

III COMMISSIONE CONSILIARE
“SANITA’ E POLITICHE SOCIALI”

REL N. 27

INDAGINE CONOSCITIVA METODO “STAMINA”

art. 42 Regolamento generale

(Deliberazione dell’Ufficio di Presidenza del 10 febbraio 2014, n. 23)

approvata nella seduta del 10 settembre 2014

Relatore: Consigliere Fabio FANETTI
Trasmesso alla Presidenza del Consiglio: 17 settembre 2014



Regione Lombardia
IL CONSIGLIO

**III Commissione
Sanità e Politiche Sociali**

Indagine Conoscitiva “Metodo Stamina” (art. 42 Reg.)

Relazione conclusiva

10 settembre 2014

Oggetto dell'indagine conoscitiva

L'indagine conoscitiva sul metodo "Stamina", approvata ai sensi dell'art. 42 del Regolamento generale con DUP n. 23 del 10 febbraio 2014, è volta ad offrire al Consiglio la massima chiarezza in ordine:

- a) alla ragione e i presupposti della convenzione del 2011 tra l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia e "Stamina Foundation";
- b) al ruolo svolto dalla Direzione generale Salute della Giunta regionale;
- c) alle azioni adottate da Regione Lombardia a seguito del ricorso contro la sospensione imposta da AIFA sulla base degli esiti dell'ispezione ministeriale;
- d) ai costi sostenuti da Regione Lombardia a seguito della convenzione con AO Spedali Civili di Brescia;
- e) agli eventuali costi sostenuti dai pazienti sottoposti alle cure.

Questa relazione finale sintetizza, quindi, l'esito delle 11 sedute di audizione tenute tra febbraio-luglio 2014 dalla III Commissione, nonché l'analisi della documentazione acquisita agli atti.

Nelle conclusioni, poi, si indicano gli interventi ritenuti necessari per il superamento delle criticità riscontrate.

Sul piano metodologico è stato opportuno operare una ricostruzione cronologica degli eventi interpellando gli attori, istituzionali e non, che a vario titolo sono intervenuti nella vicenda, al fine di acquisire un patrimonio di conoscenze, anche riguardo alla garanzia di scientificità e sicurezza delle terapie e all'uso appropriato delle risorse destinate al Servizio sanitario regionale. Purtroppo si deve da subito rilevare che tre audiendi¹, che hanno ricoperto importanti ruoli nel sistema sanitario regionale all'epoca e/o in relazione alla presente vicenda, hanno rifiutato di partecipare alle audizioni dedicate.

Dopo un breve inquadramento sul contesto generale, la presente relazione si sviluppa, nei seguenti specifici ambiti:

1. Quadro normativo di riferimento
2. Ruolo dell'Azienda ospedaliera Spedali Civili di Brescia
3. Stamina Foundation Onlus
4. Ruolo dei Comitati etici
5. Posizione dell'AIFA
6. Posizione della Comunità scientifica
7. Ruolo della Regione
8. Conclusioni
9. Allegati

Contesto generale

La vicenda si inserisce in un quadro di riferimento che prende avvio dalla constatazione che le modalità gestionali delle richieste di cure innovative provenienti dagli ammalati - basate

¹ ex Assessore Sanità dott. L. Bresciani; ex direttore generale della Direzione generale Sanità dott. C. Lucchina; direttore vicario dott. L. Merlino

sull'utilizzo di cellule staminali in relazioni a determinate patologie - hanno ingenerato aspettative, che sono certamente comprensibili, ma non sempre fondate su evidenze di carattere scientifico.

Il caso in esame, infatti, pone l'interrogativo sul modo di intendere il diritto alla salute in un'accezione sempre più vasta che, oltre a ricomprendere la qualità di vita, si estende alle attese e alle speranze di vita, fino ad avanzare all'esigenza di una "compassione" che non sembra possa tollerare limiti e controlli.

Dietro a quella che viene presentata come l'esigenza di allargare alcuni dei limiti giuridicamente previsti per la sperimentazione farmacologica e terapeutica si delineano, quindi, aspettative, speranze ed illusioni che premono in maniera differente sui medici e sulle istituzioni e proprio in tale contesto si inserisce l'uso compassionevole di farmaci o terapie, anche se non ancora sperimentati clinicamente. Infatti, a nessun paziente è facile chiedere di rinunciare a inseguire anche la minima possibilità di vita e di benessere, che gli è prospettata anche in assenza di evidenze consolidate.

Tuttavia le Istituzioni sono tenute a rispondere ad esigenze di sicurezza sociale, accertando l'efficacia di un farmaco o di un trattamento per la tutela della salute dei cittadini. Esse sono chiamate, altresì, a garantire che le limitate risorse economiche del SSN siano concentrate verso quei trattamenti la cui efficacia è certa, mentre quelle - assai più limitate ancora - del sistema della Ricerca siano veicolate esclusivamente verso sperimentazioni basate su evidenze o razionali riconosciuti dalla comunità scientifica.

La vicenda, quindi, si colloca proprio nel difficile equilibrio tra l'assicurare cure validate scientificamente e l'esigenza del malato a non rinunciare a qualsiasi speranza di cura nei casi estremi di malattie incurabili, anche qualora la cura non sia stata verificata scientificamente.

Appare utile ai fini della relazione fornire brevemente alcune informazioni in tema di cellule staminali (seppur in modo certamente non esaustivo per il mondo scientifico e della ricerca).

Si tratta di cellule primitive non specializzate, dotate della capacità di trasformarsi in diversi altri tipi di cellule, attraverso un processo denominato differenziamento cellulare. Esse sono dotate di due proprietà: l'autorinnovamento e la potenza. L'autorinnovamento rappresenta la capacità di tali cellule di compiere un numero illimitato di cicli replicativi, mantenendo sempre il medesimo stadio differenziato, la potenza è la capacità di dare origine a una o più tipi di cellule tramite il differenziamento.

Le cellule staminali sono rinvenibili sia a livello embrionale che nell'adulto. Nell'adulto esse risiedono in specifici tessuti e sono mantenute indifferenziate in uno stato di quiescenza e si attivano per garantire il fisiologico turnover delle diverse popolazioni tissutali o per risanare tessuti usurati o danneggiati da lesioni o malattie.

Nel caso "Stamina" sono state utilizzate le cellule adulte mesenchimali. Le cellule staminali mesenchimali hanno origine dal mesoderma, il foglietto embrionale della blastocisti tra ectoderma e endoderma. Questo foglietto genera linee tissutali per lo più connettivali: a differenza delle cellule staminali embrionali, fetali o della placenta, questo tipo cellulare, essendo in una fase adulta, non è totipotente (ossia generatore di tutte le linee cellulari del corpo) ma pluri/multi potente, ossia può solo generare tipi di cellule connettivali e non altri tessuti di diversa derivazione embrionale (come neuroni od epitelii).

Come meglio illustrato in seguito, la manipolazione delle cellule staminali è sottoposta alle GMP "*Good Manufacturing Practices*" (le norme di buona preparazione o GMP sono costituite da un

insieme di regole che descrivono i metodi, le attrezzature, i mezzi e la gestione delle produzioni per assicurarne gli standard di qualità appropriati), che sono delle procedure di sicurezza e di salvaguardia molto elevate, finalizzate ad ovviare a contaminazioni molto gravi e complesse che possono inibire o alterare la tutela della salute.

GLP "*Good Laboratory Practices*" che definisce i principi con cui le ricerche di laboratorio (studi) sono programmate, condotte, controllate, registrate e riportate, allo scopo di ottenere dati sperimentali di elevata qualità "la buona pratica di laboratorio".

1. Quadro normativo di riferimento

Ai fini della vicenda in parola, si ritiene utile innanzitutto illustrare brevemente la normativa, che a vario titolo, concorre a delineare il contesto di riferimento. Tale legislazione non è organica, ma riprende una serie di norme, derivanti da fonti diverse, che spesso nascono per rispondere ad esigenze immediate e contingenti e non sempre rispecchiano compiutamente il quadro socio economico di riferimento.

Nell'ordinamento normativo europeo, dopo una lunghissima discussione, si è ritenuto 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 n. 2007/1394 del Parlamento europeo e del Consiglio sui medicinali per terapie avanzate e la Direttiva n. 2004/23 del Parlamento europeo e del Consiglio, 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 "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 espressamente richiamata.

A titolo semplificativo, si osserva che si tratta di cure che offrono la possibilità di utilizzare in specifiche e gravi circostanze, a fini terapeutici, medicinali o terapie per i quali non è stata ancora completata o sottoposta la sperimentazione clinica (Allegato A).

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'art. 3, della direttiva 2001/83/CE sui medicinali per uso umano prodotti dall'industria e destinati al commercio. Questa integrazione ha introdotto una ulteriore eccezione rispetto alla normativa in vigore, infatti si consente la somministrazione di un qualsiasi medicinale per terapia avanzata, quale definito nel regolamento (CE) n. 1394/2007, 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 uno sfasamento al normale decorso di una corretta verifica scientifica e si giustificano sotto l'aspetto Etico. Infatti, la *ratio* delle stesse è quella di 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, potrebbero apportare dei benefici ai pazienti, nell'accezione che *“non si vuole negare nessuna possibilità a chi soffre”*.

Nel panorama normativo nazionale sul tema, si evidenziano due decreti ministeriali e precisamente il DM 8 maggio 2003 (Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica) e il DM 5 aprile 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 DM 8 maggio 2003 è riconducibile all'ambito delle così dette cure compassionevoli. Infatti, 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 DM 5 aprile 2006, denominato Turco – Fazio, è rilevante per il tema in trattazione, poiché sulla base dello stesso sono state attivate le sperimentazioni 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.

Si evidenzia che anche questi trattamenti sono considerati, secondo alcuni come cure così dette *“compassionevoli”*, ma non vi è una opinione unanime in tal senso, infatti, in tali situazioni appare più corretto utilizzare il termine *“uso non ripetitivo di terapie avanzate”*.

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.

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.

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 si sottolinea che rileva 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'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico).

