

Audizione indagine conoscitiva

Roma 6 febbraio 2014

Senato della Repubblica

Commissione Igiene e Sanità

***I provvedimenti disposti dall'AIFA a tutela della salute pubblica:
il caso Stamina***

Domande e Risposte

Domanda della Sen. Fucksia

Ringrazio per la puntuale relazione, chiarissima tra l'altro. Vedere tutto l'iter sintetizzato mi piacerebbe che questa relazione fosse pubblicata e diffusa.

La definizione di cellula staminale e di uso della cellula staminale come farmaco e non come trapianto.

Lei ha puntualizzato che la classificazione dipende non dalla cellula staminale ma dall'uso, dalla modalità d'uso. Di fatto quindi lascia aperto un piccolo margine perché, nel momento in cui un metodo anche alternativo potesse spiegare l'uso in termini che possono rientrarci, di fatto potrebbe anche essere considerata non un farmaco. Non in questo caso, ma in astratto, lascia aperto un piccolo margine che potrebbe far rivedere l'uso della cellula staminale.

Risposta

Biologicamente, esistono tipi diversi di cellule staminali, che si usano in medicina in modo diverso. Quelle del sangue non sono coltivate in vitro, sono prelevate e trapiantate nel paziente. In quel caso, le cellule staminali sono oggetto di trapianto.

Le cellule staminali "mesenchimali", invece, sono prelevate e poi coltivate in vitro prima di qualunque uso sul paziente: sono cioè "estensivamente manipolate". Ciò che viene usato nel paziente NON COINCIDE con ciò che è stato estratto dal donatore.

La coltivazione in vitro introduce modificazioni delle proprietà delle cellule estratte dal donatore, ne altera le funzioni e, soprattutto, le espone a una quantità di agenti chimici, fisici e microbiologici, ognuno dei quali introduce un RISCHIO, e ognuno dei quali deve, di conseguenza, essere monitorato.

E' l'esistenza di un processo di ESTENSIVA MANIPOLAZIONE che marca la differenza tra cellule che si possono considerare oggetto di trapianto, e cellule che devono invece essere considerate MEDICINALI.

DEFINIZIONE DI ESTENSIVA MANIPOLAZIONE:

- Espansione in vitro (moltiplicazione del numero di cellule attraverso coltura).
- Induzione del differenziamento (es. da cellula staminale a neurone).
- Ingegnerizzazione (modificazione delle proprietà, es. capacità di produrre un fattore bioattivo, trasduzione con specifici geni).



- Costrutti cellula-materiale (es. cellule più idrossiapatite per rifare l'osso).
- Uso non omologo. E' OMOLOGO l'uso delle cellule staminali del sangue per rigenerare il sangue (c.d. "trapianto di midollo"). E' NON OMOLOGO l'uso delle cellule ossee per riparare il cervello (cosa peraltro biologicamente impossibile).

TRAPIANTO:

Sostituzione di organo o tessuto danneggiato con organo o tessuto da donatore (Omologo o Eterologo)

Presuppone "engraftment" (letteralmente, "intrapiantamento", cioè attecchimento, cioè ritenzione stabile del tessuto o organo trapiantato). Le cellule staminali mesenchimali infuse in vena non fanno "engraftment" ma muoiono in pochi minuti/ore, non si impiantano nei tessuti, non sono trattenute nell'organismo.

Quando facciamo una trasfusione di sangue, non coltiviamo il sangue.

Tuttavia, non facciamo un trapianto, perchè le cellule trasfuse dopo un po' muoiono, e dobbiamo fare un'altra trasfusione.

Quando infondiamo cellule staminali del sangue, facciamo invece un trapianto perché:

- a) le cellule NON sono coltivate (DEFINIZIONE REGOLATORIA, e
- b) le cellule staminali rimangono nel ricevente per tutta la vita (DEFINIZIONE BIOLOGICA E CLINICA).

Domanda della Sen. Fucksia

L'esame della provetta. Naturalmente. Non c'erano neanche le cellule staminali. Mi chiedo però come stata fatta ispezione. Siamo sicuri di aver preso la provetta giusta e magari non altro?

Risposta

La domanda è stata posta prima dell'intervento del Generale Piccinno che ha mostrato come le provette siano state effettivamente selezionate.

In ogni caso si precisa che le provette prelevate in sede ispettiva sono state scelte tra quelle criopreservate destinate ad essere reinfuse nei pazienti pertanto, per definizione, erano tutte "giuste". Poiché per molte provette non era possibile identificarne chiaramente il contenuto

(nome del paziente, quantità di cellule, data e numero del prelievo) si è provveduto a prelevarne tre che recassero almeno i dati minimi necessari all'individuazione del loro contenuto. Si precisa, inoltre, che al momento del prelievo dei campioni erano presenti oltre ad alcuni membri del team ispettivo (Ministero della salute, NAS, AIFA, CNT) anche la responsabile del laboratorio di Brescia, il direttore sanitario, e il legale interno degli Spedali, che non hanno sollevato alcuna obiezione sulla scelta dei campioni prelevati e sulle modalità con cui è stato eseguito prelievo.

Domanda della Sen. Fucksia

Noi sappiamo benissimo oggi l'utilizzo delle staminali. Il discorso della possibilità che ci sia veramente un'induzione di una cellula staminale mesenchimale verso un neurone è possibile sì o no?

Risposta

Le capacità biologiche di una cellula staminale sono SEMPRE oggetto di sperimentazione. Le cellule staminali mesenchimali NON sono pluripotenti, e per questo NON generano neuroni, né spontaneamente, né fisiologicamente.

Tutte le cellule somatiche, staminali o no, possono essere geneticamente modificate al fine di renderle pluripotenti. Questa attività si chiama RIPROGRAMMAZIONE (Premio Nobel 2012 a Yamanaka), e cosa ben diversa dalle proprietà spontanee delle cellule staminali.

In Italia ci sono importanti esperti di cellule staminali mesenchimali, potreste audire anche loro, ovvero consultare una recente autorevole review (Bianco et al., Nature Medicine 2013) e non so se potete audire la Senatrice Cattaneo.

Se uno scienziato o una qualunque persona sostiene di aver trovato un modo per generare neuroni da cellule mesenchimali, in 2 ore e con l'alcol e l'acido retinoico, **DEVE** dimostrarlo scientificamente, con le modalità e nei luoghi a ciò deputati, e non può essere materia di un dibattito parlamentare.

Nessuno scienziato e nessun'altra persona ha mai dimostrato che questo modo esiste.

Non ha alcun valore dirlo in televisione o sui media, anche se sono moderni (Facebook o Twitter)

NON SI PUÒ SEMPLICEMENTE AFFERMARE, È NECESSARIO DIMOSTRARE SCIENTIFICAMENTE CIÒ CHE SI AFFERMA.

Provo rispettosamente a fare qualche esempio paradossale:

Supponiamo di avere in mano una coltura di cellule nervose, in qualunque modo generate, ivi compreso il metodo Stamina o l'estrazione diretta dal cervello di 10 persone comuni, oppure anche 10 scienziati.

In che modo, infondendo questa coltura di 2 milioni di neuroni in vena, si può essere certi che i neuroni vadano al cervello invece che al rene o al fegato?

Supponiamo, comunque, che tutti i 2 milioni di cellule messi in circolo siano andati al cervello e solo al cervello.

Nel cervello di un uomo ultracinquantenne ci sono 86 miliardi di neuroni.

Nel cervello di una bambina di tre anni ce ne sono alcuni logaritmi di più.

Dopo l'infusione per endovena, allora, ci sono circa **2 neuroni Stamina per ogni milione di neuroni** della bambina.

Andrebbe spiegato come sia possibile un qualunque effetto, perché non solo la scienza e la medicina, ma anche l'aritmetica, lo ignorano completamente.

E come spiegare come fanno i neuroni a eliminare, nel cervello di una bambina con la leucodistrofia metacromatica, la **gliosi** (cicatrici!!) che devasta il cervello e i **sulfatidi** tossici che si accumulano?

