlo Dionisi Vici e Antonio Uccelli. I nominativi dei summenzionati esperti sono stati resi noti, prima ancora della formale adozione del provvedimento di nomina, con un comunicato stampa». Il 28 dicembre sono annunciati i componenti (comunicato stampa del Ministero della salute).

Vannoni protesta pubblicamente anche riguardo al secondo comitato. Lorenzin si rivolge all'Avvocatura (soprattutto per Ferrari come possibile presidente) per evitare eventuali ulteriori ricorsi. *«L'Avvocatura generale dello Stato ha risposto al quesito osservando che l'indipendenza ideologica richiesta dal TAR potrebbe non essere garantita per un soggetto che ha già pubblicamente assunto posizioni nella materia in esame prima ancora di essere formalmente nominato e che ha già sentito le famiglie dei malati e ha fatto numerose dichiarazioni sulla stampa nazionale e in televisione. [...] Al fine di garantire la predisposizione di provvedimento effettivamente coerente con le indicazioni fornite dall'ordinanza del TAR, si è pertanto concordato con l'Avvocatura generale dello Stato che la selezione dei candidati avvenisse secondo la seguente procedura: individuazione di esperti mediante l'utilizzo delle parole chiave stem cell, mesenchymal stem cell, stem cell più regenerative medicine nelle banche dati relative alle pubblicazioni scientifiche e mediante l'utilizzo di indicatori di performance bibliometrica; individuazione dell'h-index dei nominativi selezionati; esclusione di coloro che, da ricerche su mezzi di comunicazione anche informatici, si siano espressi su Stamina, rilasciando dichiarazioni. Questo vi fa capire la complessità della ricerca».*

Si arriva così alla nomina del secondo Comitato: *«In applicazione dei predetti criteri, in data 4 marzo 2014 è stato adottato il decreto ministeriale di nomina dei componenti del Comitato. I nuovi componenti sono:*

Michele Baccarani, già in servizio presso l'Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna, Centro per lo studio delle cellule staminali del Policlinico S. Orsola-Malpighi, Ospedali di Bologna, con funzioni di presidente del Comitato scientifico; Mario Boccadoro, Dipartimento di Scienze mediche dell'Università degli studi di Torino; Ana Cumano, Institut Pasteur Lymphopoiesis Unit, Paris, France; Curt R. Freed, Division of clinical pharmacology and toxicology, University of Colorado school of medicine Mailstop, USA, già presente nella proposta del primo Comitato, in considerazione che non sono state sollevate contestazioni a suo riguardo; Moustapha Kassem, Odense Universitetshospital, Laboratory for molecular endocrinology, Odense, Denmark; Giuseppe Leone, Università cattolica, Facoltà di medicina e chirurgia; Sally Tempie, Neural Stem Cell Institute, Rensselaer, New York, USA, già presente nella proposta del primo Comitato, in considerazione che non sono state sollevate contestazioni a suo riguardo».

Questo comitato deve essere integrato da due ulteriori esperti (uno clinico e uno di staminali) segnalati dalle associazioni di pazienti purché in possesso dei requisiti scientifici necessari.

La discussione e le domande della Commissione sono rimandate per mancanza di tempo.

11 giugno 2014 (seguito dell'audizione rimandata, ministro Beatrice Lorenzin)

Seduta n. 122

Dopo un breve riepilogo di quanto ricostruito nella precedente audizione (25 marzo 2014), il ministro Lorenzin riprende da dove aveva concluso.

«Poiché per completare l'attuazione della decisione del TAR del Lazio e permettere al Comitato di iniziare i propri lavori occorre provvedere alla nuova nomina anche dei componenti della segreteria scientifica (attività svolta per il precedente Comitato da ricercatori dell'ISS), d'accordo con l'Avvocatura generale dello Stato è stata avanzata specifica richiesta di collaborazione al CNR. Il CNR ha quindi provveduto a formalizzare la relativa designazione. Pertanto, in data 5 giugno 2014, con decreto del Direttore generale della competente Direzione del Ministero, è stato integrato il Comitato scientifico con la nomina degli esperti designati dalle federazioni e dei componenti della segreteria scientifica designati dal Centro nazionale delle ricerche».

Il 5 giugno 2014 il comitato è integrato (con decreto direttoriale) con Alberto Burlina (professore dell'Università di Padova, dirigente medico di secondo livello, direttore dell'Unità operativa complessa malattie metaboliche ereditarie, dipartimento di Pediatria, direttore del centro regionale malattie metaboliche ereditarie della Regione Veneto, direttore del programma per lo screening neonatale allargato per le malattie metaboliche

ereditarie, esperto clinico designato dall'Associazione bambini cerebrolesi, Federazione italiana ABC) e Gianluigi Forloni (professore, capo dipartimento neuroscienze, capo laboratorio di biologia delle malattie neurodegenerative dell'Istituto Mario Negri di Milano, esperto di staminali designato dalla Federazione Alzheimer Italia).

I componenti della segreteria sono Barbara Illi, Stefano Farioli Vecchioli, Luisa Salvatori e Tina De Palma.

«Il primo incontro, per videoconferenza, tra il Ministero e i componenti del Comitato scientifico, si è svolto ieri, 10 giugno 2014. Nel corso di tale incontro sono state illustrate le modalità operative che saranno seguite per l'attività futura».

Al momento (11 giugno 2014) si attendono i risultati del comitato.

Lorenzin esprime preoccupazione e sconcerto per la pronuncia del tribunale di Pesaro che ha ordinato l'esecuzione dei «trattamenti» presso gli Spedali, nominando il dottor Andolina (sottoposto a indagini penali) ausiliario del giudice.

Nel corso della discussione si suggerisce l'ipotesi di intervenire sul decreto Turco-Fazio per evitare, alla luce di quanto accaduto, ulteriori interpretazioni scorrette, così come viene nominata la riforma costituzionale del Titolo V.

Emergono altri due punti molto importanti. Il primo: c'è – ed è mai stata considerata – la possibilità di interloquire con l'ordine dei medici per attivare una valutazione sistematica delle certificazioni prodotte da alcuni medici ed usate nei ricorsi d'urgenza? In una delle sentenze sulla vicenda Stamina, un tribunale ha ipotizzato l'ipotesi di reato di tentata somministrazione di medicinali imperfetti (articoli 443 e 56 del codice penale) e di violazione dell'articolo 13 del codice deontologico (sul divieto di adottare e diffondere terapie non provate scientificamente e ignote). Il secondo: com'è possibile che il Parlamento legiferi su questioni di cui non è competente (questioni mediche tanto complesse)?

Così risponde Lorenzin: «Dovremmo trovare un equilibrio tra la necessità che il Parlamento svolga la funzione di supervisore, perché le cose vengano fatte nel rispetto di una serie di componenti che fanno parte dell'agire civile, e la possibilità per la scienza di seguire il proprio percorso per affermare ciò che è sperimentabile e ciò che è scientifico».

Non è chiaro fino a dove la ricerca dell'equilibrio possa spingersi.

Quanto all'ordine, l'interlocuzione sarebbe stata informale.

La seduta viene sospesa e la discussione rimandata.

17 giugno 2014 (seguito dell'audizione rimandata, ministro Beatrice Lorenzin)

Seduta n. 124

L'audizione ricomincia direttamente dalle domande poste al ministro Lorenzin.

Ritorna la questione dei tempi e viene sollevata una questione relativa alle cartelle cliniche.

Sui tempi il ministro Lorenzin ricorda che il TAR del Lazio aveva accusato il primo comitato di essere stato troppo veloce. Il TAR aveva esaminato anche il tema delle cartelle cliniche (non menzionato nelle regole di ingaggio, cioè nel decreto ministeriale che aveva istituito il comitato): il comitato non aveva il compito di valutare l'efficacia della cosiddetta metodica Stamina ma di valutare la sussistenza dei requisiti per realizzarla in un laboratorio e avere gli elementi per la sperimentazione. La scelta è stata di non intervenire nel merito delle questioni sollevate dal TAR – non facendo quindi ricorso. Le cartelle sono state esaminate dall'AIFA, dall'istituto e dalla Procura di Torino. *«Dalle cartelle cliniche che ci erano state consegnate non emergeva assolutamente nessun elemento di valutazione e di riscontro che fosse degno di nota dal punto di vista della situazione dei pazienti. Questa è la situazione allo stato dell'arte».*

30 luglio 2014

Seduta n. 146

Agli atti «Analisi campioni criopreservati prelevati dall'azienda ospedaliera «Spedali Civili di Brescia» nell'ambito dell'indagine riguardante la «Stamina Foundation»».

Interviene Massimo Dominici, professore dell'Università di Modena e Reggio Emilia e estensore della relazione su Stamina nel novembre 2012.

«La vicenda è nata nell'estate del 2012 – circa due anni fa – quando sono stato incaricato dall'AIFA, dal Centro nazionale trapianti (CNT) e dall'Istituto superiore di sanità di analizzare i campioni prelevati presso gli Spedali Civili di Brescia nel corso dell'indagine amministrativa che il Ministero della Salute aveva istituito. I campioni sono arrivati in laboratorio e abbiamo fatto una serie di indagini che volevo condividere. Ho preparato delle slide che mi consentono di introdurre la tematica delle staminali per consentire alla Commissione di apprezzare il più possibile alcuni tecnicismi, che cercherò di semplificare, che riguardano alcuni aspetti di laboratorio. L'obiettivo è portarvi nel laboratorio e mostrare alla Commissione quello che abbiamo visto».

Il professor Dominici poi sottolinea quanto le staminali siano cariche di aspettative da parte dei pazienti, dei ricercatori, dei medici. Poi illustra il motivo per cui vengono usate nell'ambito della medicina volta alla rigenerazione dei tessuti. La parte che segue è molto tecnica ma necessaria per capire quanto e come Stamina Foundation proponesse modalità e risultati dubbi e privi di solide fondamenta scientifiche (e anche quanto è importante, sul fronte istituzionale e politico, conoscere i meccanismi di ciò

su cui si delibera). Viene pertanto riportata integralmente, rimandando al documento agli atti per eventuali approfondimenti.

«Per esemplificare nella slide vedete una parete con un buco, che rappresenta un danno. La staminale agisce come una sorta di mattone; la trapiantiamo e rigenera il mattone malato mediante un processo che si chiama differenziamento: da una cellula in grado di fare poco diventa una cellula capace di riparare il mattone. Accanto a questa proprietà biologica ne stanno emergendo altre che stanno dimostrando che queste cellule hanno la capacità di fungere da protettori per tessuti danneggiati e, quindi, consentono di salvare il tessuto danneggiato fornendo al tessuto stesso una serie di proteine in grado di rigenerare il tessuto. Non è detto che la cosa accada in entrambi i versi, cioè che vi sia un differenziamento e rilascio di molecole. Questo è importante per capire cosa è stato fatto in laboratorio con queste cellule.

Esistono numerosi tipi di cellule staminali. Ci sono, ad esempio, le staminali dell'adulto, di cui mi occupo da tempo e questo è uno dei motivi che ha interessato il caso stamina. Queste cellule possono essere prelevate da varie fonti; in particolare, quella utilizzata storicamente è il midollo osseo, che è contenuto all'interno di tutte le nostre ossa; viene prelevato attraverso una tecnica di aspirazione. Le cellule contengono un pot-pourri di elementi cellulari che sono in grado di originare sia cellule del sangue (cellule ematopoietiche) che cellule in grado di rigenerare il tessuto osseo perché sono i precursori dell'osso e della cartilagine. Nel primo caso sono cellule staminali ematopoietiche che hanno un loro utilizzo clinico in ematologia; nel secondo caso, parliamo di cellule staminali mesenchimali che hanno un loro uso clinico attualmente negli aspetti di medicina rigenerativa dell'osso, della cartilagine e anche in alcuni aspetti di cardiologia e di rigenerazione vascolare.

Esaminiamo ora le cellule staminali mesenchimali. È importante inquadrare questa tematica perché impatta sulla problematica «stamina». Si tratta di cellule molto rare. Mi sono permesso di portare un'immagine laboratoristica non semplicissima in cui si vedono dei punti che, in realtà, rappresentano delle cellule appena prese dal tessuto di un paziente. Come noterete dall'immagine, la quota di staminali è molto bassa (0,01 per cento delle cellule complessive). Il resto è costituito da cellule dell'immunità e del sangue; la grossa nuvola di punti che vedete è costituita, infatti, da cellule dell'immunità e del sangue. Esistono dei marcatori che caratterizzano le cellule e consentono di definire se una cellula è una buona staminale mesenchimale o una cattiva cellula contaminante.

Cosa accade quando si seminano queste cellule all'interno delle condizioni di laboratorio? L'immagine mostra un pot-pourri di cellule appena prelevate dall'osso; messe in fiasche di coltura emerge una popolazione molto più omogenea; cambia quindi l'aspetto, ma questo è quello che noi vogliamo perché durante questa fase di arricchimento si verifica un'amplificazione di cellule in vitro. Ciò si realizza in sistemi mediante crescita su strati di plastica sui quali le cellule mesenchimali crescono.

L'amplificazione delle cellule è estremamente importante perché le purifica riducendo ed eliminando le cellule dell'immunità.

Quella che vedete ora è la stessa immagine di prima, noterete come la piccola nuvola si è arricchita dopo la coltura in vitro. Il processo consente di eliminare le cellule dell'immunità e del sangue e di ottenere una popolazione pura di cellule staminali mesenchimali. È importante parlare di cellule mesenchimali da midollo. Questo tema è stato oggetto di un articolo uscito un anno e mezzo fa perché, da un'esperienza americana su una casistica di quattro anni (dal 2007 al 2011), si è visto come gran parte delle cellule che si utilizzano nella medicina rigenerativa sono staminali mesenchimali di origine osteo-midollare – quelle di cui vi ho parlato oggi – che sono utilizzate in vari ambiti, andando ad infondere nei pazienti da circa 1 a 5 milioni di cellule pro chilo. Arriviamo, quindi, a delle dosi che vanno oltre i 100 milioni di cellule pro chilo. La dose è essenziale per il raggiungimento del beneficio terapeutico in determinate condizioni cliniche, che sono innumerevoli e sono state oggetto di un lavoro più recente qui mostrato.

Ci avviciniamo alla tematica della neurologia perché «stamina» sta impattando in maniera prevalente su questa tematica, ma anche su tutte le branche della medicina, dalla cardiologia all'immunologia e all'oftalmologia.

*Per quanto riguarda la tipologia di cellule che andiamo a infondere, utilizziamo cellule da due fonti diverse: esse sono autologhe o allogeniche. Non ci sono alternative: o è l'una, o è l'altra. Cosa vuol dire un trapianto autologo di cellule staminali mesenchimali? Un trapianto autologo è caratterizzato da un isolamento ex vivo (vi ho detto di cosa si tratta); una espansione; una purificazione; una caratterizzazione di queste cellule; una loro identificazione; il loro congelamento. Se il prodotto non serve immediatamente, esso viene congelato. Quindi, è il paziente che si dà le proprie cellule. Vedete cosa accade: inizialmente le cellule sono un *pot-pourri*; durante le fasi di coltura e di amplificazione questa componente di cellule mesenchimali si arricchisce, coesistendo inizialmente con cellule che chiamiamo cellule dell'immunità. Scusatemi se cerco di semplificare, ma questo è quello a cui servono: a mantenere l'immunità.*

Che cosa ha di diverso il trapianto allogenico? Il trapianto allogenico ha di diverso che vi è un donatore sano che dona delle cellule che vengono ad essere infuse in vari soggetti malati. Può esserci un solo donatore sano per multipli soggetti affetti da una determinata patologia. Che cosa non vogliamo in questa fase? Non vogliamo la presenza delle cellule dell'immunità, perché queste cellule si è visto essere associate a tutta una serie di problematiche di cui vi parlerò a breve. La differenza sostanziale è che qui abbiamo due soggetti, mentre nell'altro caso (autologa) ve ne è uno solo. Nel primo caso dobbiamo eliminare queste cellule dell'immunità.

Perché è necessario eliminare l'immunità nel trapianto allogenico di cellule mesenchimali? In primo luogo, perché queste cellule non servono e non sono l'obiettivo della medicina rigenerativa. In secondo luogo, sono

dannose perché si associano a reazioni avverse legate alla loro capacità di riconoscere il ricevente come estraneo e, quindi, di aggredirlo. Inoltre, è possibile che il ricevente risponda contro le cellule infuse distruggendo il trapianto e, quindi, sostanzialmente abrogando il possibile beneficio terapeutico. Ovviamente tutto questo non vale per il trapianto autologo.

Scusatemi per questa premessa, ma essa era necessaria per introdurre quello che è il protocollo stamina, per quello che ne sappiamo in realtà. Il titolo della slide che vedete è il seguente: «Quello che è stato compreso del Protocollo stamina». Infatti, non ci sono purtroppo lavori scientifici pubblicati; esistono documenti brevettuali parziali su cui ci siamo basati per fare le analisi di cui vi parlerò a breve. Quello che è stato compreso di questo Protocollo parte da ciò che vi ho detto: vi è un aspirato midollare; vi è un isolamento; vi è un'amplificazione in laboratorio; vi sono analisi di laboratorio che sono state fatte; vi sono un congelamento di queste cellule, uno scongelamento e un trattamento con una sostanza che è un derivato della vitamina A che, in realtà, usiamo come integratore alimentare e anche, in qualche caso, come prodotto di bellezza; mi riferisco all'acido retinoico. Questo trattamento veniva fatto e viene tuttora fatto dopo lo scongelamento di queste cellule per un periodo molto breve, cos'ì da consentire – secondo gli autori – quello che si chiama un differenziamento in senso neurologico. La parola «differenziamento» ritorna, perché gli autori ed i protagonisti del Protocollo «stamina» hanno l'ambizione di rigenerare il tessuto nervoso di varie patologie. Successivamente vengono fatte infusioni multiple di circa 200.000 cellule. Esse vengono infuse sia endovena, che dentro il rachide di pazienti – bambini ed adulti – affetti da varie patologie. L'infusione viene quindi semplificata in questo modo: si tratta sostanzialmente di una puntura nella schiena con cui si vanno ad infondere queste cellule. Questo è quello che sappiamo. Sappiamo che le amplificazioni sono state fatte in laboratori non classificati (chiamiamoli così), cioè laboratori standard che non hanno seguito criteri di good manufacturing practice (GMP), se vogliamo definirla in questo senso».

Cosa è stato trovato nei campioni? Il primo agosto il NAS recapita, in un contenitore di azoto liquido, a Dominici due provette di circa 1 ml e con 1 cc di liquido congelato prelevate a Brescia.

Il primo grosso problema è l'etichettatura: sigle poco visibili (a matita). Non si sapeva cosa ci fosse. Si è riusciti a risalire all'identificativo grazie ai registri a cura di NAS, CNT e AIFA.

L'analisi dei campioni e lo scongelamento seguono procedure standardizzate e internazionali. Le cellule sono messe *in vitro* per osservarle e capire se fossero in grado di creare neuroni.

Continua il professor Dominici:

«Quali sono i criteri che, secondo il mondo scientifico internazionale, definiscono queste cellule a livello minimo? Non sto parlando di cose di complessità estrema: sto parlando di cose di base. I criteri sono tre. Il primo è la capacità di aderire alla plastica, quello che vi sto mostrando

è un esempio; aderiscono alla plastica e non sono galleggianti, come vi ho fatto vedere prima. In base al secondo criterio, esse devono avere una faccia, un fenotipo immunologico che non è quello delle cellule dell'immunità, di cui vi ho parlato prima, che sono quelle cellule in grado di destare reazioni immunologiche. Quindi, non devono avere questi criteri, ma devono avere dei marcatori che definiamo marcatori di staminalità. Questo è il presupposto. Esse devono essere in grado di fare qualcosa. La staminale in sé è inutile.

Cosa facciamo nei laboratori? Diciamo alla staminale di diventare tessuto grasso, di diventare osso e di diventare cartilagine. Questo dice che la cellula è un'entità biologica in grado di fare qualcosa e di rigenerare un tessuto. Si è quindi deciso che questi tre tessuti erano i tessuti su cui validare questa proprietà. In sintesi, abbiamo delle cellule che hanno un fenotipo macroscopico definito e - chiamiamola così - un'impronta digitale immunologica ben definita e che sono in grado di fare i tessuti.

Quando abbiamo analizzato le cellule che erano state portate da Brescia a Modena, ci siamo trovati di fronte ad una contaminazione di cellule dell'immunità che, in qualche caso, è arrivata fino al 20 per cento. La cosa ancor più preoccupante è che gran parte di questo 20 per cento era costituito da cellule fortemente immunologiche, cioè fortemente in grado di sviluppare una risposta immunologica. Sulla base delle slide che vi ho fatto vedere all'inizio, comprendete che, se queste cellule hanno un uso allogenico, esse sono potenzialmente dannose. Ancor più preoccupante è il fatto che la valutazione dell'impronta digitale di queste cellule in realtà non rispecchiava nemmeno lontanamente. Vi faccio un esempio: il marcatore che vedete, che chiamiamo CD105, doveva essere maggiore del 95 per cento, ma, in questo caso, era del 15 per cento; praticamente, non vi erano dei marcatori di staminalità» (nel documento agli atti ci sono anche le immagini).

I risultati sono gli stessi cui sono arrivati i ricercatori dell'ISS e dal dottor Sanchez (in parallelo e in cieco).

«Qual è allora l'impatto di tutta questa caratterizzazione? I protocolli di infusione staminali, in realtà, da quanto abbiamo compreso, prevedono un uso autologo ed uno allogenico. In entrambi i casi abbiamo quindi la persistenza di queste cellule potenzialmente in grado di indurre una risposta immunologica. Il problema si verifica quando questo prodotto viene utilizzato in maniera allogenica da donatore a paziente. Ancora più preoccupante, come emerso dalle documentazioni che ho visto, il fatto che queste cellule sono state infuse da paziente a paziente, violando uno dei dogmi della medicina rigenerativa che prevede che sia un donatore sano a donare cellule sane ad un paziente e non un paziente ad un paziente».

Non solo. Dalla documentazione ci si accorge che tre modalità di infusione a volte avvenivano in uno stesso paziente.

«Ad esempio, la paziente X-Y ha ricevuto una prima infusione di cellule autologhe. Dal punto di vista immunologico non c'è stata dunque una grossa violazione. La seconda infusione, per motivi che non capiamo, è stata effettuata da un donatore sano e la terza infusione è stata ottenuta da un altro paziente. Si è parlato di trapianti eterologhi multipli, coniando una definizione nuova, che risultano gravati da problematiche relative alle possibili reazioni avverse. Mi riferisco all'immunità e accenno solo al problema della staminalità. Sto parlando cioè di quello che potrebbe essere l'impatto sulla salute pubblica di trapianti eterologhi multipli. Se passa questo messaggio, allora vale tutto; possiamo infondere cellule prese dalla prima persona che passa per strada, negando 50 anni di studi di immunologia dei trapianti, con un impatto non indifferente sulla salute pubblica. Dal punto di vista immunologico, la conclusione è che le cellule Stamina da noi analizzate mostrano livelli elevati di cellule dell'immunità in grado di generare pericolose reazioni avverse in contesti estremamente bizzarri di infusione di cellule».

Quanto ai differenziamenti, i risultati sono di bassissimo livello di rigenerazione adiposa e di pressoché totale assenza di differenziamento osseo.