Nel caso specifico proprio ritenendo di applicare del D.M. 5 dicembre 2006 sopra riportato, l'Azienda ospedaliera Spedali Civili, già nel settembre 2011, aveva intrapreso la somministrazione delle cellule staminali per prescrizioni su singoli pazienti per cure, definite come uso compassionevole, nell'ambito dei 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”*.

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 “metodo Stamina”, ma anche altri medicinali della stessa natura, a condizione che siano preparati in conformità alle linee guida previste dall'articolo 5 del Regolamento europeo n.1934/2007 per quanto attiene alla sicurezza del paziente.

Il decreto dispone inoltre che le modalità di preparazione, in 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 2014 è stato adottato il decreto ministeriale di nomina dei componenti del comitato e per l'avvio dei lavori; lo stesso deve essere integrato con due esperti individuati dalle associazioni dei malati, in possesso di requisiti scientifici equivalenti a quelli posseduti dagli altri componenti.

Notizie di stampa riferiscono quanto ancora i lavori di tale Comitato siano alla fase embrionale.

Tuttavia, nel frattempo, oltre 160 provvedimenti giurisdizionali ex art. 700 c.p.c. hanno autorizzato (e oltre 140 negato) singoli pazienti al trattamento con il metodo Stamina, se pur in un contesto di dubbio beneficio e di dichiarata non scientificità della cura.

Nel corso del mese di agosto 2014, in prossimità dell'esecuzione di una delle suddette ordinanze, il GIP presso il Tribunale di Torino, dottoressa Cristelin, su richiesta del PM dott. Raffaele

Guariniello² ha disposto il sequestro delle cellule conservate presso gli Spedali Civili di Brescia nell'ambito della vicenda in questione: allo stato attuale - così - impedendo l'esecuzione di ulteriori ordinanze imponenti le somministrazioni.

Infine, si evidenzia che anche la Corte europea dei diritti umani, a seguito del ricorso promosso da un paziente al quale è stato rifiutato l'accesso al metodo Stamina, recentemente è intervenuta con una sentenza (n.62804/13) nella quale si afferma che non è stato leso alcun diritto del paziente, poiché ad oggi il valore terapeutico del *“metodo Stamina non è stato provato scientificamente e il rifiuto poggia sul D.L. 24/2013 che persegue il giusto obiettivo di proteggere la salute del cittadino”*.

Si riportano di seguito gli estremi della normativa di riferimento.

Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio UE del 6 novembre 2001 recante codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano “norme relative alla produzione, alla distribuzione e all’uso di medicinali”

Direttiva 2003/94/CE 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

Direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio UE 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

Regolamento 726/2004/CE del Parlamento europeo e del Consiglio UE del 31 marzo 2004 istituisce procedure comunitarie per l’autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l’agenzia europea per i medicinali

Regolamento 1394/2007/CE del Parlamento europeo e del Consiglio UE sui medicinali per terapie avanzate, recante modifiche alla direttiva 2001/83/CE e al regolamento 2004/726/CE del Parlamento europeo e del Consiglio UE

Decreto Ministeriale 8 maggio 2003 (Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica)

Decreto Ministeriale 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 medicinali

Decreto legislativo del 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

² Pubblico Ministero titolare del procedimento penale pendente nei confronti di “Vannoni più altri” per l’ipotesi di reato di associazione per delinquere finalizzata alla somministrazione di farmaci imperfetti e per altri reati; il procedimento (nel quale risultano indagati anche alcuni dei soggetti auditi in Commissione) pende nella fase della richiesta di rinvio a Giudizio: l’udienza preliminare è fissata per questo autunno.

Decreto legislativo del 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

Legge del 7 luglio 2009, n. 88 (modifica il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219)

Decreto legge 25 marzo 2013, n. 24 (Disposizioni urgenti in materia sanitaria) convertito, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57

2. Ruolo dell'Azienda ospedaliera Spedali Civili di Brescia

Per inquadrare il ruolo assunto dall'azienda ospedaliera "Spedali Civili" di Brescia nella vicenda "Stamina" si rende necessario ricostruire le tappe fondamentali, che hanno determinato l'applicazione del trattamento con le cellule staminali mesenchimali ad alcuni pazienti con gravi malattie degenerative.

Dalla documentazione acquisita nel corso delle due audizioni del commissario straordinario dell'azienda ospedaliera, effettuate il 26 febbraio 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 a 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 DM del 2006, 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 - dott. Tomino - quale fossero le procedure da attivare per soddisfare le richieste di cura proposte dall'UO oncoematologia pediatrica per particolari malattie quali l'atrofia muscolare spinale con il supporto di Stamina Foundation onlus, in base alle prescrizioni previste nel DM 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 Garofolo erano già stati autorizzati trattamenti con cellule prodotte nella *Cell Factory* dell'AO San Gerardo 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 DM 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 dott. Tomino di AIFA, 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 (art. 2 del DM 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 poi ha 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 DM 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 (art. 2 del DM 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 Garofolo di Trieste e le considerazioni legali favorevoli sull'argomento di un professore ordinario di diritto penale dell'Università di Piacenza.

Questo l'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 la regolarità giuridica del rapporto di collaborazione tra l'azienda Spedali Civili e Stamina Foundation 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 impugnava 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 l'ordinanza n. 414 del 5 settembre 2012 respingeva la richiesta di sospensione dell'ordinanza di AIFA; successivamente, il 20 novembre 2013 con la sentenza 1026 rigettava il ricorso della Regione in quanto la materia è stata superata dalla introduzione del c.d. decreto 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 inviava 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”*; rimaneva 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 art.700 del c.p.c., 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 disciplina dettata dal DM 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 decreto legge del 25 marzo 2013, n. 24 (c.d. Balduzzi), convertito con modificazioni dalla legge 57/2013, 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 57/2013, 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 n. 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 ha riferito di aver avuto due incontri in 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 trattamento 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 dottor 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, gli 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 sottolineava inoltre che, a seguito della sottoscrizione della convenzione, era 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 sopra descritte, il direttore precisava che sono stati trattati 4 pazienti pediatrici 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 affermato dal direttore, le terapie sono effettuate sulla scorta dei pronunciamenti dei giudici e in applicazione del c.d. decreto Balduzzi (d.l. n. 24/2013 convertito con modificazione dalla l. n.57/2013).

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 mila euro relativi alle attività di carotaggio, di infusione e di laboratorio.

3. Stamina Foundation Onlus

Stamina Foundation onlus è una fondazione, costituita nel 2009 e, come prevede l'articolo 2 dello Statuto, la stessa persegue finalità di solidarietà sociale e si prefigge, in particolare, di assicurare, a persone indigenti o non abbienti, la possibilità di accedere a cure di medicina rigenerativa anche tramite aiuto economico. Inoltre nello Statuto si prevede anche che la Fondazione può svolgere attività di ricerca scientifica, biologica e medica nel campo della medicina rigenerativa e può affidare l'attività di ricerca ad università o enti di ricerca pubblici o privati.

La Fondazione Stamina, come si rileva da informazioni acquisite sui media, intende diffondere la conoscenza sulle cellule staminali adulte, considerando che le informazioni in merito alle cellule staminali sono spesso confuse e trasmesse in maniera estremamente specialistica, essendo ancora un'area principalmente riservata alla comunità scientifica e attualmente le stesse sono poco chiare nell'opinione pubblica e anche dal punto di vista etico. La Fondazione quindi, vuole contribuire a rendere queste conoscenze, nonché la distinzione tra cellule staminali embrionali e cellule staminali adulte, poiché non è ancora ben delineata la loro distinzione, patrimonio di tutti sia del mondo scientifico sia della società civile.

La Fondazione perciò intende diffondere la cultura della medicina rigenerativa, anche mediante la promozione di iniziative, progetti, studi e ricerche e, inoltre, riunire ricercatori altamente specializzati di differenti Paesi e le esperienze maturate nell'ambito delle cellule staminali adulte per coglierne la portata innovativa.

Da quanto si apprende dalle notizie sui media, emerge che l'aggiornamento continuo del *know-how* viene sviluppato presso la Fondazione, che si pone anche come soggetto intermediario tra le conoscenze biologiche, prodotte da altri centri europei ed extra europei, e presso i quali finanzia programmi di ricerca e di applicazioni mediche, redigendo convenzioni con centri di trapianto o strutture ospedaliere pubbliche e private in diversi Paesi. La Fondazione intende sostenere la costruzione di laboratori per la produzione di linee cellulari adatte al trapianto o differenti modalità di trapianto cellulare terapeutico in funzione di diverse patologie.

Stamina Foundation onlus ha proposto, tramite il Presidente della stessa il "metodo Stamina", cioè un trattamento principalmente rivolto alle malattie neurodegenerative, che basa la sua efficacia terapeutica sulla conversione di cellule staminali mesenchimali in neuroni. Tuttavia, come si evince dalla documentazione acquisita e dalle audizioni svolte, non è ancora dimostrabile scientificamente che si possano generare neuroni da cellule mesenchimali, manipolate con l'alcool e l'acido retinoico, come previsto con il metodo Stamina. Infatti, esso consiste nel prelievo di cellule dal midollo osseo dei pazienti, la loro manipolazione in vitro e infusione nei pazienti stessi.

Questo metodo non ha avuto alcuna validazione scientifica e non sussistono sullo stesso pubblicazioni sulle riviste scientifiche accreditate circa le modalità di trattamento e la sua efficacia. La Fondazione ha presentato domande di brevetto, il cui *iter* comunque si è concluso negativamente.

Infatti, la prima domanda di brevetto risale a dicembre 2010 e viene sottoposta all'EPO (*European Patent Office*) e anche all'US (*United States*) *Patent Office* americano.

La domanda all'EPO successivamente viene ritirata, mentre l'ufficio brevetti americano il 25 maggio 2012 rende pubblici i motivi del rigetto della domanda di validazione del brevetto, che sono imputabili, principalmente all'insufficienza di dettaglio della metodologia, non escludendo

altresì rischi di citotossicità. Nel settembre 2012 Stamina Foundation presenta una nuova domanda di brevetto con le medesime caratteristiche di quella precedente, in merito alla quale attualmente non vi sono riscontri.

