Legislatura 17ª - 12ª Commissione permanente - Resoconto sommario n. 199 del 18/02/2015

DOCUMENTO CONCLUSIVO APPROVATO DALLA COMMISSIONE SULL'INDAGINE CONOSCITIVA SU ORIGINE E SVILUPPO DEL COSIDDETTO CASO STAMINA

(*Doc.* XVII, n. 2)

Introduzione: i lavori dell'indagine conoscitiva

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

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

La particolare pubblicità accordata ai lavori della Commissione, ivi compresa la disponibilità di registrazioni audio-video delle sedute, l'immediata pubblicazione on line dei documenti versati in atti dagli auditi (salvo specifiche esigenze di riservatezza di talune tipologie di dati sensibili), la puntuale redazione di uno stenografico di seduta autorizzato *ad hoc* dalla Presidenza del Senato hanno consentito la più ampia e tempestiva diffusione delle attività della Commissione contribuendo così alla necessità, avvertita da tanta parte della società, di avere cognizione diretta di molte circostanze diversamente difficilmente conoscibili, in tal senso realizzando *ex se*, tanta parte delle finalità proprie dell'indagine conoscitiva. Al riguardo, il presente documento ripercorrerà i tratti salienti dell'attività posta in essere, rinviando per maggiori particolari alla documentazione richiamata ed astenendosi, doverosamente, da ogni valutazione estranea alle finalità conoscitive con particolare riguardo alle imputazioni di responsabilità, espressamente escluse dal secondo comma dell'art. 48 del Regolamento e peraltro oggetto di specifica attività della magistratura inquirente rispetto ad alcuni dei soggetti coinvolti nella vicenda.

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

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

La Commissione ha audito:

- in rappresentanza dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), il professor Sergio Pecorelli, presidente, il professor Luca Pani, direttore generale, accompagnato dall'avvocato Francesca Mastroianni, direttore dell'Ufficio affari legali, la dottoressa Arianna Gasparini, direttore dell'Ufficio stampa e della comunicazione, il dottor Alessandro Faia e la dottoressa Emanuela Iorio dell'ufficio stampa e comunicazione (sedute del 29 gennaio e 6 febbraio 2014);
- in rappresentanza del Comando Carabinieri per la tutela della salute (NAS), il Generale di divisione Cosimo Piccinno, Comandante, accompagnato dal maggiore Pietro Della Porta e dal Luogotenente Loreto Buccola (sedute del 29 gennaio e 5 febbraio 2014);
- il professor Ferruccio Fazio, già ministro della salute (seduta del 12 febbraio 2014);
- per il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera "Spedali Civili" di Brescia, il professor Francesco De Ferrari, presidente, e la dottoressa Carmen Terraroli, responsabile della segreteria tecnico-scientifica;
- il professor Guido Rasi, già direttore generale dell'AIFA (seduta del 5 marzo 2014);
- l'onorevole Renato Balduzzi, già ministro della salute (seduta del 12 marzo 2014);
- il ministro della salute Beatrice Lorenzin (sedute del 25 marzo, dell'11 e 17 giugno 2014);
- il dottor Ezio Belleri, commissario straordinario degli "Spedali Civili" di Brescia e, in rappresentanza dell'Ordine dei medici chirurghi e degli odontoiatri della provincia di Brescia, il dottor Ottavio Di Stefano, presidente e il dottor Gianpaolo Balestrieri, membro del Consiglio direttivo e dell'Ufficio di Presidenza dello stesso Ordine (2 aprile 2014);
- su richiesta di una rappresentanza del Comitato nazionale per la bioetica, il professor Salvatore Amato, ordinario di filosofia del diritto dell'Università di Catania, il quale però nel corso dell'audizione ha riferito di parlare a titolo personale (28 maggio 2014);
- in rappresentanza del Movimento vite sospese, il dottor Bruno Talamonti, presidente, l'avvocato Tiziana Massaro, segretario e il signor Gianpaolo Carrer, segretario del Comitato scientifico; in rappresentanza della Federazione italiana delle malattie rare (UNIAMO), la dottoressa Renza Barbon Galluppi, presidente UNIAMO FIMR Onlus, il dottor Terkel Andersen, presidente EURORDIS Organizzazione europea delle malattie rare e la dottoressa Sara Casati, bioeticista collaboratrice per UNIAMO FIMR Onlus; in rappresentanza dell'Autorità per le garanzie nelle comunicazioni (AGCOM), l'onorevole Antonio Martusciello, commissario, accompagnato dalla dottoressa Laura Aria, direttore dei Servizi Media e dal dottor Giuliano De Vita, consigliere (seduta del 9 luglio 2014);
- il ministro della giustizia, onorevole Andrea Orlando, accompagnato dal dottor Giovanni Melillo, capo di Gabinetto; e, in rappresentanza dell'Autorità Garante per la protezione dei dati personali, l'onorevole Antonello Soro, presidente, accompagnato dal dottor Mario De Bernart, dirigente del Servizio relazioni istituzionali, dal dottor Baldo Meo, dirigente Relazioni con i mezzi di informazione e dalla dottoressa Federica Resta, assistente (seduta del 23 luglio 2014);
- il professore Massimo Dominici dell'Università di Modena e Reggio Emilia (seduta del 30 luglio 2014).

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

In seguito alle audizioni svolte sono seguite anche domande scritte rivolte agli auditi da parte dei senatori (31 gennaio 2014: domande aggiuntive al professor Pani con relative risposte; al generale Cosimo Piccinno e relative risposte; 11 marzo 2014: domande aggiuntive al Comitato Etico Spedali Civili di Brescia (Professor De Ferrari e dottoressa Terraroli) cui è seguita la comunicazione ufficiale

che non avrebbero risposto; 19, 23 maggio 2014: lettera al CNB con risposta del Presidente Casavola che motiva l'impossibilità di esprimersi sulla vicenda Stamina; 7 agosto 2014: domande aggiuntive al ministro Orlando dal quale non è giunta risposta; 8 agosto 2014: domande aggiuntive al Garante della privacy con relative risposte).

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

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

La relazione si articola in tre partizioni:

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

Di questa articolazione è parte integrante una sintesi cronologica di essenziali informazioni riguardanti la ricerca sulle cellule staminali, la regolamentazione dei trattamenti con farmaci e cellule, posta in apertura del primo capitolo e una sintesi dello stato di avanzamento della medicina rigenerativa oggi, riportata in Appendice. Tali informazioni sono indispensabili per rappresentare la sostanziale irriducibilità ad un contesto medico-scientifico della "vicenda Stamina". Questa documentazione inoltre, vuole essere un tentativo di corrispondere, compatibilmente con la natura e funzione del presente documento, alle richieste dei malati e dei loro familiari di conoscere le concrete prospettive di ricerca e cura verso cui, nel breve periodo, si stanno orientando gli sforzi della comunità scientifica che quotidianamente esplora le frontiere della medicina rigenerativa[1].

