

Metodo Di Bella

Motivazione dell'intervento da parte della Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico

E' stato depositato presso l'Assemblea Regionale Siciliana un disegno di legge parlamentare recante il titolo "Misure a sostegno dei pazienti oncologici e delle loro famiglie" che, fra l'altro, statuisce: "al fine di assicurare il sostegno economico ai pazienti oncologici in trattamento con il Metodo Di Bella residenti nel territorio della Regione e che versino in condizioni di disagio economico, tenuto conto anche del reddito dei familiari conviventi, è stanziata nel bilancio della Regione, esercizio finanziario 2013, la somma di euro 5 milioni".

Con tale approvazione la Regione Sicilia di fatto:

- a) riconosce il Metodo Di Bella (MDB) come uno strumento con cui i siciliani affetti da vari tipi di tumore potranno scegliere di curarsi a carico del Sistema Sanitario Regionale;
- b) esautorata la Commissione del Prontuario Terapeutico Regionale dal suo compito principale, ovvero approvare l'introduzione di terapie farmacologiche nella Regione Sicilia ed autorizzarne il relativo rimborso da parte della Sanità siciliana.

La Commissione, tuttavia, per la sua riconosciuta competenza ritiene eticamente necessario fornire all'Assessore alla Sanità il proprio parere tecnico.

In primo luogo, la Commissione desidera ricordare che da alcuni mesi è chiamata a decidere circa l'introduzione nel Prontuario Terapeutico Regionale (PTORS) di farmaci della classe CNN, il cui prezzo non è stato ancora negoziato dall'AIFA. In caso di approvazione da parte di questa Commissione, il loro costo ricade interamente sul budget ospedaliero. Spesso si tratta di farmaci innovativi, per patologie molto gravi (per esempio, tumori) e di costo elevato. Le ristrettezze economiche di questa Regione stanno frenando il flusso di tali autorizzazioni.

L'approvazione di un fondo di 5 milioni di euro per una terapia, come sotto riportato, dimostratasi scientificamente "non solo inefficace ma anche nociva per i pazienti", penalizzerebbe ulteriormente il cittadino/paziente siciliano, perchè lo priverebbe di farmaci la cui efficacia è condivisa dalla comunità scientifica nazionale e internazionale.

Il Metodo "Di Bella" (MDB)

Viene così definito un cocktail di melatonina, bromocriptina, somatostatina (o il suo equivalente sintetico octreotide) e retinoidi, cui talvolta vengono associati l'idrossiurea e la ciclofosfamida.

Il MDB è stato sviluppato dal fisiologo Luigi Di Bella dal 1963, anno in cui cominciò a trattare off-label nel proprio studio privato con la sola melatonina pazienti affetti da differenti malattie, ma solo a partire dal 1971 il Di Bella iniziò a conservare una forma di documentazione dei pazienti trattati. Nel 1977 alla melatonina venne aggiunta la somatostatina.

Nel 1981 il prof. Di Bella, come documentato nell'Abstract Book del 2nd International Symposium on Somatostatin tenutosi ad Atene dall'1 al 3 giugno 1981, riportò di aver ottenuto buoni risultati in pazienti affetti da vari tipi di cancro a seguito di un trattamento costituito da somatostatina, bromocriptina, melatonina e ciclofosfamida.

Il 5 agosto del 1997 la Commissione Unica del Farmaco (CUF), oggi AIFA, rifiutò di inserire la somatostatina nella lista dei farmaci da usare per uso compassionevole ed a carico del SSN per tutti i pazienti affetti da cancro; a dicembre dello stesso anno un pretore di Maglie (Lecce) intimò la fornitura gratuita dei farmaci del MDB per un bambino con un tumore cerebrale e di conseguenza a chiunque ne avesse avuto bisogno. Questa sentenza, corroborata da una perizia richiesta dallo stesso pretore, di fatto assegnò "per via giudiziaria" al MDB "credibilità scientifica". Va tenuto presente che analizzando i dati relativi al MDB parere negativo era stato già espresso dalla CUF anche in data 8 gennaio 1997, dalla Presidenza del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) nel luglio 1997 e dall'intero CSS nel dicembre 1997.

Nonostante tali pareri negativi, espressi dalle massime Autorità Sanitarie del paese, la suddetta sentenza impose il MDB come "il problema sanitario più importante del paese Italia" e ciò grazie anche alle testimonianze di alcuni pazienti, alla sfiducia dei cittadini nei confronti delle Autorità Scientifiche dello Stato (CUF e CSS) e dei suoi operatori sanitari (oncologi *in primis*), alle affermazioni del Di Bella di aver

curato e salvato migliaia di pazienti dal cancro, alle trasmissioni televisive e al battage giornalistico che venne effettuato e a ripetuti interventi di politici.

In particolare il MDB divenne l'emblema della "libertà di cura", ovverosia del diritto del cittadino-paziente di essere curato a spese del SSN anche quando l'intera comunità scientifica nazionale ed internazionale e le Autorità Sanitarie non riconoscono l'efficacia di un determinato trattamento.

La pressione creatasi portò il Ministro della Sanità ad accettare di sperimentare il MDB e a giustificare, come "volere popolare", un provvedimento urgente che ne autorizzasse la sperimentazione per dimostrarne l'efficacia.

Come si dimostra l'efficacia di un trattamento

L'efficacia di un trattamento farmacologico (e quindi l'autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco da parte delle Autorità sanitarie di tutti i paesi avanzati e l'eventuale carico da parte del SSN) deve essere dimostrata mediante studi metodologicamente rigorosi condotti sugli esseri umani.