Inoltre, nel 2012, la rivista “*Nature*” metteva in luce l’opacità del brevetto, l’inconsistenza delle prove scientifiche, le carenze metodologiche e l’assenza di pubblicazioni.

Dalla lettura degli atti è emerso che nel luglio 2009 la Fondazione ha siglato un accordo di collaborazione con l'Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) Burlo Garofolo di Trieste per l’attività di ricerca scientifica, con particolare riferimento alle cellule staminali adulte. Tale accordo è stato rescisso unilateralmente dall’Istituto nel dicembre 2009. Nel 2010 la Fondazione siglava un’altra convenzione con l’Associazione italiana *Niemann-Pick* per la ricerca di base.

Anche dal verbale del 12 luglio del 2011 della seduta del Consiglio Superiore di Sanità si evince di una ipotesi di sperimentazione del metodo Stamina per la cura della malattia rara di *Niemann Pick* e nello stesso si evidenzia, comunque, la necessità di acquisire il protocollo operativo. Infatti, il 27 luglio 2011 il Presidente di Stamina Foundation viene convocato dal Ministro per un incontro esplorativo.

L’accordo di collaborazione di Stamina Foundation onlus e l’azienda ospedaliera Spedali Civili di Brescia è stato definitivamente siglato il 28 settembre 2011 e di cui si dà conto nella parte della relazione dedicata all’azienda ospedaliera. Tale accordo di collaborazione è stato rescisso dall’azienda in data 26 giugno 2012, a seguito delle ispezioni dei NAS e di AIFA, che avevano rilevato particolari criticità sui requisiti di sicurezza e igiene nella manipolazione delle cellule staminali.

Il metodo Stamina, come si rileva anche dagli atti dell’indagine conoscitiva svolta dal Senato della Repubblica, non può essere ricompreso tra le così dette “cure compassionevoli” poiché non è stato autorizzato, secondo le disposizioni vigenti in materia di sperimentazione farmacologica. Infatti, questo metodo non sembrerebbe rientrare sia nella previsione del decreto ministeriale dell’8 maggio 2003 sia in quelle del decreto ministeriale del 5 dicembre 2006 sulle terapie somatiche o geniche.

E’ necessario evidenziare inoltre che il metodo Stamina, prevedendo una metodologia di prelievo, manipolazione, conservazione e infusione di cellule, richiederebbe un laboratorio altamente specializzato e un’*equipe* multidisciplinare, con esperienza specifica nell’ambito della biologia cellulare e che operi in ambito GMP (*Good Manufacturing Practices*) per la progettazione e l’esecuzione di esperimenti in sicurezza. Queste caratteristiche scientifiche non sono rilevabili dalla documentazione prodotta da Stamina Foundation onlus nella descrizione della terapia cellulare mesenchimale.

Nel corso dell’audizione del 4 giugno 2014, il Vice Presidente di Stamina Foundation evidenzia che la metodica Stamina è nata in Ucraina ed è stata portata in Italia e, precisamente, a Torino e a San Marino.

Non senza cadere in contraddizioni, il dott. Andolina ha dichiarato che la metodica non è brevettata, ma è pubblicata su *internet*, affinché diventi opera nota, per impedire che altri possano farla propria.

Nella stessa audizione, emerge un incontro in Regione, nel corso del quale sembra sia stata affrontata la questione relativa all'applicazione del decreto Turco-Fazio nell'ambito del metodo Stamina e in quali ospedali lombardi potesse essere applicato tale trattamento.

La scelta dell'ospedale di Brescia probabilmente è scaturita dal fatto che Bergamo non avrebbe accettato una metodica nuova, in quanto ha un laboratorio che opera in GMP di tipo farmaceutico approvato dall'AIFA, e proprio perché trattasi di un laboratorio molto sofisticato, è condizionato da elevati costi di gestione e da un'attività svolta con procedure dettagliate, specifiche e a volte defatiganti, con la conseguenza che qualsiasi modifica richiederebbe tempi lunghi per le autorizzazioni.

Secondo quanto emerge dall'audizione, l'opzione è ricaduta sull'ospedale di Brescia, poiché ha un laboratorio GLP (*Good Laboratory Practices*), usato normalmente per la manipolazione di cellule da iniettare immediatamente dopo il prelievo in pazienti immunodepressi e per i quali è possibile effettuare cure "compassionevoli", al di fuori della sperimentazione e gratuitamente.

E' inoltre evidenziato che *"il personale sanitario dell'ospedale si è reso disponibile a collaborare"* e in tal modo si poteva profilare l'occasione di essere di nuovo tra i primi, non solo in Italia ma nel mondo, a curare alcune malattie genetiche progressive (es.: leucodistrofia di Krabbe, SLA) con le cellule staminali.

Il progetto Stamina, secondo quanto emerge dall'audizione, è stato presentato dapprima al Ministero, per valutarne l'eventuale sperimentazione nella malattia *"Niemann Pick"*, ma per motivi economici questo progetto di ricerca non viene sostenuto.

Successivamente, sulla base dell'interpretazione del *"nulla osta a cominciare l'attività"* di cui all'e-mail del dott. Tomino di AIFA, nell'ospedale di Brescia hanno avuto inizio le infusioni, in perfetta armonia con il personale sanitario. L'attività è proseguita per sei mesi e i casi più interessanti sono quelli riferiti alla SMA (Atrofia muscolare spinale), una malattia di insorgenza neonatale o nel lattante con andamento lineare di peggioramento.

Nel proseguo dell'audizione, viene dichiarato che i bambini con malattie genetiche danno risultati migliori rispetto agli adulti.

Per quanto concerne i costi delle infusioni, viene riferito che per le stesse non è previsto uno specifico DRG, mentre l'ospedale di Trieste fatturava alla Regione Friuli-Venezia Giulia un DRG di circa 500 euro per iniezione intratecale di farmaci. Per quanto riguarda i costi sostenuti da Stamina Foundation, il dott. Andolina ha riferito *"di un costo medio dai 5.000 ai 7.000 euro a paziente"*.

Inoltre, il dott. Andolina ha affermato che alcuni pazienti provenienti dalla stessa città di Brescia o afferenti al ruolo dirigenziale della Regione avrebbero avuto una priorità nel trattamento, stabilita dalla direzione sanitaria, ma comunque le loro gravi condizioni erano tali da giustificare le cure terapeutiche effettuate.

Nella prospettiva offerta dall'audit, i rapporti di collaborazione tra Stamina Foundation e l'ospedale di Brescia avrebbero potuto consentire la diffusione della metodica Stamina su tutto il territorio nazionale e molti pazienti dall'estero sarebbero venuti in Italia per curarsi e ciò avrebbe

dovuto suggerire alle autorità europee, sotto la spinta popolare, di modificare la direttiva europea sulle sperimentazioni e sulle registrazioni farmaceutiche delle cellule staminali.

Infine, viene evidenziata dal dott. Andolina la necessità che a Brescia si riprendano le cure almeno per quei pazienti che le hanno momentaneamente interrotte e per ottemperare alle decisioni della Magistratura, anche in considerazione del fatto che quelli abbienti possono recarsi all'estero e fruire delle cure con una spesa media che varia da 5 mila euro in Iraq a 38 mila euro in Israele.

Da gennaio 2014 presso l'azienda ospedaliera di Brescia, intanto i medici si rifiutano di somministrare il trattamento Stamina fino alla pronuncia del nuovo comitato scientifico istituito dal Ministero. Nel contempo l'ordine dei medici sottolinea come il riconoscimento dell'autonomia professionale e operativa del medico, così come la sua libertà di coscienza, si sostanzia, come impone il codice deontologico, in un'azione orientata alla ricerca del benessere del paziente senza inibirne la sua vulnerabilità e ispirata all'ossequio delle conoscenze scientifiche più accreditate e concretamente e positivamente verificate.

4. Ruolo dei Comitati etici

Comitato Etico di Brescia

Il Presidente del Comitato Etico di Brescia ha ripercorso gli aspetti salienti della vicenda.

In particolare, si è soffermato sulla nota del giugno 2011 inviata all'AIFA per avere chiarimenti circa il comportamento da adottare riguardo alle richieste avanzate per malattie particolari, sulla base del D.M. 5 dicembre 2006, per effettuare dei trattamenti con terapia cellulare somatica con il supporto della Stamina Foundation. In tale nota si evidenziava che il trattamento non sarebbe stato eseguito in *Cell Factory*, ma presso il laboratorio cellule staminali della AO Spedali Civili.

Il 5 luglio 2011 viene espressamente richiesto al Comitato Etico di valutare l'opportunità di utilizzare le cellule mesenchimali per uso non terapeutico. A supporto della richiesta viene affermato che Stamina Foundation onlus è un'organizzazione che ha sviluppato e brevettato negli ultimi cinque anni la metodica.

Il Comitato Etico rispetto a tale richiesta risponde negativamente, poiché l'utilizzo di terapia cellulare somatica con le cellule trattate da Stamina deve essere subordinata alla produzione in GMP.

Tuttavia, in un intricarsi di confusioni, le cose cambiano, infatti si osserva che l'AIFA ha affermato che *“tra il 7 ed il 29 luglio qualcosa cambia ed è questo un argomento dell'indagine giudiziaria”*.

Nelle corrispondenze tra gli Spedali e il Comitato Etico, la Commissione pertanto ha avuto modo di soffermarsi su una contraddizione che è possibile riscontrare tra la delibera firmata il 9 giugno 2011 (ove si afferma che Stamina Foundation ha presentato domanda di brevetto in relazione alla propria metodica sia in USA che in Europa), e la lettera datata 3 luglio 2011 al Comitato Etico a firma dei tre direttori degli Spedali, ove si afferma che Stamina Foundation “ha brevettato” la propria metodica.