CAPITOLO I
CRONOLOGIA, SCIENZA, NORME

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

	Cronologia Staminali	Cronologia regolamentazioni
1868	Ernst Haeckel usa il termine *stamzell* per indicare un "organismo ancestrale unicellulare" da cui sono derivati gli organismi multicellulari.	
1892	Theodor Boveri e Valentin Hecker usano il termine *stamzell* per identificare le cellule cui maggiormente è ascrivibile lo sviluppo ontogenetico. Nel 1894 Jacob Keller associa le *stamzellen* anche alla rigenerazione e alla riproduzione asessuale nella planaria.	
1896	Edmund Wilson usa il termine inglese "stem cell" in *The Cell in Development and Inheritance*	

1906		US *Pure Food and Drug Act:* lo scopo è di smascherare farmaci adulterati e con etichette ingannevoli. L'incarico di controllare viene affidato al Bureau of Chemistry del Dipartimento dell'Agricoltura.
1909	L'istologo ed embriologo russo Alexander A. Maximow ipotizza l'origine comune di tutte le cellule del sangue, indicando (erroneamente) i linfociti come cellule staminali ematopoietiche.	
1930		Viene creata la Food, Drug and Insecticide Organization del Dipartimento dell'Agricoltura statunitense, che nel 1927 aveva incorporato il Bureau of Chemistry, assume il nome di Food and Drug Administration (FDA).
1938	Hans Spemann immagina per la prima volta l'esperimento di clonazione per trasferimento nucleare	L'US *Food, Drug and Cosmetic Act,* accentua i controlli sui farmaci che sono commercializzati sul piano della sicurezza, e amplia i poteri dell'FDA.
1945	Gli effetti delle bombe atomiche lanciate su Hiroshima e Nagasaki, aprono la strada a ricerche finanziate pubblicamente sugli effetti delle radiazioni e sulla radioprotezione: studi strategici finanziati dal Department of Defense danno inizio agli studi che porteranno all'identificazione della cellula staminale ematopoietica (HSC, hematopoietic stem cell). Studi simili condotti per la stessa ragione in URSS, porteranno al lavoro di Alexander Friedenstein, allievo di Maximow e alla scoperta delle staminali mesenchimali (MSC, mesenchymal stem cell).	
1947		Il tribunale di Norimberga condanna i medici nazisti sulla base di un codice etico che diverrà noto come Codice di Norimberga, e che giudica illecito sperimentare su soggetti umani in assenza di "consenso volontario".
1952	Briggs e King realizzano l'esperimento immaginato da Spemann e ottengono girini normali trapiantando nuclei da cellule della blastocisti in oociti enucleati di *Rana pipiens.*	
1957	Edward Donnall Thomas pubblica i dati dei primi trapianti di midollo osseo nell'uomo.	
1961-1963	Ernest A. McCulloch e James E. Till dimostrano l'esistenza di progenitori multipotenti nel midollo osseo (CFU-S): prima prova (incompleta) dell'esistenza della cellula staminale ematopoietica	
1962	John Gurdon ottiene la nascita di rospi (*Xenopus laevis*) mediante trapianto nucleare di cellule differenziate in oociti enucleati.	Il caso della talidomide induce gli Stati Uniti a integrare il *Food, Drug and Cosmetic Act* del 1938, con un emendamento che richiede una "substantial evidence" di efficacia dei farmaci per cui si chiede l'autorizzazione.

1964		La *World Medical Association* emana la *Helsinki Declaration*, che aggiorna le basi etiche della sperimentazione clinica sull'uomo, periodicamente aggiornata e oggi alla sesta edizione. La Dichiarazione di Helsinki stabilisce gli standard etici che devono essere rispettati per garantire la protezione dei soggetti arruolati nelle sperimentazioni cliniche.
1968	Presso l'Università del Minnesota, il gruppo di Robert Good porta a termine il primo trapianto di midollo per trattare un bambino con un'immunodeficienza grave combinata.	L'Organizzazione Mondiale della Sanità inizia a elaborare delle linee guida internazionali per la valutazione clinica dei farmaci.
1969	Thomas effettua con successo alla Washington University di Seattle i primi trapianti di midollo su adulti con leucemia. Robert Edwards, Barry Barrister e Patrick Steptoe ottengono la prima fecondazione *in vitro* di un oocita umano	
1978	Il 25 luglio nasce Louise Brown, la prima bambina concepita *in vitro*. L'equipe di Edwards è in grado di coltivare un embrione umano.	
1980		Viene approvato negli USA il Bayh-Dole Act, che permette il brevetto di invenzioni realizzate con fondi federali. Ciò consente anche alle università pubbliche di brevettare i propri risultati.
1981	Martin Evans e Matt Kaufman isolano e coltivano cellule staminali derivate da blastocisti di topi.	
1984	Eugene Bell del MIT conia il termine "tissue engineering".	
1985-1993	Maureen Owen contribuisce a formulare il concetto di "sistema stromale" e "cellula staminale stromale", in analogia con l'ematopoiesi. Definisce "sistema stromale" l'insieme delle vie (*lineage*) generate da un progenitore stromale comune (adipociti, cartilagine, osso, fibroblasti), e il progenitore comune come una putativa cellula staminale. Alla fine degli anni Ottanta Alexander Friedenstein si trasferisce in sabbatico a Oxford, da Owen, e ipotizza che i progenitori multipotenti da lui identificati siano delle possibili cellule staminali osteogeniche.	Europa e Giappone sviluppano le loro linee guida di *good clinical practice*. Le differenze tra US, Europa e Giappone sul piano regolatorio comportano una perdita di efficienza economica per le imprese farmaceutiche che devono investire in trials diversi se vogliono vendere un farmaco su un mercato che è globale.
1987		La Congregazione per la Dottrina della Fede rilascia l'istruzione *Donum Vitae – Il rispetto della vita umana nascente e la dignità della procreazione*.
1988	Elaine Gluckman esegue in Francia il primo trapianto di cellule staminali emopoietiche del cordone ombelicale per curare un bambino seienne con anemia di Fanconi. Il risultato è	

	possibile grazie alle ricerche di Edward A. Boyse, che lavorando negli anni Ottanta allo Slona-Kettering Institute di New York dimostra che le cellule del cordone ombelicale possono essere trapiantate al posto del midollo per ricostituire il sistema immunitario umano. L'uso delle staminali del cordone ombelicale ha dei limiti tecnici, che non giustificano l'eccitazione circa l'utilità di bancare i cordoni ombelicali come riserva "personale" di staminali per il titolare biologico, se non in rari casi molto selezionati.	
1994		L'NIH Human Embryo Reearch Panel dichiara che la creazione di embrioni umani solo per scopi di ricerca non incoraggerà gli aborti, e sull'onda delle reazioni pubbliche il Presidente Clinton annulla il documento NIH e ribadisce la moratoria sui finanziamenti alla ricerca su cellule derivate da embrioni umani.
1995		Con il Dickey-Wicker Amendment, il Congresso degli Stati Uniti mette al bando il finanziamento federale della ricerca su cellule ottenute da embrioni umani.
1996		Nasce la International Conference on Harmonisation (ICH) che riunisce le autorità regolatorie di Europa, US e Giappone, insieme a esperti dell'industria farmaceutica, per uniformare gli standard per l'accettazione dei risultati degli studi clinici.
1997	Il 23 febbraio viene annunciata su *Nature* la nascita di Dolly, il primo mammifero clonato utilizzando il nucleo di una cellula somatica adulta. Michele De Luca e Graziella Pellegrini pubblicano su Lancet di avere ottenuto la rigenerazione di un epitelio corneale funzionale trapiantando cellule staminali limbali coltivate in pazienti con ustioni che hanno distrutto il limbus.	
1998	James Thomson isola e coltiva cellule embrionali pluripotenti umane (Science 1988). Il suo lavoro è stato finanziato da Geron Corporation, che acquisisce, insieme alla Wisconsin University, i relativi brevetti per sviluppare commercialmente le "cellule staminali embrionali umane".	
1999-2000	Vengono pubblicati una serie di studi che dimostrerebbero la "transdifferenziazione" di staminali del sangue in neuroni o di staminali neurali in cellule del sangue attraverso semplice impianto delle cellule. Gli studi non sono confermati e/o vengono abbandonati.	
2001	Un gruppo di medici e ricercatori cinesi, con	Il biologo, imprenditore e filantropo William