Poi andrebbe spiegato anche come fanno i **neuroni** a rifare gli **oligodendrociti** distrutti, che i neuroni non sono. E ancora, come fanno i neuroni a rifare le connessioni tra neuroni, ossia ciò che permette al cervello di funzionare. Poi, andrebbe spiegato come sia possibile vedere un effetto clinico un mese dopo l'infusione, quando 48 ore dopo l'infusione le "mesenchimali" non ci sono più.

Le cellule mesenchimali non fanno i neuroni, e questo è evidente per gli esperti. Ma se anche li facessero, non avrebbero ugualmente alcun effetto, e questo è evidente per tutti. Affermare cose come le cellule fanno quello che fanno, riconoscono dove andare e riparano tutto, non solo è da ignoranti, è da ciarlatani.

Domanda del Sen. D'Ambrosio Lettieri

Alcune domande. È compatibile la tipologia di competenze dei protagonisti del metodo Stamina con la tipologia del lavoro che hanno svolto e del metodo così come è stato battezzato?

Indubbiamente parliamo di un sistema assai complesso sul quale si è aperto anche un dibattito nella comunità scientifica oltre che nell'ambito politico. Quali sono i profili di competenza professionale interni all'organizzazione che ha creato Stamina sotto il profilo scientifico?

Risposta

In qualunque valutazione scientifica di una proposta di sperimentazione clinica, la qualificazione e il curriculum vitae dei proponenti sono la prima cosa a essere valutata.

In questo caso, pur non trattandosi di sperimentazione clinica, nessuno ha evidentemente mai valutato il CV dei rappresentanti di Stamina, né dei loro due biologi, dei quali nessuno ha competenza o qualificazione professionale che giustifichi un'autorizzazione a trattare pazienti a scopo sperimentale con cellule staminali mesenchimali.

Stamina non ha alcuna competenza adeguata in tema di cellule staminali mesenchimali.

Questo emerge chiaramente dal curriculum dei singoli individui, e assai più chiaramente da quanto è scritto nelle domande di brevetto e nel protocollo consegnato al Comitato Scientifico Ministeriale, peraltro sciolto dal TAR. In quel protocollo si evince, ad esempio l'incapacità di distinguere un antigene da una proprietà funzionale, e molto altro che nell'ambito di questa Indagine conoscitiva dovrebbe essere valutato insieme ai membri di quel Comitato (avendo questi già avuto modo di esaminare il protocollo) e, preferibilmente, a qualche esperto di cellule staminali mesenchimali.

Stamina non ha poi alcuna competenza in neurologia, ma neurologiche sono le malattie trattate. Nel protocollo sottoposto ad agosto scorso agli illustri clinici e neurologi scelti dal Ministro, la descrizione delle malattie da trattare è sommaria, persino banale. Tutto ciò creerà qualche imbarazzo all'immagine dell'Italia, quando agli esperti stranieri del nuovo Comitato sarà mostrata questo «protocollo» come oggetto di “valutazione scientifica”.

Domanda del Sen. D'Ambrosio Lettieri

In cosa consiste il metodo o la metodica Stamina?

Risposta

Forse, se mi posso permettere, sarebbe più corretto dire «in che cosa pretende di consistere questo supposto metodo?».

R→ In un metodo per differenziare un tipo di cellula in un'altra.

R→ In un metodo per curare malattie altrimenti incurabili.

R→ In entrambe le cose.

Stiamo parlando di un presunto metodo in cui le cellule vengono prelevate, manipolate, conservate e re-iniettate in soggetti umani; ma tali cellule, per definizione, devono essere vive e devono restare tali. Per fare tutto questo occorre un laboratorio di biologia cellulare che richiede microscopi ottici a trasmissione, microscopi a fluorescenza, magari anche un microscopio confocale; e poi cappe sterili a flusso laminare ed incubatori; pHmetri ed agitatori, sostanze chimiche delle più disparate; utilizzo di anticorpi monoclonali (costosissimi) e così via (la esaustiva elencazione delle attrezzature per coltivare cellule sarebbe davvero lunga e forse, in questa sede, noiosa). Inoltre richiede una equipe di “specialisti” atti a progettare, gli esperimenti e ad eseguirli, quindi occorrono, medici, biologi, biotecnologi, tecnici di laboratorio, ecc.

Insomma per manipolare cellule vive a fini terapeutici non occorre solo una grande mente ma occorre anche un grande laboratorio con una grande equipe “tecnica” soprattutto se ci si pone l'obiettivo di curare patologie non curabili al momento.

Detto questo sono certo vi siate chiesti:

- Dove era o dove è ancora il laboratorio di biologia cellulare dove il metodo Stamina è stato messo a punto?
- E da chi?

Domande che magari possono sembrare banali ma che in realtà hanno enormi implicazioni. Trattandosi di un metodo con una propria denominazione presuppone che persone di comprovata esperienza nel settore della biologia cellulare e/o delle patologie neurodegenerative e da accumulo lisosomiale abbiano sviluppato un metodo originale, ovvero un metodo innovativo, non ancora esistente e non sovrapponibile ad altri.

Questo «metodo», utilizzato per curare malattie spesso letali, necessiterebbe delle seguenti risposte:

A) PROBLEMI DI LABORATORIO



- Chi ha inventato il “Metodo Stamina”?
- In quale laboratorio/i è stato sviluppato?
- Quando è stato sviluppato (collocazione storica)?
- In cosa consiste il “Metodo Stamina” ovvero che materiali e metodi vengono/devono essere utilizzati per produrre le cellule che vengono iniettate ai pazienti in oggetto?

B) PROBLEMI CLINICI

- Qual è il razionale clinico di iniettare in diverse patologie potenzialmente letali le stesse cellule?
- Come è stato determinato il dosaggio (numero di cellule iniettate) che risulterebbe estremamente basso rispetto al numero di cellule utilizzate per terapie con cellule staminali mesenchimali?
- Chi sono, dove sono e che benefici hanno ottenuto i pazienti che prima delle somministrazioni effettuate a Brescia hanno già usufruito di questa presunta terapia?

Manca invece ogni prova e dimostrazione scientifica del «metodo».

Si ricorda che la pubblicazione di una indagine scientifica è possibile solo dopo che esperti di prestigio internazionale abbiano dato il loro benestare considerando attendibili e possibilmente innovativi i dati presentati. Pubblicare su riviste scientifiche significa, in tutto il mondo, aver avuto una prima approvazione accademica, che sarà poi corroborata dalla riproduzione in altri laboratori e ospedali della medesima metodica.

Va ancora ricordato che - sempre a seguito delle notizia apparse sulla stampa - si è avuta l'impressione che sia dovere del Governo Italiano o della comunità scientifica o degli enti regolatori dover dimostrare che cosa stia avvenendo. Si è invertito l'onere della prova. La realtà è esattamente opposta: se qualcuno dice di poter formare neuroni da cellule che producono osso e cartilagine e poi di poter curare patologie al momento devastanti e mortali, è lui/lei che lo deve dimostrare e non gli altri.

Si ricorda che dal punto di vista della farmacovigilanza e, quindi regolatorio, ma anche concettuale e clinico, la somministrazione di una terapia anche innocua ma non efficace ad un paziente è essa stessa un evento avverso.

Domanda del Sen. D'Ambrosio Lettieri

Si è molto discusso soprattutto in ambito politico della possibilità di far scivolare, per così dire, il sistema normativo di controllo e quindi il sistema delle procedure di sicurezza dal GMP che è il più evoluto è garantito per la tipologia di esame. Era ed è oggi possibile derogare rispetto alle GMP come metodo di definizione delle procedure di sicurezza?

Risposta

Le norme GMP per la produzione di medicinali sono regole definite, riconosciute e rese obbligatorie in ambito europeo e sono analoghe a quelle vigenti in tutti i Paesi in cui esiste un corretto e adeguato controllo dei farmaci e della salute pubblica (Stati Uniti, Giappone, Australia, solo per citarne alcuni).