Tale dimostrazione può essere ottenuta in due modi, mediante:

- a) trial clinici randomizzati e controllati (RCT), quando un paziente non è mai stato esposto, in assoluto o per una data indicazione, a quel farmaco o a quella associazione farmacologica;
- b) studi epidemiologici, quando un farmaco (o una associazione farmacologica) è già usata da tempo, magari fuori indicazione, e si vuole testare su una popolazione molto ampia la sua efficacia (o la sua sicurezza).

Quando un farmaco non è mai stato commercializzato, chi lo produce deve chiedere alle Autorità sanitarie (es. EMA, FDA, AIFA, etc.) di poter condurre, come accennato sopra, degli RCT. L'Autorità li autorizzerà (sperimentazione clinica) solo a condizione che:

- a) le sperimentazioni precedenti (precliniche) condotte sia sugli animali da laboratorio (sperimentazione *in vivo*) che su organi ed apparati isolati (sperimentazione *in vitro*), abbiano dimostrato un apprezzabile livello di efficacia e sicurezza;
- b) sia presentato un protocollo di ricerca clinica scientificamente valido.

L'autorizzazione alla commercializzazione verrà concessa solo dopo che il farmaco avrà superato 3 fasi di sperimentazioni, chiamate I, II e III.

In sintesi:

- La fase I prevede la somministrazione della sostanza ad un numero limitato di volontari sani allo scopo di determinarne l'attività biologica, la dose ed il metabolismo. Questa fase viene saltata per motivi etici quando la sostanza che si vorrebbe utilizzare è gravata da tossicità (dimostrata dagli studi pre-clinici) come nel caso di alcuni farmaci antitumorali.
- La fase II prevede la somministrazione della sostanza ad un numero limitato di pazienti selezionati al fine di determinare l'utilità potenziale, un profilo farmacologico maggiormente completo ed un range di dosaggio (dati di farmacodinamica e farmacocinetica in pazienti).
- La fase III prevede la somministrazione del farmaco a un ampio campione di pazienti selezionati allo scopo di definire l'efficacia per le indicazioni selezionate (per quale patologia è dimostrato utile) e la frequenza di eventi avversi sfavorevoli più comuni.

La sperimentazione per ciascuna di queste fasi richiede l'approvazione di un protocollo da parte delle Autorità e questa non permetterà il passaggio alla fase successiva, quando quella precedente non ha dimostrato di aver raggiunto l'obiettivo che si era proposto.

Va ricordato che questo metodo è particolarmente selettivo: le statistiche dimostrano che su 100 farmaci autorizzati per una sperimentazione di fase I solo circa 10 vengono autorizzati alla commercializzazione. Questa selezione indica anche che aver dimostrato nella fase pre-clinica, su cellule ed organi (*in vitro*) e sugli animali (*in vivo*) un'attività farmacologica, non è evidenza sufficiente per affermare che un farmaco sia efficace e sicuro.

Inoltre va tenuto presente che, nonostante la severa selezione delle 3 fasi cliniche pre-registrative, negli ultimi 50 anni, circa 150 farmaci autorizzati per la commercializzazione sono stati ritirati dal mercato per gravi motivi di sicurezza.

L'efficacia del MDB

Il 17 febbraio 1998 il Parlamento Italiano autorizzò la sperimentazione del MDB a carico del SSN; nella fattispecie fu autorizzato uno studio prospettico (trial clinico) e uno studio epidemiologico retrospettivo.

1. Trial clinico (1,2)

Si trattò di una sperimentazione di fase II, multicentrica e senza confronto (non controllata verso un altro trattamento o placebo) allo scopo di determinare se il MDB avesse un'attività antitumorale tale da richiedere un'ulteriore conferma attraverso una fase III (ovverosia confrontare il MDB con altri farmaci antineoplastici e stabilire quindi se l'effetto di tale trattamento fosse o meno superiore a quello dei trattamenti all'epoca effettuati per la stessa patologia).

Nell'ambito di tale sperimentazione vennero pianificati 11 trial clinici: dieci di essi hanno coinvolto pazienti affetti da 8 diversi tipi di tumore (linfoma non-Hodgkin: 32 pazienti; leucemia linfoide cronica: 22 pazienti; carcinoma della mammella: 67 pazienti; carcinoma del polmone non a piccole cellule: 116 pazienti; cancro del colon-retto: 34 pazienti; cancro del pancreas: 29 pazienti; cancro della testa/collo: 32 pazienti; glioblastoma: 20 pazienti) ed uno venne disegnato con lo scopo specifico di valutare i pazienti (N=34) affetti da metastasi tumorali originate da polmone, esofago, stomaco, pancreas, fegato, colon-retto, vescica, endometrio, cervice uterina, ovaie.

La sperimentazione venne condotta in 26 centri oncologici italiani e coinvolse un totale di 386 pazienti arruolati fra il marzo ed il luglio 1998 e seguiti fino al 31 ottobre 1998.

Selezione dei pazienti

I principali criteri di eleggibilità comuni a tutti i protocolli furono i seguenti: età ≥ 18 anni, diagnosi di neoplasia confermata istologicamente o citologicamente, lesioni neoplastiche misurabili o valutabili, stadio di malattia avanzato, nessun precedente trattamento con MDB, consenso informato.

Nel caso del carcinoma polmonare non a piccole cellule, furono arruolati sia pazienti che non avevano avuto un precedente trattamento chemioterapico, sia pazienti in progressione dopo un primo trattamento, anche se i risultati furono analizzati separatamente.

Tutti gli altri pazienti avevano avuto già un ciclo di chemio o ormonoterapia e furono arruolati nel trial solo coloro che avevano completato tale ciclo di trattamento da almeno 4 settimane.