	appoggi universitari e governativi, effettua il primo trattamento di un caso di SLA con staminali da cordone ombelicate manipolate, e nel 2005 darà vita a Beike Biotech, un'impresa privata che ha ricevuto però oltre 100 milioni di dollari di finanziamento governativo, e che rifornisce diversi ospedali cinesi con preparati a base di staminali da cordone ombelicale per trattare un'amplissima gamma di malattie. Non esistono studi controllati e nemmeno un razionale scientifico relativamente all'efficacia e agli effetti di questi trattamenti.	A. Haseltine utilizza l'espressione "medicina rigenerativa", inventata nel 1992 da Leland Kaiser, per raggruppare le tecnologie (dalla terapia genica alla terapia con staminali all'ingegneria tissutale alla prostetica biomeccanica) che hanno il comune obiettivo di ripristinare la funzione normale di organi, tessuti e cellule danneggiati da traumi, malattie e o "consumati" dal tempo. Il 9 agosto, dal suo ranch in Texas, George W. Bush emette la prima ordinanza del suo mandato presidenziale, vietando il finanziamento con fondi federali di ricerche che impiegano cellule staminali embrionali umane prodotte dopo quella data, comunicando che erano disponibili circa 64 linee cellulari per fare ricerche su staminali embrionali, tutte derivate da embrioni soprannumerari abbandonati in cliniche ginecologiche. Analisi successive dimostrarono che le linee di cellule effettivamente disponibili erano nell'ordine di alcune unità.
2002	Nasce l'International Society for Stem Cell Research (ISSCR), un'organizzazione indipendente per promuovere la comunicazione pubblica e professionale sulla ricerca di base e applicativa delle cellule staminali.	
2003		L'Unione Europea vara il VI programma quadro della ricerca con l'obiettivo di formare grandi consorzi di ricerca e aumentare la competitività dell'eurozona. Il Programma parte però con un anno di "moratoria" per quanto riguarda le ricerche che includono staminali embrionali. Alcuni ministri – tra cui quello italiano - degli allora 15 stati membri chiedevano tempo per definire una politica comunitaria sulla ricerca che faceva uso di queste cellule affascinanti e controverse. Al termine, durante il semestre italiano, l'ex ministro Moratti si presentò a Bruxelles con un nulla di fatto. La Commissione UE diede quindi seguito al mandato del Parlamento Europeo di finanziare anche la ricerca che include cellule staminali embrionali umane, nel rispetto di linee guida tuttora in vigore e sono adottate da tutti i ricercatori che fanno parte dei consorzi di ricerca finanziati dai fondi comunitari.
2004		Nello stato della California viene approvata la Proposition 71, attraverso un referendum che si tiene il 2 novembre e con il 59% di voti favorevoli. La Proposition 71 autorizza quello stato a finanziare con 3 miliardi di dollari per un periodo di 10 anni la ricerca su cellule staminali embrionali.

2005	Esplode il caso di Woo Suk Hwang della Seul National University, che sostiene di aver trovato il modo di ottenere la clonazione terapeutica – cioè cellule staminali embrionali umane geneticamente identiche ai pazienti che necessitano la terapia cellulare – ma gli scienziati indagano e i risultati si rivelano manipolati. Hwang verrà estromesso dai circuiti scientifici, processato e espulso dall'Università.	Il 25 maggio entrano in vigore le norme previste dalla *Good Tissue Practice* della US Food and Drug Administration. L'ultimo aggiornamento risale al dicembre 2011. Prima designazione di FDA per un iter Fast Track (che accorcia i tempi per l'uso clinico di un farmaco) assegnato a un prodotto a base di cellule staminali.
2006	Shinya Yamanaka pubblicando su Cell, dimostra che i geni Oct4, Klf4, Sox2, Myc (OKSM) riprogrammano cellule somatiche adulte in cellule pluripotenti. Giulio Cossu e collaboratori pubblicano su Nature i risultati di studi su cani distrofici, dimostrando che le staminali mesangioblastiche producono beneficio dopo trapianto. Gli studi aprono alla sperimentazione clinica tuttora in corso.	
2007	I ricercatori dell'Oregon National Primate Research Center pubblicano su *Nature* il risultato di esperimenti in cui ottengono embrioni clonati di scimmia e cellule staminali embrionali dagli stessi.	Il 13 novembre l'Unione Europea ribadisce che le cellule estensivamente modificate *ex vivo* sono medicinali per terapie avanzate (e non trapianti cellulari): Regulation EC (No) 1394/2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.
2008	All'università di Bristol viene effettuato in una giovane donna il primo trapianto di una trachea ottenuta ingegnerizzando le cellule staminali della stessa paziente.	L'ISSCR pubblica le nuove Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells. Alla loro stesura partecipano alcuni scienziati italiani.
2009		Il 9 marzo il nuovo presidente USA Barack Obama, come primo atto del suo mandato presidenziale firma l'Ordine Esecutivo che rimuove il veto al finanziamento pubblico della ricerca su staminali derivate da embrioni.
2010		FDA approva le prime due sperimentazione cliniche di cellule staminali embrionali, condotte da Geron e da Advanced Cell Science. La sperimentazione di Geron viene interrotta per dichiarati problemi economici.
2011	Lorenz Studer dello Sloan-Kettering di New York pubblica su *Nature* il primo studio che dimostra la produzione di neuroni dopaminergici autentici da staminali embrionali umane e da cellule iPS. I progenitori dopaminergici trapiantati in modelli animali di Parkinson (topo e ratto) funzionano con risultati nell'animale mai visti prima. Il trapianto nella scimmia dimostra la sopravvivenza e la maturazione delle cellule trapiantate. Il lavoro apre le porte alla sperimentazione clinica per il Parkinson con cellule staminali	In maggio viene chiusa dalle autorità tedesche l'XCell Center di Dusseldorf, che somministrava trattamenti a base di staminali derivate da cordone ombelicale per trattare diversi tipi di malattia, al costo di circa 25mila € a trattamento. Nel 2010 nella clinica tedesca si era verificato un caso di morte in un bambino di 18 mesi appena sottoposto alla procedura.

	embrionali.	
2012	Paolo Rama del S.Raffaele di Milano e Graziella Pellegrini insieme a Michele De Luca dell'Università di Modena e Reggio Emilia pubblicano su New England Medical Journal i risultati dei loro trapianti di staminali limbari nelle lesioni della cornea, dimostrando il recupero della vista anche molti anni dopo il trapianto.	
2012	Su Lancet sono riportati i miglioramenti della visione in due pazienti colpiti da degenerazione maculare, che da quattro mesi hanno ricevuto impianti di cellule epiteliali pigmentate retiniche ottenute a partire da staminali embrionali umane.	
2013	Il team di Luigi Naldini del San Raffaele di Milano pubblica due lavori su *Science*, dimostrando l'efficacia della terapia genica in staminali in due malattie genetiche. In Gennaio, Nature Medicine pubblica un'articolata discussione sulla natura e possibile funzione terapeutica di MSC (Bianco et al Nat Med 2013), che è fortemente critica dell'uso indiscriminato di infusioni di MSC per malattie diverse, del proliferare di trial clinici senza fondamento scientifico, e della confusione concettuale e metodologica in tema di MSC Prende avvio il progetto europeo Neurostemcellrepair (2013-2018) che segue temporalmente Neurostemcell (2008-2013) aventi come scopo quello di identificare le staminali umane migliori da cui partire per ottenere i neuroni che degenerano nel Parkinson e nell'Huntington e valutarne l'eventuale efficacia in studi preclinici nell'animale sperimentale.	Esplode in Italia il caso Stamina. (Vedi il paragrafo seguente, "Caso Stamina. Dalle origini all'avvio dell'indagine conoscitiva"). Il 24 maggio tredici studiosi di staminali pubblicavano un articolo su *The EMBO Journal* in cui partendo dalle vicende del caso Stamina italiano, avvertono che anche in Europa la regolazione delle terapie con cellule staminali è sotto attacco, come negli Stati Uniti, e ribadiscono le ragioni e le prove per cui si dovrebbe continuare a regolare queste terapie come farmaci (Paolo Bianco et al., Regulation of stem cell therapies under attack in Europe: for whom the bell tolls, *The Embo Journal* 2013, 32, 1489-1495).
2014	Dal 2006 a oggi la ricerca sulla riprogrammazione di cellule adulte ha compiuto enormi passi attraverso verifiche e convalide multiple, e ha dimostrato che è possibile riprogrammare anche una cellula specializzata (fibroblasto) in un'altra specializzata (esempio in un neurone) direttamente, senza "passare" per lo stadio di pluripotenza e attraverso l'espressione forzata di geni specifici del destino cellulare desiderato. Nei primi mesi del 2014 un gruppo giapponese, pubblicando su Nature, ritiene addirittura possibile che l'esposizione di cellule adulte ad ambiente acido sia sufficiente per ottenere la loro riprogrammazione. Il risultato è sorprendente ma nel giro di due mesi la comunità scientifica lo smentisce. I dati non sono replicabili. Si evidenziano alcune	