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

Va anzi sottolineato che nel caso di medicinali sterili e di origine biologica, come le terapie cellulari, è necessario applicare norme ancora più stringenti allo scopo di minimizzare il rischio di contaminazione microbica, particellare e virale che potrebbe avere effetti esiziali sul paziente trattato con tali medicinali.

Non è assolutamente possibile derogare dal rispetto delle norme europee GMP in quanto esse hanno la loro base legale nella direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio su un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, recepita dal D. L.vo 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".

Domanda del Sen. D'Ambrosio Lettieri

Abbiamo compreso che non è possibile omologare il sistema di terapia a quello previsto dalle cure compassionevoli che sono una cosa ben diversa. È possibile oggi anche in relazione al report che è stato fatto sulla sintesi dei dati capire se le morti che ci sono state possono essere state originate da una metodica inopportuna o addirittura letale per chi ne è stato beneficiario, cioè per chi l'ha avuta come somministrazione?

Risposta

Se le morti dimostrano un nesso causale con la somministrazione non possiamo dirlo. Le morti dimostrano però, in modo eclatante, che i pazienti trattati non erano adeguatamente monitorati, e questo è grave. Pazienti che hanno avuto importanti eventi avversi dopo un trattamento che non può chiamarsi neanche “sperimentale” dovevano essere immediatamente monitorati ricoverati e all’exitus, sottoposti a riscontro diagnostico. Non ci risulta che ciò sia avvenuto.

Così come non si può stabilire che un paziente che muore (evento certo e documentato) DOPO il trattamento muore A CAUSA del trattamento, ancora meno si può stabilire che un miglioramento (evento ipotetico e non documentato) DOPO il trattamento sia A CAUSA del trattamento.

In realtà, niente della procedura seguita a Brescia configura una sperimentazione o neppure un trattamento medico, che impone anamnesi, visite, monitoraggi, follow-up, test di laboratorio. Ci sentiamo di confermare il sospetto di alcuni autorevoli Senatori che Brescia possa essere stata usata per «infondere il metodo Stamina». Una struttura pubblica sfruttata da individui non autorizzati per pratiche non autorizzate.

Fatta questa premessa regolatoria, consentitemi una domanda provocatoria:

«Si può guidare un’automobile bendati e senza patente?»

La risposta è:

«Certo»

Ma quali sono le conseguenze? Quali i rischi?

Se anche uno solo dei pazienti di Brescia fosse morto a causa del trattamento (questo è materia di indagine giudiziaria) saremmo qui ora a discutere di deroghe?

E soprattutto, abbiamo chiaro chi, nel caso, dovrebbe risponderne?

E se succedesse domani per le infusioni ordinate dai Giudici, chi ne risponderà?

Domanda della Sen. Dirindin

Per molti di noi è importante capire dove si è inceppato e quando e perché il meccanismo che avrebbe dovuto garantire la applicazione della disciplina. Questo è un tema di grande importanza. Questo è un tema di grande importanza che questa indagine conoscitiva ha come obiettivo tra i fondamentali. Per questo mi permetto di chiedere ai rappresentanti dell’AIFA i quali hanno precisato che alcuni hanno assunto un ruolo di responsabilità apicale soltanto più recentemente, ma la continuità amministrativa richiede che voi siate in grado di ricostruire la storia fin dalla sua origine.

Sulla gestione del caso Stamina, se pur con la complessità e la consistenza delle informazioni che ci sono state date, sostanzialmente ci sono state date indicazioni della gestione che ha fatto l'AIFA dal 2012, dal maggio 2012. Ora noi sappiamo che questo caso inizia molti anni prima e sappiamo anche, ma avremmo bisogno per questo di una ricostruzione puntuale con la documentazione, sappiamo anche che rapporti epistolari fra AIFA e i soggetti che sono interessati a questi trattamenti sono intercorsi con anche conclusioni che ci sembrano sorprendenti che negano l'esistenza di ragioni ostative a proseguire con i trattamenti prima del 2012.

Prima richiesta è se già siete in grado di darci indicazioni su questo o se siete in grado di farci veramente una cronistoria a partire da quando ci si è interessati di questo problema, con lo spirito di completare la conoscenza per capire quando ci sono stati degli elementi di debolezza sui quali abbiamo bisogno assolutamente di avere chiarezza e se soprattutto di questa documentazione così come di quella che è stata messa sulle slide copiata, se possiamo avere una copia originale in modo che la si possa leggere con un po' di attenzione.

Risposta

La domanda è stata riproposta anche da altri Onorevoli Senatori.

L'AIFA ha riferito, nell'audizione del 29 gennaio scorso, quello che è successo a Brescia da quando questa Direzione Generale ha avuto conoscenza e consapevolezza di quanto e come stava accadendo presso gli Spedali e ha spiegato le decisioni che sono state adottate per bloccare quelle attività poste in essere in violazione delle disposizioni vigenti.

Con specifico riferimento all'attività di AIFA precedente ai fatti di Brescia, immagino che la Senatrice Dirindin faccia riferimento ad una nota datata **5 aprile 2011** con cui l'Agenzia rispondeva ad una richiesta dell'IRCSS Burlo Garofalo di Trieste rappresentando che - in presenza di tutti i requisiti individuati nel d.m. Turco-Fazio 5 dicembre 2006 che il Burlo Garofalo aveva dichiarato di possedere nelle comunicazioni ricevute - sarebbe stato possibile il trattamento di singoli «pazienti con cellule prodotte alla cell factory autorizzata di Monza» in GMP dunque.

E quindi si ribadisce che per trattamenti ad uso singolo:

- Devono essere presenti **tutti** i requisiti previsti nel d.m. 5 dicembre 2006 (che nella scorsa audizione erano stati analizzati singolarmente);
- E' il medico prescrittore che si assume la responsabilità dei trattamenti.

Il possesso dei requisiti richiesti deve essere dichiarato ad AIFA in un'autocertificazione (art. 2, comma 1, lett. f) d.m. 5.12.2006).

Essendo stato autodichiarato il possesso dei requisiti, l'Agenzia inviò la lettera in data 5 aprile 2011 al Burlo Garofolo.

Si tenga presente che allora:

- a) nella documentazione inviata dal Burlo Garofolo e sottoposta alla Direzione Generale dell'Agenzia non si parlava mai di «metodo Stamina» o di Vannoni;
- b) era espressamente dichiarato che le cellule erano preparate presso la cell factory autorizzata di Monza (e quindi in GMP).

Solo successivamente, l'AIFA fu a conoscenza dell'esistenza di questo presunto metodo. L'AIFA ha risposto sempre e in ogni sede che era necessario che il trattamento dei pazienti con cellule staminali mesenchimali avvenisse nel rispetto delle disposizioni vigenti.

Vi assicuro che di richieste e di lettere, anche di protesta, ne arrivarono numerose all'Agenzia.

La seduta del Consiglio Superiore di Sanità del **12 luglio 2011**, a cui partecipò anche il Dr. _____ per AIFA, si concluse esprimendo la necessità di procedere al disegno di una sperimentazione clinica per la cura della malattia rara di Niemann Pick e, individuando, come primo step, la necessità di acquisire:

«il protocollo originario della metodica adottata dalla stessa Fondazione per consentire la produzione del medicinale, presso una officina di produzione autorizzata, ai sensi della normativa vigente».

Tale protocollo non fu mai presentato dalla Stamina Foundation e quindi non fu mai avviata alcuna sperimentazione.

Fanno parte di questa risposta i documenti integrali (in PDF) in possesso dell'Agenzia sui rapporti epistolari fra AIFA e i soggetti che sono interessati a questi trattamenti prima del 2012 e che sono stati presentati nelle diapositive e sono allegati agli atti.

Domanda del Sen. Bianco

Sembra che la storia comincia con la sospensione delle attività sulla base della determina AIFA. È una storia che comincia molto prima.