Terapia

I pazienti furono trattati ogni giorno con una combinazione di melatonina (20 mg), bromocriptina (2,5 mg), somatostatina (3 mg) o octreotide (1 mg) e una soluzione di retinoidi, composta da acido *all*-transretinoico (0,5 mg), beta-carotene (2 g), axeroftolopalmitato (0,5 g) e alfa-tocoferolo acetato (1 g). Nei pazienti affetti da glioblastoma alla suddetta combinazione venne associata l'idrossiurea (1 mg/die), in quelli affetti da altri tipi di tumori la ciclofosfamida (50 mg/die). Nel periodo aprile-maggio 1998 al trattamento suddetto vennero aggiunti, a seguito di specifica raccomandazione del prof. Di Bella, acido ascorbico (1-2 g) e diidrotachisterolo (0,4-0,9 mg).

La melatonina (melatonina-adenosina-glicina nel rapporto 2:9:5 mg per compressa) e la soluzione di retinoidi vennero preparate e fornite dallo Stabilimento Chimico-Farmaceutico Militare di Firenze, come richiesto specificatamente dal prof. Di Bella, mentre tutti gli altri farmaci vennero offerti gratuitamente dalle aziende farmaceutiche che li producevano.

End point

L'end point principale di ciascuno studio fu la percentuale di pazienti che rispondevano al trattamento. La risposta al trattamento venne considerata come: a) *completa*, quando due diversi osservatori a distanza di non meno di 4 settimane rilevavano la scomparsa della malattia; b) *parziale*, quando due diversi osservatori a distanza di non meno di 4 settimane rilevavano una riduzione di $\geq 50\%$ delle dimensioni del tumore. Per la leucemia linfoide cronica venne analizzata la conta degli elementi del sangue a livello periferico e il puntato midollare.

Ciascun paziente fu classificato in base alla miglior risposta osservata durante il follow-up; i pazienti la cui malattia aveva mostrato assenza di progressione tra qualsiasi di due successive osservazioni vennero classificati come *stabili*.

La dimensione del tumore fu misurata (attraverso l'esame clinico, la radiografia, la TAC, etc.) ogni 1-2 mesi. Ai fini di valutare l'end point, accanto ai clinici degli ospedali partecipanti alla sperimentazione venne costituito un comitato indipendente, composto da radiologi, oncologi ed ematologi, che analizzò in cieco i risultati clinici e la documentazione di ciascun paziente.

Nell'analisi dell'outcome clinico, vennero inseriti tutti i pazienti compresi quelli con una rapida progressione della malattia, con interruzione della terapia a causa di tossicità o i pazienti deceduti.

Per quanto riguarda la sicurezza, vennero registrati gli eventi avversi così come definiti dai criteri dell'OMS.

Responsabili dello studio e supervisor

I responsabili (*Steering Committee*) della stesura delle 11 sperimentazioni, della loro supervisione, della discussione dei risultati e dell'approvazione della pubblicazione scientifica furono G. Benaggiano, D. Amadori, P. Bruzzi, E. Buiatti, E. Ciranni, F. Cognetti, G. Colucci, P.F. Conte, D. Greco, R. Raschetti, S. Iacobelli, F. Mandelli, E. Marubini, M. Massotti, S. Monfardini, F. Oleari, G. L. Sannazzari, L. Tomatis, U. Veronesi.

Le 11 sperimentazioni vennero approvate dalla Commissione Oncologica organizzata dall'Istituto Superiore di Sanità costituita da D. Greco, R. Raschetti, B. Caffari, F. Chiarotti, R. Da Cas, B. De Mei, G. Di Giovambattista, M. Maggini, F. Menniti-Ippolito, S. Modigliani, P. Popoli, P. Ruggieri, S. Spina-Alegiani, C. Tomino, G. Traversa, P. Bruzzi, T. Camuggi e con la supervisione di una Commissione Internazionale composta da P. Calabresi (Providence, Rhode Island, USA), F. Cavalli (Bellinzona, Svizzera), P. Kleinhues (Lione Cedex, Francia), J. G. Mc Vie (Londra, UK), H. Pinedo (Amsterdam, Paesi Bassi), K. Sikora (Lione Cedex, Francia) e T. Tursz (Villejuif Cedex, Francia).

Dello Steering Committee fece parte anche il figlio del professor Di Bella, il quale però partecipò soltanto alle prime due riunioni, criticando in molti e successivi periodi l'andamento dello studio e i risultati ottenuti.

Risultati (Tabella 1)

Efficacia

Dei 386 pazienti analizzati, **nessuno presentò una risposta completa.**

Alla fine del periodo di osservazione (31 ottobre 1998), solo 16 pazienti (4%) risultarono ancora in trattamento con MDB (**3 con risposta parziale** e 13 con risposta stabile).

I 3 pazienti, in cui fu osservata una risposta parziale, erano affetti rispettivamente da linfoma non Hodgkin (uomo, 52 anni), carcinoma della mammella poco severo (donna, 50 anni) e carcinoma non endocrino del pancreas (uomo, 50 anni).

Una risposta parziale di 3 pazienti su 386 esposti ad un qualsiasi trattamento rappresenta una *response rate* dello 0,8%, che è di gran lunga al di sotto di qualsiasi soglia che possa ragionevolmente permettere di affermare che una terapia sia efficace.

Sicurezza

L'8% dei pazienti interruppe il trattamento a causa dell'insorgenza di tossicità o per altre ragioni.

Durante i 3 mesi di osservazione, in 157 pazienti (40%) insorsero 273 eventi avversi associati al trattamento, di cui 64 (osservati in 41 pazienti) classificati come grado 3 o 4 dall'OMS.

Pertanto il 26% dei pazienti manifestò gravi eventi avversi correlati al farmaco.

Importanza della pubblicazione

Questo studio è stato pubblicato su due riviste, il cui valore scientifico è il seguente.

- British Medical Journal, con Impact Factor (IF) di 17,215 è tra le riviste più prestigiose di Medicina e accetta per la pubblicazione solo articoli particolarmente importanti. Vengono pubblicati su questo giornale circa 300- 320 articoli l'anno.
- Cancer, con un IF di 5,205 pubblica articoli correlati all'Oncologia e presenta un livello medio di importanza. Vengono pubblicati su questo giornale circa 650-700 lavori l'anno.