«Per quanto riguarda il fenotipo immunologico e i differenziamenti che abbiamo fatto su queste stesse cellule, utilizzando i protocolli riconosciuti a livello mondiale, esse non sono in grado di rispettare criteri di staminalità. Siamo allora andati avanti e abbiamo cercato di capire se il metodo Stamina vuole rigenerare i tessuti nervosi, per cui abbiamo pensato che forse l'osso, la cartilagine e il grasso non fossero degli obiettivi di questo processo di produzione. Abbiamo allora fatto un tentativo di differenziamento neuronale. Abbiamo preso il protocollo descritto nel [testo di richiesta di] brevetto statunitense 0149099, depositato nel giugno 2012, due mesi prima della nostra analisi, e abbiamo utilizzato il protocollo che utilizza una soluzione di acido retinoico in etanolo per due ore. Al termine delle due ore di differenziamento sono state condotte indagini microscopiche. Un neurone è caratterizzato dalla presenza di un corpo centrale e da braccine molto piccole. Quello che dovremmo vedere è rappresentato nell'immagine. Queste sono le immagini che abbiamo ottenuto in vitro. Si tratta di un campione non indotto perché non abbiamo detto a queste cellule di fare tessuto nervoso a due ore. Al contrario, abbiamo detto a questi campioni, che vedete sulla destra con le freccine rosse, di fare neuroni. In realtà, quello che si è visto è stata una sorta di artefatto legato a prolungamenti che erano presenti in tutte le condizioni di coltura perché queste cellule sono allungate, crescono e, dopo un po', emettono questi elementi. Uno degli assunti del brevetto depositato da Vannoni e dalla dottoressa Molino era la comparsa di dendriti. In realtà, questi dendriti ci sono sempre e questo trattamento con acido retinoico dal nostro punto di vista non fa nulla. Abbiamo prolungato l'osservazione dalle 2 ore fino alle 24 ore. Non ci siamo quindi fermati a 2 ore, ma abbiamo visto cosa accadeva dopo un giorno di osservazione. Non sono stati osservati cambiamenti significativi. Si sono viste strutture che possiamo definire si-

mil-dendritiche assonali che erano presenti sia nei campioni normali che in quelli indotti e che la letteratura vuole essere artefatti. Ci sono almeno tre pubblicazioni che ho portato con me e che dimostrano la stessa cosa».

Il risultato di due mesi di lavoro e dello sforzo di capire cosa stesse succedendo è chiaro: le cellule analizzate non rispettano le minime definizioni di normalità di cellule staminali adulte. *«Nei due campioni che abbiamo analizzato sono gravate da un'elevata contaminazione di cellule dell'immunità; ricordo che queste cose sono reali, sono accadute, sono stati trattati più di 12 pazienti e in 4 di questi sono avvenuti trapianti eterologhi multipli, con cellule che venivano prese dal congelatore ad occhi chiusi e trapiantate con criteri che non sono ancora chiari. Infine, queste cellule non sono in grado – dai dati che abbiamo visto – di rigenerare tessuti che sono potenzialmente in grado di beneficiare questi poveri bambini affetti da patologie inguaribili che, sulla base di quello che ho visto, non possono giovare di questo trattamento».*

Nel corso della discussione viene citato un comunicato del Ministero (n. 173, 23 agosto 2012, *Staminali Brescia: ispezione effettuata secondo le regole*) che viene spesso usato da alcuni familiari per sostenere che nei preparati c'è materiale terapeutico. Ecco il testo:

«In relazione a notizie di stampa circa l'ispezione da parte dell'AIFA e dei Carabinieri del NAS effettuata nel mese di maggio all'azienda ospedaliera "Spedali Civili" di Brescia si precisa che la presa visione dei campioni, conservati in vapori di azoto liquido presso la sala criogenica del Laboratorio di Cellule Staminali dell'Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera "Spedali Civili" di Brescia, da parte dei membri della commissione di ispezione, è stata effettuata con le dovute precauzioni e in conformità alla buona pratica di laboratorio e alle norme tecniche in ambito criobiologico, al fine di garantire il mantenimento delle caratteristiche biologiche e funzionali delle cellule congelate. La correttezza della procedura è dimostrata dal fatto che l'analisi della vitalità delle cellule, effettuata presso l'ISS (Istituto Superiore di Sanità), su campioni prelevati e trasportati in conformità agli standard internazionali previsti per il trasporto di cellule staminali criopreservate ad uso terapeutico (Standard Jacie FACT, Ed. 5, marzo 2012), è risultata essere del tutto adeguata a qualsiasi uso terapeutico. Si sottolinea inoltre che non è stata effettuata nessuna manipolazione che possa mettere a rischio la sterilità dei campioni visionati».

Quanto al significato da dare al comunicato ministeriale n. 173 del 23 agosto 2012 richiamato giova riportare uno stralcio (pag. 30 e s.) delle motivazioni dell'ordinanza del Tribunale del riesame di Torino, pubblicate il 29 ottobre 2014, confermativa del decreto di sequestro preventivo dei materiali e dei prodotti depositati presso il Laboratorio Cellule Staminali dell'Azienda Ospedaliera «Spedali Civili di Brescia», che al riguardo così si esprime:

«Il comunicato stampa, pertanto, lungi dall'attestare (come invece alcuni ricorrenti hanno sostenuto) la correttezza del «metodo» Stamina (su cui il Ministero si era ampiamente espresso in termini negativi riportati nella relazione del 23-24 maggio 2012 già analizzata), si è limitato a confermare la regolarità delle procedure ispettive poste in essere dagli Ispettori AIFA e dai Carabinieri del NAS, che avevano garantito la vitalità delle cellule dei campioni cellulari prelevati. Il riferimento al fatto che la vitalità delle cellule prelevate è risultata «adeguata a qualsiasi uso terapeutico» non costituisce alcuna riprova del fatto che le cellule potessero essere utilizzate ai fini del «trattamento Stamina» (che, si ripete, era posto in essere in violazione della lunga serie di requisiti normativi indicati nella relazione ministeriale), né rappresenta l'attestazione di conformità del «metodo Stamina» rispetto alla normativa vigente, ma, semplicemente, è stato effettuato al fine di attestare la correttezza delle procedure poste in essere dai membri ispettivi».

In altre parole questa Commissione prende atto che il comunicato ministeriale n. 173, 23 agosto 2012, si sia espresso unicamente sulle condizioni del trasporto. In altre parole, usando un'analogia, sarebbe come dire che i tubi prelevati non sono stati esposti durante il trasporto a sbalzi termici o altri fattori che ne abbiano invalidato il contenuto. Quindi, se il valore terapeutico del contenuto di quei tubi era pari a zero, tale ne restava dopo il trasporto.

23 luglio 2014

Seduta n. 143

Interviene il ministro della giustizia, onorevole Andrea Orlando, accompagnato dal dottor Giovanni Melillo, capo di Gabinetto.

Il ministro Orlando ribadisce che la vicenda Stamina coinvolge molti piani diversi e riassume le tappe fondamentali. Sul piano giuridico è bene tenere in considerazione la sentenza del 6 maggio 2014 della Corte europea dei diritti umani che ha negato che vi sia un qualche valore scientifico nel cosiddetto trattamento Stamina.

Dopo un resoconto delle decisioni dei tribunali (la cui diversità sarebbe spiegabile con il fatto che ogni autorità giudiziaria interpreta la legge in autonomia) e delle eventuali criticità, fa una affermazione difficilmente comprensibile: *«È quindi evidente che sarà necessario attendere la conclusione della sperimentazione e la relazione finale del Comitato scientifico per poter acquisire elementi utili all'inquadramento definitivo della vicenda».*

I membri della Commissione fanno notare che non c'è alcuna sperimentazione in corso, pertanto non ci sarà nemmeno alcuna conclusione della sperimentazione.

Altrettanto dubbie sono i riferimenti alle «cure compassionevoli».

«Si ritiene generalmente che la questione verta sulla materia delle cure compassionevoli o palliative, trattandosi di patologie in ordine alle quali non vi sono fondati indici probabilistici di guarigione. Le cosiddette cure compassionevoli consistono nella messa a disposizione per motivi umanitari di medicinali o trattamenti clinici non ancora oggetto di autorizzazione da parte delle autorità competenti, in favore di pazienti afflitti da malattie croniche o gravemente invalidanti, che non possono essere curate in modo soddisfacente con le terapie autorizzate».

Sulla eterogeneità, riportiamo i seguenti due passaggi come significativi.

«Dai miei uffici, peraltro, la vicenda sarà seguita con la dovuta attenzione, tenendo presente che le pronunce non sono isolate, ma provengono da numerosi tribunali, che l'orientamento interpretativo è pressoché univoco per la concessione dell'accesso alla cura e che i provvedimenti spesso sono resi in composizione collegiale in sede di reclamo; tutti questi elementi rendono ancor più evidente la delicatezza dell'intera vicenda».

«Il monitoraggio di tali decisioni, finalizzato anche a verificare l'eventuale emersione di un profilo di abnormità delle decisioni, allo stato non ancora risultante, sta continuando da parte dei miei uffici e, compiute le opportune verifiche, non mancherà di riferire in ordine agli esiti delle stesse. Mi preme tuttavia ricordare che ai giudici è spettato il compito di decidere con rapidità, a fronte di una situazione normativa in progredire e di accertamenti di natura amministrativa complessi e di lunga durata, sul riconoscimento o meno a favore dei pazienti del diritto di accedere a cure la cui validità ed efficacia scientifica è ancora in corso di accertamento».

Com'è possibile che i tribunali abbiano ignorato l'ordinanza dell'AIFA? Com'è possibile che un giudice abbia nominato suo ausiliario un indagato per esercitare quelle funzioni?

Secondo alcuni giudici la cosiddetta terapia Stamina deve essere somministrata perché riflette quanto stabilito nel citato decreto Turco del 2006 sulle cure cosiddette «compassionevoli» (ma non bisogna usare questa parola). Secondo altri invece Stamina non rispetterebbe quanto stabilito da quello stesso decreto.

Ma in quel decreto si dice che è necessario che ci siano pubblicazioni scientifiche (oltre agli altri requisiti): come si può usare questo decreto per imporre Stamina, visto che nemmeno la prima condizione richiesta è rispettata?

L'audizione si chiude con l'ipotesi di un'ulteriore audizione futura.

2.1.2. AIFA

Mercoledì 29 gennaio 2014 e giovedì 6 febbraio (Luca Pani); 5 marzo 2014 (Guido Rasi).

29 gennaio 2014

Intervengono, ai sensi dell'articolo 48 del Regolamento, in rappresentanza dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), il professor Sergio Pecorelli, presidente, il professor Luca Pani, direttore generale, l'avvocato Francesca Mastroianni, direttore dell'Ufficio affari legali, la dottoressa Arianna Gasparini, direttore dell'Ufficio stampa e della comunicazione, il dottor Alessandro Faia e la dottoressa Emanuela Iorio dell'ufficio stampa e comunicazione e, in rappresentanza del Comando Carabinieri per la tutela della salute (NAS), il generale di divisione Cosimo Piccinno, comandante, accompagnato dal maggiore Pietro Della Porta e dal luogotenente Loreto Buccola.

Dopo una breve introduzione del professor Pecorelli, è il direttore generale dell'AIFA Luca Pani a svolgere una relazione (il testo è agli atti).

La prima parte della relazione riguarda le informazioni sulle cellule staminali e sul loro statuto, sulle dichiarazioni di trasparenza/interessi come buone pratiche e sul contesto regolatorio europeo e italiano.

Le premesse sono necessarie per inquadrare il ruolo dell'AIFA nella vicenda Stamina, in quanto autorità competente per il rilascio dell'autorizzazione alla produzione dei medicinali per terapie avanzate e per la verifica dell'applicazione delle *good manufacturing practice* (GMP).

Le GMP «*costituiscono una misura di salvaguardia della qualità farmaceutica e un pre-requisito indispensabile per la sicurezza e l'efficacia di un medicinale*» (da documento agli atti; questo sarà un punto cruciale nella valutazione dei cosiddetto «metodo» Stamina).

Il 15 maggio 2012, l'AIFA emette un'ordinanza (1/2012) nei confronti dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia e della Stamina Foundation – dopo aver sentito il Ministero della Salute e in considerazione dei risultati di un sopralluogo ispettivo (8-9 maggio 2012) presso la struttura lombarda (ispezione condotta da un team composta dal Comando dei carabinieri per la tutela della salute e ispettori dell'AIFA stessa delegati dalla Procura della Repubblica).

L'ordinanza ha lo scopo di tutelare la salute pubblica e arginare gravi rischi per le persone coinvolte. Nel corso dell'ispezione sono state infatti rilevate gravi irregolarità per inottemperanza della normativa vigente, delle GMP e delle GCP: divieto di effettuare prelievi, trasporti, manipolazioni, coltura, stoccaggio e somministrazione di cellule umane, previsti dall'accordo di collaborazione tra Spedali Civili e Stamina Foundation (nel documento agli atti ci sono anche alcune foto del laboratorio).

Per quanto risulta all'AIFA, Stamina Foundation ha presentato due domande di brevetto alla competente autorità statunitense. La prima, tra ottobre e dicembre 2010, è stata respinta. La seconda, avanzata nel settembre del 2012, identica nei contenuti alla precedente, risulta del pari respinta (*pre-final rejection*) per la non sussistenza del metodo scientifico che si intendeva brevettare, con note di cautela dell'ufficio brevetti statunitense circa la superficialità e i rischi della presunta metodologia.

Sul brevetto c'è quantomeno un malinteso. Sembra, prosegue il professor Pani, che sia il responsabile del Laboratorio di cellule staminali degli Spedali Civili di Brescia, sia il medico coordinatore del progetto di cooperazione con la «Onlus» [che Onlus non è, vi vedano le dichiarazioni del NAS] abbiano affermato che le attività della *Stamina Foundation* risultavano coperte da brevetto. I medici di Brescia risultano aver accettato il fatto di non poter conoscere cosa iniettavano nei loro pazienti, con ciò ponendo in essere una condotta contrastante con la deontologia medica.

Dopo aver descritto il trattamento secondo il cosiddetto metodo *Stamina* (quali pazienti, quali patologie, come venivano fatte le infusioni), il professor Pani elenca le criticità rilevate in merito ai donatori, alle metodiche di conservazione (inadeguata a pericolosa), ai livelli di contaminazione delle cellule, alle anomalie nella coltura e nel differenziamento (immagini nel documento allegato).

Risultato: due distinte e successive valutazioni di qualità, condotte sul presunto metodo *Stamina* «*uno del nostro Istituto superiore di sanità (sulla bontà di quello che hanno fatto non vorrei neanche discutere), l'altro del professor Dominici*», consentono di affermare che le cellule utilizzate non sono staminali né sono in grado di generare cellule neuronali (soffermandosi poi su cosa sono e dove si trovano le cellule staminali mesenchimali).

A questo risultato si devono aggiungere le conclusioni cui si è pervenuti dopo l'esame delle cartelle cliniche, tra settembre 2013 e gennaio 2014, riguardo alla sicurezza e all'efficacia del trattamento. Risulta che la «sperimentazione scientifica» condotta è un pericoloso «cieco totale», poiché a nessuno è dato di sapere cosa venga effettivamente somministrato. Inoltre, in base all'analisi congiunta dal *data base* e delle cartelle, si può concludere che non ci sono elementi sufficienti per poter esprimere una valutazione dell'efficacia, in quanto per tre pazienti è stata inviata una sola cartella clinica, relativa all'inizio del trattamento, e negli altri casi non sono stati riscontrati miglioramenti oggettivi.

Gli elementi che impediscono di considerarlo come uno studio clinico sono anche: la presenza di 12 patologie; la presenza di pazienti pediatrici e adulti; l'eterogeneità della gravità; la contemporanea somministrazione di farmaci diversi; tempi lunghi e variabili tra una infusione e l'altra.

Oltre al già sottolineato rischio per la salute pubblica, c'è un rischio più generale che riguarda la percezione dell'uso delle staminali e, più in generale, l'affidabilità della scienza e delle istituzioni.

Nel corso del dibattito emergono aspetti importanti come la definizione di staminale (farmaco-tessuto), l'importanza del metodo e della sperimentazione clinica e, soprattutto, come *Stamina* sia entrata in una struttura pubblica.

Per le risposte si rimanda a una successiva audizione (6 febbraio 2014; aggiornamento documento AIFA 6 febbraio).

6 febbraio 2104

Il professor Pani risponde alle domande.

Questo tipo di cellule possono diventare dei neuroni o altro?

La Commissione ritiene di riportare la risposta del professor Luca Pani: *«Biologicamente esistono vari tipi di cellule staminali che si usano in medicina in modo diverso. Quelle del sangue non sono coltivate in vitro, ma prelevate e trapiantate nel paziente. In quel caso le cellule staminali sono oggetto di trapianto. Le cellule mesenchimali, invece, sono prelevate e poi coltivate in vitro e sono "estensivamente manipolate": cioè quello che viene prelevato dal donatore non coincide con quello che viene somministrato nel paziente. Il concetto di estensiva manipolazione – su cui ci è stato chiesto un maggiore approfondimento – è riassunto in questa slide: espansione in vitro (moltiplicazione del numero di cellule attraverso coltura); induzione del differenziamento (ad esempio, da cellula staminale a neurone); ingegnerizzazione (modificazione delle proprietà, ad esempio capacità di produrre un fattore bioattivo, trasduzione con specifici geni); costrutti cellula-materiale (ad esempio, cellule più idrossiapatite per rifare l'osso); uso non omologo. È omologo l'uso di cellule staminali del sangue per rigenerare il sangue (il cosiddetto trapianto di midollo); non è omologo l'uso delle cellule ossee per riparare il cervello, cosa che peraltro è biologicamente impossibile. Il trapianto presuppone quello che si chiama «engraftment» (letteralmente «intrapiantamento», cioè attecchimento e ritenzione stabile del tessuto o organo trapiantato). Quando facciamo una trasfusione di sangue, non coltiviamo il sangue. Tuttavia, non facciamo un trapianto, perché le cellule trasfuse dopo un po' muoiono e dobbiamo fare un'altra trasfusione. Quando infondiamo cellule staminali del sangue, facciamo invece un trapianto, perché: a) le cellule non sono coltivate (definizione regolatoria); b) le cellule staminali rimangono nel ricevente tutta la vita (definizione biologica e clinica). Quindi, le infusioni di cellule mesenchimali non sono un trapianto, non solo in senso regolatorio, ma neanche in senso biologico e medico».*

«Le cellule staminali mesenchimali non sono pluripotenti e per questo non generano neuroni, né spontaneamente, né fisiologicamente». E soprattutto: «Se uno scienziato, o qualunque altra persona, sostiene di aver trovato un modo per generare neuroni da cellule mesenchimali, in due ore con l'alcool e l'acido retinoico, deve dimostrarlo scientificamente, con le modalità e nei luoghi a ciò deputati, e non può essere materia di un dibattito parlamentare. Nessuno scienziato al momento ha mai dimostrato che questo sia possibile».

«In questo caso, pur non trattandosi di una sperimentazione clinica, evidentemente nessuno ha mai valutato il curriculum dei rappresentanti di Stamina, né dei loro due biologi, dei quali nessuno ha competenza o qualificazione professionale tali da giustificare un'autorizzazione a trattare pazienti o anche solo a sperimentare le cellule staminali mesenchimali.

Stamina non ha dunque alcuna competenza adeguata in termini di cellule staminali mesenchimali».

«Stiamo parlando di un metodo in cui le cellule vengono prelevate, manipolate, conservate e reiniettate in soggetti umani; ma tali cellule, per definizione, devono essere vive e restare tali. Per fare tutto questo, occorre un laboratorio di biologia cellulare che richiede microscopi ottici a trasmissione, a fluorescenza e magari anche confocali; pHmetri e tante altre cose (nella relazione che consegniamo agli atti è presente un'esaustriva elencazione delle attrezzature necessarie, che sarebbe forse noioso specificare ora). Tale laboratorio richiederebbe però équipe di specialisti, atti a progettare esperimenti e ad eseguirli, quindi occorrerebbero medici, biologi, biotecnologi, farmacisti, chimici; per un'impresa di tale portata, sarebbe come la rivoluzione nella medicina di tutti i tempi, ovviamente ci vorrebbe un'armata di biologi. Insomma, per manipolare tali cellule ci vorrebbe un laboratorio grandissimo, con una grande équipe tecnica».

Quanto agli aspetti clinici: *«Con riferimento poi ai problemi clinici, qual è il rationale clinico di iniettare in diverse patologie potenzialmente letali le stesse cellule? Com'è stato determinato il dosaggio? Chi e dove sono i pazienti che hanno ottenuto tali benefici? Manca totalmente una dimostrazione scientifica del metodo. Si ricorda che dovremmo averne le prove».*

L'onere della prova sembra essersi invertito. I pazienti non sono stati monitorati e a Brescia sono state fatte infusioni senza che fosse chiaro di cosa e secondo quali ipotesi.

C'è poi una incursione prima del 2012. In particolare: una nota del 5 aprile 2011 in cui l'AIFA rispondeva al Burlo Garofalo di Trieste. La richiesta era: in presenza dei requisiti previsti dalla Turco-Fazio 2006, sarebbe stato possibile il trattamento dei pazienti con cellule prodotte nella *cell factory* del San Gerardo di Monza (secondo le norme GMP)? La risposta positiva derivava dalla presenza di tutti i requisiti (autocertificati). In quel caso il cosiddetto metodo Stamina non era mai stato nominato.

In una seduta del Consiglio superiore di sanità il 12 luglio 2011 (presente Tomino), AIFA si espresse la necessità di una sperimentazione per la malattia di Niemann Pick e di acquisire la «metodica» adottata dalla stessa fondazione. È qui, il 12 luglio 2011, che compare Stamina.

Nella diapositiva che illustra la lettera che il 21 giugno 2011 il responsabile della ricerca clinica di Brescia mandò al dr. Tomino, si legge: *«la «Stamina Foundation Onlus ha sviluppato negli ultimi 5 anni una metodica di estrazione, espansione, differenziazione ed applicazione di cellule staminali adulte mesenchimali/stromali. La metodica Stamina si caratterizza per tipologia di somministrazione e posologia in senso innovativo rispetto alle tecniche tradizionali e tratterà le cellule in collaborazione con il Laboratorio cellule staminali dell'Azienda Spedali Civici di Brescia».* In alto, all'inizio della lettera, si specifica che la terapia cellulare somatica sarà utilizzata nell'Unità operativa di oncoematologia pediatrica per trattare malattie particolari, ad esempio l'atrofia muscolare

spinale. Ciò riassume il fatto che esiste un metodo innovativo e delle cellule mesenchimali che diventano neuroni o qualcosa che curi le malattie neurodegenerative. Come si possa, dalla documentazione avuta successivamente, credere a queste affermazioni della Stamina, per noi, è un mistero».

Il dr. Tomino risponde il 27 giugno: ««per quanto riguarda le cellule prodotte dalla Stamina, non mi risulta che queste siano fatte in accordo alle GMP. Pertanto, almeno fino a quando questo non avverrà, il loro utilizzo non può essere autorizzato. Se poi l'autorizzazione ci dovesse essere, ne riparliamo». Egli precisa inoltre che va distinto se l'uso viene fatto per «uso terapeutico» e fa riferimento alla procedura in caso di sperimentazione clinica di Fase I e ai moduli necessari.

Il messaggio arriva agli Spedali Civili che si rivolgono al Comitato etico, come evidenziato nelle diapositive che vi sto mostrando. Nella richiesta di parere, si afferma testualmente: «Per la specifica problematica posta da questa situazione è stato interpellato il dottor Carlo Tomino (...), che ribadisce la necessità per uso umano di somministrare solo cellule provenienti in accordo alle GMP».

Il Comitato etico risponde il 6 luglio 2011 nel seguente modo: «Il Comitato ritiene che l'autorizzazione all'utilizzo di terapia cellulare somatica (...) debba essere subordinata alla produzione in GMP». Mi sembra di poter affermare che la posizione del Comitato etico sia chiarissima. Questo è uno dei primi passaggi. Eppure, il 29 luglio 2011 il direttore generale degli Spedali Civili di Brescia invia al dottor Tomino una nota nella quale comunica che «l'Azienda ritiene di poter operare in base ai quattro punti. Che cosa sia successo tra il 7 e il 29 luglio 2011 è argomento di indagine giudiziaria. Ricordo solo che tra queste due circostanze, e precisamente il 12 luglio, si colloca un'importante riunione al Consiglio superiore di sanità». Sempre nella suddetta nota del 29 luglio si aggiunge inoltre che verranno trattati i «casi compassionevoli per i quali esistano già pubblicazioni scientifiche» e quant'altro. La Commissione fa presente che nella nota del 29 luglio Stamina non compare più ma ci si riferisce alla lettera del professor Rasi, che però riguardava altre cellule (di Monza).

Il dottor Tomino risponde il 1 agosto: «Preso visione della vostra nota (...), si ritiene il trattamento rientrante nella classificazione di uso «non ripetitivo». Pertanto, ferma restando la responsabilità di autocertificare ciò che è stato detto e se le condizioni sono tutte confermate, non si ravvedono ragioni ostative e si attende la documentazione».

Tale documentazione, di cui abbiamo già discusso ampiamente nel nostro precedente incontro, viene inviata il 5 agosto dal direttore generale e in essa si parla delle caratteristiche del laboratorio; si spiega che si opera con cellule staminali (che però non sono mesenchimali ma ematopoietiche); non c'è il GMP e manca tutta una serie di cose che in questo caso sono applicabili. Pertanto la auto certificazione non è valida. La documentazione viene trasmessa contestualmente alla direzione generale della Regione Lombardia e al dottor Merlini – che oggi si sa essere

uno dei primi pazienti – il quale risponde: «Grazie!». Quindi, di questo la Regione Lombardia viene informata».