	anomalie nei passaggi sperimentali e nei risultati originali che non reggono alla verifica mondiale. Gli autori principali vengono messi in discussione dalle autorità giapponesi. Un comitato appositamente incaricato conclude che "l'istituto [Riken, noto nel mondo per la qualità della sua produzione scientifica] deve essere smantellato" perché gli errori compiuti sarebbero sintomo di imperfezioni procedurali, metodologiche, sperimentali. Yoshiki Sasai, 50 anni, illuminato e generoso scienziato al cui attivo si contano decine di scoperte di frontiera nel campo della biologia cellulare, membro del Riken, tra gli autori dei due manoscritti incriminati e, pare, tra coloro che reclutarono la giovane ricercatrice cui fanno capo molte delle anomalie pubblicate, si toglie la vita nel suo laboratorio.	
2014	Masayo Takahashi del Riken Center for Developmental Biology annuncia la selezione di pazienti per il primo trial clinico di un trattamento con cellule iPS, per una forma di cecità legata all'invecchiamento. Nonostante si tratti del solo reclutamento di pazienti, c'è preoccupazione nella comunità scientifica verso l'impiego prima del tempo e delle ulteriori verifiche di cellule la cui stabilità e funzione a lungo termine è ancora tutta da dimostrare.	
2014	Nel maggio, i coordinatori dei due consorzi Europei NeuroStemcellrepair e Transeuro chiamano a Londra ricercatori dal Giappone, Stati Uniti, Regno Unito, Germania e Italia e insieme annunciano la nascita di GForce, un'iniziativa sovracontinentale che mira a stimolare la collaborazione tra i gruppi al mondo che lavorano con staminali pluripotenti sul Parkinson.	
2014	Il 6 novembre alcuni membri di GForce pubblicano su *Cell Stem Cell* nuovi importanti risultati con cellule staminali embrionali per il Parkinson[2].	

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

La presente cronologia[3] ricostruisce le origini e lo sviluppo del cosiddetto caso Stamina, cercando di rappresentare anche il clima e il contesto emotivo in cui si sono svolti i fatti che hanno determinato scelte di politica della salute di grande delicatezza.

2003. In un articolo pubblicato su una rivista scientifica russa si sostiene la possibilità di far differenziare cellule midollari stromali in cellule gliali e neurali, e in cellule insulinopoietiche. Questa pubblicazione viene alla luce solo in relazione alla questione Stamina, essendo priva di consistenza e validità scientifica. I dati che dovrebbero testimoniare il differenziamento cellulare sono, infatti,

risultato di artefatti sperimentali. Da esso Vannoni trae una foto che inserirà, manipolandola, nella richiesta di brevetto del 2010 (E.A. Schegel'skaya et al., 2003, *Pluripotency of Bone Marrow Stromal Cells and Perspectives of Their Use in Cell Therapy*, Russian Journal of Developmental Biology, Vol. 34, No. 3, pp. 185–191).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2009-10. Vannoni continua ad offrire trattamenti a base di pretese cellule staminali per diverse malattie neurodegenerative, con costi che oscillano tra 20mila e 50mila euro, ricevendo alcune denunce per effetti collaterali dannosi.

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

2010. Il 10 dicembre Vannoni e Erika Molino (Laureata in biologia, affiliata a Stamina) sottomettono all'ufficio brevetti statunitense (USPTO) la richiesta di brevetto per una procedura per la differenziazione neuronale di cellule staminali mesenchimali da utilizzare a scopi terapeutici. La domanda viene respinta, in quanto per i funzionari dell'ufficio non contiene e non descrive "alcun metodo che possa essere riprodotto in mano esperta". Vengono sollevate inoltre numerose

contestazioni tecniche. Stamina chiede di ritirare la domanda di brevetto al fine di garantirne la non pubblicazione. Tuttavia la richiesta è tardiva e USPTO risponde negativamente. In questo modo il preteso metodo diventa pubblicamente accessibile dal sito web americano, rendendo possibile verificarne l'inconsistenza e la mancanza di competenza.

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

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

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

2011. Nel mese di ottobre, attraverso l'interessamento di un funzionario della regione Lombardia e di altri medici e dirigenti degli Spedali Civili di Brescia, il trattamento con le staminali mesenchimali prodotte da Stamina comincia a essere offerto dagli Spedali Civili di Brescia (l'accordo viene siglato il 28 settembre 2011). Il 16 novembre 2011, il Prof. Luca Pani prende servizio come direttore generale dell'AIFA. Dall'ottobre 2011 all'aprile 2012 vengono trattati a Brescia 12 pazienti: 4 pediatrici e 8 adulti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2012. A novembre una "research letter" sulla rivista *Neuromuscular Disorders* (Carozzi M. et al., 2012, *Stem cells in severe infantile spinal muscolar athrophy (SMA1)*, vol. 22 (11), pagg. 1032-34) riporta effetti inesistenti sui malati (di cui due deceduti nel frattempo) trattati al Burlo Garofolo di Trieste con staminali prodotte dalla *cell factory* del S. Gerardo di Monza.

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

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

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

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

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

definitiva, autorizzerà il trattamento anche oltre il primo ciclo di 5 infusioni, a discrezione del medico prescrittore).

2013. Il 15 marzo 13 ricercatori e accademici pubblicano una lettera indirizzata al ministro Balduzzi in cui criticano le modalità di gestione del caso Stamina e affermano che *"non rientra tra i diritti dell'individuo decidere quali terapie debbano essere autorizzate dal Governo, e messe in essere nelle strutture pubbliche o private. Non rientra tra i compiti del Governo assicurare che ogni scelta individuale sia tradotta in scelte terapeutiche e misure organizzative delle strutture sanitarie. Non sono le campagne mediatiche lo strumento in base al quale adottare decisioni di carattere medico e sanitario. La neutralità intellettuale e morale scelta dal Ministero, rispetto al vero merito della questione sollevata, oggettivamente incoraggia e supporta pratiche commerciali che direttamente o indirettamente sottendono alla propaganda di terapie presunte"*. Firmatari della lettera sono: Paolo Bianco, Andrea Biondi, Giovanni Boniolo, Gilberto Corbellini, Giulio Cossu, Elena Cattaneo, Michele De Luca, Silvio Garattini, Alberto Mantovani, Graziella Pellegrini, Giuseppe Remuzzi, Amedeo Santosuosso e Gianluca Vago.

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

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

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

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

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

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

2013. Il 28 marzo il ministro Balduzzi incontra gli scienziati per la stesura del regolamento ministeriale previsto dall'art. 2 del decreto del 25 marzo e che dovrà chiarire e disciplinare in modo più puntuale l'uso di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva.

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

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

2013. Il 3 aprile SMA Europe interviene criticamente sul caso Stamina. La commissione speciale del Senato stralcia il comma 1 del decreto Balduzzi.

2013. Il 5 aprile intervengono criticamente sulla questione Stamina anche la Società Italiana Per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale e la Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità Congenite.

2013. Il 9 aprile l'International Society for Stem Cell Research (ISSCR) interviene con la dichiarazione "ISSCR Voices Concern as Italian Government Authorizes Unproven Stem Cell

Therapy", in cui si afferma che la "recente decisione annunciata dal ministro italiano della Salute, che autorizza la somministrazione di cellule descritte come staminali mesenchimali a pazienti con disturbi neurologici ha sollevato i timori della comunità scientifica internazionale"; e questo perché "in letteratura scientifica **non c'è chiara evidenza che le staminali mesenchimali abbiano una qualche capacità di migliorare condizioni di tipo neurologico,** né esistono prove convincenti, ottenute in trial clinici, che questo tipo di cellule possa offrire benefici a pazienti neurologici".