C'è molto di oscuro e di segreto in tutto questo, non soltanto il protocollo. Posso solo testimoniare la mia esperienza personale come presidente dell'ordine dei medici di Torino. Nel 2009 segnalai ai NAS i rischi e la complessità, negando anche un parere, a un (abbiamo scoperto poi inquisito) di perseguibilità di questo metodo. Manca quel pezzo lì perché se vogliamo capire dobbiamo capire anche prima di Brescia, anche se Brescia è poi quella finestra che ha reso tutto così difficile e drammatico, ma c'è qualcosa prima che dobbiamo chiarire.

Risposta

Non va dubbio che la vicenda è iniziata molto prima, come ha sottolineato il Sen. Bianco. Ma nel 2009, per quello che mi è dato sapere, l'AIFA non era a conoscenza di tali attività.

Comunque la dinamica della nascita e prosecuzione della vicenda Stamina è oggetto di indagine giudiziaria presso la Procura della Repubblica di Torino che potrebbe a breve concludere le indagini preliminari. Ora però c'è la «drammatica vicenda di Brescia»: ed è quella siamo chiamati ad affrontare e a concludere.

Domanda del Sen. Cattaneo

Vorrei una vostra eventuale conferma a questa mia lettura della domanda di brevetto sottoposta da Stamina all'ufficio brevetti USA e relativa al presunto metodo di conversione di staminali mesenchimali in neuroni. Come lei ha ricordato, nel marzo 2012 l'ufficio brevetti americano rispondeva con una "pre final rejection" nella quale si leggeva non solo, come lei ha riferito, che "il trattamento imposto alle cellule è citotossico" (cioè non si tratta affatto di differenziamento neuronale ma l'inizio di un danno che porterà a morte cellulare), ma anche "l'implausibilità" di quanto sostenuto e soprattutto, secondo la mia lettura, che: "non esiste niente in questo documento che in mano esperta possa essere replicato" il che significa dire che non viene riconosciuto in quella domanda la descrizione o l'esistenza di alcun metodo. Un "metodo" per essere tale deve infatti contenere i dettagli e le informazioni necessarie per essere replicabile da persone esperte. Evidentemente il documento era così vacuo e fantasioso da rendere impossibile immaginare tale possibilità. Questo spiegherebbe anche perché Stamina non risponde affatto all'Ufficio brevetti (anzi cerca di nascondere il tutto, senza riuscirci) in quanto non avrebbe dovuto affrontare critiche "scientifiche" marginali alle quali rispondere con "chili di dati" (ammesso che esistano) ma si trattava di una vera e propria contestazione all'impianto dell'esistenza di un



metodo. Alla luce di quanto lei è a conoscenza conferma questa ricostruzione? Mi conferma inoltre che queste informazioni dell'ufficio USA erano nella disponibilità di Stamina fin da maggio 2012 e ciò nonostante non furono mai rese pubbliche e, viceversa, che a marzo 2013 Stamina abbia di nuovo sostenuto in dichiarazioni al Corriere l'unicità del "metodo" e la sua innovatività, facendo sempre riferimento alla domanda di brevetto come unico testo di riferimento della loro proposta?

Risposta

Si conferma pienamente tale commento in quanto già la definizione del metodo Stamina pone le difficoltà rappresentate in quanto, per bocca dello stesso Vannoni, il metodo non era standardizzato, il che è stato, tra gli altri, uno dei fattori che ha determinato il grande ritardo con cui è stato fornito alla commissione scientifica incaricata di approvare la sperimentazione clinica promossa dal Ministro Lorenzin. Inoltre, l'assoluta mancanza di dati scientifici a supporto del cosiddetto metodo Stamina è stata stigmatizzata già in sede ispettiva in quanto, in accordo al DM 5 dicembre 2006 (cosiddetto decreto Turco-Fazio), questo era un requisito imprescindibile per l'utilizzo di qualunque trattamento terapeutico attuato in base a tale norma. Va infine ricordato che in entrambe le visite presso gli Spedali Civili di Brescia è risultato che le cellule non venivano sottoposte ad alcun tipo di caratterizzazione prima della somministrazione ai pazienti, non rendendo pertanto possibile alcuna identificazione della tipologia cellulare che veniva somministrata né, tanto meno, la ripetibilità della metodica differenziativa, entrambi dati assolutamente indispensabili per la definizione di qualunque tecnica scientifica e trattamento terapeutico.

Domanda del Sen. Cattaneo

Vorrei inoltre conferma sul fatto che esistano in realtà due domande di brevetto ai tempi sottoposti da Stamina all'ufficio brevetti USA. La prima (anche questa comunque non proseguita da Stamina) si riferirebbe a un metodo di estrazione dall'uomo delle cellule su cui applicare il "metodo" ipotizzato nella seconda domanda di brevetto. Ebbene a me risulta che anche questa iniziale procedura di estrazione di cellule mesenchimali dall'osso in realtà evidenzia ulteriori e gravi insussistenze oltre che problematicità: la presunta procedura propone infatti un carotaggio osseo dalla cresta iliaca (con prelievo di una porzione ossea) al cui interno si troverebbero quindi cellule ossee, cellule ematopoietiche e cellule mesenchimali. Cioè dalle mie conoscenze e letture questo



carotaggio non è affatto un metodo che permette la “purificazione di staminali mesenchimali” sulle quali applicare il presunto metodo di differenziamento. Viceversa, ciò che si estrae altro non è che una miscela di cellule diverse tra loro poi messe in un piattino di coltura senza alcuna selezione della cellula desiderata, mi risulta poi che questa coltura cellulare a volte venga propagata (con ulteriore amplificazione del materiale eterogeneo e ignoto contenuto) altre volte no, ma in ultima analisi vorrei che mi chiarisse se, non solo, come lei ha riferito, in quei preparati la presenza di cellule mesenchimali è ridotta, ma se proprio per la preparazione così grossolana e casuale possano essere anche presenti molte cellule “totalmente indesiderate” come cellule ossee o ematopoietiche.

Risposta

Come risulta dalla domanda di brevetto US 20120149098A1, presentata peraltro a nome della dott.ssa , le cellule staminali mesenchimali sarebbero isolate semplicemente consentendone l’adesione alla superficie del contenitore in cui sono coltivate.

A tale proposito va sottolineato che tra le cellule probabilmente e normalmente presenti in un carotaggio osseo sono presenti altre tipologie cellulari in grado di aderire alle superfici plastiche, ad esempio le cellule della linea monocito-macrofagica che, non a caso, sono esattamente quelle che sono state rilevate in uno dei campioni criocongelati prelevati presso gli Spedali Civili di Brescia.

Domanda del Sen. Cattaneo

È mai giunta ad AIFA, al Ministero, all’ISS una richiesta ufficiale, un dossier, da parte di Stamina con richiesta di procedere ad una sperimentazione clinica del cosiddetto “metodo” Stamina? Mi risulta che questo sia il primo step di qualsiasi medico o sperimentatore che ritenga di avere qualcosa da offrire ai malati.

Risposta

Alla domanda della Sen. Cattaneo posso rispondere per AIFA e per quello che ho potuto comprendere dall’esame della documentazione in possesso dell’Agenzia.

All’AIFA non è mai giunta alcuna richiesta di sperimentazione. A dir il vero, l’AIFA è competente ad autorizzare le sperimentazioni di Fase I solo dall’emanazione del D.L. Balduzzi 13 settembre 2012,

n. 158 (convertito in legge 8 novembre 2012, n. 214), il cui art. 12, comma 9, ha trasferito le competenze in materia di sperimentazione dall'ISS all'Agenzia.

In ogni caso, mi è stato riferito che neanche all'ISS è giunta mai alcuna richiesta ufficiale né alcun dossier relativo ad una sperimentazione del «metodo Stamina».