Nel corso di questa seconda audizione, si solleva anche la questione del ruolo dell'Ordine dei medici e della segnalazione di rischi e complessità fin dal 2009. *«La dinamica della nascita e la prosecuzione della metodica Stamina è oggetto di indagine giudiziaria presso la Procura di Torino e oggi ci si sta occupando della porzione Brescia di tale indagine».*

Si ribadisce che non era mai giunta all'AIFA una richiesta specifica ufficiale da parte di Stamina per la sperimentazione della metodica: *«l'AIFA è diventata autorità competente unica soltanto dopo l'entrata in vigore del decreto-legge del 13 settembre 2012, n. 158 (cosiddetto decreto Balduzzi). In ogni caso, mi è stato riferito che anche all'Istituto superiore di sanità nessuna richiesta è mai giunta».*

E che *«il primo documento in cui si è parlato di una possibile sperimentazione della metodica è il verbale della nota seduta del Consiglio superiore di sanità del 12 luglio 2011, per il trattamento della malattia di Niemann Pick. A quanto pare, questo non è mai stato necessario perché poi si sono indirizzati verso Brescia. Quindi la metodica non è mai arrivata».*

Verso la prima metà del 2011, la direzione generale dell'Agenzia *«ha ricevuto lettere da parte di molti pazienti (o da prefetture e uffici pubblici a cui essi si sono rivolti), in cui si chiedeva di potere effettuare le cure con le cellule staminali prodotte con la metodica Stamina. Noi abbiamo sempre risposto che ciò sarebbe stato possibile solo in presenza dei requisiti previsti dalle normative nazionali ed europee, onde evitare il rischio di incorrere in violazioni anche gravi e per la tutela della salute dei cittadini. A questo punto si innesta la questione di Brescia, che abbiamo già riassunto. In buona sostanza, non vi è stata alcuna autorizzazione da parte dell'AIFA, tanto meno al [preteso] metodo Stamina, come è documentato.»*

Infine, viene sollevata anche la questione dei costi.

Secondo una stima – presente in un articolo del professor De Luca, uno staminologo di fama internazionale – *«le cifre vanno da 750 milioni di euro per le 25.000 richieste di trattamento in singolo trattamento sino a 4,5 miliardi. Al momento si apprende dalla stampa che i costi sostenuti dagli Spedali Civili di Brescia sono più di 500 mila euro per le spese legali, 360.000 per ognuno dei 36 pazienti; ovviamente a questi bisogna aggiungere moltissimi costi indiretti; quindi superiamo facilmente il milione di euro. Su questo la Procura della Corte dei conti della Lombardia sta indagando»*¹⁴.

¹⁴ Riguardo ai costi vivi si riporta anche un estratto della relazione predisposta dalla Commissione Sanità e Politiche Sociali della Regione Lombardia all'esito di analogha indagine conoscitiva approvata in data 10 settembre 2014:

“viene evidenziato che il costo relativo al personale impegnato ammonta a 6.392 euro per paziente, come risulta dagli atti, considerato che i pazienti sottoposti al tratta-

5 marzo 2014

Seduta n. 99.

Guido Rasi, già direttore generale dell'AIFA.

Nel corso dell'audizione si ribadisce come il caso Stamina possa avere ricadute ampie sull'interpretazione corretta delle normative europee e italiane, e sulla confusione riguardo al confine tra farmaco e non farmaco.

Le questioni principali sono due: l'eventuale autorizzazione da parte dell'AIFA e la necessità della stessa.

Il professor Rasi dichiara che l'AIFA non ha mai dato un'autorizzazione formale. Sulla seconda questione, dichiara: *«Dal punto di vista tecnico e giuridico, poi, dovendosi trattare in questo caso, eventualmente, di una sperimentazione, ciò non spettava all'AIFA, soprattutto durante il mio mandato, in cui l'autorizzazione della "Fase I" era di pertinenza dell'Istituto superiore di sanità. In realtà, la questione merita forse un chiarimento ulteriore perché ho visto documenti, ho letto notizie sui media e vorrei approfondire un malinteso. Qualcuno sostiene che l'AIFA abbia concesso un'autorizzazione. Dalle mie ricognizioni, anche documentali, durante il mio mandato, mi risulta di non aver mai ricevuto alcuna documentazione o richiesta in cui si sia mai menzionata la cosiddetta metodica Stamina».*

Riferendosi alla corrispondenza con il Burlo Garofolo di Trieste (5 aprile 2011), il professor Rasi aggiunge che non c'era la richiesta di alcuna autorizzazione ma solo l'enunciazione dei requisiti. Era una lettera in cui ci si limitava a interpretare la Turco-Fazio. La «metodica» Stamina non era nemmeno nominata.

Rasi ricorda che il requisito della «sufficiente documentazione scientifica di livello scientifico documentabile» non è mai stato soddisfatto. *«L'AIFA pertanto, ammesso che ne avesse il potere (e non lo aveva perché si trattava di una sperimentazione), non poteva comunque concedere tale autorizzazione perché non è mai arrivata alcuna documentazione da poter valutare. L'AIFA inoltre è stata tenuta esclusa dalla conoscenza di tutta una serie di altre attività, metodiche e conoscenze, mai sottoposte alla sua attenzione».*

Si mettono a fuoco due momenti di degenerazione delle corrette pratiche. Il primo «è la mancata applicazione delle norme da parte delle istituzioni che devono somministrare la terapia. Come abbiamo detto, la re-

mento completo sono quantificati in numero di 30, pertanto il costo complessivo è di 191.760 euro (6,392 x 30); l'Azienda per le attività di processazione di laboratorio e di infusione ha sostenuto un onere complessivo di circa 250.000 euro, a cui vanno aggiunte le giornate di degenza, che sono state computate a un costo standard di 577,10 euro al giorno, per una spesa complessiva di 201.000 euro, mentre per le attività di carotaggio sono stati quantificati circa 44.000 euro. A questi costi si sommano i costi del contenzioso legale, che ammontano a 929.828 euro».

sponsabilità è assolutamente nel medico che prescrive una terapia cosiddetta avanzata ed eventualmente nel comitato etico».

Il secondo è la confusione riguardo al termine «compassionevole», confondendo l'uso compassionevole con le terapie avanzate (*«in una delle corrispondenze con gli Spedali Civili di Brescia si ricorre alla terminologia «uso compassionevole» con riferimento alla lettera a), là dove avevo invece indicato «terapie avanzate»»*).

Il professor Rasi individua nel Comitato etico un anello molto debole: *«Dalla documentazione ufficiale del Senato evinco che vi è un elenco di pazienti. Un comitato etico dovrebbe come minimo prendere la legge ed esaminare i punti per vedere se sussistono i presupposti. Il comitato etico non si è preoccupato di avere una metodica che nessuno ha. Nel periodo in cui la magistratura indagava sapevo perché ci chiedevano continuamente documentazione, ma Vannoni e Stamina non erano ancora evidenziati. All'ospedale Burlo Garofolo era in corso una serie di iniziative di terapie cosiddette avanzate per cui ci veniva continuamente chiesto quali fossero le situazioni in cui si potessero verificare. Non potevamo che ripetere pedissequamente quello che la legge dice. Dopodiché, non presentando nessun protocollo (di cui non eravamo responsabili ma che avremmo potuto girare a chi di dovere) né alcun caso concreto, l'AIFA non poteva dare altro che l'interpretazione della legge vigente. Ripeto, vi è poi chi autorizza il farmaco e chi lo usa, quindi il comitato etico e l'ospedale che lo ha effettivamente utilizzato. A quanto mi risulta, l'ospedale Burlo Garofolo – evidentemente anche in base alla lettera che avevo mandato – iniziò a fare delle verifiche e decise di sospendere l'attività. Da qui è iniziata una migrazione che ovviamente non è compito dell'AIFA seguire in alcuna maniera»*.

È importante anche che venga ribadito come non si sarebbe nemmeno potuta avviare una sperimentazione, mancando del tutto i requisiti per sperimentare. «Non si può valutare il nulla».

Il groviglio di piani e competenze emerge ancora una volta dal commento del professor Rasi: *«Io chiederei che ognuno facesse il suo mestiere. Se ci sono degli organi tecnici deputati a dirimere queste questioni – l'AIFA e l'Istituto superiore di sanità – è singolare che poi un direttore generale di un'ASL o un comitato etico non prendano in considerazione neanche quello che gli si sottopone alla valutazione. È singolare che una magistratura intervenga oltre le evidenze scientifiche; forse, bisognerebbe che ognuno tornasse al proprio ruolo. Il politico, quando informato dei fatti, prende una decisione, la trasforma in legge e dà al cittadino l'informazione conseguente. Probabilmente, dal punto di vista della salute pubblica, se ogni istituzione tecnica fosse indipendente e nelle condizioni di esercitare la sua piena autorità, le cose andrebbero meglio»*.

Si torna sulla lettera del 5 aprile 2011: si citava Stamina o no? Così risponde il professor Rasi: *«vorrei leggere le righe in cui vengo citato dal direttore generale degli Spedali Civili di Brescia. La comunicazione è indirizzata al dirigente dell'AIFA, dottor Tomino. L'azienda dichiarava «di poter operare in base alle seguenti caratteristiche evidenziate anche nella*

lettera inviata dal dottor Rasi il 5 aprile 2011 all'indirizzo del dottor Marino Andolina e professor Andrea Biondi». Vengono, tra l'altro, mal citati alcuni punti della mia lettera e al punto a) si riporta: "Tratterà casi compassionevoli per i quali esistano già pubblicazioni scientifiche accreditate o evidenze cliniche scientificamente provate". Si fa capo a una mia lettera stravolgendone il significato e usando la parola "compassionevole", che io non ho mai usato. Già qui ci dovremmo fermare. Gli Spedali Civili avrebbero dovuto pensare di informare l'AIFA di quanto stava avvenendo. Arrivo quindi alla lettera del 5 aprile, nella quale il caso in oggetto non è Stamina, perché si parla della malattia di Niemann-Pick o qualcosa di simile. Non è mai nominato il metodo Stamina. Non si tratta assolutamente di un'autorizzazione, ma di una nota esplicativa ed interpretativa di una legge non rispetto a Stamina, ma rispetto a tutt'altre patologie, tutt'altre situazioni e persone. In quel momento non erano nella mia conoscenza il metodo Stamina e Vannoni. In questa lettera, in merito alla richiesta di trattare pazienti con cellule prodotte alla cell factory, richiamo la responsabilità del direttore del laboratorio di produzioni di tali medicinali purché siano disponibili dati scientifici. I quattro punti della lettera vengono poi ripresi dicendo che io avrei autorizzato a trattare casi compassionevoli, che esistono pubblicazioni scientifiche, eccetera. C'è una miscela di due normative. C'è una mia lettera esplicativa a Tizio per autorizzare Caio. Non trovo nesso alcuno tra la mia lettera del 5 aprile 2011 e Stamina; nessun riferimento, nessuna consapevolezza allora dell'esistenza di Stamina. Oltretutto non è una lettera autorizzativa. La mia lettera del 5 aprile reca come oggetto: "Trattamento pazienti con terapia cellulare". Concludo tale lettera dicendo che: "Si considera quindi possibile il trattamento richiesto nel rispetto delle condizioni suindicate". Non si parla mai del metodo Stamina; non vedo, dunque, quale possa essere il nesso. A seguito di questa lettera, credo ci sia una email del dirigente che in pratica diceva: se avete tutto, fate come vi pare. Era agosto e rispondeva così. Ricordo però che un'email di un dirigente non è l'autorizzazione del direttore generale dell'AIFA. Questo dovrebbe essere abbastanza chiaro a un direttore generale di una struttura ospedaliera e dovrebbe essere ancor più chiaro al presidente di un comitato etico».

2.1.3. NAS

Mercoledì 29 gennaio 2014 e mercoledì 5 febbraio.

29 gennaio 2014

Nella seconda parte della seduta 83 viene audito il generale Cosimo Piccinno.

Agli atti un documento sulla nascita e la storia dei NAS e 5 rassegne stampa sulla vicenda Stamina.

La relazione vera e propria comincia con un articolo comparso su Il Corriere della Sera l'8 maggio 2009: *Le cellule clandestine. Dottore dove posso guarire con le staminali?*

Nel sottotitolo compare Davide Vannoni: *«L'incontro: vaghe promesse e risultati non documentati. Lo psicologo Reticenza Tutto sembra far capo a un professore di Udine: che è docente di Scienze Cognitive. A Torino si effettua il prelievo di midollo, ma resta oscuro il luogo dove ci sarà la terapia».*

E nel testo: *«Dove vengono attuate tutte queste procedure? Il discorso, adesso, si fa un po' fumoso. Il prelievo a Torino e le procedure di laboratorio pure, ma sul resto Scarsella non entra in dettagli. Dice di avere rapporti con centri in Germania e in Gran Bretagna e con il centro trapianti di Trieste (non precisa quale), ma per saperne di più, suggerisce, è meglio telefonare al professor Vannoni, che sarebbe il responsabile di questo "progetto-staminali". E ci fornisce il numero di telefono. Davide Vannoni è professore associato di Scienze cognitive all'Università di Udine, ma il suo nome circola in internet non solo in quanto docente universitario, ma anche quale Amministratore unico di Cognition, una società, sempre di Torino, che offre ai clienti "metodologie di ricerca" e "strumenti di formazione": il numero di telefono di Cognition è lo stesso che ci ha fornito il dottor Scarsella. Non è finita: il nome di Vannoni compare anche in certi dépliant che sono arrivati a persone paraplegiche (la loro federazione nazionale, la Faip, ne è stata informata) dove si parla appunto di trapianto di staminali, di percorsi terapeutici e di costi della terapia. In questi documenti viene citata una Stem Cells Foundation e si fa menzione di iniezioni di staminali «presso clinica di San Marino». Proprio di questo parlava il Corriere in un articolo, a firma di Franca Porciani, pubblicato nel febbraio scorso. La Repubblica sanmarinese aveva poi smentito l'esistenza di una Stem Cell Foundation, ma nel settembre 2008 il Congresso di Stato aveva autorizzato la "realizzazione della struttura sanitaria - banca di cellule staminali - Rewind Biotech srl". Questo nome ricompare in un sito Internet dove è pubblicata la relazione che Giuseppe Caramia (pediatra emerito dell'ospedale Salesi di Ancona) ha tenuto al XX Congresso Nazionale della Società italiana di pediatria preventiva e sociale a Caserta (giugno 2008): anche qui si parla di trapianto di staminali e il numero di telefono della Rewind Biotech, riportato in questo documento, è sempre quello di Vannoni a Torino. Un intreccio di nomi, società e fondazioni da cui è difficile districarsi».*

A parlare è Leonardo Scarsella, *«di mattina neurologo all'Ospedale Valdese di Torino».*

Studio medico Scarsella è scritto sulla targa di corso Moncalieri 315, alla periferia di Torino.

Si legge ancora nell'articolo: *«Utilizziamo cellule staminali adulte, chiamate mesenchimali, che si trovano nel midollo osseo. Non quelle embrionali o fetali - dice Scarsella - . Come primo passo, quindi, si preleva un pezzetto di osso dalla cresta iliaca del paziente. Da questo si ricavano, grazie a un procedimento biotecnologico, le staminali che vengono poi*

moltiplicate in laboratorio. Le cellule ottenute vengono somministrate al paziente con una puntura lombare, in tre sedute, a distanza di 20-25 giorni". Ma funziona? "In Europa sono stati eseguiti, nel 2007, oltre 200 interventi di questo tipo, 20 in pazienti dopo un ictus" spiega».

Il NAS di Torino apre un'indagine.

Accertata la veridicità di quanto scritto nell'articolo, il NAS denuncia all'autorità giudiziaria 9 persone per associazione a delinquere.

Già nel 2009 quindi il NAS individuava diverse strutture presso cui Vannoni «era riuscito ad inserirsi per sottoporre i pazienti a prelievi di tessuto osseo, che manipolava per ottenere presunte cellule staminali» e avviava controlli nelle seguenti strutture:

«1. Poliambulatorio sito in Carmagnola (TO) non autorizzato (attività interrotta a seguito di intervento del NAS e segnalazione alla Regione Piemonte);

2. Laboratorio ricavato in un sottoscala - piano interrato - presso la sede di una società di comunicazione COGNITION srl di Torino, via Giolitti 41 (chiuso da Andolina a seguito dell'ispezione a Carmagnola);

3. Società RE-WIND S.r.l. con sede in SAN MARINO (attività interrotta a seguito di rogatoria internazionale);

4. Laboratori del centro trapianti BURLO di Trieste IRCSS (attività interrotta dopo intervento dei NAS);

5. Ospedale Generale di Zona Moraggia Pelascini di Gravedona - CO - (attività interrotta dopo intervento dei NAS)».

Il NAS accerta che Vannoni è collegato con Marino Andolina, «medico chirurgo referente dell'IRCCS di Trieste; tale notizia portava, nel maggio 2010, all'esecuzione di accertamenti di p.g. in Trieste, delegati dal Dott. Guariniello, presso l'Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico "Burlo Garofolo". L'attività di p.g. mirava a stabilire l'esistenza di un rapporto di convenzione (accordo o altre forme di collaborazione) tra l'Istituto e "STAMINA".».

In quella occasione si apprende anche che l'accordo di collaborazione firmato tra Vannoni e l'Istituto (luglio 2009) «per attività di ricerca scientifica nel campo della terapia cellulare, con particolare riferimento alla terapia con cellule staminali adulte» era stato «rescisso unilateralmente dall'Istituto nel dicembre 2009, a seguito delle notizie pubblicate dagli organi di stampa».

È del giugno 2010 la costituzione del «Comitato Cellule Staminali Adulte» con tanto di manifesto (p. 4 del documento agli atti).

Nel 2011 la stampa scrive di una tentata esportazione del «metodo» in Svizzera, presso il Cardio Centro Ticino di Lugano. Il centro poi dichiarava in un comunicato: «la Direzione scientifica del Cardiocentro si preoccupò immediatamente di sondarne fondatezza e serietà scientifica..., attivando come da prassi la propria rete di collaboratori e di conoscenze all'interno della comunità scientifica. Poiché risultò che erano già noti l'opacità del protocollo di ricerca, l'inconsistenza scientifica, l'assenza

di pubblicazioni e la dubbia reputazione dei ricercatori coinvolti, si interrompe immediatamente qualsiasi contatto e venne esclusa ogni ipotesi di collaborazione».

Il 7 dicembre 2011 Guariniello chiudeva le indagini preliminari con avviso, ai sensi dell'articolo 415-bis del codice di procedura penale, nei confronti di 12 persone *«indagate per associazione per delinquere finalizzata alla commissione dei reati di truffa e di commercio e somministrazione di prodotti medicinali imperfetti».*

A febbraio 2012, *«il NAS di Torino, nel corso delle attività di notifica dell'avviso di conclusione indagini, apprendeva - in via confidenziale - che "Stamina" si era trasferita presso l'ospedale di Brescia. Tra il 29 febbraio ed il 1° marzo 2012, il NAS svolgeva attività delegata di p.g. presso l'A.O. "Spedali Civili" di Brescia, al termine della quale evidenziava all'A.G. mandante una situazione dal punto di vista autorizzativo e clinico che meritava approfondimenti; pertanto, richiedeva di intervenire nuovamente in Brescia con il supporto di consulenti tecnici d'ufficio, individuati in due esperti dell'AIFA».*

Segue il sopralluogo dell'8 e 9 maggio 2012 già citato. Il 15 maggio 2012, il professor Luca Pani (direttore dell'AIFA) emette l'ordinanza di divieto *«(n. 1/2012) di effettuare prelievi, trasporti, manipolazioni, coltura, stoccaggio e somministrazione a pazienti di cellule umane previsti dall'accordo di collaborazione tra Azienda Ospedaliera e Stamina Foundation, notificata a tutti i destinatari a cura dei NAS».*

Le anomalie rilevate, e presenti nell'ordinanza AIFA, sono le seguenti:

– il laboratorio dove il materiale biologico viene preparato e manipolato non era a norma e le fasi di lavorazione, svolte esclusivamente da due biologi «Stamina», non sono identificabili;

– i medici che iniettano il prodotto nei pazienti non erano a conoscenza della natura del materiale somministrato (ricordo a me stesso il Codice Deontologico Medico che tra l'altro recita all'articolo 13 (lastrina 9) *«...Sono vietate l'adozione e la diffusione di terapie e di presidi diagnostici non provati scientificamente o non supportati da adeguata sperimentazione e documentazione clinico-scientifica, nonché di terapie segrete... In nessun caso il medico dovrà accedere a richieste del paziente in contrasto con i principi di scienza e coscienza allo scopo di compiacerlo, sottraendolo alle sperimentate ed efficaci cure disponibili»;*

– le cartelle cliniche non descrivevano mai chiaramente il trattamento e il *follow up* era stato eseguito su un solo paziente (lastrina 10);

– erano stati trattati pazienti con malattie per le quali esistevano valide alternative terapeutiche (vedi Parkinson);

– i pareri del Comitato etico consistevano in autorizzazioni estremamente sintetiche.

Dopo l'ordinanza si tengono almeno due riunioni con il Ministero, ISS e AIFA e si decide di ispezionare gli Spedali Civili (23 e 24 maggio

2012, «Ispezione presso l'Azienda Ospedaliera «Spedali Civili» di Brescia, in relazione alla collaborazione con «Stamina Foundation Onlus» per il prelievo, la manipolazione, la coltura, lo stoccaggio e la somministrazione a pazienti di cellule umane»).

«Gli accertamenti tendevano a individuare, con la documentazione a supporto, tutte le fasi e le motivazioni che avevano dato origine al rapporto di collaborazione tra l'Azienda Ospedaliera e la Stamina dal punto di vista normativo/autorizzativo, tecnico-operativo, nonché a stabilire la validità scientifica e clinica del «metodo». In tale contesto, si accertava che i medici dell'ospedale erano venuti a conoscenza della possibilità di ricorrere al trattamento, attraverso i sanitari dello stesso nosocomio, i quali avevano presentato casi di pazienti, a seguito di contatti avuti con la Regione Lombardia. Peraltro, si apprendeva che l'Azienda Ospedaliera non era a conoscenza delle attività svolte e dei materiali utilizzati (terreno di coltura, ecc.) in laboratorio da Stamina, poiché eseguite da operatori di Stamina, a tutela delle metodiche coperte da brevetto. In sintesi, dall'analisi della documentazione consegnata, si evinceva che in una deliberazione veniva prospettata la possibilità di un Accordo di collaborazione con Stamina per l'effettuazione di terapia cellulare somatica, al di fuori della sperimentazione clinica, in base al Decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006, previa verifica di ogni condizione di legge e acquisizione di parere e/o autorizzazione prevista».

Nella delibera *«veniva valutata la possibilità di delineare i termini di «una possibile collaborazione con soggetto qualificato ed in possesso di idonea metodica per il trattamento delle cellule staminali mesenchimali quale si presenta Stamina Foundation Onlus di Torino»; allegata alla delibera vi erano una bozza di Accordo di collaborazione e lo Statuto di Stamina. L'accordo veniva sottoscritto il 28 settembre 2011».*

Nell'Accordo si legge che gli operatori di Stamina impiegano metodiche coperte da 4 brevetti (che erano in realtà domande di brevetto) e *«che «oltre ai brevetti e al sotteso know-how viene riconosciuta altresì l'esclusiva titolarità e responsabilità in capo a Stamina ed al Prof. Davide Vannoni di tecniche e metodiche mediche relative alle modalità di prelievo, estrazione, selezione, coltivazione delle cellule da stroma osseo.*

Per quanto attiene agli obblighi degli Spedali Civili, in tema di finanziamenti e oneri finanziari, dall'Accordo era previsto che (lastrina 15) *«le risorse economiche troveranno capienza nell'ambito delle risorse finanziarie allocate e disponibili a bilancio Stamina ed in parte nei bilanci annuali di «Spedali Civili» per quanto concerne i costi relativi agli aspetti medici»; è, inoltre, riportato che «ulteriori fondi per la ricerca che si rendessero necessari per l'avanzamento del Progetto potranno essere reperiti tramite richieste di finanziamenti a livello locale, nazionale ed europeo».*»

Veniva *«trattate» 9 patologie.*

Continua il documento del NAS: *«Sul conto del Comitato Etico dell'Azienda, posso riferire che lo stesso aveva approvato l'uso terapeutico di cellule staminali. Dai verbali emergevano carenze sia formali che so-*

stanziali. Da un punto di vista formale, è da sottolineare che nessuno di essi era stato firmato e solo due erano stati redatti su carta intestata dell'A.O. Spedali Civili di Brescia. Da un punto di vista sostanziale, non emergeva una valutazione clinica dei pazienti da sottoporre al protocollo; non è stato possibile chiarire come il paziente veniva proposto e quali erano i criteri di inclusione o di esclusione per l'avvio del trattamento».