2. Studio epidemiologico (3)

Lo studio venne condotto confrontando dati dei pazienti trattati dal prof Di Bella nel periodo 1971-1997 e registrati nell'archivio dello stesso con quelli di pazienti registrati in un pool di registri oncologici italiani. Nell'archivio del prof. Di Bella risultavano registrati 3076 casi (periodo 1971-1997), di cui 1523 con diagnosi di tumore, 988 senza diagnosi e 565 con una diagnosi diversa da cancro.

Dei pazienti con diagnosi di tumore (N=1523) 918 vennero esclusi in quanto residenti in aree geografiche in cui non esisteva un Registro dei Tumori.

Dei 605 casi rimasti, per 291 (che rappresentavano il 48,1%) non era riportato nella cartella clinica l'uso del MDB.

Dei 314 casi così rimasti, per 66 non era possibile documentare il follow-up, la cui data di fine venne considerata il 30 marzo 1998.

Solo per 248 pazienti (131 maschi, di cui 22 di età <14 anni, e 117 femmine, di cui 21 di età <14 anni) la cartella clinica permetteva di rintracciare quanto segue:

- data di incidenza;
- diagnosi, tipo istologico, diffusione della malattia al momento della diagnosi;
- trattamenti (classificati come intervento chirurgico, chirurgia palliativa, trattamento medico, radioterapia, etc.) oltre quello con MDB;
- data del primo contatto con Di Bella;
- farmaci prescritti nel MDB;
- ultimo contatto con Di Bella;
- condizioni di salute alla fine del follow-up.

I suddetti casi vennero confrontati (1:4) con casi selezionati in maniera random dal database ITACARE ed i criteri di accoppiamento furono i seguenti:

- incidenza del cancro nella stessa sede (stesso codice ICD-9 a 4 cifre);
- stesso sesso;
- stessa età con un range variabile di 5 anni o di 10 per i carcinomi meno frequenti;
- periodo della diagnosi entro 1,5 anni.

Risultati

Dalle cartelle cliniche emerse che **solo 4 pazienti erano stati trattati con il MDB come unica o prima terapia**. Tali pazienti avevano le seguenti caratteristiche:

- 1 paziente con leucemia mieloide cronica diagnosticata nel 1978 all'età di 31 anni, deceduto nell'agosto 1981;
- 1 paziente con adenocarcinoma epatico diagnosticato nel novembre 1990 all'età di 65 anni, deceduto nel maggio del 1991;
- 1 paziente con adenocarcinoma colo-rettale (della valvola ileo-cecale con possibile metastasi epatica) diagnosticato nel novembre del 1994 all'età di 47 anni, deceduto nel novembre del 1995;
- 1 paziente con carcinoma del polmone diagnosticato clinicamente nel marzo del 1996 all'età di 75 anni, ancora vivo alla fine del follow-up (marzo 1998).

Tutti gli altri pazienti erano stati sottoposti ad altri trattamenti (nella maggior parte dei casi chirurgia e chemioterapia), prima di iniziare il MDB, e alcuni di essi non avevano interrotto il precedente trattamento, oltre l'MDB.

Nelle cartelle cliniche esaminate, venne osservato che la combinazione di farmaci contenuta nel MDB non era sempre la stessa.

Solo la melatonina era stata impiegata per il 90% dei pazienti durante l'intero periodo a partire dal 1971, mentre la somatostatina era stata inserita solo nel 1979 e quindi progressivamente ne era stato aumentato l'impiego per raggiungere l'80% dei pazienti.

Il cocktail vitaminico era presente nel MDB nel 2% dei pazienti nel periodo 1971-1979 per aumentare al 70% dei pazienti nel periodo 1989-1997.

La ciclofosfamide (farmaco antitumorale) era stato usato per trattare il 20% dei pazienti nel periodo 1971-1979 e il 50% nel periodo successivo.

La bromocriptina, l'acido ascorbico e la vitamina D erano stati prescritti in non più del 50% dei casi.

Il numero dei farmaci prescritti ai pazienti variava da 2 a 14.

Le patologie trattate con MDB sono riportate nella **tabella 2**.

Le probabilità di sopravvivenza per i bambini sono risultate del 29,4% dopo 5 anni e del 19,6% dopo 10 anni. Solo 1 caso di leucemia infantile era stato trattato con la somatostatina.

Le probabilità di sopravvivenza negli adulti sono risultate del 29,4% dopo 5 anni e del 16% dopo 10 anni.

Suddividendo i casi nei due periodi di trattamento con MDB [1971-1984 (periodo in cui la somatostatina non faceva parte del MDB) e 1985-1997 (MDB con somatostatina)] le curve di sopravvivenza erano simili. In totale 27 pazienti sono risultati sopravvivere 10 anni o più dalla data della diagnosi di tumore e 20 dalla prima prescrizione di MDB.

Le caratteristiche dei 20 casi erano le seguenti:

- 7 casi di leucemia acuta nei bambini, diagnosticata nel 1971, 1973 (4 casi), 1974 e 1976, in cui il MDB era stato iniziato in media 1 anno dopo l'inizio della chemioterapia e nella maggior parte dei casi le 2 terapie erano state condotte o in alternanza o contemporaneamente. Il trattamento con MDB era durato da 2 a 12 anni.
- 2 casi di leucemia acuta nell'adulto (rispettivamente di 16 e 65 anni di età), entrambi sottoposti a chemioterapia ed uno dei due anche a radioterapia; per uno dei due le scarse condizioni di salute avevano determinato la scelta di interrompere la chemioterapia in favore del MDB.
- 4 casi di leucemia cronica nell'adulto (tutti trattati con chemioterapia) di cui 3 morti rispettivamente 20, 24 e 25 anni dopo la diagnosi. Quello ancora vivente (57 anni nel 1997) era in trattamento con MDB contenente esclusivamente la melatonina.
- 4 casi di tumori maligni con una scarsa documentazione e senza possibile conferma della patologie perchè il nome del paziente non era presente nei vari registri di tumori.
- 3 casi di pazienti morti dopo 10 anni, tutti trattati con chemioterapia e chirurgia, di cui 1 con cancro dello stomaco, 1 con adenocarcinoma vulvare ed 1 con adenocarcinoma del colon.