Il primo documento in cui si è parlato di possibile sperimentazione che è in possesso dell'Agenzia è il verbale della seduta del Consiglio Superiore di Sanità, Sez. V, del 12 luglio 2011, di cui ho accennato prima, e da cui risulta che il CSS aveva già concluso con la necessità di dover procedere ad una sperimentazione di Fase I prima di poter trattare i pazienti e aveva affidato al Ministero della Salute il compito di verificare la disponibilità da parte della Stamina Foundation Onlus «a fornire il protocollo originale della metodica adottata dalla stessa Fondazione per consentire la produzione del medicinale, in aderenza a tale protocollo, presso una officina di produzione autorizzata, ai sensi della normativa vigente».

Sin da luglio 2011 era dunque chiaro che :

- Tale metodo era stato già ricompreso nella categoria dei «medicinali» e non dei trapianti;
- Era stato chiarito dall'inizio che era necessario effettuare una sperimentazione prima di poter procedere al trattamento dei pazienti.

Domanda del Sen. Cattaneo

In questa vicenda l'elemento di forte vulnerabilità per il cittadino che osserva è il fatto che il "procedimento" Stamina sia di fatto dispensato da un ospedale pubblico. Io vorrei capire come Stamina sia entrata a Brescia, attraverso quali contatti e accordi; lei è in grado di fornire informazioni al riguardo?

Sempre circa Brescia, vorrei capire come i carotaggi e le infusioni abbiano potuto essere avviati presso gli Spedali Civili di Brescia. Mi spiego meglio: attraverso la stampa è più volte passato il messaggio che AIFA abbia dato una "autorizzazione a procedere". Esiste questa autorizzazione? Vorrei una risposta dettagliata e inequivocabile. Poiché in molte altre occasioni la stampa riportava dichiarazioni di persone non affiliate a Brescia le quali sostenevano che questa autorizzazione non è mai esistita, in questi casi avete mai trovato traccia di una smentita da parte di Spedali Civili di Brescia? In altre parole: Spedali Civili ha mai sostenuto di avere avuto questa autorizzazione a procedere o ha mai smentito coloro che sostenevano sugli organi di stampa che tale autorizzazione non esisteva?

Risposta

Abbiamo già risposto a parte di queste domande ma non è facile rispondere a tutte, anche perché AIFA non conosce tutti gli aspetti che hanno portato la Stamina Foundation ad operare presso gli Spedali Civili di Brescia e che, comunque, è argomento sottoposto ad indagine penale.

In ogni caso, posso dire che intorno alla prima metà del 2011, la Direzione Generale dell'Agenzia ha ricevuto lettere e istanze da parte di parenti di bambini malati (o di Prefetture o Uffici pubblici a cui questo si erano rivolti) in cui si chiedeva a gran voce di poter effettuare le «cure» con le cellule staminali prodotte con la «metodica Stamina» e l'Agenzia ha sempre risposto che, pur comprendendo il dolore e il dramma vissuto dalle famiglie, in assenza dei requisiti previsti dalla normativa vigente a tutela della stessa salute del paziente, i trattamenti richiesti non potevano essere eseguiti.

Va ribadito che quando la Direzione Generale ha inviato la nota 5 aprile 2011 al Burlo Garofolo di Trieste non era presente alcun elemento che riconducesse alla «metodica della Stamina Foundation».

Poi inizia la fase Brescia. Sulla base della documentazione emersa dall'indagine secondaria effettuata su ordine del Ministero della Salute nei giorni 23 e 24 maggio 2012, di cui si è parlato a lungo nell'audizione del 29 gennaio, vi è stato un primo contatto (27 giugno 2011) tra gli Spedali di Brescia e il Dott. _____ dell'AIFA, in cui si chiedevano spiegazioni «sul comportamento da adottare per richieste fatte in base al DM 5 dicembre 2006 ... con terapia cellulare somatica proposte dalla nostra UO Oncoematologia Pediatrica per malattie particolari (ad esempio Atrofia Muscolare Spinale...) con tecniche di omo o auto trapianto con il supporto della Stamina Foundation Onlus».

I dubbi espressi erano dunque di tipo procedurale e non hanno mai riguardato la c.d. metodica utilizzata.

A tale richiesta, l'Ufficio interpellato dell'Agenzia, ha risposto dicendo che non risultava che «le cellule prodotte da Stamina...siano fatte in accordo alle GMP» e quindi non si sarebbero potute produrre in carenza di apposita autorizzazione in tal senso.

La problematica è stata sottoposta al Comitato Etico dell'Azienda ospedaliera che, in questa fase, ha aderito perfettamente alla risposta ottenuta dall'AIFA (5 luglio 2011).

In data 29 luglio 2011 giunge sempre all'attenzione dell'Ufficio dell'Agenzia una dichiarazione sottoscritta dal Direttore Generale dell'A.O. Spedali di Brescia in cui, in sostanza, era affermato che

gli Spedali erano in possesso di tutti i requisiti previsti dalla legge (rectius: DM) Turco-Fazio ma non veniva nominato il «metodo Stamina».

A tale comunicazione, l'Ufficio dell'AIFA rispondeva, mettendo per la prima volta in copia anche la Segreteria della Direzione Generale:

«presa visione della vostra nota, ed in particolare dei requisiti indicati alle lettere a), b), c) e d), pur non avendo ancora 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 5/12/2006), 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».

Dunque nessuna autorizzazione AIFA e tanto meno al metodo Stamina.

Poi il Comitato Etico ha approvato tutte le richieste che gli sono state sottoposte senza alcun approfondimento neanche sul rapporto rischio/beneficio, richiesto dal DM 5.12.2006, a volte senza sapere neanche la malattia da trattare.

Per rispondere poi alla domanda della Senatrice segnalo che, durante le ispezioni del maggio 2012, è emerso che il primo paziente trattato era un importante funzionario dell'assessorato alla salute della Regione Lombardia. Questo fatto è ormai noto in quanto la notizia è stata riportata su tutti i giornali e quindi ne posso parlare. Di eventuali altri contatti se ne sta occupando la magistratura. Ma oggi la Regione Lombardia dichiara di non aver mai autorizzato i trattamenti di Brescia, pur in presenza di atti che fanno supporre l'interesse di qualcuno alla Regione per portare avanti tale attività

Quello che mi preme evidenziare è che nella deliberazione del 9 giugno 2011, con cui gli Spedali Civili di Brescia decidono di sottoscrivere l'accordo di collaborazione con la Stamina Foundation Onlus, vi è dichiarato che tale fondazione è «soggetto qualificato ed in possesso di idonea metodica per il trattamento di cellule mesenchimali staminali». Non è dato comprendere come gli Spedali di Brescia siano giunti a tale affermazione.

Domanda del Sen. Cattaneo

Sulla base delle informazioni che avete acquisito sul caso e i rischi ulteriori che ci avete esposto, ritenete che le procedure e le norme che tutelano i malati e SSN da rischi d'abuso su un tema così

facilmente mediaticamente trasferibile al grande pubblico come quello delle terapie avanzate, in particolare delle cellule staminali, siano ottimamente disposte e/o che ci siano dei punti di vulnerabilità?

Risposta

Non va dubbio che è necessario un intervento normativo. Lo abbiamo già detto in fase di audizione. Occorre dare completa attuazione all'art. 28 del Regolamento n. 1394/2007 che riguarda l'uso per singolo paziente delle terapie avanzate. Non è sufficiente dire che l'AIFA autorizza la produzione di tali medicinali se non ne sono regolamentati anche l'uso, le modalità, i casi in cui si può utilizzare tale possibilità, che deroga evidentemente, alla disciplina riservata all'uso industriale (art. 3, lett. f-bis, D.Lgs. n. 219/2006, che recepisce la modifica alla direttiva europea n. 83/2001 apportata con il richiamato art. 28).

Ma va evidenziato che quello che sta facendo la Stamina Foundation è – senza dubbio - al di fuori dell'uso per singolo paziente, del DM 5 dicembre 2006 e dell'art. 28 del Regolamento (CE) n. 1394/2007.