L'unico protocollo presentato risultava essere quello di Andolina e Vannoni sul trattamento esclusivo delle SMA «Protocollo terapeutico per le SMA».

«Per quanto attiene all'informativa e al consenso informato nella cartella clinica dei pazienti per l'infusione, era generalmente presente una «Dichiarazione di avvenuta informazione e consenso ad atto sanitario specifico – Atto sanitario: iniezione intratecale di cellule» per ogni ciclo di infusione. In particolare, dalla visione di tale documentazione, si evinceva che solo una dichiarazione era compilata correttamente, per le altre, invece:

- non erano presenti, compilate e/o non firmate dai genitori per i bambini;*
- non era registrata la patologia;*
- non era barrata l'accettazione;*
- mancavano le date o i dati del paziente;*
- mancavano le firme del medico».*

Nel *follow up* non sono riportati eventi avversi.

Nel laboratorio ci sono due criocongelatori.

Dopo l'ispezione viene richiesto un tavolo tecnico (1° agosto 2012). Nella sintesi si rileva che:

- le analisi fenotipiche, condotte dall'ISS (lastrina 20) sul materiale biologico prelevato a Brescia, avendo fatto emergere criticità sulla qualità e sulla sicurezza dei campioni, in relazione ad una notevole contaminazione con cellule della linea monocito-macrofagica e all'assenza di un marcatore di membrana, generalmente presente sulle cellule staminali mesenchimali, richiedevano una «seconda opinion», al fine di stabilire, con l'esecuzione di test funzionali, se i campioni erano costituiti da cellule staminali mesenchimali in grado di differenziare in cellule neuronali; tali analisi venivano affidate al Prof. Massimo Dominici, responsabile del laboratorio di biologia cellulare e terapie oncologiche avanzate dell'Università di Modena e Reggio Emilia e presidente della Società Internazionale della terapia cellulare;*
- le conclusioni possono essere riassunte nei seguenti punti (lastrina 21);*
 - non risultavano rispettate le disposizioni contenute nel decreto 5 dicembre 2006;*
 - non era mai stata fornita alcuna prova scientifica della validità del metodo Stamina;*

- le procedure di purificazione cellulare erano inadeguate e non erano rispettati i requisiti di qualità;
- la documentazione fotografica relativa al laboratorio dimostrava l'inadeguatezza della struttura per la produzione di medicinale di terapia cellulare;
- il provvedimento di tutela della salute emanato dall'AIFA era legittimo;
- erano particolarmente superficiali le valutazioni del Comitato Etico di Brescia.

8 ottobre 2012: i campioni vengono analizzati dal professor Massimo Dominici (direttore del laboratorio di biologia cellulare di Modena e che sarà poi audito), i risultati vengono discussi il 16 ottobre 2012. L'esito delle analisi viene inviato alle Sezioni del lavoro dei tribunali civili. *«Il Comando NAS informava 17 Sezioni del Lavoro di Tribunale Civile, dandone contestuale conoscenza all'Autorità Giudiziaria di Brescia, all'Ufficio di Gabinetto del Ministero della Salute, alla Presidenza dell'Istituto superiore di sanità e alla Direzione Generale dell'Agenzia italiana del farmaco».*

Il NAS sottolinea un altro aspetto della vicenda che è molto importante per valutare il clima in cui si svolgeva: *«Sul Decreto Balduzzi, appare opportuno evidenziare che durante i lavori di conversione in legge, nel maggio del 2013, erano circolati messaggi propagandistici e «minacce» nei confronti di coloro che avrebbero potuto non votare gli emendamenti proposti, sulla base dei quali si autorizzava la prosecuzione dei trattamenti con il c.d. metodo «Stamina». In particolare, tale Angela Rosati (verosimilmente riconducibile al Movimento Vite Sospese) inviava – tramite email – a centinaia di onorevoli della Camera dei Deputati, un messaggio di minacce (lastrina 24). Peraltro, dagli atti parlamentari della Seduta n. 19 del 20 maggio 2013 della Camera dei Deputati, l'On. Silvia Giordano riferiva di aver ricevuto e-mail di minaccia da parte di cittadini favorevoli a «Stamina». Potendosi ravvisare ipotesi di reato, tali circostanze erano portate all'attenzione dell'Autorità Giudiziaria di Roma, che instaurava un procedimento penale».*

Il 13 settembre 2013 la Repubblica e Tempi riportano quanto segue (viene informata la Procura di Catania). *Stamina. Il medico di Smeralda: nessun progresso dopo la cura di Vannoni*, titola Tempi: *«Smeralda è una bimba di tre anni, affetta da una gravissima paralisi cerebrale. Dopo una cura con il metodo Stamina agli Spedali Civili di Brescia, è tornata a Catania. Mentre la stampa ieri dava risalto alla notizia, decantando i grandi progressi fatti grazie alla cura di cellule staminali ideata da Davide Vannoni, presidente di Stamina Foundation, oggi Repubblica riporta la dura smentita dei presunti miglioramenti di Giuseppe Ferlazzo, primary di riabilitazione pediatrica che segue la bimba da anni. Secondo Ferlazzo, "dal punto di vista clinico Smeralda non ha raggiunto nessuno degli obiettivi che ci eravamo dati" [...] In realtà, tutti i progressi di Smeralda sono stati*

seccamente smentiti dal primario della rianimazione pediatrica dell'ospedale Garibaldi di Catania, Giuseppe Ferlazzo. "Avevamo acconsentito alla cura con le staminali perché recuperasse la funzione respiratoria", ma "non è successo", spiega il medico curante di Smeralda su Repubblica. La bimba, prosegue il primario è "a casa con due respiratori, perché uno è di riserva". «Crescendo ha acquistato un po' di tono muscolare e quindi le cose appaiono un po' migliorate ma gli esami dicono che la situazione neurologica è sempre la stessa». Alla domanda del giornalista, se sia vero quanto sostiene l'associazione "Vite Sospese", che, se non avesse seguito la cura Stamina, la bimba sarebbe morta, il primario risponde seccamente: "Questo lo posso escludere"».

Prima di Natale 2013 il Procuratore generale di Roma chiede un informativo sul cosiddetto metodo Stamina (inviata il 27 dicembre 2013).

Sono in corso accertamenti amministrativi su altri casi di infusioni di presunte staminali al di fuori della normativa e con possibili gravi danni per la salute.

L'audizione, dopo diverse domande da parte dei componenti della 12esima Commissione igiene e sanità (da p. 26 in poi), viene rimandata.

Le questioni più importanti riguardano l'entrata di Stamina in una struttura pubblica, i rapporti con le istituzioni, il ruolo del Comitato Etico degli Spedali Civili, l'autorizzazione da parte di un giudice del lavoro di un trattamento che la medicina non ritiene terapeutico e le ricadute pubbliche di questa vicenda – un vero e proprio effetto domino che solleva alcune domande: come evitare che accada in futuro qualcosa del genere? Cosa fare dal punto di vista normativo e istituzionale?

5 febbraio 2014

Il generale Cosimo Piccinno torna in Senato per rispondere alle domande. Intervengono, ai sensi dell'articolo 48 del Regolamento, in rappresentanza Comando Carabinieri per la tutela della salute (NAS), il generale di divisione Cosimo Piccinno, comandante, accompagnato dal maggiore Pietro Della Porta e dal luogotenente Loreto Buccola». Il generale Piccinno consegna un'altra rassegna stampa (29 gennaio-5 febbraio).

La prima informazione riguarda la cancellazione di Stamina Foundation dalle Onlus (ma nel sito continua ad esserci scritto «Stamina Foundation Onlus»: «*La Stamina Foundation Onlus è stata costituita nel 2009. Il presidente è il professor Davide Vannoni. La Fondazione si pone come obiettivo principale quello di riunire ricercatori di differenti paesi altamente specializzati nell'ambito delle cellule staminali adulte. Durante questi anni la Fondazione ha sostenuto importantissime ricerche nell'ambito della selezione, dell'espansione e dell'indirizzamento di cellule staminali adulte del midollo osseo. In particolare, grazie al supporto della Fondazione, sono stati condotti studi estremamente significativi sull'indirizzamento nella linea neuronale di cellule staminali del midollo osseo. La metodica della Fondazione è già stata applicata in più Paesi producendo im-*

portanti risultati terapeutici di cui sono tuttora in corso diverse pubblicazioni»). Molte domande non possono ricevere risposta perché sono in corso accertamenti giudiziari (per esempio sul ruolo di Medestea).

Quanto ai biologi che sarebbero alle dipendenze di Stamina, «per quel che risulta, Stamina avrebbe operato in Trieste con un solo biologo, mentre in Brescia per un primo periodo con due biologi, poi – dal marzo 2012 – con un solo biologo. Risulta, peraltro, che i biologi in questione, pur essendo abilitati all'esercizio della professione, non sono iscritti all'albo professionale ex lege n. 396 del 1967, come modificata nel 2001 e nel 2009, che all'articolo 2 recita: "Per l'esercizio della professione di biologo è obbligatoria l'iscrizione all'albo"».

Al riguardo si segnala che «potrebbe arrivare un giudizio pesante da parte dell'Ordine nazionale dei biologi, che comprende anche l'ipotesi della radiazione», per Erica Molino, la biologa di Stamina (A fine mese dovrebbe essere esaminato procedimento da Consiglio di disciplina Roma, 9 ottobre 2014, AdnKronos Salute).

Il successivo 7 febbraio 2014– come riporta la stampa – Vannoni dovrebbe presentarsi in tribunale per rispondere di tentata truffa alla Regione Piemonte.

Piccinno poi informa che al momento ci sono almeno tre segnalazioni di cittadini che inducono a pensare che esistano situazioni simili.

Chi a prescritto i trattamenti a Brescia? «La stragrande maggioranza delle prescrizioni è stata redatta dal dottor Andolina. Pochi i medici che hanno redatto le altre prescrizioni e, a quanto è dato sapere, soprattutto nei primi tempi della vicenda».

Su Miami non può rispondere ma per quanto riguarda San Marino: «l'authority sanitaria di San Marino, per quanto risulta da agenzie di stampa, ha presentato il 21 gennaio scorso un esposto al Tribunale unico del Titano sulla vicenda. La conferma viene da Andrea Gualtieri, direttore dell'authority, che nel documento ha chiarito che ci sono i presupposti per formalizzare una denuncia nei confronti "di chi (tra gli anni 2008 e 2009) condusse in territorio sammarinese pratiche mediche illegali". Ricordo anche che nella precedente audizione ho riferito che nella prima fase di indagine venne interrotta l'attività della Re-wind di San Marino su rogatoria internazionale del dottor Guariniello».

2.1.4. Comitato etico Spedali Civili

Seduta 93, 18 febbraio 2014.

Agli atti alcuni documenti

Intervengono, ai sensi dell'articolo 48 del Regolamento, il professor Francesco De Ferrari, presidente del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera «Spedali Civili» di Brescia e la dottoressa Carmen Terraroli, responsabile della segreteria tecnico-scientifica del comitato.

Il professor De Ferrari sostiene che «sul piano formale la vicenda ha inizio con la delibera adottata dall'azienda ospedaliera «Spedali Civili»

di Brescia il 9 giugno 2011, prima che del problema venisse investito formalmente il Comitato Etico. In questa delibera di ordine generale (una sorta di dichiarazione di intenti, almeno a suo tempo io la interpretai così) veniva formalizzato da parte dell'Azienda l'accordo con Stamina Foundation per quel tipo di attività».

Al Comitato si fa riferimento al punto C della delibera «rimandandosi ogni determinazione ai singoli pazienti, secondo quella che è la normativa alla quale il Comitato Etico – d'accordo comunque con l'Azienda – ha ritenuto di richiamarsi, vale a dire il decreto ministeriale del 5 dicembre 2006, cosiddetto Turco-Fazio».

Dopo la delibera, il professor De Ferrari dice di essere stato contattato oralmente dalla direzione strategica aziendale per valutare se e come procedere alla discussione in Comitato Etico (con la dottoressa Terraroli, responsabile della segreteria tecnico-scientifica del comitato).

21 giugno 2011: la dottoressa Terraroli scrive all'AIFA (Tomino) chiedendo delucidazioni. Aggiunge il professor De Ferrari: «già all'epoca eravamo a conoscenza di una missiva datata aprile 2011, a firma del direttore generale dell'AIFA, professor Rasi, ed indirizzata all'Istituto Burlo Garofolo di Trieste, nella quale veniva indicata la possibilità di far ricorso a quanto previsto dal decreto del 5 dicembre 2006, con la premessa, però, che il trattamento delle cellule avvenisse in cell factory, cioè secondo GMP (Good Manufacturing Practices)».

27 giugno 2011: la risposta di Tomino ribadisce che non c'è l'autorizzazione all'utilizzo delle cellule prodotte da Stamina e che dovevano essere prodotte secondo GMP.

L'Azienda Ospedaliera chiede una seduta in comitato (5 luglio 2011) per un parere «in merito all'utilizzo di cellule staminali in base all'accordo con Stamina Foundation. Si trattò di una richiesta orale, che permise tuttavia di inserire il tema all'ordine del giorno, nei tempi previsti dal regolamento del Comitato Etico».

Il professor De Ferrari chiede una richiesta formalizzata da parte della direzione strategica aziendale (il documento è agli atti).

Nella riunione del **5 luglio 2011** il comitato non autorizza «l'utilizzo di terapia cellulare somatica, ribadendo la necessità di ricorrere alla produzione in GMP, come era stato ribadito nella comunicazione del dottor Tomino del 27 giugno e come – l'ho accennato prima – era stato anticipato due mesi prima dal professor Rasi nella lettera all'Istituto Burlo Garofolo».

29 luglio 2011: richiesta a firma del direttore generale al dr. Tomino. «L'Azienda dichiara di ritenere di poter operare in base alle caratteristiche richiamate e si elencano le condizioni secondo le quali si ritiene di poter procedere. Si chiede, quindi, di ricevere una risposta entro 15 giorni dal ricevimento della documentazione per sapere se vi siano eventuali elementi ostativi».

1 agosto 2011: risposta del dr. Tomino al direttore generale. Pur in assenza della documentazione, si ritiene che il trattamento possa rientrare nella classificazione di «uso non ripetitivo».

«Pertanto, fermo restando la responsabilità delle affermazioni rese e di quelle del direttore del laboratorio di produzione, al fine di evitare ogni ritardo che potesse compromettere il buon esito della procedura nell'esclusivo interesse dei pazienti, si comunicava che non si ravvedevano ragioni ostative al trattamento indicato. Il dottor Tomino, comunque, rimaneva in attesa di ricevere tutta la documentazione che era stata preannunciata con la precedente missiva del direttore generale».

De Ferrari dice che il direttore generale dell'Azienda Ospedaliera allega, alla lettera di trasmissione a Tomino (AIFA) del **5 agosto**, l'elenco delle motivazioni e la dichiarazione della responsabile del laboratorio.

Nella prima delibera sarebbe stata «demandata alla segreteria tecnico-scientifica l'istruttoria documentale su ogni singolo caso e al responsabile del laboratorio degli Spedali Civili la responsabilità delle affermazioni e della gestione del laboratorio stesso».

Nelle lettera si pregava il dr. Tomino di comunicare eventuali condizioni ostative «entro 15 giorni dal ricevimento della documentazione proprio per poter procedere nell'interesse dei pazienti, nella seduta del comitato di settembre (abbiamo lasciato passare quella di agosto per accertarci che non arrivasse alcuna condizione ostativa dopo la missiva del 1o agosto) furono discussi i primi due casi proposti, in applicazione del decreto ministeriale del 5 dicembre 2006. Secondo quanto previsto da tale decreto la documentazione relativa a questi prima due casi conteneva il parere del medico prescrittore corredato, per l'adulto, dal parere del neurologo di riferimento (il dottor Capra, che nella nostra Azienda è il responsabile del centro di riferimento regionale della sclerosi multipla) e, per il paziente in età pediatrica, del parere della dottoressa Tiberti (all'epoca direttrice dell'unità operativa di neuro-psichiatria infantile dell'Azienda)».

È **settembre 2011**. Nei mesi successivi vengono analizzati vari casi, fino a 12 (marzo 2012). *«Nel frattempo, non arrivò alcun contrordine, quindi procedemmo secondo quello che avevamo dichiarato all'inizio, in applicazione del decreto del 5 dicembre 2006».*

Marzo 2012: ispezione NAS.

17 aprile 2012: lettera del Ministero della Salute alla direzione generale. Si chiedeva il parere del Consiglio superiore di sanità. *«La lettera si concludeva chiedendo, oltre a notizie su un bambino (si voleva sapere se, avendo già iniziato le infusioni al Burlo Garofolo, era stato preso in carico dall'Azienda), se l'Azienda "Spedali Civili" di Brescia avesse iniziato una vera e propria sperimentazione di cui nessuno sapeva nulla – infatti nessuno l'ha mai iniziata – oppure se si stesse operando ai sensi del decreto del 5 dicembre 2006».*

Maggio 2012: NAS e ispettori AIFA.

15 maggio: sospensiva da parte dell'AIFA.

La conclusione del professor De Ferrari è la seguente: *«Da allora non abbiamo più espresso un parere, neppure a fronte delle ordinanze dei tribunali che chiedevano il parere del Comitato Etico; in questi casi abbiamo espresso un parere in cui dicevamo di non poter esprimere un parere. Abbiamo fatto la cronistoria di cosa avevamo fatto e cosa era successo con le ispezioni dei NAS e dell'AIFA. Concludevamo poi (ho dettato proprio io la frase) che – a fronte di una interpretazione data dall'AIFA, dal Ministero e dall'Istituto superiore di sanità, secondo cui avevamo sbagliato ad applicare la norma, e di ordinanze di magistrati, che dicevano invece che dovevamo addirittura esprimere un parere applicando quella norma – il comitato non riteneva di avere la facoltà di decidere in presenza di un'opinione divergente tra magistratura e autorità sanitarie. Da allora, ogni volta che un'ordinanza del magistrato chiedeva il parere del nostro comitato, davamo a «stamponi» quella risposta».*

Dopo la relazione del professor De Ferrari i componenti della Commissione fanno molte domande.

I passaggi controversi sono molti.

Sapeva il comitato della valutazione del Consiglio superiore di sanità? Chi ha prescritto la metodica e la direzione generale l'aveva autorizzata? Come può il responsabile scientifico di tale comitato avere scritto all'AIFA dicendo «Stamina ha sviluppato negli ultimi 5 anni una metodica di estrazione, espansione, differenziazione ed applicazione di cellule staminali adulte mesenchimali/stromali» (mail del 21 giugno 2011 inviata a Carlo Tomino, agli atti)?

De Ferrari risponde: *«Non avevo ben compreso la missiva della Direzione generale del Ministero della salute, datata 17 aprile 2012, perché in essa si fa riferimento al fatto che era stato investito del problema il Consiglio superiore di sanità che «nella seduta del 12 luglio 2011 affidava alla scrivente» – cioè alla Direzione generale della sanità – «il compito di acquisire il protocollo della metodica Stamina per valutare la produzione del medicinale in una officina autorizzata»».*

Sempre in quella missiva si diceva che la Direzione generale aveva effettuato «un incontro esplorativo il 27 luglio 2011».

Anche con riferimento alla domanda se di fatto abbiamo espresso un parere, forse sono andati troppo veloci. In una prima riunione, del 5 luglio, abbiamo detto di no all'Azienda, sostenendo che secondo noi, alla luce anche del parere arrivato da parte del dottor Tomino ed espresso prima dal dottor Rasi, le cellule dovevano essere prodotte in GMP.

Dopo ciò, l'Azienda ha mandato un'ulteriore richiesta al dottor Tomino, recante l'elencazione delle condizioni che avete visto, ed è arrivata la seguente risposta: «non si ravvedono condizioni ostative». Sulla scorta di questa seconda lettera effettivamente abbiamo cambiato idea, ma a fronte di quello che abbiamo interpretato come un cambiamento di parere di chi ci ha prima scritto che le cellule dovevano essere prodotte in GMP e poi, dopo un mese, ha scritto che non vi erano condizioni ostative».

Quanto al medico prescrittore era Fulvio Porta, direttore dell'unità operativa di oncoematologia pediatrica.

De Ferrari poi aggiunge che Andolina avrebbe «minacciato» di fare le prescrizioni, e che la risposta è stata sempre la stessa: le prescrizioni sarebbero state fatte solo da un medico dell'Azienda.

Non è forse preoccupante che un comitato etico «cambi parere» perché un altro ente ha inviato segnali (se tali erano) in direzione opposta? Non dovrebbe un comitato etico essere terzo indipendente autonomo competente? Perché necessitava di pareri esterni per vincolare il suo parere? Cos'ha da dire il comitato sulle pubblicazioni scientifiche? Ha svolto un'indagine sulla fondatezza razionale del «metodo» Stamina (requisito richiesto dalla Turco-Fazio)? E sui pretesi brevetti?

È la dottoressa Terraroli a intervenire.

Sulla letteratura scientifica dichiara: *«La letteratura su questi aspetti è veramente molto fiorente, in particolare per gli studi preclinici, ma anche per gli studi clinici di fase I e II, che oltretutto utilizzavano una tecnica analoga a quella che veniva presentata, cioè iniezioni endovena e iniezioni intrarachidea di cellule mesenchimali. Chiaramente non c'era pubblicazione specifica di Stamina – non l'ho trovata –, però tutta la documentazione (che vi assicuro essere molto abbondante) non faceva riferimento ad evidenti effetti collaterali o problemi importanti legati alla procedura. Essa dava comunque qualche rilievo di tipo positivo rispetto all'applicazione delle cellule staminali mesenchimali in ambito di malattie neurologiche degenerative (Parkinson, SLA ed altre malattie di tutti i generi). L'inchiesta è stata fatta in questo senso».*

In altre parole, la dottoressa Terraroli sta dicendo che la letteratura scientifica dimostra che le mesenchimali si trasformino in neuroni e che le patologie trattate rispondano bene? Incalzata, risponde: *«Ho solo detto che in letteratura compaiono numerosi lavori in cui vengono trattati dei pazienti con le patologie che abbiamo trattato anche noi all'interno, secondo una metodologia di applicazione analoga, cioè con infusione sia endovena, sia endorachide. In tutti questi casi presentati – adesso non ho sotto gli occhi la letteratura – non erano stati descritti degli effetti collaterali negativi per l'applicazione di questa terapia. Quindi, teoricamente, potevamo aspettarci degli effetti positivi. Questo era il presupposto».*

La dottoressa Terraroli sembra prescindere quindi dal prodotto, dalla sua qualità e terapeuticità ma avvalorare la scelta del Comitato Etico sostenendo che in altre strategie si usano metodi di infusione endovena e endorachidea.

C'è anche la parte relativa alla selezione dei pazienti. Dice la dottoressa Terraroli: *«ricordo che non si tratta di una terapia sperimentale. Non abbiamo fatto una sperimentazione clinica; abbiamo applicato dei casi che venivano presentati sotto la responsabilità del medico prescrittore, anche in base al cosiddetto decreto Turco-Fazio, che stabilisce che è il medico prescrittore il referente della patologia. Quindi, non so a che titolo avremmo potuto obiettare che i casi presentati non andavano*

bene. Allo stesso modo, il decreto Turco-Fazio demanda al responsabile di laboratorio l'attività svolta all'interno. Quindi, non è onere del comitato etico entrare nel merito di questi aspetti».

Risulta chiaro a questa Commissione che il Comitato etico non era a conoscenza dei requisiti di legge previsti dal citato decreto del 5 dicembre 2006. Viene infatti preso come riferimento normativo per il loro operato tuttavia con lacune di comprensione di cosa autorizza in quali condizioni.