Confrontando la probabilità di sopravvivenza tra i pazienti i cui casi erano documentabili dalle cartelle cliniche del prof. Di Bella e quelli presenti nel database ITACARE, è risultata una minore probabilità di sopravvivenza ad 1 e a 5 anni nei pazienti trattati con MDB per tutti i tipi di cancro con significatività statisticamente documentabile per il carcinoma mammario, la leucemia, la leucemia infantile e nel totale dei casi .

In particolare a lungo termine il gruppo di controllo (ITACARE) ha mostrato una probabilità di sopravvivenza due volte superiore a quello del gruppo trattato con MDB, sia per gli adulti che per i bambini (**figura**).

L'analisi delle cartelle cliniche (solo 248 delle 3076 messe a disposizione dal prof. Di Bella per lo studio retrospettivo imposto dal Parlamento Italiano):

- a) documenta in maniera scientifica che il numero di pazienti trattato con MDB dal dott. Di Bella è di gran lungo inferiore a quanto dichiarato (10.000) dallo stesso;
- b) dimostra che il MDB proposto dal prof. Di Bella, ed utilizzato nella sperimentazione clinica di fase II (1998), non corrisponde a quello utilizzato dallo stesso professore nel periodo 1971-1997 e che solo la melatonina era l'unico ingrediente costantemente presente nel MDB;
- c) evidenzia che solo 4 pazienti (su 314) hanno utilizzato il MDB come trattamento di prima scelta e, di questi 4, due sono morti entro 1 anno, 1 dopo 4 anni e 1 era ancora vivo dopo 2 anni di follow-up, ma senza che per questo paziente ci fosse una conferma istologica del tumore.

Gli studi retrospettivi tendono ad avere un bias che è quello di dimostrare risultati migliori rispetto ai trial clinici e ciò è dovuto alla selezione di casi con follow-up più favorevole.

Ciò non è avvenuto quando è stata condotta un'analisi retrospettiva sui dati disponibili per la terapia MDB.

Si può quindi concludere che questo studio non fornisce evidenze per proporre il MDB come efficace nei tumori.

Importanza della pubblicazione

- Questo studio è stato pubblicato sul giornale Cancer che ha un IF di 5,205; una difficoltà di pubblicazione nell'ambito della norma e sul quale vengono pubblicati circa 650-700 lavori l'anno.

A tutt'oggi (15 anni dopo) questi sono gli unici studi clinici pubblicati su riviste internazionali ad elevato impatto scientifico (Impact Factor, IF) a cui una Commissione Tecnica, come quella del PTORS, deve fare riferimento al fine di una obiettiva valutazione scientifica per stabilire che il MDB sia dotato di una qualsiasi credibilità scientifica affinché i pazienti non vengano illusi.

Nel 2005 il Ministro della Sanità dell'epoca chiese al CSS di prendere in considerazione la richiesta avanzata dal dottor Giuseppe Di Bella, figlio del defunto ideatore del MDB, di condurre una nuova sperimentazione clinica ministeriale con MDB (4).

La Commissione (di cui era Presidente il prof. Mario Condorelli) ricevette in data 23 dicembre 2005 dal dott. Di Bella una relazione dal titolo "Relazione sintetica ed esaustiva, informativa generale sulle risultanze più peculiari e innovative del MDB, dimensioni della casistica". In tale lettera il dott. Di Bella si lamenta di quanto segue:

1. gli studi clinici sono generalmente proposti e/o finanziati dall'industria farmaceutica;
2. è difficoltoso per i casi trattati con MDB a domicilio raccogliere ed elaborare dati in modo organico, in forma tale da consentire la pubblicazione su riviste internazionali;
3. viene scritto che su 161 pazienti trattati con MDB si sono osservati 139 casi positivi tra guarigione, stabilità e regressione, pari all'86,32%, in assenza di effetti tossici di qualche rilievo e con un generale miglioramento della qualità della vita, concludendo che "Nessuna statistica oncologica chemio e/o radioterapica è neppure lontanamente paragonabile a questi risultati".
4. viene fatto riferimento alla casistica clinica oggetto della valutazione peritale del 1999;
5. vengono elencate le proprietà antitumorali dei singoli componenti del MDB, come dedotte da PubMed (motore di ricerca pubblicazioni scientifiche).

Il 30 dicembre il Gruppo di Lavoro del CSS risponde al Ministro confutando accuratamente i 5 punti (obiezioni avanzate dal dott. Di Bella) di cui sopra.

La Commissione del PTORS ritiene indispensabile riportarla interamente, poiché la fa propria.

Punto 1: "Gli studi clinici sono generalmente proposti e/o finanziati dall'industria farmaceutica"

Risposta: "Corrisponde a verità che gli studi vengono decisi da case farmaceutiche, limitatamente a molti studi in Good Clinical Practice (GCP), e non quelli spontanei (investigator driven). Comunque, anche gli studi promossi da case farmaceutiche devono avere il consenso dei ricercatori clinici (senza i quali lo studio non si esegue), e non sempre risultano positivi (favorevoli al farmaco in studio). Ne va della credibilità scientifica degli sperimentatori: il mondo scientifico si basa essenzialmente sulla fiducia che gli sperimentatori si guadagnano quando un altro ricercatore riesce a riprodurre i risultati presentati dal primo. Un ricercatore serio non metterà mai il suo nome su un lavoro che, circa l'effetto di un farmaco, asserisce il falso perché verrebbe smentito in breve tempo."