Sul punto si rendono necessarie due osservazioni: la prima concerne il fatto che proprio in funzione della domanda di brevetto, Stamina Foundation aveva mantenuto assoluta riservatezza, nel rapporto con gli Spedali, sul contenuto scientifico della propria metodica, volendo addirittura che presso il laboratorio degli Spedali operasse - limitatamente ai pazienti coinvolti nella collaborazione - proprio personale. A confermare il significato di tutela della segretezza della metodica in ragione della domanda di brevetto è il Presidente del Comitato Etico di Brescia che, in audizione, ha dichiarato: *“ In realtà, all'epoca, mi pare di ricordare, alcune di quelle domande di brevetto non erano ancora scadute come terminologia, come termine cronologico per il brevetto. E questo può spiegare, almeno in alcuni passaggi, perché non ci sia stata da parte dell'informazione fornita dal medico prescrittore e dal medico che ha praticato le infusioni una puntuale spiegazione di come funzionasse il metodo, in base al principio che fino a quando è aperta una domanda di brevetto, in linea teorica, chi ha depositato la domanda ha diritto a mantenere la garanzia di segretezza, cosa che invece non avviene più nel momento in cui il brevetto è avvenuto”*.

La seconda osservazione concerne il rilievo della differenza tra l'aver presentato una domanda di brevetto e avere "brevettato", cioè aver ottenuto risposta positiva alla domanda.

Sulla non correttezza dell'affermazione contenuta nella lettera del 3 luglio 2011, è molto chiaro lo stesso direttore amministrativo di allora, oggi commissario straordinario, dott. Belleri: *"Sulla questione dei brevetti. La questione dei brevetti è una questione sulla quale si è ritornati in più occasioni anche a livello di Commissione Senato. Nell'atto deliberativo si faceva riferimento a domande di brevetto. Adesso io onestamente a memoria non ricordo se la domanda di brevetto nella comunicazione sia stata - diciamo così, ma se così è stato è stato un errore - trasformata in brevetto. In realtà le domande di brevetto sono sempre state tali, erano state presentate nel 2010, come credo poi sia stato anche verificato a livello internazionale, quelle domande poi non sono state accolte negli Stati Uniti e nel 2012 sono state respinte. Da quel punto di vista è chiaro che l'azienda nella bozza di quello che sarebbe stato il documento che è stato sottoscritto nel settembre del 2011, aveva comunque evidenziato il fatto che si faceva riferimento a domande di brevetto. Poi, ripeto, a mio modo di vedere, ancorché non l'abbia seguita in forma diretta, comunque rappresenta un errore e le domande poi sono state respinte".*

Il problema, tuttavia, non è tanto la non correttezza dell'affermazione secondo la quale Stamina Foundation possedeva i brevetti, ma il suo significato: il riconoscimento del brevetto prevede una valutazione da parte dell'ente istituzionalmente preposto (americano o europeo che sia) della non pericolosità dell'oggetto del brevetto.

Successivamente, in data 1°agosto 2011, perveniva una risposta dall'AIFA, con la quale si riteneva che *"il trattamento rientri nella classificazione di uso non ripetitivo"* e si dichiarava che *"non ci sono ragioni ostative"*. Sulla base di tale espressione sono stati autorizzati complessivamente 12 pazienti al trattamento Stamina.

Intanto, l'Azienda inviava all'AIFA la relativa documentazione sul metodo Stamina e non pervenendo alcuna comunicazione in merito, il Comitato Etico, ai primi di settembre del 2011, esaminava la documentazione relativa alle prime due richieste di trattamento e il 6 settembre veniva data l'autorizzazione al trattamento con uso non ripetitivo per i primi due pazienti.

Sono inoltre illustrate, in sintesi, le modalità di funzionamento del Comitato che prevedono la trasmissione ad ogni singolo componente, solitamente 8-10 giorni prima della convocazione, di un dossier per consentire l'approfondimento necessario ed eventualmente interloquire con il relatore che è quello che in Comitato espone gli aspetti scientifici.

Nei mesi seguenti, da dicembre fino a marzo 2012, tutti i mesi venivano esaminate le richieste di due o tre pazienti, per i quali veniva richiesta singolarmente l'autorizzazione al trattamento per uso non terapeutico e questo fino a quando non interviene il divieto al trattamento da parte dell'AIFA.

In seguito, è stato chiesto al Comitato, da parte dell'azienda, di esprimere il proprio parere circa l'adozione del trattamento in parola, sulla base delle già riferite ordinanze dei Tribunali ex art. 700 c.p.c., con le quali si disponeva la somministrazione della metodica Stamina. Al riguardo, è stato sottolineato che il Comitato non si è espresso in tali situazioni, ritenendo di doversi adeguare alle

indicazioni ministeriali e, comunque, di non essere un organo deputato a prendere posizioni riguardo ad un conflitto interpretativo di norme e, in particolare, sulle differenti posizioni tra gli organi giurisdizionali e le autorità sanitarie.

Per quanto concerne la tipologia di consenso informato, si è rilevato che si tratta essenzialmente di esplicitare lo scopo, quali siano le cellule che vengono iniettate, quale sia la procedura e gli eventuali rischi o complicanze.

Il Comitato Etico di Brescia ha valutato in via preliminare, l'acquisizione del consenso, l'informazione preliminare al consenso, l'accettazione e la sottoscrizione dello stesso da parte del paziente, ma la responsabilità di informare e di farlo sottoscrivere è del medico prescrittore o del medico che pratica l'infusione.

Il Comitato Etico si è posto degli interrogativi circa i requisiti sulla produzione delle cellule secondo procedure GMP, ma al riguardo si ravvisa l'opportunità di distinguere tra le competenze e le eventuali responsabilità del Comitato Etico e le competenze ed eventuali responsabilità dell'Azienda, in considerazione delle "autocertificazioni" fornite dal responsabile del laboratorio.

La valutazione, comunque, della sussistenza dei requisiti del laboratorio, sulla base del decreto Turco-Fazio 5 dicembre 2006, non è riconducibile alla competenza propria del Comitato Etico, ma dell'azienda sanitaria.

In ordine alle relazioni di parentela, è riferito che al Comitato non erano resi noti i dati identificativi dei pazienti che venivano sottoposti a trattamento.

Riguardo alla selezione dei pazienti è stato evidenziato, che trattandosi di un uso non terapeutico che viene fatto per il singolo paziente, non vi è nessuna selezione; la selezione è invece necessaria nei casi di sperimentazione.

Comitato Etico di Bergamo

La Commissione ha altresì audito il Presidente del Comitato di Bergamo il quale, preliminarmente, ha fornito alcune indicazioni su come un Comitato Etico si pone di fronte a un caso come quello che si è verificato a Brescia.

E' stato chiarito che il termine uso compassionevole riferito al "metodo Stamina", è stato utilizzato in modo ambiguo dai vari soggetti coinvolti nella vicenda.

Non è stato utilizzato, infatti, per garantire un "uso terapeutico" di un farmaco, che è stato già sperimentato o è in corso di sperimentazione, ad un paziente non incluso nella relativa sperimentazione con gravi patologie, in stato di pericolo di vita, ma ricade nel concetto di uso terapeutico allargato di un farmaco, che ancora non è disponibile in commercio. Tale accezione non è però riferibile al metodo Stamina per il quale non sussisteva alcuna sperimentazione.

Il concetto di compassionevole del caso Stamina - è stato riferito dall'audit - ricade, semmai, nella condizione prevista dalla dichiarazione di Helsinki, che consente al medico, che ritenga che un trattamento mai provato prima oppure mai provato in quella condizione in cui si trova il paziente, di utilizzarlo nel suo interesse; si tratta, quindi, di un singolo caso.

E' stato sottolineato che, secondo la dichiarazione Helsinki, è legittimo da parte del medico chiedere un trattamento, quando questo intervento offra speranza di salvare la vita, di ristabilire la salute o alleviare la sofferenza, ma vi è anche la necessità di impostare subito una sperimentazione per valutare la sicurezza e l'efficacia e, comunque, tutte le informazioni acquisite devono essere registrate e rese disponibili.

In merito ai contenuti della dichiarazione sopra menzionata, appare utile evidenziare che il protocollo di tutte le sperimentazioni cliniche, dovrebbe fare riferimento agli obblighi etici, relativi alla registrazione della ricerca, pubblicazione e divulgazione dei risultati sia positivi sia negativi. Il testo non lascia dubbi sulle responsabilità dei ricercatori, *sponsor* ed editori. Ogni studio di ricerca che coinvolge esseri umani deve essere registrato in un database pubblicamente accessibile, prima dell'arruolamento del primo partecipante. Peraltro anche all'articolo 13 nel Codice di deontologia medica, viene stabilito che *"è vietata l'adozione e la diffusione di terapia e di presidi diagnostici non provati scientificamente, non supportati da adeguata sperimentazione e documentazione clinica, nonché terapie segrete"*. Il concetto della segretezza, circa il contenuto delle sostanze che sono utilizzate è, per definizione, estraneo al campo della medicina e il prerequisito etico di ogni ricerca e di ogni sperimentazione è la validazione scientifica.

E' stato inoltre riferito che quando un ricercatore chiede ad un Comitato Etico di utilizzare qualcosa che non è mai stato utilizzato prima per una particolare patologia, l'autorizzazione che ne consegue è di natura nominativa; qualora, vi siano ulteriori casi non si può più chiedere una sperimentazione nominativa, ma si deve impostare una sperimentazione per valutare effettivamente la sicurezza e l'efficacia del trattamento.

Il Comitato Etico in questo contesto ha un ruolo molto importante nel valutare se gli interventi per singoli pazienti siano giustificati anche dal concetto di esclusività di terapia, ma nel proseguo devono sfociare in un progetto di ricerca scientifica.

Anche nel decreto Turco-Fazio si prevede che il medico prescrittore tenga conto di alcune indicazioni quali: la disponibilità di dati scientifici che ne giustifichino l'uso; l'acquisizione del consenso informato del paziente; l'acquisizione del parere favorevole del Comitato Etico sul rapporto tra i rischi e i benefici; l'assenza di lucro; una struttura idonea al trattamento.

Il Comitato Etico ha, quindi, dei compiti ben precisi e delineati a livello normativo e la non osservanza potrebbe comportare eventuali responsabilità, comprese eventuali sanzioni pecuniarie.