I membri della Commissione si interrogano su quale sia il ruolo di un comitato etico. Dal sito degli Spedali Civili si legge: *«Il Comitato Etico Provinciale di Brescia è un organismo indipendente, composto secondo criteri di interdisciplinarietà, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone coinvolte in sperimentazioni cliniche e di fornire pubblica garanzia di tale tutela. È inoltre chiamato ad esprimere pareri relativamente a tematiche di carattere bioetico in materia di sanità. Il Comitato Etico Provinciale si ispira al rispetto della vita umana così come indicato nelle Carte dei Diritti dell'Uomo, nei codici della deontologia medica nazionale e internazionale alle norme di buona pratica clinica, alla dichiarazione di Helsinki nella sua versione più aggiornata, alla Convenzione di Oviedo, alle disposizioni del Ministero della Salute, dell'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, dell'Istituto Superiore di Sanità - ISS, dell'Agenzia Europea per la valutazione dei Medicinali -EMA. Opera conformemente alle modalità previste dal decreto legislativo n. 211 del 2003, dalla legge 189/2012 e dalle disposizioni della regione Lombardia».*

In generale il ruolo di un comitato etico è proprio quello di analizzare le ragioni tecniche, legali e morali per poi esprimere un parere. La presenza di un'autorizzazione da parte dell'azienda o dell'ente cui il comitato afferisce non può essere inglobata automaticamente, ma deve essere sottoposta al vaglio del comitato stesso. In altre parole, il ruolo del comitato etico è quello di un controllore, perciò il parere originario deve essere analizzato e le ragioni per l'eventuale autorizzazione devono essere controllate e verificate.

Sulla presunzione di brevetto, il professor De Ferrari risponde che non è loro compito verificare le informazioni date. *«Non abbiamo ritenuto di dover chiedere alla direzione strategica aziendale di fornirci le pezze giustificative di una delibera in cui hanno scritto che vi erano dei brevetti. Ci siamo fidati di una delibera ufficiale dell'Azienda».*

Tuttavia questa risposta fa emergere palesemente che i membri del Comitato Etico hanno autorizzato un trattamento a loro ignoto. E che pertanto era impossibile raccogliere il consenso informato. Così come valutare i rischi e i benefici di un trattamento sconosciuto.

La Commissione si chiede se il Comitato Etico era informato dell'indagine in corso a carico di Vannoni (fin dal 2009, la notizia era pubblica e l'ipotesi di reato era somministrazione di medicinali guasti in modo pericoloso per la salute pubblica)? Risponde il professor De Ferrari: *«Ero a conoscenza dell'indagine del procuratore Guariniello ma, forse per mia ignoranza, all'epoca mi risultava fosse un'indagine per un tentativo di*

truffa ai danni della Regione Piemonte per avere un finanziamento di 500.000 euro per la società. È una cosa diversa».

Quanto al laboratorio, *«Come ho già detto – ed è verbalizzato – ai NAS e all'AIFA (ricordo che ciò è stato verbalizzato anche quando sono stato sentito come persona informata sui fatti), nel momento in cui l'Azienda certifica che un laboratorio è un laboratorio certificato, non è compito del comitato etico verificare se esso è certificato correttamente o non correttamente. Ribadisco che nella prima riunione nella quale ce ne siamo occupati, abbiamo espresso parere negativo, dovendo le cellule essere prodotte in GMP».*

«Come comitato etico volevamo evitare di dare l'impressione di dire no per partito preso. Nel momento in cui abbiamo detto no, chiarendo che le cellule dovevano essere trattate in GMP, l'Azienda ha risposto con la richiesta di ulteriori chiarimenti per vedere se era possibile aggirare il nostro no. A quel punto abbiamo lasciato passare la riunione del comitato di agosto, proprio per essere sicuri che non ci fosse un ripensamento da parte del dottor Tomino, una volta che tutte le carte fossero in chiaro».

In una delle risposte della dottoressa Terraroli compare un termine che ha avuto e avrà un ruolo importante in tutta questa vicenda: *«compassionevole».*

«Insisto nel dire che il trattamento era di tipo compassionevole, quindi confronti non se ne possono fare e non si possono dire i risultati perché il risultato vale per il singolo caso. Quindi non possiamo dire assolutamente niente di questo. L'unica certezza è che non abbiamo registrato eventi avversi o effetti collaterali rilevanti».

La dottoressa Terraroli di nuovo confonde termini e leggi, in quanto il citato decreto ministeriale del 5 dicembre 2006 non prevede alcun uso *«compassionevole»* su più individui, con malattie diverse nelle condizioni autorizzate dal CE.

Il comitato ha vigilato?

Così ancora il professor De Ferrari: *«Pertanto, il comitato etico non ha interpretato il parere del dottor Tomino («non ci sono condizioni ostative») come un parere che ci consentisse di lavarcene le mani perché «tanto ce l'ha detto qualcun altro» in quanto si trattava di un parere sugli aspetti tecnico-scientifici di produzione delle cellule. Noi avevamo espresso un parere negativo, è stata fatta un'ulteriore richiesta ed è arrivata quella risposta».*

Oltre alla letteratura scientifica, Turco-Fazio richiede altri requisiti come l'urgenza e l'emergenza. Questi criteri non c'erano per i primi pazienti (De Ferrari conferma che non c'era pericolo di vita, ma che si poteva invocare la presenza di una *«patologia a rapida progressione»*). Sul primo paziente viene sollevato il dubbio che fosse un funzionario della Regione Lombardia con una malattia a lenta progressione.

Ma oltre ai requisiti e all'adesione o meno, c'è una questione ancora più rilevante: come si può esprimere un parere su qualcosa che non si conosce? Come approvare il cosiddetto metodo Stamina senza sapere di cosa si tratta?

Insieme a queste domande rimangono quelle centrali e alle quali bisognerebbe rispondere (non solo il Comitato degli Spedali, ma tutti i protagonisti della vicenda in questione).

– Come può un comitato etico esprimersi sul trattamento di casi diversi, con lo stesso metodo?

– Come può un comitato etico non chiedersi come sia possibile che esista un farmaco per 5, 10 o 12 malattie diverse?

– Se il metodo è ignoto come può un comitato etico ignorare l'articolo 13 del codice di deontologia medica che impedisce di trattare un soggetto con preparati ignoti?

– Com'è possibile che un trattamento a base di staminali mesenchimali sia confuso con il preteso trattamento Stamina?

– Com'è possibile analizzare rischi e benefici, che sono alla base dell'impianto della valutazione che un comitato etico deve fare, a fronte di un metodo ignoto?

– E poi, come si può far firmare un consenso informato su un metodo ignoto?

C'è poi la vicenda dei medici obiettori. Su questo si rimanda all'Azienda. I membri del Comitato dichiarano di non essere stati interpellati in proposito.

L'ultima questione discussa nell'audizione del 18 febbraio è l'accenno del NAS al fatto che sarebbero stati trattati prima i raccomandati e poi i bambini (notizia di stampa). Risulta al comitato che al trattamento Stamina siano stati sottoposti familiari del personale sanitario degli Spedali Civili? No. Le domande rimangono agli atti.

2.1.5. Spedali Civili

2 aprile 2014

Seduta n. 108

Il dottor Ezio Belleri, commissario straordinario degli Spedali Civili. Il direttore sanitario, Ermanna Derelli, non si presenta in Commissione e invia una lettera (agli atti ci sono anche altre comunicazioni, come la corrispondenza Tomino-Terraroli). Terraroli (Comitato Etico Spedali Civili) comunica che non risponderà alle domande della senatrice Elena Cattaneo e il professor De Ferrari informa che non ha nulla da aggiungere (Comitato Etico Spedali Civili).

Il dottor Belleri informa che il «metodo» Stamina è fermo perché l'unica biologa è assente e che i medici che hanno effettuato le somministrazioni hanno comunicato che le sospendono, *«avendo appreso che il Ministero della Sanità ha recentemente firmato il decreto di nomina dei componenti del Comitato Scientifico per la valutazione del metodo definito Stamina, riteniamo opportuno e doveroso sospendere la nostra collaborazione nel trattamento relativo a tale metodo, rimanendo in attesa che la*

stessa nuova Commissione Governativa dia una risposta esauriente alle molteplici questioni tuttora aperte riguardo a tale metodica» (lettera del primo marzo 2014).

All'epoca della vicenda Stamina, il dottor Belleri ricopriva l'incarico di direttore amministrativo aziendale e occasionalmente le funzioni di direttore generale. In questa veste ha adottato la delibera n. 460 del 9 giugno 2011, cioè *l'Accordo di collaborazione con Stamina Foundation in tema di terapia cellulare.*

Dall'aprile 2013 è commissario straordinario. *«Essendo a quella data già intervenuta l'AIFA per vietare le attività di Stamina negli Spedali di Brescia, mi sono immediatamente attivato per fronteggiare le sempre crescenti criticità – vi assicuro che sono state tante – che nella vicenda Stamina andavano emergendo; a tal fine, io e tutti in Azienda ci siamo attivati per far luce sulla vicenda, individuare fatti, acquisire riscontri obiettivi, documenti e quant'altro fosse necessario fornire alle autorità coinvolte nella vicenda in esame. Di atti e documenti ce ne sono stati chiesti tantissimi da tutte le autorità coinvolte».*

Dopo la delibera n. 460, Terraroli ha scritto a Tomino. Tomino aveva risposto che le cellule prodotte dalla Stamina non erano secondo le GMP e che quindi non erano autorizzate.

La direzione ha chiesto un parere al Comitato Etico. Il Comitato ha detto no.

Il 29 giugno 2011 il direttore generale scrive a Tomino che l'Azienda intende attivare la terapia nell'ambito del decreto Turco-Fazio e chiede un riscontro all'AIFA entro 15 giorni.

La risposta di Tomino è che *se* le condizioni sono rispettate non ci sono ragioni ostative e che è in attesa della documentazione.

Il 5 agosto 2011 il direttore generale dell'Azienda trasmette l'auto-certificazione con cui dichiara che i requisiti ci sono.

Il 6 settembre il comitato esprime parere favorevole e la convenzione con Stamina è del 29 settembre.

Il 9 settembre la dottoressa Terraroli manda una email a Tomino: *«Egregio dottor Tomino, il Comitato etico dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia ha autorizzato l'uso di terapia cellulare somatica in casi clinici selezionati in base al decreto ministeriale 5 dicembre 2006, con la collaborazione di Stamina Foundation».*

Tomino risponde: *«Alla domanda: «Esiste una procedura specifica per segnalarvi i pazienti trattati (analogamente a quanto avviene per i pazienti trattati in base al decreto ministeriale dell'8 maggio 2003», la risposta è: «Al momento no». Alla domanda: «Devono essere inviati documenti particolari nella segnalazione dei casi? », la risposta è: «no». Alla domanda: «Devo informare l'Istituto superiore di sanità? », la risposta è: «Esiste una banca dati per le terapie cellulari che deve essere aggiornata»».*

Il 12 settembre la dottoressa Terraroli manda una email all'ISS: *«Il Comitato etico dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia ha autorizzato il trattamento con terapia cellulare dei pazienti affetti da ma-*

lattie neurologiche a rapida evoluzione in ottemperanza al decreto ministeriale del 5 dicembre 2006 al di fuori della sperimentazione clinica. Il mio quesito riguarda la necessità di inserire questi pazienti nel registro dell'Istituto superiore di sanità. Se la risposta è positiva le chiedo la modalità per accedere e aggiornare il registro». Non riceve risposta.

Il dottor Belleri riferisce del contenzioso davanti ai giudici del lavoro (sono stati chiamati in giudizio 519 volte).

Dopo l'intervento AIFA l'attività viene sospesa, ma dall'estate 2012 è stata ripresa in seguito alla decisione di alcuni tribunali.

In questo periodo un passaggio cruciale è costituito dal decreto-legge 24 del 2013 (poi legge 57) che autorizzava la prosecuzione dei trattamenti già avviati o ordinati dai giudici.

«I giudici, nella generalità dei casi, hanno ritenuto di non dover verificare direttamente la sussistenza dei requisiti di cui al decreto ministeriale del 5 dicembre 2006, essenziali a legittimare la somministrazione, qualificata per uso compassionevole, delle cosiddette terapie avanzate, al di fuori di una sperimentazione. Si sono quindi limitati ad affermare, peraltro senza riscontri obiettivi (solo in casi sporadici è stata disposta una consulenza tecnica), che il trattamento non era pericoloso e in qualche caso avrebbe prodotto miglioramenti della salute dei pazienti».

Dopo il parere del primo comitato di esperti nominato dal Ministero della Salute l'orientamento è cambiato.

La situazione è al momento la seguente: «36 pazienti in trattamento, di cui due sono deceduti, uno si è ritirato; 6 pazienti hanno raggiunto quella che noi definiamo «perpetuazione della cura», ossia dovremo trattarli fino a quando saranno in vita; i pazienti in lista d'attesa, allo stato, sono 147; i ricorsi totali sono 519; i ricorsi respinti sono 160; le decisioni che ordinano la produzione delle cellule di cell factory sono 43 (l'azienda dovrebbe effettuare il carotaggio, trasferire le cellule in una cell factory di un'altra azienda perché qui non è disponibile e poi effettuare l'infusione, cosa che Stamina non ha mai accettato; dunque, se permangono le condizioni attuali questi 43 casi non potranno mai essere trattati); i ricorsi in attesa di decisione sono 68».

I costi, secondo il dottor Belleri, sono i seguenti: 57.000 euro per il materiale di laboratorio necessario alla gestione di tutte le cellule (costo variabile aggiuntivo); 249.000 euro per il personale di laboratorio; 201.000 euro per l'attività d'infusione, 44.000 euro per l'attività di carotaggio. Altri costi non sono facili da quantificare – si pensi alla direzione, al servizio affari generali e legali e alle relazioni con il pubblico. Per la costituzione in giudizio, i costi complessivi per le spese legali sono pari a 929.828 euro.

La ricostruzione del dottor Belleri aggiunge dettagli e materiale (agli atti), ma non sembra in grado di rendere conto di dove e perché il cosiddetto metodo Stamina sia stato riconosciuto come tale, né quando e da parte di chi sia stato giudicato come in grado di rispettare i requisiti elencati dal decreto Turco-Fazio.

Come ha potuto un metodo-non metodo entrare in un ospedale pubblico? Quali sono i criteri con cui l'Azienda ha firmato la collaborazione con un'associazione privata (che il NAS ci dice non essere nemmeno una Onlus) per una «metodica» ignota e coperta da un brevetto che si è rivelato essere solo una domanda di brevetto (respinta)?

Uno dei buchi più rilevanti sta proprio nella presunta adesione di Stamina ai requisiti del decreto Turco-Fazio. Dove sono le pubblicazioni scientifiche che dimostrano che la «metodica» (ricordiamo che Vannoni non è medico, non è ricercatore, ma è laureato in lettere) funziona e che non è dannosa? Gli Spedali Civili sembrano aver disatteso insomma il decreto che più volte hanno nominato. E se il requisito delle pubblicazioni è forse il più importante, c'è anche quello dell'urgenza e emergenza (questo è un dato già sottoposto ai componenti del Comitato Etico degli Spedali).

Nella tanto citata lettera del 29 luglio a Tomino, si legge che gli Spedali Civili affermano che il trattamento ha i requisiti: ma i requisiti non ci sono.

Tutti i controlli iniziali sembrano insomma essere saltati, compresi quelli sulla biologia e sul passato di Vannoni e di altri coinvolti (ricordiamo che l'indagine per associazione a delinquere risale al 2009). Possibile che nessuno abbia controllato?

Il dottor Belleri, sollecitato nella discussione che ha seguito la sua relazione, risponde: *«Non ho vissuto la parte istruttoria che va dal giugno al settembre 2011, periodo che credo sia stato davvero molto travagliato per il direttore generale e per le persone con le quali egli ha verificato la possibilità di intraprendere questo percorso. Abbiamo visto, dalla lettura degli atti, che vi sono alcuni passaggi da approfondire che si possono considerare discutibili. Quello che mi sento di dire è che da parte dell'Azienda c'è certamente stata buona fede nell'approcciare tale vicenda. Non so come sia avvenuta la scelta dell'interlocutore, non sono stato in grado di capirlo»*.

Si ribadisce che l'AIFA non ha autorizzato e che non avrebbe nemmeno dovuto farlo. Rimane la questione di aver giudicato che il «trattamento» Stamina rispondesse ai requisiti del decreto Turco-Fazio.

2.1.6. Ordine dei Medici nazionale e locale

2 aprile 2014

Seduta n. 108

Audizione in rappresentanza dell'Ordine dei medici chirurghi e degli odontoiatri della provincia di Brescia, del dottor Ottavio Di Stefano, presidente, accompagnato dal dottor Gianpaolo Balestrieri, membro del Consiglio direttivo e dell'Ufficio di Presidenza.

Il dottor Di Stefano è presidente dell'ordine della provincia di Brescia dall'inizio del 2012 e dipendente dagli Spedali Civili (come direttore

di struttura complessa di medicina interna) fino a novembre 2011, nonché membro del Comitato Etico fino ad agosto 2013.

Sulla convezione tra l’Azienda e Stamina Foundation, il dottor Di Stefano dichiara che *«si riteneva avesse tutte le caratteristiche di garanzia e di serietà (affidabilità dei contraenti, adeguatezza tecnica e logistica delle strutture), essendosi conclusa dopo un’istruttoria tecnica e legale da parte dell’Azienda. L’unità operativa, proponente la terapia compassionevole con cellule staminali, è un’unità di eccellenza dell’Azienda»*.

L’uso «compassionevole», secondo il dottor Di Stefano, era stato autorizzato dal Comitato Etico, sebbene in un primo parere vi fosse la condizione delle regole GMP (secondo la prescrizione dell’AIFA) – condizione poi svanita nel secondo parere.

Dopo l’ispezione del maggio 2012, Spedali Civili risolvono la convezione. Seguono – come già sappiamo – le decisioni dei vari tribunali.

Cosa si potrebbe imputare ai medici? Quanto e come erano responsabili di quell’ingranaggio?

La scelta clinica, dice il dottor Di Stefano, per il livello di conoscenze dei fatti *«poteva ritenersi del tutto corretta: criticabile, ma corretta»*. Non spettava loro verificare l’affidabilità societaria di Stamina Foundation, né sapere delle indagini in corso. Secondo il dottor Di Stefano erano convinti *«che tutte le procedure e le analisi scientifiche fossero corrette ed adeguate»*.

Dopo il maggio 2012 l’intervento dei tribunali ha cambiato tutto. Qui emerge anche il conflitto tra un ordine di un tribunale e la decisione o il parere di un medico (il 14 marzo 2014 l’Ordine scrive alle istituzioni per chiedere chiarezza e iniziative sull’autonomia dell’agire medico; il 28 marzo 2014 l’Ordine dei medici di Brescia rilascia un comunicato stampa sulla vicenda Stamina).

Ma la premessa va ancora chiarita: ovvero perché e come un presunto «metodo» è entrato in un ospedale e perché e come i medici si sono prestatì a eseguire le infusioni.

Come sia stato somministrato qualcosa di cui si ignoravano effetti e addirittura composizione. Come sia stato possibile mettere da parte l’articolo 13 della Deontologia medica che afferma che il medico è tenuto ad avere una conoscenza adeguata della natura e degli effetti dei farmaci prescritti, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e reazioni individuali. E – nella parte finale – il medico può prescrivere, sotto diretta responsabilità e per singoli casi, farmaci che abbiano superato esclusivamente le fasi di sperimentazione relative alla sicurezza e alla tollerabilità, nel rigoroso rispetto dell’ordinamento.

Tutto questo come si adatta a quanto successo tra settembre 2011 e maggio 2012? Come si adatta a quei primi pazienti cui è stato somministrato un ignoto «trattamento»? Sull’ignoto si pone anche il già rilevato problema del consenso informato.

2.1.7. Comitato nazionale per la bioetica (CNB)

28 maggio 2014

Seduta n. 118

Per il CNB viene audito il professor Salvatore Amato che lascia copia cartacea della relazione che illustrerà ai senatori della Commissione (il documento presentato è agli atti).

Nell'esordio della sua relazione il professore chiarisce di parlare per il CNB ma a titolo personale poiché il CNB non esprime parere se non su richiesta e su casi specifici, in relazione alla cd. vicenda Stamina, il professore annuncia che a breve il CNB licenzierà un documento sul tema «*Libertà di cura, consenso informato e uso compassionevole dei farmaci*».

Il contenuto del documento portato in Commissione e la discussione viene messa in secondo piano da questo carattere non ufficiale dell'intervento del professor Amato.

Ciò che emerge di rilevante è già emerso nelle precedenti audizioni: l'opportunità di non utilizzare il termine «compassionevole», l'opportunità di non usare l'emotività come guida di interventi clinici o di speranza in rimedi ignoti e inefficaci, la necessità di chiarire come potesse essere possibile consentire e ottenere un consenso informato su un «trattamento» segreto e privo del sostegno della letteratura scientifica. Il documento «*Libertà di cura, consenso informato e uso compassionevole dei farmaci*» a oggi non risulta essere mai stato pubblicato dal CNB.

Per altro verso rispetto all'auspicio della Presidente della Commissione Igiene e Sanità, Emilia Grazia de Biasi, che il CNB si esprimesse sui temi propri dell'indagine si segnala che è stata inviata, in data 29 maggio 2014, una lettera di risposta a firma del Presidente Casavola in cui si ribadiva l'impossibilità di esprimersi specificatamente sulla vicenda Stamina per le seguenti ragioni: a) il CNB esprime pareri o formula note di risposta riguardo casi specifici solamente se esplicitamente richiesto da organismi istituzionali; b) è prassi del Comitato non esprimersi in merito ad avvenimenti se questi sono fatti oggetto di indagini da parte della magistratura.

Alla comunicazione del Presidente Casavola faceva seguito, in data 19 giugno 2014, una lettera – trasmessa dalla Presidenza della Commissione – a firma dei relatori dell'indagine conoscitiva, senatori Cattaneo e D'Ambrosio Lettieri, che reiteravano l'opportunità che il CNB si esprimesse sul caso. Tale ultima comunicazione non è stata mai riscontrata. Qui di seguito si riporta quanto contenuto in quella missiva:

Il c.d. «Caso Stamina» presenta profili quasi esclusivamente di carattere etico, stante la non scientificità del procedimento e il fatto che l'ingannevole e pericoloso trattamento:

(i) è stato somministrato per la prima volta a seguito di approvazione da parte del Comitato Etico degli Spedali Civili di Brescia - Azienda Ospedaliera;

(ii) è stato somministrato da parte di medici dell'ospedale che sembrano così aver violato principi consolidati di etica medica e doveri deontologici formalizzati nel Codice di Deontologia Medica, tra cui in primo luogo quello che fa divieto al medico di somministrare preparati segreti;

(iii) la continuazione della somministrazione in quella struttura è stata resa possibile da un decreto legge convertito in legge (oltre che da sentenze di tribunali) il quale, in base alle stesse dichiarazioni dell'allora ministro, trovava fondamento proprio nella pretesa eticità di continuare la somministrazione in pazienti che la avevano già ricevuta a spese dello Stato, e questo sebbene si trattasse di materiale il cui contenuto era ignoto e comunque non validato.

Sottolineiamo altresì che in questi mesi il caso ha generato una preoccupante confusione ed equivoci nella comprensione di ciò che può essere ricompreso nella definizione di cure «compassionevoli» e che il termine di fatto si presta a notevoli fraintendimenti sul diritto del paziente a trattamenti di non provata efficacia, su cui si peraltro è pronunciata il 28 maggio u.s. la Corte europea dei diritti dell'uomo. Nella speranza che la nostra richiesta di un pronunciamento sui profili etici interessati dal caso Stamina, in particolare relativi alla condotta di medici, comitati etici ed ospedali, possa trovare accoglienza, in seno ai lavori del Comitato nazionale di bioetica, La ringraziamo per la collaborazione e Le inviamo i nostri migliori saluti.

2.1.8. Associazione dei malati

Mercoledì 9 Luglio 2014

Seduta n. 135

Sono state svolte le audizioni di rappresentanti del Movimento vite sospese e della Federazione italiana malattie rare (UNIAMO).

In rappresentanza del Movimento Vite sospese sono presenti il dottor Bruno Talamonti, presidente, l'avvocato Tiziana Massaro, segretario, e il signor Gianpaolo Carrer, segretario del comitato scientifico (il presidente è Andolina) e che «sono genitori di bambini trattati a Brescia, con ottimi risultati, senza avere alcun effetto collaterale, come appunto ci viene detto da più di un anno» (agli atti il documento) – così dichiara Talamonti subito prima di lasciare la parola a Massaro.