Questo è un metodo che, oltre a non esistere scientificamente, è finalizzato senza alcun dubbio all'uso industriale (pretende di curare ogni malattia neurodegenerativa, e non solo!) e deve essere sottoposto a tutta la disciplina finalizzata al rilascio di un'AIC, ad iniziare dalla sperimentazione clinica. E tale autorizzazione è competenza dell'EMA, in quanto le AIC sulle terapie cellulari seguono la procedura centralizzata.

Domanda del Sen. Cattaneo

Perché dopo la vostra ordinanza di blocco il Ministero della Salute ordina una seconda ispezione che, se non ho compreso male, giunge alle medesime risultanze? E come mai a fronte a queste evidenze Stamina non viene espulsa dall'ospedale bresciano visto e considerato che alcune settimane dopo la vostra ispezione la convenzione tra Spedali Civili e Stamina, se non ho compreso male, sarebbe stata rescissa dal suo direttore Dr. Belleri?

Risposta

Anche a queste domande sta cercando di dare una risposta la Procura della Repubblica di Torino nell'ambito dell'indagine penale che sta portando avanti.

Sul perché il Ministero abbia avviato un'indagine secondaria, non so fornire una risposta. La domanda andrebbe rivolta a chi la ordinò.

Sul perché Stamina ancora opera a Brescia confermo che, a seguito delle ispezioni e dell'ordinanza dell'AIFA, la convenzione con Stamina Foundation fu rescissa con tempestività dagli Spedali.

La motivazione della continuazione dei trattamenti appare conseguenza del D.L. Balduzzi n. 24/2013 (convertito con legge n. 57/2013) che ha legittimato la continuazione dei trattamenti ai pazienti che li avevano già avviati. Di conseguenza, successivamente all'emanazione di detta norma, numerosi giudici del lavoro, sul presupposto della sua incostituzionalità per violazione dell'art. 3 della Costituzione, hanno ordinato agli Spedali di Brescia di somministrare i trattamenti a base del «metodo Stamina» accogliendo molti ricorsi cautelari ex art. 700 c.p.c., e disapplicando espressamente l'ordinanza dell'AIFA che li aveva vietati.

Per completezza, va detto che anche prima del D.L. Balduzzi ci sono stati giudici che hanno accolto ricorsi affermando che nelle fattispecie andava tutelato il diritto alla salute e alla libertà di scelta. Altri giudici invece non hanno riconosciuto il diritto al trattamento con il «metodo Stamina» in quanto carente dei requisiti previsti dalla normativa vigente, in base all'ordinanza dell'AIFA, altri, invece, lo hanno negato in quanto si sarebbe dovuto attendere l'esito della sperimentazione prevista dal D.L. Balduzzi.

Domanda del Sen. Cattaneo

Sembra di capire dalla sua relazione e da quanto si apprende dalla stampa che uno dei rischi corsi dal Paese e dal SSN sia stato (e sia) quello di una deregolamentazione delle procedure che impiegano cellule staminali dal considerarle "materiale biologico manipolato" e quindi per legge europea equiparabile a farmaco e sotto il controllo dell'ente regolatorio nazionale (AIFA) a "trapianto" (come fossero un organo la cui efficacia sarebbe implicita) sotto il controllo del Centro Nazionale Trapianti. Quali sono i rischi sanitari e economici di tale ipotetica prospettiva. In altre parole abbiamo assistito a tentativi e continue insistenze (anche di alcuni medici italiani all'estero) di deregolamentare le staminali a trapianto, chi può avere interesse in questo e, secondo lei, perché?

Risposta

Questa è una domanda dalle implicazioni molto articolate che richiede una risposta altrettanto precisa e che, se la Senatrice Cattaneo permette, illustrerò nelle mie conclusioni

Domanda del Sen. Cattaneo

È possibile stimare il costo ad oggi sopportato dal sistema sanitario nazionale per il “caso Stamina”? È in grado di stimare l'onere economico che graverebbe sul sistema sanitario nazionale se la procedura non-provata Stamina fosse applicata a tutti i malati che Vannoni ha dichiarato pubblicamente di poter curare?

Risposta

Come più volte riportato da diversi canali di informazione anche la Procura della Corte dei Conti della Lombardia ha aperto un'indagine per scoprire se le casse dello Stato hanno subito un danno e di quale entità a seguito dell'utilizzo del metodo Stamina in un ospedale pubblico italiano.

Al momento, sempre a mezzo stampa (Avvenire 31 gennaio 2014), si apprende quali sono stati fino ad ora i costi sostenuti dall'ospedale civile di Brescia: 500 mila euro di spese legali (502.101,60 euro) e 10 mila euro per ognuno dei 36 pazienti che hanno concluso il ciclo di cinque infusioni (360.000 euro); ovviamente aggiungendo altri costi indiretti si sale di molto.

Su un articolo edito dal Sole 24 Ore (11 agosto 2013) il Professor De Luca, staminologo di fama internazionale, quindi persona qualificata per stimare i costi nell'utilizzo di cellule staminali, testualmente riportava:”.....se poi pensiamo che Stamina ha dichiarato di aver già avuto 25mila richieste di trattamento, e le moltiplichiamo per i 30mila euro a coltura in GMP otteniamo una cifra impressionante: 750 milioni di euro. Per un solo trattamento a malato. Ma il "metodo" Stamina propone un minimo di cinque inutili infusioni per malato ed ecco che arriviamo a circa quattro miliardi di euro. Un conto per difetto, a cui presumibilmente bisognerebbe aggiungere anche la costruzione di cell-factory dedicate”

Domanda del Sen. Taverna

A fronte delle testimonianze delle famiglie che hanno avuto i pazienti in cura e che sostengono che i pazienti, nonostante la non-metodica abbia tutte le criticità evidenziate, se sia stato possibile da parte vostra verificare se effettivamente i pazienti sottoposti alla cura con metodo Stamina



abbiano per qualunque motivo, abbiano avuto dei miglioramenti rispetto a come la patologia avrebbe dovuto invece presentare un decorso, se non avessero avuto la possibilità di accedere a tale metodica. E se siete in possesso di tutte le cartelle cliniche dei pazienti per i quali il dott. Vannoni ha sostenuto aver proceduto con la metodica Stamina.

Risposta

Innanzitutto siamo in possesso esclusivamente delle cartelle cliniche dei pazienti in carico agli Spedali Civili di Brescia. Se ce ne fossero altre sarebbero ulteriore elemento di illegalità. Questa domanda deve come le altre essere preceduta da alcune considerazioni preliminari.

Il concetto di efficacia di una terapia o è consolidato dall'utilizzo della stessa, o deve essere ricercato in una sperimentazione e dimostrato. Nel primo caso se un individuo ha un mal di testa possiamo affermare ragionevolmente che un farmaco è efficace se il mal di testa scompare. Oppure un antibiotico è efficace se una infezione viene risolta e con essa i sintomi correlati. Nel caso in oggetto, ovvero nel caso di malattie così gravi e complesse, è più difficile definire cosa sia l'efficacia. In una patologia grave come la SLA ad esempio, l'efficacia di una terapia potrebbe essere: una restituito ad integrum, il solo allungamento della sopravvivenza rispetto alla media, una identica aspettativa di vita con delle migliori condizioni generali oppure l'assenza completa del dolore, e così via.

Nel caso Stamina questi obiettivi non sono mai stati dichiarati, non sono cioè stati espressi gli endpoint primari e secondari che obbligatoriamente devono essere dichiarati quando si sperimenta un nuovo medicinale nell'uomo. Vale la pena ancora di ricordare che se eventualmente si ricorre al sotterfugio regolatorio di affermare che questa non è una sperimentazione clinica in senso stretto, dal punto di vista morale, metodologico e medico non cambiano le cose e, comunque fosse, anche dal punto di vista regolatorio, l'utilizzazione di una terapia sconosciuta, qualunque sia la norma applicata, prevede che si dichiarino i benefici che si tenterebbe di ottenere.