Punto 2: "E' difficoltoso per i casi trattati con MDB a domicilio raccogliere ed elaborare dati in modo organico, in forma tale da consentire la pubblicazione su riviste internazionali".

Risposta: "Il Dr. Di Bella afferma che non è possibile eseguire uno studio prospettico in GCP, per mancanza di fondi: questo non corrisponde a verità. Esiste lo studio in GCP sul metodo MDB, eseguito dal ministero della Salute quando c'era il ministro Bindi, con considerevole investimento finanziario, con il supporto di molte istituzioni oncologiche italiane, pubblicato sul British Medical Journal: il risultato è stato negativo. Risulta difficile adesso proporre un secondo (con quali premesse, con quali attese, per una serie di pazienti senza casi controllo?)".

Punto 3: "Relativamente ai 161 pazienti trattati con MDB ed ai 139 casi positivi osservati ...".

Risposta: "Il gruppo di lavoro, pur non intendendo entrare nel merito dei singoli pazienti (le cartelle sono state richieste, ma non sono pervenute) si domanda, qualora la terapia MDB fosse in grado di dare l'86% di risposte positive nei tumori solidi, molti dei quali avanzati e/o in progressione, se non fosse logico aspettarsi una corsa in tutto il mondo per eseguire questa terapia, per brevettare questo metodo da parte delle case farmaceutiche (un modo molto semplice per stabilire se una terapia risulta efficace è vedere se viene usata solo dal proponente oppure da altri gruppi clinici in Italia, in Europa, in America, in Giappone);

la volontà di altri gruppi di utilizzarla. Tutto questo disinteresse verso la terapia MDB nasce forse dal fatto che pochi (in Italia e fuori Italia) credono a questo 86% di risultati positivi, e non per pregiudizio, ma perché l'unico studio prospettico pubblicato sulla MDB è risultato negativo, e le singole casistiche non controllate (presentate dal Dr. Di Bella in congressi) presentano oggi un impatto irrilevante sulla opinione dei ricercatori clinici. Il Dr. Di Bella, tuttavia, insiste con cifre poco credibili sotto tutti i punti di vista, e sembra non considerare che la terapia oncologica sta facendo progressi di grande rilievo (le piccole molecole, gli anticorpi monoclonali) e sta modificando l'aspettativa di vita di molti pazienti.

Punto 4: "Viene fatto riferimento alla casistica clinica oggetto della valutazione peritale del 1999".

Risposta: "Per quanto riguarda la casistica clinica oggetto della valutazione peritale del 1999 non è possibile raggiungere alcuna conclusione o anche una semplice indicazione di efficacia. Anche in uno studio retrospettivo è indispensabile disporre di alcuni parametri senza i quali non è possibile trarre alcuna conclusione. In dettaglio, occorrerebbe almeno conoscere: (1) criteri di selezione della casistica, e numerosità della casistica globale; (2) attendibilità della diagnosi istologica e strumentale; (3) fattori prognostici; (4) modalità di valutazione della risposta (es. clinica, strumentale ecc.); (5) criteri di valutazione della risposta (come è stata valutata la Qualità di vita, quali end-point sono stati impiegati); (6) caratteristiche della popolazione di controllo in base alle quali è stata ipotizzata la durata della sopravvivenza attesa (durata che, secondo quando sostiene il dr. Di Bella, la MDB sarebbe riuscita a migliorare). Relativamente ad altre prove di efficacia, ci si può basare solo sull'abstract del lavoro pubblicato nel 2001 su *Cancer Biotherapy and Radiopharmacology* [una rivista elettronica recensita, con un fattore di impatto (IF) molto basso (1,738), che accetta e pubblica il 95% dei lavori che gli pervengono e che pubblica circa 100 lavori l'anno]. Come riportato nei commenti specifici, questo studio di fase II su un limitato numero di pazienti, non dimostra l'efficacia della MDB. La combinazione impiegata comprende infatti anche farmaci notoriamente attivi nei linfomi indolenti (ciclofosfamide e steroidi), ed è impossibile stabilire se i componenti della MDB abbiano svolto un ruolo nella risposta. Ciclofosfamide a basse dosi e steroidi sono un trattamento ampiamente impiegato in passato, e usato ancor oggi quando altre forme di terapie più efficaci hanno fallito o non sono impiegabili".

Punto 5: "Le proprietà antitumorali dei singoli componenti del MDB, come dedotte da PubMed (motore di ricerca pubblicazioni scientifiche)."

Risposta: "Il gruppo non intende negare che alcuni componenti della MDB abbiano interessanti attività antiproliferative, e che vi siano numerosi studi in vitro e/o sull'animale in questo senso. Questi presupposti scientifici non sono sufficienti per stabilire l'efficacia di una terapia di combinazione. Occorre, quale punto ineludibile, la validazione di uno studio prospettico: si inizia con un studio in fase I-II (singolo braccio in cui si dimostra che funziona la combinazione) per poi passare a uno studio in fase II-III (in cui si confronta il protocollo in uno studio randomizzato, con una combinazione diversa) e infine si attendono le conferme di altri ricercatori. Il gruppo di lavoro ribadisce che non bastano le premesse scientifiche (l'attività dei singoli componenti), né uno studio prospettico serio e ben fatto. Occorre la conferma da parte di un secondo, di un terzo, di un quarto studio disegnato ed eseguito da ricercatori indipendenti. Il Dr. Di Bella cita frequentemente i criteri del National Cancer Institute (NCI) con i quali vengono eseguiti e giudicati gli studi, ma non rileva che nella casistica dei pazienti trattati con metodo MDB, manca tutto quanto viene previsto dai criteri NCI, a cominciare da un numero progressivo unico per ogni paziente, capace di individuarlo".