2013. Il 10 aprile il Senato approva, emendandolo, il Decreto Balduzzi, che ammette l'uso dei trattamenti con staminali mesenchimali per tutte le malattie rare come "terapie compassionevoli" per i successivi 18 mesi. Fa inoltre rientrare la somministrazione a carattere sperimentale di cellule staminali mesenchimali nel quadro della legislazione che regolamenta le "Procedure di trapianto sperimentale" (Accordo Stato-Regioni del 14 febbraio 2012 e DL 6 novembre 2007, n. 191) rimuovendo il trattamento dal controllo regolatorio dell'AIFA come invece previsto dalle disposizioni europee.

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

2013. Il 13 aprile interviene la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri, che ribadisce la necessità di una regolamentazione che deve "entrare nelle normative e rispondere alle regole del rigore scientifico".

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

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

2013. Il 20 aprile nasce a Torino il Movimento Pro Stamina Italia con lo scopo di "sensibilizzare l'opinione pubblica sul tema delle staminali mesenchimali adulte e promuovere le cure secondo la metodica della "Stamina Foundation". Nel giro di poche settimane nasceranno una serie di comitati regionali del Movimento, impegnati nella diffusione capillare di eventi e manifestazioni pro Stamina per raccogliere fondi e consensi.

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

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

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

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

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

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

2013. Il 10 maggio l'Accademia Nazionale dei Lincei approva a classi riunite un documento che invita il Parlamento a votare contro il decreto-legge Balduzzi, che "classifica le terapie basate su cellule staminali come "trapianti di cellule o tessuti" sottraendole così al controllo di organismi come l'AIFA e l'EMA. La conseguenza sarebbe l'impossibilità di "vigilare sulla produzione di cellule infuse in esseri umani, sulle finalità del trattamento e sui suoi esiti. Viene pertanto a mancare l'onere inderogabile di una sperimentazione ragionevole, trasparente e controllabile".

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

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

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

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

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

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

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

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

2013. Il 4 giugno nasce il forum Ricorsi Compassionevoli, per fornire assistenza legale a quanti desiderino accedere al metodo Stamina attraverso i ricorsi d'urgenza *ex* Art. 700 cpc.

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

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

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

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

2013. Il 21 giugno Vannoni non si presenta alla prima riunione per discutere la sperimentazione e chiede garanzie in cambio della consegna del protocollo, che annuncia per il 25 giugno. Anche il Collegio Italiano Primari Oncologi Medici Ospedalieri prende posizione nei confronti di Stamina e dichiara che i primari vigileranno "attentamente perché non si arrivi mai ad applicare in campo oncologico metodiche prive di rigore scientifico come si presenta oggi Stamina".

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

2013. Il 2 luglio il ministro Lorenzin firma il decreto di nomina della commissione scientifica per la sperimentazione del presunto metodo Stamina. Ne fanno parte: Fabrizio Oleari (Presidente dell'ISS e Presidente della commissione), Luca Pani (Direttore Generale dell'AIFA) Alessandro Nanni Costa (Direttore Generale del CNT), Maria Grazia Roncarolo (Direttore Scientifico dell'IRCCS Ospedale S. Raffaele, docente di Pediatria presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano – Esperto clinico), Vincenzo Silani (Università degli Studi di Milano – IRCCS Istituto Auxologico Italiano – Esperto clinico), Bruno Dallapiccola (Direttore Scientifico dell'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù di Roma – Esperto clinico), Generoso Andria (Direttore del Dipartimento di Pediatria Università di Napoli Federico II – Esperto clinico), Stefano Di Donato (Responsabile Ricerca Preclinica e Rapporti Internazionali IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta" Milano - Esperto clinico), Antonio Federico (Università degli studi di Siena – Esperto clinico), Maurizio Scarpa (Dipartimento di Pediatria Salus Pueri, Università degli Studi di Padova – Esperto clinico), Giulio Cossu (Rappresentante italiano presso il Comitato per le Terapie Avanzate, CAT, dell'EMA - Esperto di cellule staminali), Luigi Pagliaro (Università degli Studi di Palermo – Esperto di metodologia clinica), Amedeo Santosuosso (Presidente del Centro di Ricerca Interdipartimentale European Centre for Law, Science and New Technologies (ECLT) dell'Università di Pavia – Giurista), Patrizia Popoli (Direttore Reparto Farmacologia del sistema Nervoso Centrale, Dipartimento del Farmaco, ISS), Maria Cristina Galli (Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS), Renza Barbon Galluppi (in rappresentanza di Eurordis). Più avanti Giulio Cossu si dimetterà e verrà sostituito da Ruggero De Maria (Direttore scientifico dell'IRCCS Regina Elena di Roma).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2013. Il 1° agosto Davide Vannoni consegna alla commissione scientifica, con alcune settimane di ritardo, il protocollo "semplificato" del trattamento a base di staminali mesenchimali somministrato dalla Fondazione Stamina e il Comitato Scientifico accetta le straordinarie misure di riservatezza poste da Stamina per la custodia e la consultazione della metodica consegnata. Questo nonostante il "metodo", di fatto, fosse già pubblico a in quanto contenuto nella richiesta di brevetto (negato) dall'Ufficio brevetti statunitense resosi disponibile per scadenza termini per il ritiro da parte di Stamina , come sopra evidenziato.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2013. Il 12 settembre, prima ancora dell'annuncio (mentre il ministro incontrava i capigruppo di Camera e Senato), Vannoni dichiara di voler portare la sperimentazione all'estero e il Movimento Vite Sospese annuncia un ricorso al TAR contro la bocciatura. Già da qualche tempo circola su Facebook la notizia che un gruppo di pazienti si starebbe organizzando in una cooperativa per costruire a Capo Verde, a spese dei malati, un centro per il trattamento con il preteso metodo Stamina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2013. Il 25 novembre una manifestazione di protesta del Movimento Pro Stamina blocca il traffico nel centro storico della Capitale, con la collaborazione delle tifoserie di quattro squadre calcistiche (Roma, Lazio, Salernitana e Cavese). I fratelli Biviano, affetti da distrofia muscolare facio-scapolo omerale e che sono accampati dall'inizio dell'estate in Piazza Montecitorio per protestare a favore di Stamina, imbrattano col loro sangue foto che ritraggono il Presidente Giorgio Napolitano e il ministro Beatrice Lorenzin, che nel frattempo chiede a Stamina la pubblicazione del preteso metodo, unico modo per poter fare veramente chiarezza sulla vicenda. Stamina tuttavia continua a non rendere pubblico alcun documento. Anche perché risulta chiaro alla comunità scientifica che non vi sia alcun documento con contenuto tecnico-scientifico da rendere pubblico.

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

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

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

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

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

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

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

2013. Il 19 dicembre *L'Espresso* illustra in modo particolareggiato gli interessi finanziari di Vannoni legati alla vicenda Stamina, con società svizzere (tra cui Biogenesis Research SA, nella cui composizione societaria risultano in qualità di direttore Gian Franco Merizzi, patron di Medestea, e, in qualità di vice-presidente, Luigi Bonavita, ex presidente dell'Associazione Italiana Niemann-Pick, una delle prime patologie trattate a Brescia proprio grazie al coinvolgimento della medesima associazione) e a San Marino, e laboratori collegati in diverse parti del mondo. Viene pubblicata anche la corrispondenza tra Ricordi e Stamina, che evidenzia la quasi totale mancanza di conoscenza di ciò che viene infuso nei pazienti, in termini di sicurezza (presenza di impurità e altro) e di contenuto cellulare. Nei giorni immediatamente successivi le principali testate nazionali riportano notizie di nuovi controlli richiesti dal pm Guariniello nell'ambito dell'inchiesta per truffa in corso a Torino e il coinvolgimento della struttura di Brescia nelle indagini.

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

limiti del possibile i pazienti con malattie anche gravi e curabili. Ora invece ho firmato cento prescrizioni per altrettanti pazienti".