Sicuramente uno studio clinico randomizzato e controllato (RCT) è l'unico modo di sperimentare l'eventuale efficacia di una nuova terapia; ma in questo caso ci troviamo, oltre alle problematiche di violazioni regolatorie suesposte, davanti ad un problema particolare, ovvero che in 34 pazienti

al momento sottoposti alla metodica Stamina, sono rappresentate circa 12 diverse patologie, alcune rare, con grandi diversità sia nell'eziopatogenesi sia nell'omogeneità dei diversi soggetti nell'ambito dello stesso campione (variabilità intracampione).

Tutto ciò rende impossibile uno studio RCT inteso in senso classico, e dovrebbero essere applicati altri approcci specifici per studiare l'efficacia in campioni di dimensioni ridotte ma non con queste carenze scientifiche, cliniche, regolatorie e anche morali.

Fatte queste premesse dal solo materiale cartaceo proveniente dagli Spedali Riuniti di Brescia e pervenuto all'attenzione dell'AIFA non risultano nel complesso miglioramenti oggettivi nei pazienti che hanno ricevuto infusioni di cellule prodotte con il metodo Stamina; ovvero i medici degli Spedali non hanno clinicamente registrato miglioramenti rispetto a periodi precedenti, né ci sono esami strumentali o di laboratorio che possano dimostrare al momento una certezza di efficacia. Confrontando tra loro le visite descritte in cartella non ci sono segni di miglioramento, semmai alcune volte di stazionarietà o di peggioramento (vedi dopo).

E' importante invece riportare che i genitori di alcuni bambini riferiscono miglioramenti che vanno da alcuni movimenti degli arti, non eseguiti da tempo, a una ridotta necessità temporale degli apparecchi per la respirazione o di un inizio o ripresa della vocalizzazione. Questo è quanto riportato in alcune cartelle cliniche senza commenti da parte del personale sanitario.

Va inoltre ricordato che alcuni di questi genitori riferiscono a mezzo stampa degli stessi miglioramenti aggiungendo di avere anche le prove documentate refertate da altri medici non in servizio presso il nosocomio bresciano (si ricorda ancora una volta che i pazienti giungono a Brescia da ogni parte d'Italia).

I bambini però crescono, gli adulti no. Come mai nessun adulto trattato da Stamina (al di là del funzionario regionale citato) riporta un miglioramento? Anzi risulterebbero da notizie di stampa numerose denunce per truffa.

Il problema risulta essere quindi molto delicato e merita una serie di considerazioni.

La prima è che bisognerebbe essere sicuri di questi miglioramenti, in quanto facilmente potrebbero esserci delle erronee valutazioni, fosse solo per la forte componente di partecipazione emotiva da parte dei famigliari e per la mancanza di competenze metodologiche e cliniche.

Secondo, e forse è questo il punto più importante, appurato che i miglioramenti ci siano davvero stati, bisognerebbe stabilire se esiste un nesso di causalità tra l'apparente/reale miglioramento e l'infusione di cellule manipolate secondo la metodica Stamina. Rimanendo nel campo pediatrico si ricorda che, trattandosi di malattie rare, i dati disponibili in letteratura scientifica possono essere per così dire meno robusti rispetto ai dati che si hanno disposizione per altre malattie (per es.: tempi di sopravvivenza). Vale la pena di ricordare inoltre che nell'ambito della stessa malattia diagnostica (ad esempio la SMA1) ci sono degli assetti genici non ancora del tutto chiariti, che permettono un andamento clinico ed una sopravvivenza che possono essere diversi da un andamento clinico ed una sopravvivenza purtroppo nella media.

Conclusioni

Per quanto ampiamente illustrato e considerate le basi scientifiche, il razionale medico, le norme regolatorie e le loro palesi e certe violazioni non c'è più nulla da valutare nel caso Stamina. Se mai qualcuno avesse ancora dei dubbi, considerati i danni fatti finora e altri che potrebbero a breve derivare, basterebbe che questa Commissione in rappresentanza del Parlamento e quindi del Popolo Italiano chiedesse ufficialmente di rendere pubblico il protocollo presentato da Stamina nell'agosto 2013 all'ISS, e i rilievi tecnici, anzi gli interi atti, comprese le sbobinature delle audizioni dei rappresentanti di Stamina davanti al primo Comitato a cui, mi sia consentito, va tutto l'apprezzamento, la solidarietà e la riconoscenza dell'AIFA per l'encomiabile lavoro svolto.

A questo punto con il cosiddetto metodo reso pubblico non servirebbe neppure un altro Comitato e basterebbe lasciare invece alla Comunità Scientifica mondiale ovvero all'opinione pubblica il compito di valutarlo in totale trasparenza e indipendenza. Il che avverrebbe, probabilmente, in meno di 15 giorni, traduzione compresa. Si vedrebbe allora che dal famoso "metodo Stamina", la trasformazione in neuroni di cui si è tanto parlato e ci è stato chiesto, sono stati cancellati dal protocollo che l'intero Parlamento aveva chiesto a una commissione di valutare per suo conto e per conto del Paese intero.



Si saprebbe probabilmente che i due protocolli: quello presentato alla commissione, e quello praticato a Brescia e che il Parlamento voleva verificare investendo 3 milioni di euro degli Italiani anzi degli Italiani ammalati, sono diversi. Si vedrebbero allora le pagine del protocollo intestate alla Società Farmaceutica Medestea, si vedrebbero i piani di *screening* dei donatori mancanti, si vedrebbe che non c'è ombra di staminali, si vedrebbe l'analfabetismo medico e scientifico di persone a cui incredibilmente si permette di mettere le mani sui malati o anche solo di parlarne: illegalmente, abusivamente e ignobilmente. Si saprebbe allora, e si farebbe sapere al Paese, che la commissione (investita per decreto del compito di scegliere le malattie su cui sperimentare tra quelle in trattamento a Brescia) per venire incontro alle famiglie aveva ascoltato Stamina sulle malattie su cui sperimentare. Tutti si sarebbero aspettati che Stamina scegliesse la malattia di Celeste (SMA), la malattia di Sofia (Leucodistrofia Metacromatica), ovvero le malattie che stamina diceva di curare, quelle i cui familiari dei pazienti dicevano dovere la sopravvivenza solo grazie alle misteriose e segrete "infusioni". Stamina ha invece risposto, ed è a verbale della Commissione, che proprio in quelle malattie i "miglioramenti" non sono obbiettivabili. Stiamo parlando degli stessi miglioramenti ripetutamente pubblicizzati in canali TV commerciali.

Commercializzati dunque, ma non rilevabili secondo Stamina. E invece della malattia di Celeste, invece della malattia di Sofia, Stamina voleva sperimentare, Onorevole Commissione, sull'artrosi del ginocchio. Si saprebbe allora, e si farebbe sapere al Paese, che Stamina ha vincolato la Commissione e il Ministero al segreto industriale che vincola proprio Stamina a Medestea. E che senza aver mai inventato niente, pubblicato niente, brevettato niente, rivendicava nientemeno che la "proprietà intellettuale" sul "metodo". Proprietà intellettuale che l'Ufficio brevetti Americano e la Commissione Scientifica hanno rilevato non esistere, perché forse non sembra neppure esistere alcun singolo passaggio del protocollo Stamina che sia stato concepito da Stamina in modo esclusivo ed originale invece che trasposto di peso dalla produzione intellettuale altrui, consegnata alla letteratura scientifica. Si saprebbe allora che perfino frasi di lavori scientifici di esperti della stessa commissione, e perfino del vituperato Professor Bianco, sono stati trasposti di peso. Si saprebbe che le descrizioni delle malattie di 3 protocolli clinici sottoposti a veri clinici italiani sono copia-e-incolla da Wikipedia, senza neanche citazione. Questo per parlare del lavoro del Comitato di cui ho avuto l'onore di far parte.