Ogni Comitato Etico, quindi, dovrebbe avere delle procedure interne di *audit* per valutare la qualità del proprio operato e per verificare eventuali disfunzioni. Si sottolinea che il controllo della Regione avviene a monte, cioè nella fase di nomina dei componenti del Comitato Etico e di valutazione delle procedure operative dello stesso.

Per quanto concerne il metodo Stamina si riferisce che, mancando i presupposti di scientificità per effettuare una sperimentazione, non è stato posto all'esame del Comitato Etico di Bergamo.

Il Comitato Etico deve quindi valutare tutto il progetto di ricerca, o comunque l'intervento che vuole effettuare sul paziente, in modo obiettivo e globale.

Si ribadisce che la cura compassionevole non è ancora ricerca perché quest'ultima presuppone che ci sia un campione rappresentativo e criteri di inclusione e di esclusione.

Infine, non si ritiene possibile che un Comitato Etico possa esprimere un parere favorevole non conoscendo la natura e il contenuto delle sostanze che vengono utilizzate e non abbia effettuato una valutazione del rapporto tra rischi e benefici per il singolo paziente.

I contrasti tra quanto accaduto a Brescia e l'operatività propria di un Comitato Etico per come rappresentata dal Presidente di quello di Bergamo appaiono nella loro evidenza.

5. Posizione dell'AIFA

In merito alla posizione dell'AIFA (Agenzia italiana del Farmaco) sulla questione in esame sono stati auditi il presidente e il direttore generale.

I compiti fondamentali dell'Agenzia, sono essenzialmente riconducibili all'aspetto regolatorio di tutta la farmaceutica. Si puntualizza che per regolatorio si intende innanzitutto il dovere di proteggere i cittadini lungo tutto il percorso della filiera del farmaco, fino alle autorizzazioni in commercio e al loro utilizzo.

E' evidenziato che vi è una notevole evoluzione nel campo farmacologico e ai tradizionali farmaci chimici si sono affiancati i farmaci definiti biologici con caratteristiche profondamente diverse, sia nella preparazione sia nel *target*. Tra questi ultimi ci sono le cosiddette terapie cellulari che rientrano nel sistema regolatorio di AIFA.

E' sottolineato che l'autorizzazione relativa a un farmaco si contestualizza a livello europeo con l'EMA (*European Medicine Agency*) che ha sede a Londra.

Un'azienda che desidera immettere in commercio nel nostro Paese un farmaco, successivamente all'approvazione dell'EMA, ne richiede l'autorizzazione all'AIFA, la quale procede alla valutazione mediante una commissione tecnico-scientifica e, successivamente, il Consiglio di amministrazione l'approva o meno.

I regolatori valutano nello specifico i requisiti di sicurezza, qualità ed efficacia.

La qualità, a garanzia del cittadino, deve essere GMP e ci deve essere una razionale fase preclinica e clinica. Viene sottolineato che ogni sperimentazione prevede la selezione di un *target* di popolazione omogenea e la verifica dell'impatto finanziario sul Servizio sanitario nazionale.

E' stato osservato che c'è da parte dell'Agenzia una particolare attenzione sullo sviluppo delle staminali, perché potenzialmente potrebbero determinare importanti vantaggi per la medicina, ma solo se regolamentate in maniera corretta.

Nel contesto europeo, con il Regolamento n. 1394 del 2007, le cellule staminali sono state definite quali farmaci per terapie avanzate e, pertanto, sottoposte al sistema regolatorio dei farmaci.

Essendo le procedure GMP regolate, riconosciute e rese obbligatorie in ambito europeo, non è quindi possibile derogare, poiché esse hanno la loro base legale nella direttiva 2001/83/CE, recepita dal d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219.

Tali disposizioni sono misure di salvaguardia, infatti, stabiliscono le caratteristiche che consentono al prodotto di essere esente da possibili rischi di tossicità, di contaminazione o altre situazioni del genere.

Il decreto che regola le cellule staminali è quello del 5 dicembre 2006, c.d. Turco-Fazio, che definisce i requisiti per l'utilizzazione su singoli pazienti e le procedure per accedere alla terapia con cellule staminale.

E' evidenziato che nel caso Stamina le disposizioni normative in essere non sono state rispettate.

Analizzando il percorso attivato dall'Azienda di Brescia in merito alla vicenda, si rilevano una serie di inadempienze e carenze, in particolare in merito all'autocertificazione del laboratorio, che era soggetta ad una autorizzazione AIFA. Al riguardo si sottolinea che il laboratorio era sicuramente appartenente a una struttura pubblica, ma non era però autorizzato per le cellule staminali mesenchimali e, inoltre, non svolgeva attività di manipolazioni di cellule staminali mesenchimali da un periodo superiore a due anni.

Quindi, ci sono una serie di condizioni che non consentivano all'AO di Brescia, attraverso l'autocertificazione di procedere alla somministrazione dei trattamenti.

A seguito dell'ispezione AIFA con i NAS di Torino, effettuata l'8 e il 9 maggio 2012, si riscontrano gravissime irregolarità e con apposita ordinanza si vieta il trasporto, la manipolazione, la cultura, lo stoccaggio nell'ambito delle cellule staminali mesenchimali.

Si è rilevato che non è stata mai inibita l'attività delle cellule staminali ematopoietiche, perché quel laboratorio era idoneo alla loro produzione, ma non era adatto per la produzione di cellule staminali mesenchimali, poiché tale manipolazione è molto più estesa e presuppone un livello di sicurezza molto più alto rispetto a quello in uso per le cellule staminali ematopoietiche.

In merito alle competenze dei rappresentanti di Stamina è stato evidenziato che non sussisteva il *target* delle competenze, peraltro non c'è mai stato un brevetto, ma solo la presentazione di una domanda di brevetto, che è stata valutata negativamente dall'Ufficio brevetti americano, a fronte dei rischi per la salute pubblica.

Riguardo al metodo Stamina che si propone di trasformare le cellule staminali mesenchimali in cellule neuronali, è stato osservato che non vi sono riscontri dal punto di vista né biologico, né medico, né scientifico.

Sono evidenziate le criticità del trattamento e, in particolare, nei casi in cui si usi un donatore diverso non viene effettuato alcun accertamento sulle possibili patologie virali e nei confronti di coloro che manipolano materiale potenzialmente tossico e, quindi, con eventuali contaminazioni di portata ambientale.

E' evidenziato che oltre agli aspetti tossici, esiste un problema ben più importante, in quanto le terapie, con mancata efficacia, potenzialmente hanno effetti avversi e la stessa conservazione delle cellule presso il laboratorio di Brescia presenta delle criticità.

Si sintetizzano le varie corrispondenze intercorse tra l'azienda ospedaliera Spedali Civili e l'AIFA in merito all'autocertificazione del direttore generale ed è puntualizzato che quest'ultima sostanzialmente è mendace.

Nelle deliberazioni del 9 giugno 2011 gli Spedali Civili attestano che Stamina Foundation onlus è soggetto qualificato e in possesso di idonea metodica per il trattamento di queste cellule.

Al riguardo, AIFA ha rilevato che, sulla base della documentazione esaminata, non ha rinvenuto i presupposti per tali affermazioni, anzi vi erano le evidenze che Stamina Foundation non fosse qualificata per questa e molte altre attività.

Si evidenzia che da parte di AIFA non risulta alcuna autorizzazione al trattamento Stamina, non potendosi certo intendere per tale il nulla osta del dott. Tomino, né alcuna altra eventuale comunicazione priva di requisiti sostanziali e formali ben definiti e noti in ambito scientifico.

AIFA chiarisce molte volte alla Regione Lombardia, il fatto che il contesto è caratterizzato da forti perplessità, rileva che le condizioni normative, sia europee che nazionali, non siano state rispettate e pertanto invita a sospendere le somministrazioni.

Nel corso dell'audizione, si pone l'accento sulle possibili contaminazioni delle cellule e le conseguenti ricadute per la salute e sulla carenza di informazioni su quanto sia stato infuso ai pazienti.

E' sicuramente un problema anche l'intervento ex art. 700 c.p.c. della Magistratura; in tale contesto, al riguardo si rileva che è l'unico Paese al mondo dove la Magistratura ordina una terapia.

E' stato peraltro sottolineata una certa superficialità in ordine al consenso informato usato nel caso di specie.

E' stato ribadito che eventuali miglioramenti di questi 36 pazienti non sono stati evidenziati, sembrerebbe che vi siano delle evidenze, di almeno alcuni casi di infiltrazioni polmonari, su cui la Magistratura sta indagando.

AIFA, in audizione, ha inoltre segnalato il rischio che associazioni criminali approfittino delle debolezze normative e regolamentari di alcuni sistemi sanitari nazionali per immettere sul mercato sostanze o trattamenti privi della necessaria e severa sperimentazione.

6. Posizione della Comunità' scientifica

Nel corso dell'audizione con il prof. Giuseppe Remuzzi - Direttore Dipartimento Immunologia e Clinica Trapianti dell'Azienda ospedaliera "Papa Giovanni XXIII" di Bergamo - viene rilevato che nel caso Stamina i diversi soggetti coinvolti, inclusi i giudici, hanno violato le disposizioni normative con la sola eccezione di AIFA e dell'Istituto Superiore di Sanità, organi deputati a controllare le terapie cellulari.

E' evidenziato che la proliferazione di questi tentativi di terapia cellulare dipende in parte da una forte pressione dei pazienti, ma anche dall'interesse di medici e di industrie a immettere sul mercato prodotti a base di cellule a costi altissimi. La mancanza di stringenti controlli, potrebbe determinare serie conseguenze sul Servizio sanitario nazionale, in carenza di risultati validati.

Viene, peraltro sottolineato, che i sistemi regolatori sono molto pesanti, ma nel contempo si evidenzia che prima di somministrare delle terapie ai malati, occorre procedere secondo le specifiche disposizioni normative e che per eseguire determinate manipolazioni cellulari occorrono sia una grande competenza sia notevoli conoscenze.