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

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

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

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

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

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

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

2014. Il 22 gennaio a causa della delicata situazione legale, i nove medici degli Spedali Civili di Brescia dell' Internal Audit Stamina si rifiutano di somministrare ulteriormente il trattamento Stamina, eccetto per quei singoli casi in cui ci sia una specifica ordinanza del tribunale. Contemporaneamente l'Unione Medici Italiani consiglia ai propri iscritti di «astenersi dal praticare ulteriori trattamenti con il metodo Stamina proposti dalla direzione aziendale e sanitaria e dai propri diretti superiori gerarchici ancorché giustificate dagli accordi tra l'azienda e Stamina o dalle ordinanze della magistratura». L'obiezione tecnica dei medici alla somministrazione del preteso trattamento Stamina provoca dichiarazioni di prefigurazione di azioni penali nei loro confronti da parte di alcuni genitori di bambini malati.

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

2014. Il 3 febbraio la Direzione generale del Piemonte dell'Agenzie delle entrate cancella dall'anagrafe delle onlus Stamina Foundation a causa della mancanza di personalità giuridica della fondazione con conseguente perdita del regime fiscale di favore. A darne notizia è il generale dei

NAS Cosimo Piccinno nel corso dell'audizione durante l'indagine conoscitiva della Commissione del Senato.

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

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

2014. All'inizio di giugno suscita scalpore la decisione del presidente del tribunale di Pesaro, Mario Perfetti, di nominare Commissario *ad acta* il dottor Marino Andolina, indagato dalla Procura di Torino per associazione a delinquere finalizzata alla truffa e autorizzato da un tribunale della Repubblica ad effettuare su un malato (minorenne) quegli stessi interventi per i quali risulta indagato. Nel mese di giugno un medico di Verona si dice disponibile ad iniettare il preparato Stamina presso il Civili di Brescia alla condizione che il suo nome resti anonimo (la mattina del 7 giugno sarà però lo stesso Andolina a fare l'infusione perché "il primario di anestesia di Verona" non si presenta). La Stampa scopre e rivela che ad accompagnare questo medico era la Senatrice Bonfrisco la quale prima negava la sua presenza e poi ammetteva.

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

2014. Il Tribunale dell'Aquila ordina le infusioni su Noemi, bimba di 2 anni affetta da Sma1, indicando tempi, modalità e il capo dell'equipe che dovrà eseguire il trattamento con le strutture e le apparecchiature degli Spedali Civili di Brescia. L'ordinanza del tribunale aquilano nomina per l'esecuzione del trattamento la dott.ssa Erica Molino, biologa di riferimento della Stamina Foundation di Davide Vannoni, di cui era emersa nel febbraio del medesimo anno la non iscrizione all'albo dei biologi come previsto dalla legge.

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

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

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

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

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

1.3 . Il Ruolo dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia

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

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

Dalla documentazione acquisita nel corso delle due audizioni del Commissario straordinario dell'azienda ospedaliera, effettuate il 26 febbraio e il 17 marzo 2014, è possibile risalire agli atti formali genetici della vicenda Stamina, che prende avvio dalla sottoscrizione dell'accordo preliminare di collaborazione in tema di terapia cellulare tra l'AO Spedali Civili di Brescia (rappresentata dal direttore generale dott. Cornelio Coppini) e Stamina Foundation onlus di Torino (rappresentata dal Presidente dott. Davide Vannoni), sancito con la deliberazione del 9 giugno 2011, n. 460.

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

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

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

Inoltre gli Spedali Civili si impegnano, per le applicazioni al di fuori della sperimentazione clinica in base al DM del 2006, a sostenere i costi relativi sia al personale e agli aspetti medicali del trapianto delle linee cellulari prodotte da Stamina, sia quelli relativi alle analisi di sterilità e sicurezza dei preparati da infondere.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il 1^ agosto 2011 il direttore di AIFA (Guido Rasi n.d.R.), nel rispondere al direttore dell'azienda ospedaliera ha affermato che "presa visione della nota, pur non avendo ricevuto la documentazione citata, si ritiene il trattamento rientrante nella classificazione di uso non ripetitivo. Pertanto, fermo restando la responsabilità delle affermazioni rese e di quelle del direttore del laboratorio di produzione (art. 2 del DM 5 dicembre 2006) e al fine di evitare ogni ritardo che possa compromettere il buon esito della procedura e nell'esclusivo interesse dei pazienti, si comunica che non si ravvedono ragioni ostative al trattamento indicato".

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

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

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

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

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

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

La direzione aziendale inoltre ha informato di avere avviato un percorso di verifica presso l'AIFA per applicabilità del trattamento Stamina, riportando in parte il contenuto della nota dell'AIFA e precisamente "Pertanto, fermo restando la responsabilità delle affermazioni rese e di quelle del direttore del laboratorio di produzione (art. 2 del DM 5 dicembre 2006), e al fine di evitare ogni ritardo che possa compromettere il buon esito della procedura e nell'esclusivo interesse dei pazienti, si comunica che non si ravvedono ragioni ostative al trattamento indicato".

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

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

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

C'è un prima e un dopo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La diffida era conseguente alla circostanza che nel periodo luglio – novembre diversi tribunali civili, sezione lavoro, sulla base dell'ex art.700 del c.p.c. avevano emesso provvedimenti cautelari, imponendo all'azienda ospedaliera di provvedere non solo alla somministrazione di cellule staminali

ad alcuni nuovi pazienti nell'ambito dei protocolli terapeutici di "Stamina Foundation", ma di riprendere anche i trattamenti interrotti.

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

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

Per sopperire alla grave confusione che si era intanto creata sia a livello mediatico sia a livello sociale per le aspettative di cura, il legislatore nazionale è intervenuto con il decreto legge del 25 marzo 2013, n. 24 (c.d. Balduzzi), convertito con modificazione dalla legge 57/2013, con il quale si consente il completamento della "terapia stamina" nei casi in cui sia stata avviata o ordinata dai giudici.

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

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

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

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

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

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

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

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

Il direttore riferisce di aver avuto due incontri nell'aprile 2011 in Regione Lombardia – Direzione Generale Salute riguardo alla possibilità di realizzare una collaborazione tra la sua struttura ospedaliera e Stamina Foudation, che dispone di un nuovo metodo sotto brevetto per il trattamento di pazienti affette da patologie neurologiche degenerative, mediante diffusione di cellule staminali mesenchimali, stimolate con un reagente che ne favorisce il differenziamento in potenziali cellule neuronali.

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

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

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

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

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

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

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

Dal 23 maggio 2012, a seguito del blocco dell'AIFA, la collaborazione con Stamina Foundation si è interrotta con la conseguente risoluzione della convenzione e da allora, secondo quanto afferma il direttore, le terapie sono effettuate sulla scorta dei pronunciamenti dei giudici e in applicazione della così detta legge "Balduzzi" (l.53/2013).

Infine, si evidenzia che, come si rileva dagli atti pervenuti dalla direzione sanità della Giunta regionale e dall'audizione del commissario straordinario dell'azienda ospedaliera, l'esposizione economica al 31 dicembre 2013 a carico del servizio sanitario regionale è stata quantificata in 41.715 mila euro per le attività di carotaggio e 279.600 mila euro per le infusioni, mentre restano a carico dell'azienda ospedaliera i costi relativi al personale e alle attività di laboratorio per complessivi 249.295 mila euro di cui 57 mila riferiti ai processi di laboratorio.

A questi ultimi costi di natura sanitaria si aggiungono quelli per l'assistenza legale quantificati in circa un milione di euro. Alla Regione sono stati rendicontati 386.142 mila euro relativi alle attività di carotaggio, di infusione e di laboratorio.

La relazione esclude che da parte della Regione Lombardia vi siano stati comportamenti scorretti. La Regione Lombardia non avrebbe mai autorizzato l'avvio del cosiddetto metodo Stamina. Nelle conclusioni si avanzano alcuni suggerimenti al fine di evitare che vicende simili possano ripetersi. Si suggeriscono: la revisione della normativa vigente con particolare riferimento al decreto Turco-Fazio del 2006 e del decreto legge n. 24 del 2013 (poi convertito in legge n. 57, 2013); la promozione presso il Presidente del Consiglio dei Ministri e il Ministero della Salute di interventi a favore della sperimentazione scientifica (tra cui il sostegno finanziario alla ricerca in generale e ai giovani); il potenziamento del monitoraggio e del controllo delle attività del SSN al fine di evitare lo spreco di risorse (controllo in cui coinvolgere anche l'AIFA); l'implementazione della trasparenza nelle procedure interne e nelle attività dei Comitati Etici; rinforzare i Codici di comportamento etico nelle strutture sanitarie e monitorare i conflitti di interesse (con riferimento anche alla questione dell'indicazione di false circostanze nella richiesta di brevetto).