L'avvocato Massaro riferisce di «miglioramenti» certificati da alcune strutture (tra cui Brescia), miglioramenti ostacolati dall'ordinanza dell'AIFA (e lascia agli atti un documento).

Nega qualunque effetto collaterale su oltre 400 infusioni effettuate. L'avvocato Massaro poi sottolinea che la legge 57 del 2013 è dalla loro parte, così come le ordinanze dei giudici.

Dichiara poi che il figlio, dopo le 8 infusioni, «*ha avuto un notevole miglioramento*» (come nella deglutizione, nella respirazione, nel tono muscolare; il figlio è affetto da leucodistrofia di Krabbe tardo-infantile).

«*Da parte mia, come legale, posso dire che Stamina è a tutti gli effetti una cura compassionevole, perché il decreto ministeriale Turco-Fazio la consente non solo a chi è in pericolo di vita, ma anche in casi di grave danno alla salute o di grave patologia in mancanza di valide alternative terapeutiche. Dateci dei documenti, prendete i nostri figli e curateli con la terapia che ritenete più opportuna. Mio figlio ha una patologia a rapida progressione ad esito infausto.*

La normativa prevista dal decreto Turco-Fazio è stata pienamente applicata, ma abbiamo dovuto ascoltare delle vere e proprie scempiaggini da parte del ministro della salute, secondo la quale, come ha sostenuto nella trasmissione «Omnibus», le cellule staminali vengono infuse direttamente in testa. E ha detto questo dopo aver bocciato il protocollo. Ma lo ha letto? Forse si è confusa con qualche altra terapia».

E ancora: «*Il decreto ministeriale Turco-Fazio è chiaro: è al di fuori di ogni sperimentazione. Pertanto, Stamina è entrata in questi ospedali e a mio avviso lo ha fatto in modo lecito, ma soprattutto perché non viene infuso veleno di serpente. Le cellule di Stamina vengono caratterizzate (abbiamo i documenti), vengono fatti tutti gli esami per verificare se è possibile il rischio trasmissione di HIV, epatite A e B; quindi, dire che i nostri figli possono essere contagiati da HIV, epatite A e B dal loro donatore, cioè dal loro papà, è quantomeno offensivo, perché questi esami vengono eseguiti presso l'azienda ospedaliera di Brescia; inoltre, noi sottoscriviamo il consenso informato, dove vengono anche riportati gli eventuali effetti collaterali. Ripeto altresì che ad oggi nessun effetto collaterale si è verificato, altrimenti vi invito a comunicarci i nomi, visto che ormai i nomi di tutti i soggetti che si rivolgono a Brescia sono pubblici. Queste cellule vengono verificate, quindi affermare che c'è un rischio di trasmissione di epatite A o B significa anche dire che si corre tale pericolo ogni volta che si fa un trapianto di midollo: evitiamo, dunque, i trapianti di midollo o le trasfusioni di sangue, perché questo rischio lo si corre anche con tali procedure».*

Dopo qualche altra considerazione sul piano normativo e sulle spese, l'avvocato Massaro dichiara che deve essere analizzata la documentazione medica che hanno i genitori perché «*dalle cartelle cliniche si capiscono poco i miglioramenti*».

È poi la volta del signor Carrer, padre della prima bambina tratta a Brescia (ottobre 2011). Ribadisce che stava facendo una «cura compassionevole». Nella cartella clinica c'è il consenso informato sul protocollo di Brescia approvato dal Comitato Etico. L'ospedale avrebbe certificato i miglioramenti della bambina. Miglioramenti che tutti vedono, riferisce il signor Carrer.

Intervengono poi i rappresentanti della Federazione italiana delle malattie rare (UNIAMO). Sono presenti la dottoressa Renza Barbon Galluppi, presidente UNIAMO FIMR Onlus, il dottor Terkel Andersen, presidente

dell'Organizzazione europea delle malattie rare (EURORDIS) e la dottoressa Sara Casati, bioeticista collaboratrice per UNIAMO FIMR Onlus, ai quali cedo subito la parola, ringraziandoli per aver accettato l'invito della Commissione a partecipare all'incontro odierno.

La dottoressa Galluppi, come rappresentante dei pazienti, ha fatto parte del primo Comitato scientifico nominato dal Ministero. Lascia alcuni documenti agli atti.

Il dottor Andersen parla dell'equivoco sul tema dell'uso «compassionevole» e degli effetti di questo equivoco. Casati concorda e sottolinea l'importanza di ascoltare e coinvolgere i malati e i familiari.

2.2. Il sistema dell'informazione

2.2.1. AGCOM

9 luglio 2014 - Seduta n. 135

Agli atti il documento AGCOM.

Interviene in rappresentanza dell'Autorità per le garanzie nelle comunicazioni (AGCOM), l'onorevole Antonio Martusciello, commissario, accompagnato dalla dottoressa Laura Aria, direttore dei Servizi Media e dal dottor Giuliano De Vita, consigliere.

L'audizione mira a ricostruire l'operato dei media nella divulgazione della vicenda Stamina, con particolare riguardo ai profili concernenti la tutela dei minori nella comunicazione audiovisiva.

Una premessa necessaria deve essere fatta sulle competenze dell'Autorità. La prima è assicurare il rispetto del pluralismo nel sistema radiotelevisivo. L'attività di vigilanza mira ad accertare che i principi dell'articolo 3 del testo unico dei servizi di media audiovisivi e radiofonici siano rispettati. Tali principi sono: la tutela della libertà di espressione, «*inclusa la libertà di opinione e quella di ricevere o di comunicare informazioni o idee (...)*» l'obiettività, la completezza, la lealtà e l'imparzialità dell'informazione.

Le competenze dell'Autorità si concentrano su due aspetti. Il primo è vigilare sulle modalità di diffusione dei programmi, soprattutto rispetto alla correttezza, completezza e imparzialità dell'informazione (pluralismo interno). Il secondo è vigilare sul grado di pluralismo esterno, cioè l'esistenza di diverse voci o programmi che diffondono le informazioni. La funzione dell'Autorità si muove, naturalmente, nel rispetto dell'articolo 21 della Costituzione.

L'altro aspetto rimesso alla valutazione dell'Autorità riguarda la tutela della dignità umana e del decoro della persona.

Per quanto attiene ai minori, l'Autorità è investita del controllo sul rispetto delle norme e dei codici in materia.

Dopo le ispezioni (NAS/AIFA) i media hanno dedicato molta attenzione alla vicenda Stamina.

«Dall'esame dei dati di monitoraggio dei programmi diffusi dall'emittenza radiotelevisiva nazionale, pubblica e privata, nel primo semestre di quest'anno (1° gennaio-30 giugno 2014), risulta che la questione Stamina è stata ampiamente trattata nei telegiornali e nei programmi di approfondimento diffusi dai canali monitorati dall'Autorità per un totale di circa 36 ore. L'esposizione mediatica, tuttavia, non è stata continua, ma sincopata, con picchi di notizie e dibattiti a gennaio, ad aprile e nella prima settimana di giugno, in linea con l'evoluzione contingente dei fatti di cronaca».

Il taglio e le modalità sono stati differenti: cronaca giudiziaria, aspetti scientifici, dibattiti, analisi sociale, testimonianze. Nel caso delle testimonianze dei pazienti e dei familiari l'impatto emotivo era molto spiccato. Tuttavia non sono stati registrati «profili di violazione della vigente normativa a tutela dei minori, né all'Autorità [sono] giunte segnalazioni in tal senso, neanche da parte del Comitato media e minori, che costituisce per l'AGCOM un osservatorio privilegiato sul rispetto della tutela dei minori».

Il programma «Le Iene» merita un approfondimento, avendo dedicato molti servizi a partire dal 2013 al caso Stamina. La linea editoriale è stata quella di dare voce ai malati e ai loro familiari. «Tuttavia, dalle verifiche effettuate dai competenti uffici dell'Autorità, è emerso che i filmati e le immagini presentate nei servizi de «Le Iene» sono state diffuse con il consenso e l'esplicita autorizzazione dei genitori dei minori (sia nel caso di riprese effettuate da inviati del programma, sia nel caso di riprese amatoriali fornite dai genitori dei pazienti intervistati dalla trasmissione o ancora di video pubblicati sulle pagine Facebook dei genitori dei minori). Inoltre, i servizi sono stati trasmessi in fasce orarie non riconducibili alla fascia protetta (dalle ore 16 alle ore 19) o alla fascia «TV per tutti» (dalle ore 7 alle ore 22,30). La messa in onda è infatti avvenuta in seconda serata o in fascia notturna, al di fuori della fascia di operatività delle previsioni del codice di autoregolamentazione media e minori».

In generale, l'Autorità non riscontra che via siano state violazioni delle norme vigenti. Anche nei casi in cui l'enfasi era più evidente, perché poteva essere giustificata dalla valenza sociale del tema trattato.

Il riferimento alla fascia oraria non include però il sito de «Le Iene» (e per internet in generale), ove i servizi possono essere visti e rivisti in qualunque orario. In questo caso potrebbe essere riscontrato un vuoto normativo e uno spazio in cui proporre un dibattito.

Un altro aspetto critico riguarda il format delle trasmissioni. L'ibrido dell'info-entertainment potrebbe porre una difficoltà nel separare l'informazione dall'intrattenimento.

Si sottolinea l'importanza di una collaborazione, primo tra tutti con il Garante della privacy – le cui competenze si invita ad approfondire (audizione del 23 luglio 2014).

L'Autorità, si ribadisce, è tenuta al rispetto dell'autonomia editoriale e può intervenire su segnalazione specifica e non in modo preventivo e censorio.

2.2.2. Autorità garante per la protezione dei dati personali

23 luglio 2013 - Seduta n. 143

Agli atti il documento dell'Autorità garante per la protezione dei dati personali.

Interviene, in rappresentanza dell'Autorità Garante per la protezione dei dati personali, l'onorevole Antonello Soro, presidente, accompagnato dal dottor Mario de Bernart, dirigente del Servizio relazioni istituzionali, dal dottor Baldo Meo, dirigente Relazioni con i mezzi di informazione e dalla dottoressa Federica Resta, assistente.

L'onorevole Soro inizia con il sottolineare come Stamina abbia posto alcune questioni molto importanti: il diritto alla salute, la libertà di cura, il dovere dello stato di dire la verità anche davanti alle richieste dei cittadini che invocano «cure». Soro osserva come si sia arrivati a divulgare le immagini di una bambina malata per usarla come strumento emotivo a dimostrazione dell'efficacia del presunto metodo Stamina.

Secondo il Garante sono stati violati la dignità e il diritto del minore a non vedere esibita la propria infermità. Il minore è doppiamente vulnerabile e la protezione dovutagli dovrebbe essere doppia. L'onorevole Soro in proposito afferma che «*Il codice deontologico dei giornalisti e la Carta di Treviso ammettono la pubblicazione di dati identificativi dei minori solo se nel loro oggettivo interesse, parametro al quale – afferma la Carta – ogni altra esigenza deve essere sacrificata, ritenendo in linea generale prevalente il loro diritto alla riservatezza e all'anonimato rispetto alle esigenze dell'informazione e presupponendo che la rappresentazione del minore possa pregiudicarne la personalità, salvo quando si dia positivo risalto alle sue qualità o al suo contesto familiare. Tale positivo risalto è, ovviamente, difficilmente reperibile nella rappresentazione della malattia che, «in nome di un sentimento pietoso» – come afferma la Carta – rischia di comportare un «sensazionalismo che finisce per divenire sfruttamento della persona». Peraltro, il Codice di autoregolamentazione media e minori impegna a «non utilizzare minori con gravi patologie o disabili per scopi propagandistici o per qualsiasi altra ragione che non tenga conto della loro dignità»».*

Questi principi valgono anche per l'online, che presenta ancora più rischi di decontestualizzazione.

La stampa ha avuto grosse responsabilità nella strumentalizzazione dei minori, che nessun fine potrebbe giustificare.

Questa strumentalizzazione è avvenuta a volte con il consenso del genitore, altre senza.

Per quanto riguarda l'eventuale pubblicazione sul sito della Commissione dei documenti acquisiti, l'onorevole Soro suggerisce di usare accorgimenti per proteggere dati identificativi: ciò non toglierebbe il valore informativo proteggendo al contempo gli interessati.

Rimane la questione della informazione e soprattutto della tv, che in questo caso ha avuto un ruolo centrale nella diffusione del caso Stamina.

Il giudizio dell'onorevole Soro su «Le Iene» è molto duro: ha reso riconoscibili i minori, ha svolto un trattamento eccedente e illecito rispetto all'ordinamento vigente.

Ci sono dei diritti che nemmeno i genitori possono ignorare o calpestare, e il diritto alla protezione dei dati personali è uno di questi.

C A P I T O L O I I I

CONCLUSIONI E PROPOSTE D'INTERVENTO

3.1. Considerazioni conclusive

L'operato della Commissione si è svolto in un contesto conoscitivo complesso, sia perché ci si è trovati a organizzare i lavori conoscendo fatti e documenti in divenire nel corso dell'indagine stessa, sia perché le novità – essendo spesso di natura giudiziaria o squisitamente mediatiche – mal si conciliavano con un'attività parlamentare di tipo ricostruttivo che, per sua natura, si realizza vincolata nell'oggetto, rispetto al mutare del fatto indagato.

Altro tipo di difficoltà si è riscontrata rispetto ai poteri e ai limiti della stessa Commissione che laddove potenzialmente interessata a fatti coincidenti con l'attività giudiziaria, non essendo dotata dei poteri propri della Commissione d'inchiesta, ha fondato tutta la sua attività nella libera collaborazione dei soggetti auditi ed audendi che, in talune circostanze, specie laddove interessati nella veste di indagati dall'attività dell'autorità giudiziaria, hanno preferito non corrispondere sia in termini di partecipazione ai lavori sia di riscontro documentale alle richieste formulate dalla Commissione.

Al netto delle difficoltà incontrate, l'indagine conoscitiva ha consentito una valutazione sostanzialmente completa della vicenda. Ha permesso ai commissari di evidenziare alcune criticità che, se affrontate subito per fronteggiare il caso concreto, consentirebbero anche di evitare il rischio del ripetersi di vicende analoghe, tutelando in primo luogo i cittadini desiderosi di accedere a quelle cure innovative basate su solidi presupposti di efficacia per le quali siano in corso studi sperimentali atti a verificarne e consolidare la validità.

Le terapie cellulari e la medicina rigenerativa, sempre più basate sui progressi della biologia delle cellule staminali, hanno iniziato a creare le condizioni per una pratica clinica del futuro. Le sfide ancora aperte al fine di sfruttare appieno le potenzialità delle cellule staminali sono tuttavia molteplici e richiedono un approccio multidisciplinare integrato. Nonostante l'entusiasmo degli studi sulle staminali, non vi è probabilmente nulla di più sbagliato del procedere al trapianto nell'uomo di queste cellule prima che siano acquisite prove consolidate e pubbliche. L'utilità clinica delle staminali potrà essere certa solo se in grado di fornire al paziente cure sicure, a lungo termine e sostanzialmente più efficaci di qualsiasi altro trattamento disponibile. È inoltre importante sottolineare che non esiste una staminale applicabile per tutte le malattie, ma che vi sono studi e risultati che dimostrano che alcune specifiche staminali (delle tante tipologie esistenti) studiate per anni in laboratorio abbiano trovato

riscontro clinico e efficacia in alcune specifiche malattie (vedasi in appendice il paragrafo "La medicina rigenerativa oggi"). L'efficacia del trapianto di alcune staminali in alcune patologie non garantisce che le staminali potranno diventare la panacea per tutte le malattie.. Anzi è presumibile che poche saranno le malattie trattabili con staminali e quindi le strade di studio e di ricerca sulle innumerevoli malattie umane devono continuare a diramarsi in più direzioni.

In particolare, la medicina rigenerativa, ormai pubblicizzata a ogni livello, avrà la possibilità di ricambiare le tante speranze suscitate nella società solo se sarà in grado di svilupparsi continuando a garantire la continuità di trasparenza nell'intreccio di tanti e diversi filoni di ricerca, di conoscenze, di tecniche, di regolamentazioni e controlli. Una molteplicità di approcci è necessaria per affrontare a ogni livello le questioni della rigenerazione terapeutica per l'organismo umano, così da comprenderne i meccanismi e mettere a punto trattamenti efficaci. Rinunciare ad integrare le diverse prospettive significherebbe privare la pratica clinica di fondamenti scientifici e sperimentali, aprendo le porte a una medicina empirica incapace di produrre nuove conoscenze e di indicare le strade che presentano maggior probabilità di risultare promettenti, evitando che si diffondano pratiche poco o affatto scientifiche. Il «caso Stamina» rappresenta un esempio estremo. Una semplice dichiarazione «Funziona! Non vi basta?» è stato il *refrain* dei promotori del presunto metodo, nell'intento di proporre un argomento che mira a sollevarsi dalla responsabilità di analizzare le basi biologiche dei fenomeni sui quali si cerca di intervenire, con l'intento di ulteriormente migliorare le tipologie di intervento. Proprio questa capacità di connettere biologia e medicina rappresenta il meglio della tradizione medica, e in ultima analisi ci fornisce gli strumenti per distinguere le buone pratiche cliniche dalle illusioni parascientifiche, ingannevoli e pericolose.

I riflettori costantemente puntati sulle cellule staminali come preteso strumento terapeutico devono portare il Governo, gli scienziati, i medici, gli enti regolatori, l'amministrazione sanitaria, i bioeticisti e i giudici ad agire in modo coordinato e costante, per sostenere approcci conoscitivi di base che portino verso una responsabile traslazione dei risultati della ricerca in applicazioni cliniche appropriate ed esclusivamente basate sulle evidenze documentabili, pubbliche e ripetibili.

La Commissione ritiene che grande attenzione debba essere profusa dalle istituzioni sanitarie rispetto alle necessità di corrispondere in modo sempre scientificamente onesto, medicalmente obiettivo e socialmente utile alle aspettative di cura dei pazienti e delle loro famiglie. Queste aspettative vanno soprattutto difese contro ogni abuso. Al riguardo è indispensabile che il Ministero della Salute predisponga campagne e percorsi informativi, e ove possibile attraverso una presa in carico "delle aspettative di cura" dei singoli pazienti volta da un lato a spiegare e aggiornare i soggetti dello stato della ricerca sul campo e dall'altro predisporre un accompagnamento di tipo socio-psicologico generale comprendente anche la corretta informazione sulle ipotesi di sviluppo scientifico. Spesso questo

lavoro è svolto nell'ambito dell'immenso lavoro svolto dalle associazioni dei familiari dei malati, in molti casi molto ben strutturato e professionale, in altri, specie per le malattie più rare, lasciato al volontariato di familiari già a loro volta colpiti e che si prestano in modo altruistico a costruire o partecipare alle finalità delle associazioni. A tal fine si ritiene opportuno che, anche attraverso l'individuazione di risorse *ad hoc*, con la stessa collaborazione delle associazioni dei familiari, siano individuati soggetti di riferimento capaci di accogliere, dialogare e accompagnare – in un quadro multidisciplinare – i malati e le loro famiglie lungo l'intero evolversi della patologia ritenendo che questo lavoro non possa essere lasciato agli scienziati o ai medici che hanno come obiettivi quello di ricercare prove di trattamenti futuri o di seguire il paziente nella diagnosi e negli interventi terapeutici medicalmente validati.

In conclusione è necessario che gli aspetti sociali, scientifici, etici, legali e economici riguardanti la ricerca sulle cellule staminali e alle relative sperimentazioni cliniche continuino ad essere discussi su obiettivi concreti e attraverso strategie che si presentino sempre come medicalmente obiettive, scientificamente oneste e socialmente utili.

3.2. L'intervento legislativo in tema di sperimentazione

La disciplina comunitaria e italiana in materia di medicinali per terapie cellulari somatiche su base non ripetitiva, quale riportata nei paragrafi di cui al capitolo I, è articolata e rigorosa e persegue la finalità di tutelare i pazienti e le rispettive famiglie, affinché non divengano preda di soggetti senza scrupoli che – sfruttando la debolezza di chi affronta gravi patologie, inemendabili allo stato del sapere e della ricerca scientifica – si fanno propugnatori di cosiddette terapie mai menzionate nella letteratura medica, frutto di percorsi non dichiarati, illusori, oscuri ed imperscrutabili, nei quali l'imprescindibile protocollo e la sua verificabilità pubblica non hanno parte alcuna.

La funzione della rigorosa normativa occidentale è, essenzialmente e in ultima analisi, quella di ancorare la produzione e la somministrazione di medicinali per terapie avanzate, preparati su base non ripetitiva, a un sistema di vincoli tali da impedire a pazienti e familiari di incorrere nell'errore e (umanamente comprensibile) di affidarsi – anziché alla scienza medica e a chi la pratica con rigore (dai quali unicamente può derivare il progresso delle cure) – a sedicenti guaritori il cui fine, apparentemente *no profit* ed umanitario, è in realtà quello di approfittare dell'altrui debolezza per arricchirsi indebitamente o autopromuoversi, come del resto segnalato nelle vicende in esame dall'oscurità del metodo «terapeutico» seguito, che di quel fine è un necessario correlato.

Occorre rammentare che la figura del *ciarlatano* nasce storicamente, in ambito medico, dall'*impossibilità immediata* della medicina ufficiale, allo stato delle conoscenze esistenti in un determinato periodo e dei progressi conseguiti, *di vincere* certi tipi di malattie o di «promettere di vincerle»; in tale situazione il *ciarlatano* esercita, ieri come oggi, *una grande attrattiva, venendo incontro alle speranze e alle illusioni* di malati incurabili e dei loro familiari¹⁵.

La terapia proposta dal *ciarlatano* presenta caratteristiche proprie¹⁶, indipendenti dal preparato di volta in volta offerto agli sfortunati che ne divengono inconsapevoli vittime, caratteristiche da tempo analizzate dalla scienza medica¹⁷.

Va a questo punto osservato che tutti gli aspetti qui tratteggiati formano da tempo oggetto di interesse non solo da parte degli storici della

¹⁵ Così Sandro Bajini, lemma “*Ciarlatano*”, in *Dizionario di storia della salute*, a cura di G. Cosmacini, G. Gaudenzi, R. Satolli, 1996, Torino, Einaudi, p. 107.

¹⁶ La prima è quella di essere terapia *estranea* alla medicina consolidata e, come tale, del tutto svincolata dalle regole proprie della scienza medica, prima fra tutte le *prove d'efficacia*, raccolte in modo rigoroso e con altrettanto rigore analizzate, essendo *frutto non di verifica sperimentale*, ma di intuizione; talché viene offerta quale unica soluzione possibile, a fronte di mali incurabili. La seconda è di essere terapia *segreta* in tutto o in parte, così da creare un alone di mistero circa la reale composizione dei preparati e alle modalità della loro produzione, evitando in tal modo ogni possibile indagine sul precorso seguito, che potrebbe rivelare, se a fondo conosciuto, oltre all'imbroglio, anche situazioni di grave rischio per la salute del somministrato. La terza è di essere presentata al pubblico quale manifestazione di *altruismo* e di *disinteresse*, così da celare la presenza di corposi tornaconti personali che, benché sapientemente occultati, sono poi destinati ad emergere in un periodo di osservazione più ampio e cioè in sede di bilancio complessivo finale, inevitabilmente del tutto rovinoso. La quarta, infine, è quella che va sotto la locuzione di “*cure miracolose*” (“*wonder cure*”): man mano che maturano i consensi di alcuni pazienti, per via di apparenti miglioramenti, e rimangono inespresse le esperienze contrarie, per timore nel paziente di perdere l'occasione propizia, la terapia viene proposta come idonea a curare patologie sempre più estese e del tutto eterogenee; cosicché quello che dovrebbe essere ritenuto (ove già non fossero sufficienti quelli in precedenza illustrati) quale indice sintomatico d'imbroglio, diviene paradossalmente prova del suo contrario.