Le cellule devono anche essere validate in strutture che si chiamano "*Good Manufacturing Practices*"; bisogna poi sottoporre un dossier che si chiama "*Investigational Medicinal Product Dossier*" all'Istituto Superiore di Sanità e occorre la validazione di AIFA in merito al luogo dove sono preparate le cellule. Il protocollo deve essere approvato dal Comitato Etico e, quando si intraprende il relativo studio clinico, ciascun singolo paziente deve essere registrato all'Istituto Superiore di Sanità.

Sono attività che si basano su procedure estremamente rigorose, che occorre seguire letteralmente, che nel caso Stamina non sono state osservate.

E' rilevato che iniettare quei preparati è pericoloso e trattandosi di una cura per cui non c'è evidenza di efficacia, si contravviene a tutte le regole della medicina.

Nel corso dell'audizione viene, altresì, evidenziato che ha contribuito ad ampliare la confusione il decreto legge che consente a tutti i pazienti che hanno iniziato le cure con il metodo Stamina di poter portare a termine i loro protocolli, indipendentemente da come sono state preparate le cellule. Questa circostanza si qualifica come violazione della legge, poiché le infusioni sono preparate in laboratori non autorizzati e in assenza di un protocollo da sottoporre all'approvazione dell'Istituto Superiori di Sanità e di AIFA.

Viene sottolineato che la Magistratura ha delle responsabilità, poiché ha ordinato di dare esecuzione ad una prescrizione medica, senza appurarne la pericolosità per i pazienti, come peraltro non si possono tralasciare le responsabilità del Comitato Etico di Brescia, perché prima di approvare una terapia cellulare, avrebbe dovuto accertare che questa terapia fosse eseguita in conformità ai requisiti di legge.

Si puntualizza, che nel caso di Stamina non c'erano i requisiti per le cure compassionevoli, infatti, non c'era l'autorizzazione dell'AIFA e dell'Istituto Superiore di Sanità, ma anche non c'era una letteratura internazionale riconosciuta che ne attestasse la validità scientifica.

Ripercorre, in seguito, le procedure e i requisiti necessari per attivare le cure compassionevoli.

Il prof. Pier Giuseppe Pelicci - Direttore del Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell'IEO - è intervenuto per rappresentare la sua valutazione riguardo la questione Stamina, portando il suo contributo di carattere scientifico e medico.

Nel corso dell'audizione viene evidenziato che c'è una fortissima necessità sia della comunità scientifica sia dei pazienti di messa a punto di nuove modalità terapeutiche per la prognosi, sostanzialmente infausta, di molte patologie complesse, comprese le patologie neurodegenerative o tumorali.

Una nuova modalità terapeutica significa valutare precedentemente l'efficacia. Dal punto di vista scientifico, per giungere a una fase in cui è lecito iniziare una sperimentazione per la prima volta sull'uomo, è necessaria una stretta correlazione con l'intensità e la quantità di lavoro preliminare.

Tutte le modalità terapeutiche, prima della fase clinica, sono precedute da una fase "preclinica", la cui durata è molto variabile, durante la quale la nuova modalità terapeutica è valutata in laboratorio, utilizzando vari modelli sperimentali, ove per modello sperimentale si intende tutto ciò che è utile per poter anticipare quello che potrebbe essere il risultato sull'uomo.

Due sono le cose che si valutano molto schematicamente: una è la potenzialità di efficacia e l'altra è la tossicità. Esse sono due valutazioni frequentemente molto distinte l'una dall'altra, perché prevedono l'esecuzione di *test* e l'uso di approcci scientifici, abbastanza diversi.

La fase dell'efficacia si basa sull'evidenza scientifica, cioè si testa l'efficacia di quella nuova modalità terapeutica in cellule.

Superata questa fase, si passa al modello animale. I modelli animali possono essere vari, in genere si usano roditori, perché per alcuni aspetti sono simili all'uomo e per i costi contenuti di allevamento. In questi casi si testa direttamente nell'animale quella che è l'efficacia del farmaco.

Si sottolinea che esiste una serie di regole per determinare quando l'efficacia dimostrata è sufficiente per giustificare un intervento nell'uomo, perché comporta sempre dei rischi, che sono commisurati non solo all'efficacia, ma anche alla prassi scientifica valutata dalle agenzie regolatorie.

In parallelo si lavora sulla tossicità. Anche il lavoro sulla tossicità si compone di molte fasi, alcune presuntive, e con tutta una serie di sperimentazioni che si fanno su molecole, piuttosto che su cellule. Solo se queste sono positive, si passa a verificare la tossicità nell'animale e in genere, comunque, sono richieste valutazioni di tossicità in più di una specie animale.

In seguito si passa alla sperimentazione nell'uomo, raccogliendo i dati di risultato che vanno normalmente allegati alla domanda per l'autorizzazione all'avvio della sperimentazione nell'uomo.

Possono essere deputate all'autorizzazione la FDA (*Food and Drug Administration*) e l'EMA, che è l'omologa Autorità europea e per quanto riguarda l'Italia l'Istituto Superiore di Sanità o l'AIFA, a seconda del tipo di sperimentazione.

Per quanto riguarda le staminali, la situazione è più complessa, per la natura di innovazione che porta in sé e per la necessità di adattare a nuove realtà sia la componente scientifica sia quella regolamentare.

La cellula staminale è una modalità di trattamento del tutto particolare, poiché in genere la cellula staminale viene dal paziente stesso, pertanto, implica una modalità di somministrazione che coinvolge il prelievo, il trattamento e la somministrazione, in un circuito piuttosto stretto e peculiare.

Anche con riguardo alla nuova modalità terapeutica con cellule staminali esiste il problema di determinare in studi preclinici l'efficacia e la tossicità. Per le staminali, esiste un problema ulteriore, che è quello di dimostrare, prima ancora dell'efficacia, che si è in grado di isolare la cellula stessa, mantenerla al di fuori dell'organismo dal quale si è isolata, coltivarla, e dimostrare che durante la coltivazione la stessa non perda le proprietà per le quali si vuole usare.

L'altra difficoltà è quella di dimostrare che quella cellula staminale può fare, quando si vuole, ad esempio cellule del muscolo o neuroni. Questo è un livello di complessità addizionale, perché sono procedimenti di estrema precisione, nel senso che la cellula staminale fa *homing*, quindi, sa esattamente dove deve andare per ricominciare il suo percorso di riproduzione.

E' stato sottolineato che, un'opinione sulla potenziale efficacia di un qualsiasi nuovo trattamento terapeutico può essere espressa sulla base delle informazioni, che si trovano nella letteratura scientifica relative a quella procedura terapeutica. Non esiste, infatti, una innovazione, che non sia documentata da una serie di pubblicazioni scientifiche, che ne segnano le "conquiste".

Pertanto, un risultato scientifico si concretizza in una pubblicazione, che riporta sia i metodi con i quali la scoperta scientifica è stata eseguita, sia il risultato della risposta scientifica.

Questo documento viene inviato a una rivista scientifica che ha un suo *board* editoriale, che ne giudica preliminarmente l'importanza e la accuratezza, dopodiché viene inviato in forma anonima a tre/cinque scienziati, non collegati con gli scienziati che hanno proposto la scoperta, al fine di valutare se i metodi sperimentali sono corretti e le conclusioni sono tratte dai metodi utilizzati.

Tale sistema garantisce che la circolazione delle informazioni sia controllata rispetto alla sua qualità.

E' stato sottolineato che nel caso all'esame, non si sono riscontrate informazioni nelle banche dati internazionali in ordine all'oggetto della sperimentazione, ai dati preclinici, clinici e soprattutto riguardo le probabilità di successo.

Questa carenza di informazioni rappresenta una notevole anomalia, se si considera il fatto che tali sperimentazioni sono di rilevanza planetaria, poiché, anche il più piccolo studio in questi settori emergenti, tra i quali le cellule staminali, comporta una grande circolazione di informazione nella comunità scientifica, in quanto c'è proprio l'urgenza di verificare nel settore, le cose che si possono effettivamente fare e quelle che non si possono fare, dato che l'aspettativa da parte della popolazione è alta e la sofferenza da parte del paziente è altrettanto elevata, come pure la disperazione.

In ultimo, viene evidenziato che esiste un problema legislativo relativamente agli studi clinici, infatti, la normativa è risalente, poiché è stata predisposta per difendere il paziente dalla eventuale tossicità, tenuto conto che i primi farmaci testati erano estremamente tossici.

Oggi, si avverte invece necessità di una legislazione che consenta di rispettare il diritto del paziente di accedere alle sperimentazioni, anche al di fuori dei protocolli, per il cosiddetto “uso compassionevole” ma solo a fronte di elementi ragionevoli che presuppongono benefici per un paziente al di là del confine stabilito per quel farmaco.

7. Ruolo della Regione

Per quanto concerne la posizione della Regione sono stati sentiti diversi soggetti che, per gli specifici ruoli istituzionali o decisionali, avrebbero potuto incidere nella vicenda oggetto di indagine.

Nel corso dell'audizione con l'attuale Assessore alla Salute, è emerso che la Regione si è occupata in diverse occasioni della questione Stamina e che le aziende sanitarie sono soggetti giuridicamente autonomi e responsabili, anche se tuttavia, alcuni atti sono sottoposte a controlli di natura finanziaria e amministrativa, quali ad esempio bilanci, piani di organizzazione aziendale, piani di assunzione, autorizzazioni per prestazioni dei LEA e convenzioni con le università.

La Regione ha rilevato, sulla base degli atti acquisiti nel corso del 2012, che l'azienda ospedaliera di Brescia nel giugno del 2011 aveva sottoscritto un accordo di collaborazione con Stamina Foundation onlus, finalizzato a consentire il ricorso alla terapia cellulare somatica, secondo condizioni e procedure, al di fuori della sperimentazione clinica.

Viene precisato che l'attività in argomento, sulla base del già citato decreto ministeriale, non prevede alcun passaggio autorizzativo formale in capo alla Regione e, in effetti, nessun provvedimento autorizzativo risulta emanato dalla Regione.