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

1.4. Dati scientifici

1.4.1. Esiti del primo e secondo Comitato ministeriale

Come evidenziato dai paragrafi precedenti, ai fini di sgomberare ogni questione relativa alla scientificità della presunta metodica Stamina anticipiamo, rispetto ad una approccio meramente cronologico, i risultati dei due Comitati scientifici di nomina ministeriale chiamati ad esprimersi sulla medesima materia, in ragione della asserita - dal Tar del Lazio - mancanza di terzietà del primo

Comitato. La valutazione del primo Comitato scientifico è sostanzialmente la medesima effettuata dal secondo Comitato. Entrambe possono essere paragonabili alla valutazione svolta nel 2012 dal professor Dominici (audito da questa Commissione il 30 luglio 2014). Entrambe confermano le valutazioni del *Board* di Saggi espresse nel novembre 2012, confermano l'assenza di un protocollo scientifico (come già evidente dalla relazione dell'AIFA del maggio 2012 e dalla nota emessa dall'ufficio brevetti americani sempre nel 2012) e di ogni valida ipotesi terapeutica. In sintesi, la valutazione della (assenza di) scienza nel preteso metodo rimane stabile pur cambiando i valutatori. Per dare conto anche della complessità della materia in cui la vicenda del cosiddetto metodo Stamina si inscrive, la Commissione ha ritenuto opportuno aggiungere alle valutazioni dei Comitati e del professor Dominici anche una breve introduzione alla medicina rigenerativa riportata al paragrafo 1.2.

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

Nell'ottobre 2013 viene sospesa la sperimentazione. "*Questa è una conferenza che non avrei mai voluto fare; mi sarebbe piaciuto molto che questa vicenda avesse avuto un epilogo diverso, ma il metodo Stamina non ha i requisiti per la sperimentazione*".
Con queste parole il ministro della salute, Beatrice Lorenzin apre la conferenza stampa del 10 ottobre 2013 e comunica la presa d'atto che blocca la sperimentazione delle presunte cellule staminali mesenchimali del preteso metodo Stamina, a seguito dei pareri del Comitato scientifico e dell'avvocatura di Stato. "*Il Comitato esprime all'unanimità parere negativo sul metodo esaminato e conclude che mancano i presupposti di scientificità e sicurezza per avviare la sperimentazione clinica*".
Il cosiddetto metodo viene bloccato, ma Vannoni decide di fare ricorso al TAR del Lazio: il comitato di esperti mancherebbe di imparzialità. Il Tar del Lazio pronuncia una ordinanza un cui dichiara fondato il ricorso.
Viene indicata la composizione della seconda commissione (*Stamina, il Ministero della Salute nomina nuovo* comitato, 4 dicembre 2013): "Il Ministero della Salute, preso atto della sospensiva del Tar del Lazio nella quale viene riportata la "giusta preoccupazione del Ministero della Salute e della comunità scientifica - che non siano autorizzate procedure che creino solo illusioni di guarigione o comunque, e quanto meno, di un miglioramento del tipo di vita, e che si dimostrino invece nella pratica inutili o addirittura dannose – può essere, anche nella specie, superata con un'istruttoria a tal punto approfondita in tutti i suoi aspetti da non lasciare più margini di dubbio, anche ai fautori del Metodo in esame, ove il procedimento si concludesse negativamente, che il Metodo stesso non è, o almeno non è per il momento, praticabile", fatte salve le ulteriori valutazione dell'Avvocatura dello Stato anche in ordine all'impugnazione della predetta ordinanza, si attiverà per l'attuazione del provvedimento del Tar e provvederà, già nelle prossime ore, alla nomina dei nuovi componenti del Comitato scientifico, scelti anche tra esperti stranieri. La tempestiva ripresa dei lavori del Comitato scientifico permetterà di compiere gli approfondimenti istruttori indicati dal TAR". Alla prima lista di nominati non segue una immediata ufficializzazione dell'incarico.
Il Ministero segue i criteri individuati dal TAR per l'identificazione dei nomi di coloro che faranno parte del Comitato: ovvero che non risultino avere "preso posizione" sulla sperimentazione; che siano individuati in base ai criteri vigenti nella comunità scientifica per identificare la qualità della relativa produzione (tra i quali l'h-index e il c-index); che siano, tra l'altro, responsabili attivi di centri o istituzioni dedicate; e, infine, che siano in possesso di professionalità "clinica" per la valutazione delle cartelle cliniche. A marzo viene quindi ufficialmente nominata la composizione del Comitato così composto: Michele Baccarani (presidente), ematologo già in servizio al centro per lo studio delle cellule staminali del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna; Mario Boccadoro, del

Dipartimento di scienze mediche dell'Università di Torino; Ana Cumano dell'Institut Pasteur di Parigi; Curt R. Freed, della Divisione di farmacologia clinica e tossicologia dell'Università del Colorado; Moustapha Kassem, del Laboratorio di endocrinologia molecolare dell'ospedale universitario di Odense, in Danimarca; Giuseppe Leone, dell'Università Cattolica di Roma e Sally Temple dell'Istituto delle cellule staminali neuronali di Rensselaer, New York.
Il 2 ottobre 2014 anche il secondo comitato bocca Stamina all'unanimità. Non ci sono i presupposti per avviare una sperimentazione. Il Comitato arriva alla medesima conclusione del primo, ribadendo la mancanza dei presupposti minimi di scientificità e di sicurezza.

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

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

- l'esistenza di un concreto pericolo per i pazienti a causa delle modalità di conservazione dei campioni di cellule da trapiantare, preservati in modo approssimativo, identificati da etichette scritte a matita e di non chiara interpretazione e quindi facilmente confondibili;
- in uno dei due campioni esaminati sono stati riscontrati inquinanti in grado di determinare rilevanti effetti biologici avversi come il rigetto cellulare e altre reazioni immunologiche;
- il metodo è descritto in modo superficiale e incongruo e prevede trattamenti con prodotti di origine animale vietati per uso clinico. Non sono mai emersi né mai sono stati in precedenza riportati da Stamina studi preclinici effettuati su animali prima di eseguire i trattamenti nei pazienti in clinica;
- le cellule prodotte dopo stimolazione in coltura hanno una irrilevante attività biologica ai fini della rigenerazione nervosa, che scompare dopo 24 ore, e la dose di cellule somministrate è minimale rispetto agli standard di terapie analoghe pubblicati in letteratura.

Si legge ancora al riguardo sul sito del Ministero (*Ministero Salute, al via governance sui trattamenti con staminali*, 19 novembre 2012):
"*I pazienti che ricevevano le cellule prodotte da Stamina erano trattati casualmente con cellule proprie (autotrapianto), in altri casi con cellule provenienti da donatori esterni (allotrapianto), in altri casi ancora – e ciò ha destato profonda preoccupazione – con cellule provenienti da altri pazienti malati, con la possibile trasmissione di gravi patologie.*
Il Board [il "Board di saggi" sulle cellule staminali mesenchimali, composto dagli esperti Angelo Vescovi, Bruno Dallapiccola, Rosaria Giordano, Massimo Dominici e Alessandro Rambaldi, si è riunito il 16 novembre 2012 al Ministero della Salute], applicando i principi base dell'etica medica, ritiene che il progetto terapeutico e le condizioni di applicazione della terapia siano assolutamente insufficienti e senza valida documentazione scientifica e medica a supporto riconosciuta. Sottolinea che i rischi biologici connessi alla terapia sono gravi e inaccettabili e che la conduzione della metodologia non solo non ha rispettato le norme di manipolazione e sicurezza, ma anche i più elementari standard di indagine di laboratorio.
Questa valutazione conferma totalmente gli elementi di preoccupazione circa la sicurezza e l'efficacia già espressi dalle istituzioni (Ministero della Salute, AIFA, Cnt e Iss) che stanno seguendo il caso. Il Board sottolinea il rischio che i pazienti siano oggetto di false illusioni o addirittura di truffe vere e proprie che fanno leva sulla disperazione e su promesse non validate scientificamente. Si tratta di evitare di scivolare in una china pericolosa di fronte a patologie drammatiche finora non trattabili in modo soddisfacente.
Il Ministero della Salute, cui si erano rivolte alcune famiglie con malati trattati a Brescia, aveva già alcuni mesi fa proposto di aggregare i più riconosciuti esperti a livello nazionale e, qualora necessario, internazionale, per offrire le migliori cure scientificamente validate".