I sostenitori del MDB citano ripetutamente lavori scientifici. Nel sito web creato dalla Fondazione di Bella dovrebbero essere riportati tutti quelli a sostegno del MDB.

Un'analisi degli stessi (in totale sono 18, più un paio trovati da questa commissione e non citati nel sito) dimostra quanto segue:

- risultano pubblicati su
 - *Neuroendocrinol. Letter* (9 lavori): rivista con una reputazione scientifica estremamente modesta (IF = 0,932), che accetta e pubblica l'80% dei lavori che vengono sottoposti per un totale di circa 100 lavori l'anno. Sorprendentemente nel comitato editoriale di questo giornale risulta il dott. Di Bella;
 - *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceutical* (4 lavori): rivista elettronica con un IF di 1,738, che accetta e pubblica il 95% dei lavori sottoposti per un totale di circa 100 lavori l'anno;

- American Journal of Therapeutics (4); una rivista elettronica con un IF di 1,290, su cui è facile pubblicare e che pubblica circa 86 lavori l'anno. Due di questi lavori riguardano in totale 4 pazienti affetti da porpora trombocitopenica citopenica idiopatica trattati con melatonina, ma non con la MDB
 - International Journal of Molecular Sciences (1); una rivista elettronica con un IF di 2.464, che accetta e pubblica il 56% dei lavori sottomessi per un totale di circa 1064 lavori l'anno
 - Journal of Pineal Research (1); una rivista elettronica con un IF di 7,304, su cui difficile aver un lavoro accettato e che pubblica 92 lavori l'anno. Questo tuttavia non è un lavoro, ma semplicemente una lettera breve (J. Pineal Res 2007; 43; 214) che descrive in due pazienti (affetti da porpora trombocitopenica idiopatica), la sicurezza della melatonina rispetto alla sicurezza dei corticosteroidi. Le lettere non sono sottoposte a valutazione stringente da parte di referees.
- in alcuni lavori, come sopra riportato ad esempio, sono riportati casi singoli. Sono sempre risultati positivi e mai accompagnati dalla necessaria "critica" (bias potenziali);
 - quelli apparsi su altre riviste internazionali (es. Eur. J Pharmacol 2012: 681: 34-43, IF= 2,592) riguardano studi in vitro, su cellule isolate.
 - vengono inoltre riportati un gran numero di abstract per partecipazione a Congressi, con dati sempre positivi. Sorprendentemente a tali comunicazioni non seguono mai pubblicazioni *in extenso* su riviste qualificate.

La Commissione del PTORS desidera ricordare a se stessa che oggi per avere una pubblicazione accettata ad un congresso, e quindi avere pubblicato l'abstract sugli atti congressuali, è sufficiente iscriversi allo stesso pagando spesso tariffe di alcune centinaia di dollari/euro.

Pertanto la Commissione del PTORS nei suoi anni di attività non ha mai preso in considerazione abstract, bensì ha tenuto conto solo di pubblicazioni scientifiche accreditate quando ha approvato o meno l'introduzione di un farmaco nel Prontuario Terapeutico della Regione Sicilia.

Nella stessa lettera inviata al Ministro, il Prof. Condorelli dopo aver segnalato che il Dr. Di Bella continuava a ignorare la richiesta, inoltrata molti mesi prima della Commissione, di fornire i dati clinici, indispensabili per formulare un giudizio di attendibilità delle sue affermazioni, concludeva che la "Relazione sintetica ed esaustiva, informativa generale sulle risultanze più peculiari e innovative del MDB, dimensioni della casistica" inviata dal Dr. Di Bella in data 25/12/2005:

- a) non aggiungeva evidenze sulla efficacia di tale terapia;
- b) non presentava uno studio convincente eseguito dal proponente;
- c) ometteva di citare la sperimentazione clinica italiana pubblicata sul BMJ, con risultato negativo;
- d) non presentava conferme provenienti da gruppi indipendenti.

La CSS, pertanto, ribadiva di non avere elementi che dimostrassero l'efficacia del MDB nella terapia delle neoplasie e pertanto sconsigliava una nuova sperimentazione clinica ministeriale sul MDB. In particolare veniva affermato che il trattamento con MDB **"potrebbe essere non solo inefficace, ma anche nocivo per i pazienti, negando a essi (o procrastinando) l'accesso a farmaci antineoplastici di dimostrata efficacia"**.

Alla luce delle suddette conclusioni del Consiglio Superiore di Sanità, che vengono totalmente condivise dalla Commissione del PTORS, questa Commissione, relativamente al MDB, si sente di aggiungere che:

- a) la rimborsabilità della stessa rappresenta un'inutile spesa per il Sistema Sanitario Siciliano;
- b) non esistono ragioni di carattere scientifico per cui un medico in scienza e coscienza possa prescrivere una terapia come il MDB, "non solo inefficace ma anche nociva per i pazienti";
- c) prescrivere il MDB è un comportamento ingannevole nei confronti dei pazienti.