Si riferisce che risulta agli atti, che il trattamento compassionevole è stato attivato per 12 pazienti, su prescrizione del primario di oncoematologia pediatrica e responsabile del progetto; che è stato acquisito per ogni paziente il consenso informato e il parere del Comitato Etico e che le infusioni sono stati preparate in un laboratorio in possesso dei requisiti per la produzione di terapie cellulari staminali.

La disamina degli elementi acquisiti, indurrebbe a ritenere che il trattamento in argomento si sia svolto nel rispetto del decreto ministeriale del 5 dicembre 2006, anche se si è consapevole dell'esistenza di ulteriori elementi di valutazione, che però sono nella disponibilità della sola autorità giudiziaria.

Infine, viene rimarcato che con il decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24, recante disposizioni urgenti in materia sanitaria, convertito con modificazioni, dalla legge n. 57/2013, viene formalmente riconosciuta e preservata la possibilità per i pazienti già arruolati dall'azienda ospedaliera e quelli già ordinati dall'autorità giudiziaria a proseguire il trattamento, con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali.

In ordine al contenzioso in atto che coinvolge l'azienda ospedaliera di Brescia viene riferito che i ricorsi sono circa 480, di cui ancora 74 in attesa di giudizio.

E' evidenziato inoltre che la Regione ha avanzato, nei confronti del Ministero, formale richiesta di rifusione dei costi relativi alle infusioni determinate dall'applicazione della legge 57/2013 e dai provvedimenti di urgenza emessi dai Tribunali, sottolineando l'impossibilità di disattendere le richieste di trattamenti, decise dai giudici, essendo fondate sul presupposto dell'imminente pericolo di vita o di irreversibile aggravamento delle condizioni di salute del paziente beneficiario di tali infusioni.

Viene riferito anche che il Ministro alla salute è stato informato sul rischio di compromettere la funzionalità istituzionale del laboratorio dell'AO Spedali Civili, in conseguenza della tendenza dei

tribunali ad autorizzare i trattamenti e, pertanto, si chiedeva un suo intervento legislativo di modifica della legge 57/2013, poiché attualmente non si può interrompere questo circuito.

Nel corso dell'audizione è anche emerso che la Corte dei Conti, nell'ambito della vicenda Stamina, ha manifestato il proprio intendimento di approfondire il tema delle spese rilevanti sostenute, anche di natura legale.

Infine, si riferisce che la Regione ha deliberato con la deliberazione n. IX/4188 del 25/10/2012 il ricorso *ad adiuvandum*, avverso l'ordinanza dell'AIFA del 15 maggio 2012, per tutelare l'immagine della sanità lombarda, in quanto vengono sollevate alcune criticità sul laboratorio dell'Azienda ospedaliera di Brescia. Il 20 novembre 2013 con la sentenza n. 1026 il Tar non ha accolto il ricorso della Regione *ad adiuvandum* e dell'AO Spedali Civili perché sostiene che ci sia un superamento della materia attraverso il c.d. decreto Balduzzi.

Durante l'audizione con l'Assessore alla Sanità degli ultimi mesi della IX legislatura, dott. Melazzini, viene riferito che non si ravvisano criticità in ordine alla posizione della Regione nel contesto della vicenda oggetto di esame.

Egli ha rilevato, invece, la propria perplessità riguardo l'applicazione di tale terapia in un ospedale pubblico, poiché, si trattava di una metodica non rispondente ai requisiti ammessi a livello nazionale e internazionale.

Viene ribadita la rilevanza del ricorso *ad adiuvandum* per tutelare e sostenere il prestigio e la reputazione del sistema regionale, a cui AO Spedali Civili di Brescia appartiene, nonché l'organizzazione pubblica nel senso più ampio, oltre alla necessità di chiarire gli ambiti di legittimità delle attività autorizzate del laboratorio dell'azienda ospedaliera di Brescia, tra le quali non è compresa la manipolazione di cellule umane in GMP.

Inoltre, ha dichiarato che la Regione aveva iniziato un'interlocuzione con il Ministro Balduzzi, su questo tema, poiché il *battage* mediatico impattava sull'emotività delle persone, ma purtroppo questa interlocuzione non ha avuto esito positivo.

E' sottolineato che la Regione ha un ottimo sistema sanitario regionale e di ricerca e rilevato che la scienza e la ricerca hanno delle regole ben precise che devono essere perfettamente rispettate, anche in presenza di patologie definite inguaribili.

Come già detto, esaminando altre audizioni, risultano esserci state alcune riunioni presso la Direzione generale Salute prima dell'avvio del rapporto formale tra la AO Spedali Civili di Brescia e la Fondazione. E in tale occasione che il dottor Porta ha conosciuto - e la circostanza è stata confermata anche dal dott. Andolina - il Presidente di Stamina Foundation, Vannoni. Si rileva che alla Commissione non è stato possibile approfondire ulteriormente le circostanze e l'esatto oggetto di tali riunioni avvenute alla presenza di funzionari regionali, in quanto sia l'ex Assessore alla Salute, dott. Bresciani, sia l'ex direttore generale della DG Salute, dott. Lucchina, non hanno partecipato alle audizioni. Nel corso dell'audizione con l'attuale direttore generale della Direzione generale Salute, dott. Bergamaschi, è emerso che i primi documenti riferiti alla questione Stamina, di cui la Regione è in possesso, risalgono all'aprile del 2012.

Viene ribadito che l'azione dell'Azienda di Brescia, nell'ambito della somministrazione del metodo Stamina, è stata intrapresa autonomamente dalla stessa, senza chiedere alcuna autorizzazione alla Regione e, ciò, in forza del fatto che non c'è alcuna competenza della Regione né sugli aspetti delle sperimentazioni cliniche né sugli aspetti delle cure compassionevoli.

Al riguardo, viene sottolineato che ogni anno vengono condotte da aziende ospedaliere o da istituti ricovero e cura a carattere scientifico circa 400 sperimentazioni cliniche, che rappresentano quasi il 55 per cento del totale delle sperimentazioni effettuate in Italia, e che sono autorizzate cure compassionevoli per circa 300 pazienti. In nessuno di questi casi, si rinvenivano richieste di autorizzazioni alla Regione.

Il coinvolgimento della Regione è stato, invece, costante a seguito dell'ordinanza emessa dall'AIFA e della successiva visita ispettiva del 23-24 maggio 2012.

La Regione ha ritenuto di resistere all'ordinanza dell'AIFA con il ricorso *ad adiuvandum*, in quanto metteva in discussione la possibilità del laboratorio, non tanto di produrre cellule staminali secondo il metodo Stamina, ma, più in generale, di operare le funzioni per le quali era stato accreditato.

In merito al laboratorio dell'azienda ospedaliera di Brescia si sottolinea che lo stesso opera su cellule staminali emopoietiche, ai fini del trapianto di midollo e per il quale è accreditato al Servizio sanitario regionale e, quindi ad oggi, il dibattito sulla presenza dei requisiti specifici è riconducibile solo all'idoneità per la preparazione di infusioni con cellule staminali mesenchimali.

In seguito, la Regione è intervenuta a supporto dell'Azienda ospedaliera nei casi in cui i giudici del lavoro imponevano l'avviamento della terapia, peraltro viene evidenziato che le informazioni pervenute alla Direzione generale, quali e-mail³ o colloqui informali, in ordine al trattamento in questione, non rilevano una adesione o una autorizzazione regionale.

Per quanto riguarda la ricostruzione dei costi dalle schede di dimissione ospedaliera è rilevato che non possa essere riconosciuto uno specifico DRG a rimborso. L'Azienda ospedaliera ha optato per la rendicontazione, attraverso il flusso delle SDO (schede di dimissione ospedaliera), tenendo conto della gratuità della cura compassionevole legata al farmaco, che viene utilizzato al di fuori della sperimentazione, e sono rimborsati solo gli oneri relativi al ricovero e alle attività cliniche di infusione, come avviene in tutte le attività classiche dell'ospedale.

Al riguardo si evidenzia che queste attività sono svolte, per lo più, per pazienti fuori regione, pertanto ci potrà essere una valutazione economica differente delle prestazioni da parte delle ASL interessate, che potrebbero valutare l'opportunità di riconoscerle.

Per la verifica dell'eventuale danno erariale, si sono ricostruiti tutti i costi delle procedure e delle attività, in modo da poter determinare esattamente il rimborso dei DRG.

³ Il riferimento è ad alcune e-mail presenti agli atti della Commissione ed attestanti il fatto che la direzione generale sanità era tenuta informata sullo stato di avanzamento delle procedure necessarie alla realizzazione dell'accordo preliminare tra la struttura bresciana e la fondazione

Dall'analisi dei costi è emerso chiaramente, come l'elemento più significativo riguarda le spese legali per resistere alle ordinanze dei giudici.

Tuttavia, 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 trattamento completo sono quantificati in numero di 30, pertanto il costo complessivo è di 191.760 euro (6.392×30); 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.

Relativamente al computo dei costi complessivi sostenuti, è stato richiesto alla D.G. Sanità di poter visionare il documento predisposto in merito per la Conto dei Conti. A questa richiesta non è stato dato seguito e rimane quindi una indeterminatezza rispetto ad alcuni elementi economici.

Infine, si rileva che sarebbe opportuno un intervento normativo, finalizzato ad individuare dei criteri, per introdurre specifiche terapie innovative ad "uso compassionevole" all'interno del Sistema sanitario nazionale, anche rivisitando il decreto Turco-Fazio.

Si osserva che per il futuro, occorre sostanzialmente individuare quali siano aspetti sui quali la Regione, attraverso le proprie strutture e i propri Comitati Etici, possa intervenire con strumenti innovativi per migliorare il governo clinico e per implementare la capacità di valutazione sulle sperimentazioni cliniche e sulle cure compassionevoli attivate, tenendo comunque conto che non si possa inibire la ricerca e il progresso scientifico.

8. Conclusioni

Nel corso dell'indagine conoscitiva sul c.d. metodo Stamina, se da un lato i lavori della Commissione erano rivolti alla comprensione di fatti avvenuti nel corso del 2011, le audizioni hanno consentito a questa Commissione di approfondire anche i fatti successivi al "blocco AIFA", fino ad oggi.