¹⁷ Cfr., per una accurata descrizione delle caratteristiche del *ciarlatano*, Johann Georg Zimmermann, *Von der Erfahrung in der Arzneykunst* (Zürich, Ver. Heidegger und Comp., 1763-1764; con traduzioni in tutte le lingue europee), trad. it. *Della esperienza nella medicina* (1^a ed., 1788), 4^a ristampa, 1830, Milano, Ed. Schiepatti, Truffi e Fusi, pp. 18-22. L'autore, che fu medico prima a Berna e poi presso la Corte inglese come primo medico, fornisce nello scritto un'ampia trattazione del metodo sperimentale proprio della scienza medica. Fornisce nel contempo un accurato profilo di chi, nell'esercizio della medicina, si allontana da tale metodo e cioè del *ciarlatano*. Dopo averlo descritto come *ingannatore, scaltro nell'infilzare bugie e promesse*, così tra l'altro scrive: “*tra la farragine delle sue promesse, accade per accidente che ve n'abbia pur taluna che si verifichi, poiché tante ne fa che una volta o l'altra deve dare nel segno. Quando adunque s'abbatte ad incontrarne una, è appunto allora che viene esaltato sopra tutti i medici del mondo; ma quando gli va tutto a rovescio, il malato non ha coraggio di dolersene per paura di farsi ridicolo*”; e ancora, con una constatazione amara: “*un medico che, nel proprio esercizio, fa pompa di stravaganti metodi e di rimedi portentosi, è assai più ricercato di un altro, che va per il piano cammino della natura*”. Infine così conclude: “*la pratica senza regole adunque, secondo che sovverte tutte le più sane idee di quanto avvi di vero e di buono, non può non essere pericolosa a tutto il genere umano; e in particolare... si oppone ai progressi della medicina, favorisce l'ignoranza, la cialtroneria, e dà luogo alle più nere iniquità*”.

medicina¹⁸ e del più attento giornalismo investigativo¹⁹, ma anche della più accreditata scienza medica²⁰, che ad esso ha dedicato e dedica la propria attenzione, in studi relativi a malattie un tempo assolutamente inemendabili ed ora, grazie ai rilevanti progressi della scienza medica e dei suoi ricercatori, divenute parzialmente curabili.

In proposito è opportuno ricordare che dall'articolo 32 della Costituzione discende del resto non soltanto l'obbligo di fornire ai pazienti – affetti da patologie contrassegnate da inarrestabile evoluzione, prognosi infausta e assenza di trattamenti specifici – interventi terapeutici efficaci per alleviare le loro sofferenze, ma anche il dovere di proteggerli, come qualunque altro cittadino, da pseudo trattamenti non controllati e quindi potenzialmente dannosi; il altre parole la tutela della salute e il diritto di conoscere la natura del trattamento (consenso informato) implicano che le autorità sanitarie intervengano per risparmiare a questi pazienti di divenire ulteriormente vittime di sempre nuovi proponenti «sieri del miracolo».

Già al tempo della vicenda del cosiddetto Metodo Di Bella (proposto per una serie di malattie) e con l'*IGF-1/BP3* (proposto per la SLA) sono state promosse, in difformità dalle determinazioni dell'autorità sanitaria, cosiddette terapie non validate dalla letteratura medica, con epilogo finale a tutti noto.

La storia si è ora ripetuta con il caso Stamina; innanzitutto per i numerosi provvedimenti giudiziari di cui si è trattato, in cui alcuni giudici hanno autorizzato e ordinato le pretese terapie rivendicando «il diritto alla cura» sancito dall'articolo 32 della Costituzione che si riferisce però inevitabilmente al diritto a cure medicalmente verificate e normate. Per altro verso, sul fronte legislativo, la Corte costituzionale con la sentenza n. 274 del 1° dicembre 2014, proprio in relazione alla vicenda Stamina, richiamando la sua giurisprudenza più risalente, ha ribadito che «*decisioni sul merito delle scelte terapeutiche, in relazione alla loro appropriatezza, non potrebbero nascere da valutazioni di pura discrezionalità politica del legislatore, bensì dovrebbero prevedere l'elaborazione di indirizzi fondati sulla verifica dello stato delle conoscenze scientifiche e*

¹⁸ A. Castiglioni, *Storia della medicina*, 1936, Milano, Mondadori, pp. 572-573; A. Corsini, *Medici ciarlatani e ciarlatani medici*, 1922, Bologna, Zanicheli; G. Cosmacini, *Il medico ciarlatano. Vita inimitabile di un europeo del Seicento*, 1998, Bari, Laterza; Id., *Ciarlataneria e medicina*, cit., e in particolare il cap. *Le cure miracolose*, pp. 225-229; E. W. Boyle, *Quack Medicine*, 2013, Santa Barbara (Calif.), Praeger Publish.

¹⁹ G. Gaudenzi, *Le cure miracolose: le responsabilità della stampa e della comunità scientifica*, in M. Geddes, G. Berlinguer (a cura di), *La salute in Italia. Rapporto 1997*, 1997, Roma, Ediesse Ed., pp. 121-142; E. Altomare, *Medicine & Miracoli. Dal siero Bonifacio al caso Di Bella*, 1998, Roma, Avverbi, (il cui cap. 2, è intitolato “*Identikit del Ciarlatano*”, pp. 28-32); J.-M. Abgrall, *Les charlatans de la santé* (1998), trad. it. *I ciarlatani della salute*, 1999, Roma, Ed. Riuniti; B. Goldacre, *Bad Science* (2008), trad. it. *La cattiva scienza*, 2013, Milano-Torino, Bruno Mondadori, e in particolare il cap. 9 (*Come i media favoriscono la disinformazione scientifica*), p. 171 e ss.

²⁰ G. Robustelli Della Cuna, G. Bonadonna, *Le cure miracolose*, in G. Bonadonna, G. Robustelli Della Cuna, P. Valagussa, *Medicina oncologica*, VIII ed., 2007, Milano, Elsevier Masson, pp. 15-38. Per l'ampia letteratura medica straniera cfr. la bibliografia riportata in calce a tale scritto, pp. 37-38.

delle evidenze sperimentali acquisite, tramite istituzioni e organismi – di norma nazionali e sovra-nazionali – a ciò deputati, dato l'essenziale rilievo che a questi fini rivestono gli organi tecnico-scientifici». Inoltre, sempre il giudice delle leggi, nella medesima sentenza, ha affermato che «la promozione di una sperimentazione clinica per testare l'efficacia, ed escludere collaterali effetti nocivi, di un nuovo farmaco non consente, di regola, di porre anticipatamente a carico di strutture pubbliche la somministrazione del farmaco medesimo: e ciò per evidenti motivi di tutela della salute, oltre che per esigenze di corretta utilizzazione e destinazione dei fondi e delle risorse a disposizione del Servizio sanitario nazionale».

Peraltro, nella vicenda qui in esame si è giunti a disporre con legge una *sperimentazione clinica* (articolo 2, comma 2-bis, del decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57), anche in questo caso sull'ondata emotiva creata da una considerata campagna di alcuni mezzi d'informazione. Il Governo e il Parlamento non hanno purtroppo saputo tener ferma una posizione da subito espressa dagli organismi tecnici e di vigilanza preposti alla sicurezza dei farmaci e dei trattamenti sanitari, cioè AIFA e NAS.

La vicenda merita una ferma valutazione al contempo politica e istituzionale, perché sono ormai decenni che a livello internazionale si conoscono le regole per assicurare scelte competenti in materia di sanità pubblica e di cure, attraverso cioè il ricorso a esperti in grado di documentare in modo verificabile le loro valutazioni oltre ad un uso appropriato degli organi tecnici. Peraltro, le due commissioni di esperti nominate dal Ministro della salute per definire i criteri di sperimentazione del preteso trattamento Stamina, sono giunte a conclusioni coincidenti con le prima valutazione dell'AIFA e degli scienziati italiani con competenze internazionali nel campo delle cellule staminali e della medicina rigenerativa.

Nel contesto illustrato la Commissione non può che esprimere il proprio plauso all'attività di AIFA e NAS, che si sono adoperati, per quanto di competenza, per porre in essere l'ordinanza di blocco del maggio 2012 il cui doveroso rispetto avrebbe risparmiato al Paese il corto circuito istituzionale e mediatico descritto in questa relazione.

3.3. Proposte conclusive

La Commissione concorda nel ritenere percorribili le seguenti iniziative:

1) Proposte legislative in merito ai provvedimenti giudiziari sui trattamenti non provati

Al fine di evitare che in futuro possa nuovamente ripetersi lo scenario al quale da ultimo abbiamo assistito, occorre predisporre le seguenti proposte legislative per intervenire sui provvedimenti giudiziari che autorizzano trattamenti terapeutici di non provata efficacia, già emessi dall'Autorità Giudiziaria ed in fase di esecuzione, allineandosi così a quanto dispo-

sto dalla Corte costituzionale con la recente sentenza 1° dicembre 2014, n. 274. L’iniziativa legislativa dovrebbe articolarsi nel seguente modo:

a. Nei giudizi civili d’urgenza o ordinari in cui vengono richiesti trattamenti terapeutici allo stato non ancora autorizzati dalla competente autorità sanitaria o non rispondenti alla normativa comunitaria, nazionale e regolamentare vigente, la legittimazione passiva – la capacità di stare e resistere nel giudizio – compete al ministro della Salute e alla competente autorità sanitaria in materia; in tali giudizi è obbligatoria la partecipazione del Pubblico Ministero, il quale può proporre tutti i mezzi d’impugnazione previsti dal codice di procedura civile.

b. Qualora nella materia menzionata al punto (a) risultino adottati provvedimenti dell’autorità giudiziaria autorizzativi, in violazione del principio del contraddittorio come in tale punto definito, compete al Ministro della salute e alla competente autorità sanitaria in materia la facoltà di impugnare tali provvedimenti, in ogni tempo, sia a mezzo del reclamo di cui all’articolo 669-terdecies e seguenti del codice di procedura civile, finalizzato alla revoca del provvedimento, sia con i mezzi di impugnazione delle sentenze; in tale giudizio è obbligatoria la partecipazione del Pubblico Ministero.

c. I provvedimenti autorizzativi già emessi dall’autorità giudiziaria anteriormente all’entrata in vigore della normativa e successivamente a tale vigenza in fase di esecuzione, che risultino adottati in violazione di norme comunitarie, di legge e regolamentari o in violazione di provvedimenti dell’autorità sanitaria nazionale o che comunque violino l’interesse generale e richiedano la pronta difesa dei pazienti, possono essere in qualsiasi tempo impugnati secondo quanto previsto al punto (b).

Questo tipo d’intervento normativo avrebbe senza dubbio il pregio di collocarsi *all’interno del sistema dei mezzi di impugnazione* dei provvedimenti giudiziari, l’unico consentito ed idoneo a rispettare *l’autonomia delle decisioni giudiziarie*, le quali possono essere modificate solo attraverso un sistema di correzione endo-processuale.

Le norme illustrate ai punti (a) e (b) di cui si auspica l’adozione sono quelli *a regime* e cioè concernono *il futuro*; quella al punto (c) attiene invece alla *fase transitoria* in cui ci troviamo e stiamo attraversando.

In particolare, la previsione di cui al punto (a) pone rimedio ad una *anomalia* registratasi per la prima volta solo nell’ambito del caso Stamina e non nei casi precedenti, quella cioè di giudizi introdotti, *anziché nei confronti del ministro della Salute ovvero nei confronti della competente Autorità sanitaria in materia* (gli unici realmente competenti nella materia in oggetto, in quanto portatori dell’interesse a contraddire le richieste giudiziarie di autorizzazione a trattamenti non validati e ad una gestione uniforme delle vicende), nei confronti di singole strutture sanitarie, che possono assumere determinazioni difensive della più disparata e comunque limitata portata.

La previsione di cui al punto (b) tende a porre *efficace e tempestivo rimedio*, con un'estensione dei mezzi di impugnazione oltre i limiti oggi vigenti, a future improprie pronunce dell'Autorità giudiziaria.

Quanto poi alla previsione, in tali giudizi, di un obbligatorio *intervento del pubblico ministero*, va evidenziato che il codice di procedura civile già lo prevede, quale organo dello Stato e nel ruolo di rappresentante della legge, in correlazione con *interessi ritenuti dalla legge meritevoli di speciale tutela*, per non essere essi meri interessi privati (si vedano in proposito gli articoli 69 e seguenti del codice di procedura civile). In questo solco si inserisce la previsione ora suggerita, la cui funzione è di rafforzare le tutele delle vittime dei trattamenti privi di fondamento scientifico.

Infine la previsione al punto (c) – di diritto transitorio ed intertemporale – è formulata in modo tale da evitare i *rischi connessi* ad un enunciato normativo di *esplicita portata retroattiva*, che, se pur legittimo, potrebbe comunque dare luogo ed offrire il fianco a pretesi *dubbi di illegittimità costituzionale*.

Essa, nella forma proposta, consente infatti di intervenire anche con tempestività nella situazione attuale, al fine di rimuovere provvedimenti d'urgenza autorizzativi già emessi prima dell'entrata in vigore della nuova normativa, ma di perdurante attualità, essendone (o potendone essere) richiesta l'esecuzione dopo l'entrata in vigore della normativa; in tal modo la norma, mentre prende in considerazione provvedimenti pregressi, si correla ad un dato successivo ed attuale – quello della eseguibilità – così da consentire al Ministro e alla competente Autorità sanitaria in materia di contestarne la conformità ai parametri di legge e ai provvedimenti della competente autorità.

2) Abrogazione parziale dell'articolo 2 del decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57

La Commissione ritiene necessario un intervento legislativo volto alla abrogazione dell'articolo 2, commi 2 e 2-bis, del decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57.

Il comma 2 prevede la prosecuzione di trattamenti in essere sulla base di cellule staminali mesenchimali e, come tale, costituisce esplicito riconoscimento nei confronti della *pratica illegale* di Stamina; il comma 2-bis riconosce inoltre la necessità di una sperimentazione clinica che è in realtà priva di alcun presupposto scientifico. Anzi l'assenza del presupposto scientifico e medico è stato ripetutamente documentato dalla comunità scientifica, non ultimo dai due Comitati istituiti dal Ministero della salute.

È di tutta evidenza l'opportunità di eliminare atti che si riferiscono ad una vicenda preoccupante e dannosa sia per i malati che per il Paese, al fine di ristabilire, con lo strumento della legge, la legalità vulnerata ed offesa.

3) Revisione del decreto Turco-Fazio

Circa il decreto Turco Fazio (decreto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006), pur avendo più volte segnalato che la corretta adozione dello stesso avrebbe impedito l'applicazione del preteso metodo Stamina, la Commissione ritiene indispensabile una sua riformulazione affinché:

a. «l'uso individuale non ripetuto» di un trattamento venga comunque approvato dall'ente regolatorio, in forza delle caratteristiche tecniche del trattamento stesso che devono essere note, precise e dettagliate, come nel caso in cui lo si voglia sottoporre a sperimentazione clinica. Ciò in analogia con quanto succede negli USA, dove qualsiasi trattamento «compassionevole» deve essere sottoposto ad approvazione sulla base di un dossier tecnico predisposto dall'Ente proponente.

Contrariamente a ciò, la Commissione evidenzia che il decreto Turco-Fazio, nel riferirsi ai criteri di «scientificità» (che dovrebbero essere contenuti in tale dossier) di un trattamento per uso individuale ravvede all'articolo 1 la sola disponibilità di «*dati scientifici, che ne giustifichino l'uso, pubblicati su accreditate riviste internazionali*». Tale criterio risulta ambiguo. Il caso della recente pubblicazione (poi retratta) circa il preteso trattamento Stamina, su una rivista coreana e da parte del Dott. Andolina, prefigura il rischio che qualsiasi pubblicazione su qualsiasi rivista «scientifica» internazionale possa fungere da preteso «accreditamento» o comunque possa aprire ad un contenzioso (presumibilmente anche con la stessa rivista scientifica sulla circostanza dell'essere più o meno «accreditata»).

Su tali basi, la Commissione ritiene anche che l'attuale decreto, prescindendo da una disamina scientificamente e medicalmente idonea del preparato per il quale si chiede l'uso individuale, promuova il rischio che «l'uso individuale di un farmaco non approvato per il commercio» si trasformi in un «uso individuale di un farmaco non approvato».

b. il termine «medicinali per terapia avanzata per uso individuale non ripetitivo» correttamente implica l'adozione di un trattamento in circostanze eccezionali, su singoli individui e mai di massa e/o industriali. L'uso «non-ripetitivo» deve valere «per una singola patologia e per uno specifico, singolo paziente». Ma nel caso dei trattamenti cellulari autologhi questa definizione potrebbe risultare ambigua e aprire ad un uso «industriale» non previsto dal presente decreto. Infatti, tutte le terapie autologhe sono, per definizione, solo per uno specifico o singolo paziente. Quindi si potrebbe incorrere in un uso ripetuto, nello stesso paziente con una singola patologia, di centinaia o migliaia di colture di cellule autologhe. E' quindi importante che la norma venga rivista per far fronte al possibile «uso ripetitivo di preparati da coltivazioni cellulari dal singolo individuo per la singola malattia», che segue altre normative per uso industriale, e quindi, nel caso delle colture di cellule autologhe, circoscrivere la norma del decreto Turco-Fazio alla non ripetitività della «procedura cel-

lulare autologa e/o alla metodologia della coltura» invece che al «farmaco cellulare» in sé²¹.

4) Attuazione dell'articolo 28, numero 2) del regolamento (CE) n. 1394 del 2007

A valle di quanto esposto al punto (2) la Commissione ritiene altresì necessaria l'adozione da parte del Ministero della salute, sentita l'AIFA, del decreto ministeriale volto alla definitiva ed univoca attuazione dell'articolo 28, numero 2) del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, relativo alla disciplina di medicinali per terapia avanzata preparato su base non ripetitiva²².

5) Rete territoriale di assistenza e di supporto informativo

La Commissione ritiene necessario istituire (e/o rafforzare) una rete territoriale di assistenza e di supporto informativo-educativo formata da punti di accesso specialistici, multidimensionali ai quali la famiglia che riceve una diagnosi di malattia attualmente inguaribile possa facilmente accedere (a bassa soglia) ed essere presa in carico. Tale servizio deve essere l'unico punto di riferimento per tutto il proseguo della malattia, poiché si occupa di:

- comunicare e offrire in modo adeguato le informazioni di cui i pazienti, le famiglie e i care giver necessitano, durante tutto il percorso di malattia. È questo nodo della rete che può costituire un filtro efficace, anche attraverso la diffusione di informazioni corrette, nei confronti di proposte terapeutiche di dubbia o non ancora sperimentata efficacia;

- valutare in modo multidimensionale e multidisciplinare (non solo sanitario) i bisogni di cura, assistenza, supporti di differente natura che il paziente e la famiglia esprimono nelle diverse fasi di malattia;

- progettare con la famiglia ed i pazienti interventi personalizzati a seconda dei bisogni specifici che emergono nel tempo;

- provvedere al coordinamento tra i vari attori che possono risultare utili nelle diverse fasi di malattia: operatori sanitari, sociali, volontariato, enti locali, ecc.

²¹ Si segnala che il 21 gennaio 2015 il Ministro della salute, on. Beatrice Lorenzin, ha firmato il decreto ministeriale recante “*Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva*” che abroga e sostituisce il decreto del Ministro della salute del 5 dicembre 2006, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n. 57 del 9 marzo 2007, in cui si riprendono tante delle indicazioni qui riportate. Nelle more della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del suddetto atto e dei relativi allegati, si ritiene opportuno lasciare queste indicazioni maturate sulla scorta delle evidenze dell'indagine conoscitiva, riconoscendo comunque la positività dell'intervento del Ministro e rinviando ad altra sede una disamina minuziosa del testo ministeriale.

²² *Ibidem.*

In tale ottica si ritiene che le risorse finanziarie messe a disposizione dall'articolo 2, comma 2-bis, del decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57, debbano essere destinate a istituire o rafforzare la rete di sostegno e supporto, con particolare attenzione agli aspetti della comunicazione e della informazione nell'ottica di una crescita della partecipazione consapevole ai processi di presa in carico e assistenza, dal momento della diagnosi alle fasi finali della malattia.

6) Iniziative di comunicazione istituzionale

La Commissione ritiene anche necessario che il Ministero della salute consideri l'opportunità di pubblicare sul proprio sito istituzionale una specifica avvertenza circa l'inesistenza di comprovati effetti terapeutici associati a pretese terapie – non approvate dalle competenti autorità sanitarie – che dovessero diffondersi nella popolazione, anche a seguito pubblicità promosse a mezzo di siti web che rinviino a pratiche da realizzarsi in paese esteri, invitando i pazienti a non abbandonare le terapie in corso e prevedendo specifici percorsi e punti di ascolto, consulenza e assistenza.

Sulla base di tali considerazioni si ritiene altresì di impegnare il Ministero della salute in una campagna di informazione rivolta ai cittadini per evitare che la diffusione di notizie relative a percorsi terapeutici la cui efficacia non sia dimostrata possano ingenerare comportamenti sconsigliati e produrre potenziali rischi per la salute dei pazienti.

7) Introduzione nell'ordinamento italiano del cosiddetto standard Daubert

Quanto alla figura del consulente tecnico in ambito giudiziario, questa Commissione ritiene opportuna l'introduzione nel nostro ordinamento di specifici parametri individuabili sulla falsariga del cosiddetto standard Daubert. Tale standard è il risultato di una elaborazione della Corte suprema statunitense che impone al giudice di accertare che il metodo usato dall'esperto ammesso al dibattimento sia attendibile scientificamente. La teoria o tecnica ammessa deve essere controllabile, falsificabile, deve essere visibile e quindi pubblicata su riviste con sistema di referaggio dei pari (*peer review*); deve essere definito un tasso di errore; devono esserci standard e controlli per la tecnica costantemente aggiornati; infine, la teoria e la tecnica devono essere generalmente accettate dalla comunità scientifica di riferimento²³.

²³ Si veda Michele Taruffo, *Scienza e processo*, Enciclopedia Treccani, 2009, che ne ricostruisce la genesi giurisprudenziale: “Tuttavia, con l'andare del tempo e con il moltiplicarsi delle ipotesi in cui questo criterio [il *Frye test*, così chiamato in riferimento a una famosa sentenza del 1923, secondo la quale il criterio per determinare l'ammissibilità delle prove scientifiche sarebbe stato costituito dalla loro *general acceptance*, ossia dal generale consenso della comunità scientifica intorno alla validità di tali prove] non riu-

8) Adozione di linea guida di rafforzamento di tutela dei minori nel sistema dei media

Nuove linee di indirizzo per il sistema dei media a tutela dei minori, a cura dell'AGOM in collaborazione con il Garante per la protezione dei dati personali e con l'Autorità garante per l'infanzia e l'adolescenza, linee che partendo dall'autoregolamentazione degli operatori del settore con la Carta di Treviso e con quella di Milano coinvolgono anche il *web*.

9) Adozione di linee guida relative all'informazione pubblica in ambito medico-scientifico

Linee guida per l'informazione e la divulgazione scientifica valide per l'intero sistema dei media, pubblici e di mercato, televisivi, radiofonici, cartacei e online in analogia alle linee adottate dalla *British Broadcasting Corporation* nel luglio 2014 per garantire alti standard di imparzialità ed accuratezza nella comunicazione del fatto scientifico.

10) Rafforzamento dell'indipendenza dei Comitati Etici

Infine, per quanto concerne i comitati etici degli ospedali la Commissione ritiene che debba essere ribadita la necessità che i membri di tali consessi siano sempre terzi, competenti e indipendenti, cioè estranei a conflitti di interessi potenziali rispetto alle decisioni da assumersi, prevenendosi nei casi di maggior conflitto ipotesi di astensione obbligatoria pena, per i soggetti iscritti ad un albo professionale, la sospensione dallo stesso. La Commissione apprezza la modulistica relativa alla dichiarazione dei conflitti di interesse redatta e lasciata agli atti da AIFA cui sono soggetti tutti gli appartenenti e gli interlocutori dell'Agenzia e ne auspica una adozione diffusa, *mutatis mutandis*, presso tutte le strutture sanitarie dotate di Comitati etici che non vi avessero già provveduto autonomamente.

sciva a impedire che i giudici utilizzassero conoscenze prive di fondamento scientifico, il Frye test apparve sempre più inadeguato. Ciò indusse la Corte suprema degli Stati Uniti a tornare sull'argomento nel 1993, con la sentenza sul caso Daubert v. Merrell Dow pharmaceutical inc. (509 U.S.579; su tale sentenza v., anche per altri riferimenti, Dominioni 2005, pp. 137 e sgg.). In questa decisione, ormai famosa anche per la grande quantità di commenti che ha suscitato negli Stati Uniti, come pure in Italia, il giudice Harry Blackmun, che scrisse la motivazione di maggioranza, enunciò alcuni criteri di valutazione che dovrebbero guidare il giudice nell'ammettere o escludere prove scientifiche. Si tratta: a) della controllabilità e falsificabilità della teoria che sta alla base della prova scientifica; b) della percentuale di errore relativa alla tecnica impiegata; c) del controllo sulla teoria o tecnica in questione da parte di altri esperti; d) del consenso della comunità scientifica di riferimento. Inoltre, Blackmun sottolineava la necessità che la prova scientifica potesse essere ammessa soltanto quando direttamente rilevante per accertare fatti specifici della controversia". Da ultimo si veda anche l'articolo di Gilberto Corbellini e di Michele De Luca, Non solo Stamina. Difendersi dalla pseudo scienza, Sole 24 Ore, 30 giugno 2014.