Bibliografia

- 1) Traversa G, Maggini M, Menniti-Ippolito F, Bruzzi P, Chiarotti F, Greco D, Spila-Alegiani S, Raschetti R, Benagiano G. The unconventional Di Bella cancer treatment. A reflection on the Italian experience. The Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. *Cancer* 1999; 86: 1903-11.
- 2) Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella Multitherapy): results of phase II trials in Italy. *BMJ* 1999; 318: 224-8.
- 3) Buiatti E, Arniani S, Verdecchia A, Tomatis L and the Italian Cancer Registries. Results from a historical survey of cancer patients given Di Bella Multitherapy. *Cancer* 1999; 86: 2143-9.
- 4) http://www.ausl.fe.it/azienda/staff-direzionali/qualita/stampa-e-comunicazione/rassegna-stampa/2007/maggio/23_05_2007%20usl.pdf/at_download/file

Tabella 1. Risposte nei pazienti affetti da cancro esposti al MDB (2)

Trial	Mesi tra le visite	Risposta parziale	Patologia stabile	Progressione della malattia	Morti	Interruzione del trattamento*	Non valutabile	Totale
Linfoma	1	1	8	17	6	0	0	32
Leucemia linfoide	2	0	8	10	0	4	0	22
Cancro alla mammella								
Meno severo	2	1	4	23	4	1	0	33
Più severo	2	0	4	14	10	6	0	34
Cancro al polmone								
Trattato	1	0	1	28	29	4	3	65
Non trattato	1	0	6	27	13	4	1	51
Cancro colo-rettale	2	0	3	21	2	7	1	34
Cancro pancreatico	3	1	6	13	8	1	0	29
Cancro collo/testa	2	0	3	19	7	3	0	32
Glioblastomi	3	0	3	14	4	0	0	20
Neoplasie avanzate	2	0	2	13	14	2	3	34
Totale		3	47	199	97	32	8	386
% (IC 95%)		0,8 (0,2-2,25)	12,2 (9,1-15,9)	51,6 (46,4-56,6)	25,1 (20,9-29,8)	8,3 (5,7-11,5)	2,1 (0,9-4)	100

* Interruzione per insorgenza di tossicità o per altre ragioni.

Tabella 2. Pazienti trattati con MDB in base alla sede del cancro e al periodo di inizio del trattamento con MDB (3)

Sede del cancro	Periodo di MDB			Totale
	1971-1984	1985-1997	Dato assente	
Cancro al colon-retto	1	9	0	10
Cancro al polmone	8	9	2	19
Cancro alla mammella	2	13	0	15
Mieloma multiplo	3	7	0	10
Leucemia acuta negli adulti	12	3	0	15
Leucemia cronica	26	0	2	28
Neoplasie in altre sedi negli adulti	31	65	12	108
Leucemia infantile	34	5	0	39
Neoplasie in altre sedi nei bambini	2	2	0	4
Totale	119	113	16	248

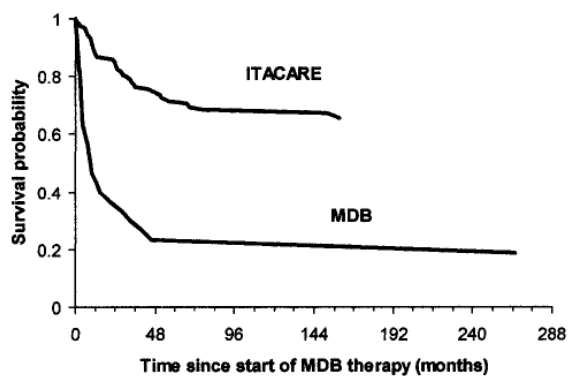
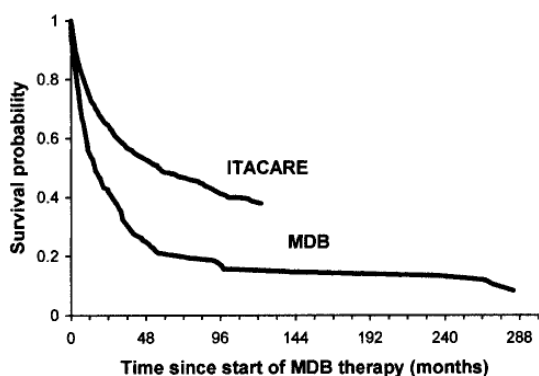


Figura. Confronto tra la probabilità di sopravvivenza osservata nel gruppo trattato con MDB e quella riscontrata nel gruppo controllo (ITACARE). A sinistra pazienti adulti (144) ed a destra bambini (32 pazienti; età 0-14 anni) affetti da leucemia.(3).

Firmatari

- Dr. Umberto Alecci, Medico di Medicina Generale dell'ASP di Messina;
- Dr. Giovanni Battaglia, Direttore UOC di Nefrologia e Dialisi PO Santa Marta e Santa Venera di Acireale;
- Prof. Renato Bernardini, ordinario di Farmacologia del Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare dell'Università degli Studi di Catania;
- Dr. Roberto Bordonaro, Direttore UOC di Oncologia Medica, ARNAS Garibaldi di Catania
- Dr. Giancarlo Brucoli, Biologo;
- Prof. Gioacchino Calapai, associato di Farmacologia del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale del AOU "G. Martino" dell'Università di Messina,
- Prof. Achille P. Caputi, Ordinario di Farmacologia del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale del AOU "G. Martino" dell'Università di Messina,
- dr. Giovanni D'Avola, Reumatologo, ASP Catania,
- dr. Giovanni De Luca, Responsabile dell'UO 5.2 del DASOE,
- dr. Vincenza Di Giovanni, Farmacista PO Abele Ajello di Mazara del Vallo
- prof. Filippo Drago , ordinario di Farmacologia del Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare dell'Università degli Studi di Catania;
- dott. Maria Grazia Furnari, Responsabile Area Interdipartimentale "Ufficio del Piano di Rientro" del DPS.
- Prof. Mario Palazzo Adriano, ordinario di Farmacologia dell'Università degli Studi di Palermo
- Dr. Linda Pasta, medico della Direzione Sanitaria di Presidio della Azienda "Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello" di Palermo
- Dr. Maurizio Pastorello, Responsabile del Dipartimento del Farmaco dell'ASP di Palermo
- Dr. Franco Rapisarda, , Responsabile del Dipartimento del Farmaco dell'ASP di Palermo