La III Commissione è entrata quindi a contatto con una situazione complessivamente caratterizzata da una difficoltà propria di un contesto di riferimento diversificato nelle posizioni dei vari soggetti coinvolti, da valutare in un arco temporale nel quale talune conoscenze pubbliche hanno subito una notevole evoluzione. E' altresì da sottolineare che l'indagine conoscitiva si fonda esclusivamente sulle audizioni svolte e sulla documentazione acquisita, evidenziando che tre audiendi - che ricoprivano ruoli apicali nel sistema sanitario regionale all'epoca dei fatti - si sono rifiutati di partecipare.

A queste difficoltà si aggiungono una costellazione di normative di livello nazionale ed europeo complessa e di interpretazione non sempre chiara e la forte pressione da parte dell'opinione pubblica e, in particolare, dei malati anche già infusi e delle loro famiglie che si è protratta anche fino ai momenti in cui il Consiglio regionale, nell'ottobre 2013, ha affrontato la questione. Certo, la circostanza che le somministrazioni c.d. metodo Stamina siano state effettuate in una struttura pubblica, ha contribuito a ingenerare una presunzione di validità e di efficacia, che ha condotto molti a richiedere la prosecuzione o l'inizio dei trattamenti presso gli Spedali di Brescia.

La situazione è resa ulteriormente complessa - in ultimo - da una serie di pronunce giurisdizionali che obbligano gli Spedali Civili di Brescia a somministrare le infusioni ai pazienti. Quest'ultima circostanza genera confusione, posto che palesa la legittimità dal punto di vista normativo della metodica, pur a fronte però dell'assenza di supporti scientifici adeguati che attestino l'efficacia e la non pericolosità delle infusioni Stamina.

L'indagine conoscitiva, rivolta alla piena conoscenza e ricostruzione dei fatti e dei presupposti della vicenda, ha consentito una valutazione abbastanza completa ed ha evidenziato alcune criticità in relazione alle quali la Commissione ritiene di sollecitare possibili interventi e azioni che possano evitare il perpetuarsi di tale situazione e il determinarsi di vicende analoghe.

A tal fine, si propongono alcune azioni ed iniziative che potrebbero essere promosse nelle sedi opportune dal Presidente della Giunta regionale, dall'Assessore regionale alla Salute e dall'Assessore alle Attività produttive, Ricerca e Innovazione, che di seguito si riportano:

- ✓ promuovere azioni presso il Presidente del Consiglio dei Ministri e il Ministro alla Salute per una revisione della normativa vigente e, segnatamente, del D.M. 5 aprile 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) e del Decreto legge 25 marzo 2013, n.24 (Disposizioni urgenti in materia sanitaria), convertito, con modificazioni dalla legge 23 maggio 2013, n. 57, al fine di una razionalizzazione normativa e di una chiarezza delle disposizioni;

- ✓ agire presso il Governo nazionale, affinché la Commissione ministeriale prevista dal d.l. n.24/2013 (c.d. decreto Balduzzi), convertito con modificazioni dalla legge n.57/2013, possa addivenire all'esito del proprio operato nei termini più rapidi possibili;
- ✓ promuovere presso il Presidente del Consiglio dei Ministri e il Ministro alla Salute l'identificazione di interventi a livello nazionale, volti a garantire che la ricerca scientifica, anche nella fase della sperimentazione, si sviluppi e si implementi continuamente (permettendo anche una maggiore celerità nella approvazione dei progetti) per il trattamento di patologie complesse e progressive;
- ✓ promuovere presso il Ministero della Salute la richiesta di finanziamenti per la ricerca scientifica che consentano anche ai giovani ricercatori di studiare e lavorare in Italia e di offrire terapie innovative;
- ✓ potenziare le azioni e le attività di monitoraggio e controllo, affinché le risorse del Servizio sanitario siano destinate a trattamenti esclusivamente con evidenza scientifica;
- ✓ sollecitare AIFA perché vi sia univocità, coerenza e congruenza e un maggiore controllo nelle azioni di competenza;
- ✓ valutare l'utilizzo di strumenti di *audit* nell'ambito dei Comitati Etici per rendere maggiormente trasparenti le procedure interne e per garantire una più elevata qualità delle attività;
- ✓ prevedere che le determinazioni dei Comitati Etici siano comunicate alla Direzione generale presso l'Assessorato alla Salute di Regione Lombardia;
- ✓ valutare l'opportunità di formare un gruppo di esperti di altissimo livello nella ricerca scientifica da mettere a disposizione dei Comitati Etici lombardi per eventuali esigenze di confronto;
- ✓ rafforzare l'applicazione del Codice di comportamento etico nelle strutture sanitarie regionali che contempli anche un obbligo di comunicazione di eventuali casi di violazione alla Regione;
- ✓ tipizzare le ipotesi di conflitti di interesse, anche potenziali, per la dirigenza delle strutture sanitarie e della Regione e individuare le procedure per prevedere l'obbligo di astensione per coloro che si trovino in posizioni di conflitto;
- ✓ valutare il rilievo disciplinare circa le condotte di coloro che - afferenti al Servizio sanitario regionale - abbiano indicato false circostanze in ordine alle condizioni di regolarità dei brevetti presentati da Stamina Foundation.

9. Allegati

Allegato A “Sperimentazione Clinica”

I principi etici fondamentali a cui devono conformarsi gli studi nell’ambito della sperimentazione clinica sui medicinali traggono origine dalla Dichiarazione di Helsinki. La sperimentazione clinica si fonda su V fasi che sono: Fase 0 – Fase I – Fase II – Fase III – Fase IV.

Fase 0

Analisi di come si comporta la molecola chimica da cui si ritiene di poter ricavare un farmaco e quale sia il suo livello di tossicità nei confronti di un organismo vivente. Questi studi sono eseguiti “in vitro”, dopo aver appurato in laboratorio che la molecola possiede potenziali effetti terapeutici, si passa alla sperimentazione in vivo sugli animali.

Fase I

Primo studio di nuovo principio attivo condotto nell’uomo (spesso su volontari sani). L’obiettivo è la valutazione degli effetti collaterali che possono essere attesi considerando i risultati delle precedenti sperimentazioni sugli animali e la valutazione della modalità di azione e distribuzione del farmaco nell’organismo. Nel caso sperimentazioni su gravi patologie (per es. tumori, aids ecc.), gli studi possono essere condotti direttamente su pazienti che ne sono affetti e per i quali il farmaco è stato pensato. Il decreto legge 158/2012 indica che ai sensi dell’art. 10 non è più necessaria alcuna autorizzazione per la produzione di un principio attivo da utilizzare nella produzione di un medicinale impiegato nelle sperimentazioni cliniche Fase I. Resta l’obbligo di notifica all’AIFA da parte del titolare dell’officina, che dovrà comunque essere autorizzata alla produzione di materie prime farmacologicamente attive.

Fase II

Negli studi di fase II la sostanza è somministrata a soggetti volontari affetti dalla patologia per cui il farmaco è stato pensato. I pazienti vengono divisi in gruppi, a ciascuno dei quali è somministrata una dose differente del farmaco. Questa fase dura circa un paio d’anni.

Fase III

Ai pazienti viene assegnato casualmente (in inglese *random*) il nuovo principio attivo o un farmaco di controllo. Lo studio clinico “controllo randomizzato” è molto affidabile nel definire l’efficacia di un medicinale. Durante questa fase vengono controllate con molta attenzione l’insorgenza, la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati. La durata della somministrazione del farmaco è variabile secondo gli obiettivi che la sperimentazione si pone, ma in genere dura dei mesi. Il periodo di monitoraggio degli effetti del farmaco arriva in qualche caso a 3 – 5 anni.

Fase IV

Studio su un farmaco già in commercio per valutare, in un usuale contesto di prescrizione, il valore terapeutico e/o gli effetti dannosi (farmacovigilanza).

Allegato B “Elenco soggetti auditi e documentazione acquisita”

26 febbraio 2014, n. 1

Consultazioni con il Dott. Mario MANTOVANI Assessore alla Salute e con il Dott. Ezio BELLERI Commissario Straordinario dell’A.O. “Spedali Civili” di Brescia

- Relazione della Direzione Generale Salute
- Documentazione A.O. “Spedali Civili”

17 marzo 2014, n. 2

Consultazioni con il Dott. Ezio BELLERI Commissario Straordinario dell’A.O. “Spedali Civili” di Brescia

19 marzo 2014, n. 3

Consultazioni con il Prof. Francesco DE FERRARI Presidente del Comitato Etico della Provincia di Brescia

- Documentazione del C. E.

26 marzo 2014, n. 4

Consultazioni con il Prof. Giuseppe REMUZZI Direttore del Dipartimento “Immunologia e Clinica dei Trapianti” A.O. Papa Giovanni XXIII di Bergamo

- Documentazione sulle cure con cellule staminali

2 aprile 2014, n. 5

Consultazioni con il Prof. Giuseppe PELICCI Direttore del Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell’IEO

28 aprile 2014, n. 6

Consultazioni con il Prof. Sergio PECORELLI Presidente AIFA e il Dott. Luca PANI Direttore Generale AIFA

- Documentazione AIFA

28 aprile 2014, n. 7

Consultazioni con l’Assessore Dott. Mario MELAZZINI

- Documentazione dell’Assessore Mario Melazzini

14 maggio 2014, n. 8

Consultazioni con il Prof. Antonio G. SPAGNOLO Presiedente del Comitato Etico della Provincia di Bergamo

- Documentazione del C. E.

28 maggio 2014, n. 9

Consultazioni con il Dott. Fulvio PORTA Direttore del Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto Midollo Osseo Pediatrico dell’A.O. “Spedali Civili”

- Relazione

4 giugno 2014, n. 10

Consultazioni con il Dott. Marino ANDOLINA Vice Presidente Stamina Foundation

- Documentazione

18 giugno 2014, n. 11

Consultazioni con il Dott. Walter BERGAMASCHI Direttore Generale della Direzione Generale Salute.

La documentazione dell'Allegato B è consultabile presso l'Ufficio di assistenza alle Commissioni Area Servizi alla Persona (III Commissione sanità e politiche sociali).