E se si è attenti ai pazienti, va solo ricordato che in quello stesso Comitato che ha riconosciuto il metodo Stamina non efficace e non sicuro, e del tutto impraticabile anche solo in via



sperimentale, sedeva uno dei portatori di “pregiudizio ideologico” - licenziato per questo dal TAR-Lazio – cioè il rappresentante della Federazione Europea dei Malati di Malattie rare. In Italia di questi malati ne contiamo circa 300.000, oltre a 2.600.000 disabili che esistono e stanno male, alcuni malissimo anche se non vanno in piazza, né in TV, ne’ vilipendono il Presidente della Repubblica, ne’ minacciano di morte Ministri e studiosi, ne’ chiedono Stamina.

Ed è a loro, a tutti loro, come a tutti gli Italiani che curano i loro malanni mortali tutti i giorni solo grazie al nostro SSN, come a tutti i medici che vedono calpestata la medicina confusa in TV con Stamina, come a tutti gli Italiani che il SSN pagano e vogliono sapere che negli ospedali si somministrano terapie e non frodi, che i medici sanno quello che somministrano, che non si somministrano cose tossiche e illegali – ed è a loro, che l’Agenzia Italiana del Farmaco e mi permetto umilmente di suggerire la vera politica deve pensare. A loro, a tutti loro, che stanno in silenzio perché non hanno voce e non hanno visibilità di telecamere e lustrini da quanto stanno male che dobbiamo rispetto delle regole e della ricerca vera.

Sia dunque noto a codesta Onorevole Commissione - com’è stato pubblicato di recente su alcuni giornali nazionali e come l’Agenzia Italiana del Farmaco è in grado di confermare integralmente - che quella a cui assistiamo nel caso in esame è uno degli aspetti della strategia antiregolatoria promossa da circuiti commerciali internazionali con il solo scopo di allentare il controllo sulle terapie che raggiungono il mercato. Il caso Stamina è la porzione Italiana di questa battaglia globale, che origina oltreoceano e persegue, in modo organizzato, l’obiettivo di modificare/cancellare regole che tutelano tutti i malati per sostituirle con specifici interessi personali, commerciali, pseudoscientifici e/o di squallida visibilità di pochi.

Come abbiamo sentito anche in questa aula il termine “staminali” ha assunto un’aura taumaturgica, come tutte le aure impalpabile e vuota, che va dalle staminali vegetali disponibili in molti prodotti cosmetici e creme di bellezza sino al marketing diretto di “mesenchimali” inefficaci e senza mai alcun obbligo di provarne l’efficacia. Infatti il *refrain* che si sente ultimamente ripetere dai sostenitori del cosiddetto metodo è che non ci sono effetti collaterali e che quindi dato che non fa male perché non provare. Al di là del fatto che su tale affermazione sono in corso delle indagini giudiziarie di natura penale, potrebbe naturalmente esistere la possibilità che non faccia male perché quello che viene iniettato è assolutamente privo di qualsivoglia principio attivo ma



non si può sapere con certezza dato che la lavorazione del “prodotto” viene svolta in segreto e solo dai biologi (neppure iscritti all’albo a quanto pare) di Stamina.

Il contesto in cui tutto ciò accade, cioè l’ambiente allargato al di fuori di Brescia, è altrettanto importante. Il caso mediatico che giunge alla vostra attenzione è creato *ad hoc* per coprire e camuffare una serie impressionante di gravissime violazioni delle norme nazionali ed europee. Quando ci si trova in casi del genere, gli esperti in comunicazione suggeriscono di utilizzare il cosiddetto marketing diretto. Il marketing diretto impiega i media classici (TV e carta stampata), il web e i *social network* per paragonare opinionisti tuttologi, trasmissioni di intrattenimento, Twitter o Facebook al parere di medici veri e scienziati non millantatori che scrivono sulle più prestigiose riviste del mondo e che hanno curato migliaia di malati. Questo è ciò a cui assistete, questo è il compito pianificato di trasmissioni televisive e dell’abuso di sentimenti e dei malati. Il marketing diretto (già impiegato con successo, in altri contesti, da diverse aziende farmaceutiche multinazionali negli ultimi anni) manda avanti i pazienti e la loro sofferenza, li mette in piazza ed in piazza li lascia sino a quando su quella disperazione non si possono ottenere dei risultati che, invece, applicando le regole di tutela e di sicurezza, sviluppate in oltre 150 anni, non si otterrebbero mai. Per fare questo è necessario però truccare i dati, copiare i protocolli, mortificare la scienza e la clinica e gli uomini e le donne che la rappresentano in un cinismo da imprenditori della pseudomedicina che confonde ad arte la compassione con le cure compassionevoli.

È dunque quanto mai opportuno che l’indagine conoscitiva si svolga in questa Commissione del Senato perché abbiamo osservato quanto le pressioni, non solo mediatiche, siano giunte ai livelli della più alta Politica nel tentativo di fare in Italia ciò che era stato fatto prima in Messico, Tailandia, Uganda e forse Capo Verde come abbiamo appreso di recente – cioè di derubricare le terapie cellulari avanzate a “trapianti” per facilitarne il commercio sottraendolo alla vigilanza dell’AIFA che ha invece difeso i bastioni istituzionali insieme ai NAS per quasi due anni, nel tentativo di cercare di impedire che l’Italia venisse ridotta all’ennesima piattaforma *offshore* del mercato delle terapie poco innovative e molto immaginarie, assolutamente proibite in Paesi come gli USA, Germania, Inghilterra, Francia etc etc.

L’Italia, che è però l’unico Paese tra quelli del G10 con ancora un SSN totalmente solidaristico ed universale ed in cui questa violazione alle regole è avvenuta e sarebbe proseguita in un Ospedale pubblico con il risultato finale di deregolamentare automaticamente altri cento o mille casi simil-

Stamina e con un rischio esponenziale per la salute dei nostri cittadini e un rischio certissimo di default per il nostro SSN. Che una parte di questo stia già accadendo lo avete sentito dal Generale dei NAS Cosimo Piccinno durante le sue audizioni e lo abbiamo letto nei giornali dell'ultima settimana.

Ripeto che dal punto di vista medico-scientifico e regolatorio il caso Stamina è quindi chiuso dal maggio 2012, da quella Ordinanza dell'AIFA che nessun TAR ha mai giudicato illegittima e che accertamenti successivi dall'ispezione secondaria voluta dal Ministero della Salute e da diverse riunioni di Comitati e, infine, da risultanze pubblicate sugli organi di stampa riferite all'indagine giudiziaria in corso, hanno integralmente confermato. E sono sempre l'AIFA e l'ISS i soggetti tecnicamente e istituzionalmente investiti delle possibili approvazioni o dei blocchi di ogni sperimentazione clinica, incluse le nomine di esperti scientifici e commissioni terze quando ritenute necessarie, per poi risponderne di fronte ai pazienti, ai loro familiari e a tutte le altre agenzie regolatorie del mondo, ad iniziare proprio da quella Europea.

Stamina dichiara di essere un movimento politico antiregolatorio <http://www.movimentostamina.it/chi-siamo/> che si prefigge di "ridimensionare i poteri" dell'Agenzia che dirigo, per fare in modo che entrino sul mercato farmaci inefficaci e dannosi. Ma qui non si tratta di una guerra di poteri, tutt'altro. Davanti a noi c'è la prospettiva che tutti i farmaci che non raggiungono il mercato (sono oggi il 95% di quelli che le industrie farmaceutiche portano in sviluppo pre-commerciale) perché inutili o dannosi siano invece liberamente venduti a malati fatti vittima di speculazione commerciale. Questo metterà fine alla medicina come l'abbiamo conosciuta, e al SSN che permette agli italiani di curarsi, per permettere a un piccolo gruppo di sciacalli di arricchirsi sulla pelle dei cittadini.

Il Parlamento sovrano dovrebbe prendere le distanze dal *business* delle pseudoterapie, non solo mettendo la parola fine al caso Stamina, ma evitando altri scenari simili che non sono degni del Paese che vogliamo consegnare ai nostri figli e ai loro nipoti per i prossimi cento anni.

Questa è la responsabilità che grava, su ognuno per la parte di propria competenza, sulle spalle di tutti e di cui, prima o poi, dovremo rispondere.