A P P E N D I C E

1.1. La medicina rigenerativa oggi

Il termine «medicina rigenerativa» identifica quella branca della medicina il cui obiettivo è portare al recupero permanente dei tessuti e degli organi danneggiati sfruttando le potenzialità rigenerative delle cellule staminali. Gli avanzamenti della medicina rigenerativa sono quindi strettamente correlati ai progressi delle conoscenze sulla biologia di base delle cellule staminali in quanto le cellule staminali ed i loro derivati specializzati, naturali o ingegnerizzati, forniscono le componenti funzionali di un regime terapeutico rigenerativo.

Due sono le strategie di intervento della medicina rigenerativa sulle quali la comunità scientifica sta lavorando. Il primo, meno perseguito, prevede l'approccio *in vivo* e si basa sulla stimolazione farmacologica delle cellule staminali residenti nei tessuti endogeni di interesse, al fine di stimolarne il potenziale riparativo. Il secondo approccio, *ex vivo*, mira al trapianto di cellule staminali, o progenitrici, espanse e/o modificate geneticamente *in vitro*, in laboratorio, che vadano a colonizzare il distretto di interesse e ne sostengano l'aspetto rigenerativo-riparativo. Questo secondo approccio si basa quindi sull'innesto di nuove cellule nel tessuto malato e mira soprattutto a rimpiazzare le cellule degenerate lì presenti con cellule specializzate ottenute in laboratorio partendo da staminali. Il termine «medicina rigenerativa» si intende quindi mirato a «rigenerare circuiti» immettendo nuove cellule al posto di quelle morte. L'impianto di cellule tuttavia potrebbe anche generare una risposta positiva nel tessuto circostante semplicemente come conseguenza dell'eventuale rilascio di molecole benefiche da parte delle cellule donatrici che sarebbero, quindi, in grado di preservare o migliorare lo stato del tessuto. Questo secondo meccanismo, i fattori rilasciati (benefici o meno), e la sua stabilità nel tempo sono ancora poco chiari.

In questa sezione ci focalizzeremo principalmente sugli aspetti di terapia cellulare in medicina rigenerativa, tralasciando le strategie *in vivo* in quanto ancora difficili da immaginare a scopo terapeutico per la maggior parte delle malattie. In questa sezione sono riassunte alcune sperimentazioni innovative e un caso di successo, la cura delle lesioni alla cornea, cui si è giunti dopo anni di lavoro su un ceppo particolare di staminali.

Approcci di medicina rigenerativa per il trattamento delle lesioni degli epitelii di rivestimento. Uno degli ambiti con sicure applicazioni cliniche oggi è quello della riparazione degli epitelii squamosi. Questi includono l'epidermide e la cornea. In questi casi, già da diversi anni è possibile effettuare dei trapianti di pelle autologa. Il nuovo tessuto cutaneo viene generato *in vitro* su matrici di collagene e matrigel, a partire da progenitori e staminali cutanee derivanti da piccole biopsie della cute del pa-

ziente. Pioniere di questo filone di ricerca è stato Howard Green. Fu proprio Green, a Boston nel 1983, a eseguire il primo trapianto di pelle coltivata su tre bambini ustionati gravi²⁴. Da allora centinaia di pazienti hanno beneficiato di questo trattamento salvavita che viene applicato ai pazienti con ustioni di terzo grado. Tuttavia, ancora oggi predire l'efficacia di un trapianto è impossibile e le linee guida per il trapianto non si sono evolute in modo significativo negli ultimi 25 anni.

Ciononostante nel 1987 uno studio di Yann Barrandon ha proposto una metodologia efficiente per la crescita di cellule staminali della pelle *in vitro* e la produzione di cheratinociti a partire da esse, anche se i costi elevati e la necessità di diversi mesi per ricostruire lembi di pelle estesi, di fatto ne limitano la piena diffusione in clinica. In aggiunta, sebbene questo oggi rappresenti uno straordinario trattamento salvavita, i malati trapiantati chiedono una vita migliore. La pelle così rigenerata, infatti, non è ottimale in quanto priva di ghiandole sudoripare e di bulbi piliferi. La pelle inoltre è secca, provocando anomalie nella termoregolazione e nella fisiologia di questo importante tessuto. Ecco quindi che è necessario capire la normale fisiologia di sviluppo e rigenerazione della pelle e capire la biologia delle staminali della pelle. Oggi sappiamo che le staminali cheratinocitiche sono localizzate in diverse zone dell'epidermide. Queste cellule si propagano generando olocloni che possono sostenere anche 200 divisioni e che quando trapiantati riescono a rigenerare pelle o cornea. Altre staminali sono presenti nel bulbo pilifero e nelle ghiandole sudoripare. Quelle del bulbo pilifero sembra partecipino attivamente anche alla riparazione dell'epidermide in seguito a danno.

Un altro epitelio che è possibile rigenerare completamente è l'epitelio corneale. In caso di lesioni alla cornea, l'epitelio congiuntivale, che costituisce la parte visibile bianca dell'occhio, prende il sopravvento portando alla formazione di quello che in termini clinici si chiama «*pannus*» e che copre tutto il bulbo, causando cecità. In molti casi, è possibile ricostruire la cornea partendo da staminali presenti a livello del limbus dell'occhio, una striscia di cellule, di cui circa il 10% con caratteristiche staminali, che circonda la cornea. Sebbene il prelievo non possa essere mirato al prelievo delle sole staminali limbari, il sistema di espansione *in vitro* studiato dai ricercatori seleziona le staminali corrette le quali, una volta messe in coltura, sono in grado di ricostruire in circa 3-4 settimane un lembo di epitelio corneale che viene impiantato al posto di quello compromesso. Tra i pionieri di questa tecnologia vi sono Graziella Pellegrini e Michele De Luca ora all'Università di Modena e Reggio Emilia che nel 1997 pubblicarono il primo studio sulla coltivazione e la caratterizzazione della cornea a partire da staminali. Più di recente, questi ricercatori, insieme a Paolo Rama, del San Raffaele di Milano hanno perfezionato la tecnica

²⁴ Rochat A., Claudinot S., Nicolas M. et al. *Stem cells and skin engineering*. Swiss Med Wkly. 2007; 155:49S-54S.

arrivando a confermare il recupero totale della vista anche 6 anni dopo il trapianto²⁵.

Staminali e terapia genica. Due ulteriori esempi di terapie attraverso le staminali e la terapia genica per due gravi malattie genetiche, la sindrome di Wiskott-Aldrich raro disordine genetico che causa immunodeficienza e trombocitemia, e la leucodistrofia metacromatica, una severa malattia neurodegenerativa dell'infanzia causata da mutazioni nel gene ARSA, provengono dal San Raffaele di Milano e dal lavoro condotto dal gruppo di Luigi Naldini insieme ad Alessandro Aiuti e Alessandra Biffi. I ricercatori hanno utilizzato cellule staminali ematopoietiche dai pazienti e usato un vettore lentivirale per introdurre la versione sana del gene responsabile della malattia. Poi hanno infuso le staminali di nuovo nei pazienti dopo una preparazione con chemioterapia. L'osservazione dei primi pazienti trattati a oltre 3 anni dall'inizio della sperimentazione è favorevole. Nel caso della leucodistrofia metacromatica le staminali geneticamente modificate e la loro progenie hanno trasportato l'enzima ARSA nel sistema nervoso e arrestato così precocemente la progressione della malattia nei bambini trattati. Nella sindrome di Wiskott-Aldrich le manifestazioni della malattia si sono attenuate o scomparse dopo la terapia genica. Anche queste strategie terapeutiche derivano da anni di studio di queste malattie e degli strumenti idonei per affrontarle, con risultati pubblicati sulle maggiori riviste internazionali²⁶.

Approcci di medicina rigenerativa per il trattamento delle disfunzioni cardiache. Il cuore è uno degli organi che si pensava dispensato da processi rigenerativi. In realtà, alcuni studi hanno suggerito che nel miocardio umano potrebbero risiedere dei progenitori, evidenziabili grazie all'espressione di marcatori quali ad esempio c-kit o sca-1, i quali potrebbero rigenerare, in condizioni normali, l'intero gruppo di miocardiociti di un cuore adulto in circa 4-5 anni. Tuttavia questi risultati sono molto dibattuti, sia per quel che riguarda l'effettiva capacità rigenerativa sia per la presenza concreta di progenitori nel cuore adulto²⁷. Nonostante ciò, l'utilizzo delle cellule staminali per riparare il tessuto cardiaco rappresenta uno degli ambiti applicativi che ha attratto i maggiori interessi, anche se non è ancora chiaro come ottenere cellule del miocardio che siano il più possibile simili a quelle della sede cardiaca lesionata.

²⁵ Rama P., Matuska S., Paganoni G. et al. *Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration*. N Engl J Med. 2010; 363:147-55; Chien KR. *Lost and found: cardiac stem cell therapy revisited*. J Clin Invest. 2006;116:1838-40.

²⁶ Naldini L., Biffi A., Montini E. et al. *Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy*. Science. 2013 Aug 23;341(6148):1233158. doi: 10.1126/science.1233158. Epub 2013 Jul 11.

²⁷ Chien KR. *Lost and found: cardiac stem cell therapy revisited*. J Clin Invest. 2006;116:1838-40; Chien KR. *Regenerative medicine and human models of human disease*. Nature.

Le cellule cardiomiocitiche differiscono infatti tra loro a seconda della zona del cuore da esse popolata e della specifica funzione. Per esempio, le cellule cardiache che conducono lo stimolo elettrico e sono responsabili del battito cardiaco sono diverse da quelle che si contraggono. Ad oggi, l'unico tipo di cellule da cui si possono ottenere i cardiomiociti sono le cellule staminali embrionali (e le loro omologhe surrogate, le iPS). Altre tipologie, quali le staminali adulte, non sono in grado di formare cardiomiociti ma, se trapiantate, si pensa possano aiutare la ripresa della funzionalità cardiaca con un'azione comunque molto limitata nel tempo e attraverso meccanismi ancora ignoti. Tuttavia il campo non ha ancora fornito prove convincenti.

Fu uno studio del 1992, firmato dal gruppo di Piero Anversa a stimolare l'interesse verso il trapianto di staminali come terapia per l'infarto al cuore. Quello studio proponeva infatti che le cellule del midollo osseo fossero in grado trasformarsi in cellule cardiache. Subito iniziarono le prime sperimentazioni sull'uomo. Tuttavia, studi successivi smentirono il dato originale. Oggi, e in assenza di solide evidenze precliniche, alcuni ospedali offrono trapianti di staminali (di diverso tipo) post-infarto. Guardando ai più recenti risultati di sperimentazioni controllate sembra che l'effetto, se presente, sia modesto, specialmente a lungo termine. Si presume inoltre che le staminali trapiantate possano limitare il danno ischemico successivo all'infarto miocardico o stimolare l'angiogenesi e quindi aumentare l'afflusso di sangue al muscolo cardiaco²⁸. Tutto ciò non sminuisce il concetto e l'importanza di investire su strategie che stimolino la rigenerazione intrinseca o estrinseca del cuore, basando ogni approccio su solide basi biologiche.

In questo panorama, le cellule embrionali (ES) umane (o le iPS) offrirebbero una marcata capacità di trasformarsi nel tipo cellulare corretto. Tuttavia, una volta differenziate in vivo, potrebbero contrarsi spontaneamente, producendo aritmie. A queste problematiche si aggiunge la necessità di eliminare ogni rischio che una quota di cellule donatrici rimaste indifferenziate produca teratomi. Infine, non essendo autologhe, esse rendono necessaria una terapia immunosoppressiva. Le cellule iPS potrebbero risolvere quest'ultimo aspetto, come del resto succede al caso di molti trapianti d'organo. Tuttavia è bene ricordare che l'impiego delle iPS prevede modalità di terapia cellulare personalizzata, la quale, anche laddove si riveli efficace, resterebbe probabilmente per lungo tempo inaccessibile ai più.

Il successo delle ES (o delle iPS) a livello preclinico sembra comunque passare da protocolli che permettano l'isolamento prospettico delle tipologie di progenitori cardiaci desiderati e in grado di crescere e differenziare in modo omogeneo. Il primo trapianto di cardiomiociti ottenuti da ES fu effettuato nel cuore del maiale. In questo studio si dimostrò che le cel-

²⁸ Passier R., van Laake L.W., Mummery CL. *Stem-cell-based therapy and lessons from the heart*. Nature. 2008; 453:322-9.

lule donatrici potevano funzionare da pacemakers biologici e quindi da veri cardiomiociti in grado di «battere» dopo trapianto. Tuttavia evidenziò anche il potenziale rischio di aritmie locali. I successivi studi, estesi al tentativo di riparare l'intero miocardio infartuato, dimostrarono la capacità di sopravvivenza delle cellule donatrici ma anche la formazione di sincizi tra le cellule umane donatrici che non si connettevano con quelle dell'ospite roditore.

In conclusione, diverse tipologie cellulari sono in studio per la terapia del cuore infartuato²⁹. Uno dei primi obiettivi sarà garantire la sopravvivenza delle cellule donatrici al fine di ottenere un effetto rilevante e a lungo termine. L'efficacia potrebbe derivare dall'inserimento delle nuove cellule nel circuito cardiaco ma anche dalla formazione di nuovi vasi e da effetti paracrini. Sarà necessario studiare il meccanismo al fine di migliorarne l'eventuale beneficio. Potrebbe inoltre essere interessante concepire strategie combinate con le staminali disposte in matrici cellulari al fine di «preallineare» i cardiomiociti in modo da garantire una corretta contrazione dopo il trapianto. L'effetto della terapia cellulare potrebbe anche essere prolungato attraverso l'impiego di cocktails composti da fattori di sopravvivenza oppure effettuando il trapianto dopo la fase postinfiammatoria iniziale. Tutti questi studi e l'interpretazione dei risultati dipendono comunque dalla risposta ad una semplice domanda: i roditori sono modelli utili per le patologie del cuore? Il cuore del roditore batte 400-600 volte al minuto mentre quello dell'uomo presenta 60-100 battiti. È quindi probabile che cellule umane trapiantate degenerino o muoiano per tachicardia locale, anche qualora riescano a creare sincizi con le cellule endogene. In ambito preclinico, alcuni laboratori perseguono il trapianto in animali di grossa taglia e quindi con una fisiologia cardiaca più simile all'uomo.

Approcci di medicina rigenerativa nel diabete. L'interesse sulle staminali si estende al diabete e l'idea di sostituire le cellule produttrici di insulina per trattare il diabete di tipo 2 è addirittura del 1894. Tuttavia il primo trapianto efficace di cellule delle isole pancreatiche nel ratto è del 1972. Ma furono Shapiro e collaboratori nel 2000 a pubblicare il primo dato di successo sull'uomo usando isole da tre donatori. I risultati, buoni inizialmente, tornavano però allo stato di insulina dipendenza dopo 5 anni, anche se si stima che l'80 per cento dei pazienti conservava una funzione residua del trapianto. Ancora più rimarchevoli sono gli esempi di pazienti in cui la sopravvivenza e funzione permaneva a lungo termine (> 10 anni), dimostrata con la capacità di mantenere una normale glicemia. Nonostante le ragioni di questa efficacia sia ignota, questi esempi dimostrano che è possibile ottenere indipendenza dall'insulina a lungo termine attraverso il trapianto allogenico di isole di Langherans. Tuttavia,

²⁹ Menasche P. *Cardiac cell therapy: lessons from clinical trials*. J Mol Cell Cardiol. 2011; 50:258-65.

il maggior problema di questa strategia risiede nella scarsa disponibilità del tessuto donatore essendo derivato da cadaveri.

In ambito di staminali in grado di produrre cellule beta pancreatiche insulina producenti, esistono alcune possibilità ma nessuna completata ad oggi³⁰. Alcuni studi iniziali dimostrarono la capacità di cellule staminali adulte di generare cellule beta. Tuttavia queste dimostrazioni non includevano prove di funzionalità convincenti così come non discutevano l'espandibilità delle cellule, requisito necessario al fine di una applicazione clinica. Ma la speranza risiede nella possibilità di ricapitolare in vitro lo sviluppo normale delle cellule beta a partire dall'endoderma, utilizzando le cellule ES. Alcuni studi recenti mostrano che è possibile ottenere endoderma a partire dalle cellule ES. Queste vengono poi convertite in progenitori pancreatici e cellule simili alle beta pancreatiche che si dimostrano responsive ai livelli di glucosio dopo trapianto. Un risultato importantissimo è stato ottenuto di recente dal gruppo di Doug Melton, e pubblicato su «Cell» a ottobre del 2014, in cui si dimostra di avere ottenuto cellule Beta pancreatiche umane funzionali *in vitro*. Altre strategie, per ora sperimentali, dimostrano che è possibile convertire cellule esocrine acinari in cellule endocrine beta pancreatiche attraverso l'espressione forzata di tre fattori di trascrizione. E con un solo fattore di trascrizione sembra possibile trasformare in vitro cellule alfa che producono glucagone in cellule beta insulina secernenti. Altre strategie sperimentali parlano in favore della conversione di fibroblasti in cellule beta insulina producenti³¹.

Approcci di medicina rigenerativa per il trattamento del muscolo scheletrico. Il muscolo scheletrico è il tessuto preponderante del corpo umano e contiene una popolazione di progenitori muscolari, le cosiddette «cellule satellite» che sono in grado di provvedere al riparo fisiologico di questo tessuto mediante l'aggiunta di nuove fibre muscolari. Per il trattamento delle patologie degenerative del muscolo sono state analizzate diverse cellule staminali con attività miogenica. Tra queste vanno annoverate le cellule satellite, ma anche le cellule CD133+ estratte dal muscolo scheletrico o dal midollo osseo, oltre ai progenitori endoteliali e ai «mesangioblasti». Tutte queste popolazioni mostrano capacità miogenica in vitro; tuttavia una vera e consistente capacità miogenica in vivo in seguito a trapianto è stata evidenziata solo per le cellule satellite ed i mesangioblasti, anche se le prime sono caratterizzate da una limitata sopravvivenza. I mesangioblasti, isolati dal topo nel 2003 dal gruppo di Giulio Cossu, sono cellule capaci di differenziare in diversi tipi cellulari del mesoderma, incluso il muscolo scheletrico. Il loro trapianto, per via endovenosa, in topi distrofici produce un recupero funzionale dei muscoli iniettati e un miglioramento clinico nel cane spontaneamente distrofico. Sulla base di queste evidenze pre-cliniche sull'animale è stata di recente avviata la

³⁰ Borowiak M, Melton DA. *How to make beta cells?* Curr Opin Cell Biol. 2009; 21:727-32.

³¹ Pennarossa, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110, 8943, 2013.

prima sperimentazione clinica su un ristretto numero di pazienti distrofici³².

Approcci di medicina rigenerativa per il trattamento del sistema nervoso centrale (SNC). Le malattie del SNC sono un'eterogenea famiglia di malattie con caratteristiche eziopatologiche e sintomatologiche ben distinte tra loro e prive di cura. Gli approcci saranno quindi diversi e le staminali più o meno indicate a seconda della malattia. Detto questo, è importante sottolineare come negli ultimi vent'anni, l'approccio trapiantologico in clinica, mediante l'utilizzo di tessuto nervoso fetale umano, sia stato sperimentato per il Morbo di Parkinson e per la Corea di Huntington ottenendo risultati eterogenei in termini di sopravvivenza del materiale e di recupero funzionale per il paziente. Questo anche come conseguenza della limitata standardizzazione della procedura che, come nel caso del trapianto di isole nel diabete, poteva produrre risultati ottimi in alcuni limitati casi di pazienti ai quali fu addirittura sospesa la terapia farmacologica ma nessun risultato o peggioramenti in numerosi altri pazienti. Negli ultimi anni, grazie alla possibilità di isolare ed espandere in vitro cellule staminali neurali umane ottenute da cervello fetale o adulto o da cellule pluripotenti (ES ed iPS), le speranze di raggiungere risultati più soddisfacenti si sono moltiplicate. Probabilmente la malattia candidata al trapianto di staminali è il Parkinson. Questo per la selettività della lesione e per il numero relativamente limitato (solo un milione, nel cervello umano) e circoscritto di neuroni (dopaminergici) da sostituire. Diverse staminali sono state proposte, a partire dalle mesenchimali o dalle cordonali, ma le evidenze disponibili in ambito preclinico non parlano a favore di un loro impiego³³. Gli unici risultati consolidati e via via migliorati nel tempo nel modello animale sono stati ottenuti con i progenitori dopaminergici ottenuti da cellule ES, dalle quali nel 2011 e nel 2012 è stato possibile ottenere neuroni dopaminergici autentici funzionalmente attivi. Sulla base di queste scoperte ulteriori risultati ottenuti nel 2014 da gruppi svedesi parlano a sostegno di queste strategie per il Parkinson ed è probabile che una sperimentazione clinica venga avviata presto nell'uomo. I risultati pubblicati il 6 novembre 2014³⁴ dimostrano infatti che neuroni dopaminergici autentici ottenuti da staminali embrionali sono in grado, dopo trapianto nell'animale Parkinson, di maturare rigenerando connessioni neurali con aree bersaglio distanti e inducendo un recupero comportamentale nell'animale lesionato.

³² Cossu G., Tedesco FS, *Stem cell therapies for muscle disorders*. Curr Opin Neurol. 2012 Oct;25(5):597-603. doi: 10.1097/WCO.0b013e328357f288.

³³ Dyson SC, Barker RA. *Cell-based therapies for Parkinson's disease*. Expert Rev Neurother. 2011;11: 831-44; Brundin P, Barker RA, Parmar M. *Neural grafting in parkinson's Disease: Problems and Possibilities*. Prog.Brain Res 2010; 184: 265-294.

³⁴ Grealish et al., *Human ESC-Derived Dopamine Neurons Show Similar Preclinical Efficacy and Potency to Fetal Neurons when Grafted in a Rat Model of Parkinson's Disease*, Cell Stem Cell, 15, 653-665, 2014.

Tuttavia è bene sottolineare che gli eventuali successi di una staminale per una malattia non potranno mai garantire che le staminali possano diventare una panacea per tutte le malattie. È certamente possibile che alcune (molte) malattie non saranno mai candidate o mai trattabili con staminali. Ed è quindi altrettanto importante che ogni altra strategia che prescindendo dalle staminali venga egualmente perseguita in base alla sua forza sperimentale e ai risultati ottenuti.

Già nel 2008 la ISSCR (International Society for Stem Cell Research) esprimeva le preoccupazioni della comunità scientifica relativamente ad un apparente eccesso di ottimismo nelle informazioni che spesso si rendono disponibili attraverso web e si è organizzata per fornire tutte le informazioni disponibili, anche sui rischi relativi per il paziente che intende avvicinarsi a una di queste strategie. Emblematico è il caso, riportato recentemente, di un bambino israeliano di 9 anni con una malattia rara del cervello (ataxia telangiectasica) trattato con (presunte) cellule staminali fetali in una clinica russa. Quattro anni dopo i ripetuti trapianti, in seguito all'insorgenza di una sintomatologia neurologica grave, una TAC evidenziava lo sviluppo di un tumore al cervello e al midollo spinale provocato dall'eccessiva proliferazione delle cellule trapiantate³⁵. Altri rischi emersi a seguito di trattamenti improbabili riguardano casi di encefalopatie fulminante o di formazione di tessuto osseo a seguito dell'iniezione nella palpebra di presunte staminali per uso estetico³⁶.

³⁵ Amariglio N, Hirshberg A, Scheithauer BW et al. *Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient*. PLoS Med. 2009;6(2):e1000029; Goldring CE, Duffy PA, Benvenisty N et al. *Assessing the safety of stem cell therapeutics*. Cell Stem Cell. 2011;8: 618-28.

³⁶ Scientific American, Dec 17, 2012.