1.5.Il contesto normativo di riferimento

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

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

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

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

(iii) Direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio UE del 31 marzo 2004 sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani;

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

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

(vi) Decreto Ministeriale 8 maggio 2003 relativo all'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica;

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

(viii) Decreto legislativo del 24 aprile 2006, n. 219 di attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

(ix) Decreto legislativo del 6 novembre 2007, n. 191 Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani;

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

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

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

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

Al riguardo è utile richiamare la sentenza n.62804 del 2013 della Corte europea dei diritti dell'uomo che, nel bocciare il ricorso promosso da un paziente al quale era stato rifiutato l'accesso al metodo Stamina, afferma che non è stato leso alcun diritto del paziente, poiché ad oggi il valore terapeutico delcosiddetto metodo Stamina"*non è stato provato scientificamente e il rifiuto poggia sul D.L. 24/2013 che persegue il giusto obiettivo di proteggere la salute del cittadino*"[4].

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

"*il cd. "metodo Stamina" non rispetta nessuna delle disposizioni vigenti: né il codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (Dir. 2001/83 e Reg. 1394/2007 con le relative normative nazionali); né le normativa stabilità per i medicinali in fase di sperimentazione (Dir. 2001/20 e Dir. 2005/28, con le relative norme di attuazione); né la normativa stabilita per i medicinali sperimentali ad uso compassionevole (D.M. 8.5.2003 – cd. Decreto Sirchia), né quello sui medicinali prodotti ed impiegati in casi di emergenza (D.M. 5.12.2006 – cd Decreto Turco; né infine, la legge Balduzzi dettata per casi specifici (Legge 57/2013)*".

1.5.1. La disciplina vigente

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

Al riguardo si evidenziano, il Regolamento n. 2007/1394 del Parlamento europeo e del Consiglio sui medicinali per terapieavanzate e la Direttiva n. 2004/23 del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente la definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani. Tali normative, nell'ambito della propria specifica regolamentazione, sono finalizzate ad assicurare un elevato livello di protezione della salute umana.
Anche il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, concernente l'attuazione della direttiva 2004/23/CE, si pone come obiettivo la tutela della salute umana, infatti definisce le norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani; esso attribuisce alle Regioni la competenza in tema di autorizzazione e accreditamento degli istituti e dei procedimenti di preparazione dei tessuti e delle cellule.
Rileva inoltre il decreto legislativo 24 dicembre 2006, n. 219 "Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE", in particolare, perché costituisce la base normativa che regola le norme GMP "*Good Manufactoring Practices*" per la produzione di farmaci, le quali non possono essere oggetto di deroga, infatti, si tratta di regole definite, riconosciute e rese obbligatorie in ambito europeo.

Il rispetto di tali norme è propedeutico per la garanzia di tre requisiti fondamentali ed ineludibili di qualunque medicinale: qualità, sicurezza ed efficacia. Nel caso delle terapie cellulari è necessario anzi applicare norme ancora più stringenti, allo scopo di minimizzare il rischio di contaminazione microbica e virale che potrebbero avere conseguenze gravi sui pazienti trattati.

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

Sul piano normativo l'espressione cura"compassionevole" è presente nell'articolo 83 (commi 1 e 2) del regolamento CE n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, relativo alle procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali. Secondo tale normativa i singoli Stati sono autorizzati, per motivi umanitari, a derogare alle norme comunitarie per la messa in commercio dei farmaci, nell'ipotesi di "*un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato*".
A disciplinare l'uso di cura "compassionevole" individuale è intervenuta l'integrazione, all'ultimo comma dell'art. 3, della direttiva 2001/83/CE sui medicinali per uso umano prodotti dall'industria e destinati al commercio. Questa integrazione ha introdotto un'ulteriore eccezione rispetto alla normativa in vigore, infatti si consente la somministrazione di un qualsiasi medicinale per terapia avanzata, quale definito nel regolamento (CE) n. 1394/2007, preparato su base non ripetitiva, conformemente ai requisiti di qualità e utilizzato in un ospedale all'interno dello stesso Stato Membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente.

Le previsioni appena citate che regolamentano alcune eccezioni alle forme istituzionali di sperimentazione di farmaci o di altri trattamenti, rappresentano una accelerazione al normale decorso di una corretta verifica scientifica e trovano la loro *ratio* nel consentire a pazienti, senza altre opportunità terapeutiche valide, l'uso di farmaci o terapie che, se pur non hanno ancora completato il percorso della sperimentazione clinica o ancora non sottoposte a sperimentazione, rappresentano una proposta razionale per i pazienti cui verrebbero somministrati.

Nel panorama normativo nazionale sul tema, si evidenziano due decreti ministeriali e precisamente il DM 8 maggio 2003 (Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica) e il DM 5 dicembre 2006 (Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali).

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

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

Il DM 5 dicembre 2006, denominato Turco-Fazio, è rilevante per il tema in trattazione, poiché sulla base dello stesso sono state attivate i trattamenti Stamina presso l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia. Esso disciplina i trattamenti di terapie somatiche o terapie geniche che possono essere utilizzati su singoli pazienti e in mancanza di valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza ed emergenza, che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute, nonché nei casi di grave patologia a rapida progressione, a fronte di evidenze scientifiche pubblicate su riviste scientifiche accreditate.

Il DM Turco-Fazio 2006 parla chiaro: la somministrazione dei trattamenti in parola deve avvenire sotto la responsabilità del medico prescrittore, a condizione che siano disponibili dati scientifici che ne giustifichino l'uso, pubblicati su riviste internazionali accreditate. La qualità della preparazione è invece sotto la responsabilità del direttore del laboratorio. Inoltre, ai fini della somministrazione è necessario acquisire il consenso informato del paziente e il parere favorevole del Comitato Etico, con specifica pronuncia sul rapporto favorevole fra i benefici ipotizzabili e i rischi prevedibili del trattamento proposto, nelle particolari condizioni del paziente.
Aggiunge che i prodotti devono essere preparati in laboratori in possesso di specifici requisiti e, comunque, nel rispetto dei parametri di qualità farmaceutica approvati dalle Autorità competenti. In particolare, si evidenzia che i laboratori devono avere anche una pregressa attività per una stessa tipologia di produzione di medicinale per terapia cellulare somatica di durata almeno biennale, alla data del 31 dicembre 2005.
Per quanto concerne il parere favorevole del Comitato Etico la norma di riferimento è l'articolo 6 del Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 (Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzioni delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico).

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

Primo. Il tema delle *"cure palliative"* viene spesso menzionato dai fautori della *"libertà di cura"*, sul presupposto che sia sufficiente evocarle, a fronte di patologie croniche in ordine alle quali la scienza medica non è attualmente in grado di offrire cure efficaci, per consentire e render legittime prescrizioni e somministrazioni di farmaci al di fuori dei vincoli normativi esistenti e delle prescritte autorizzazioni da parte dell'autorità sanitaria nazionale preposta.
L'assunto è però del tutto destituito di fondamento, dal momento che la normativa di cui si è dato conto in precedenza, prevede requisiti e vincoli inderogabili, inconciliabili con la pretesa (inesistente, nell'ordinamento comunitario e nazionale) "libertà di cura" intesa come libertà di vedersi riconoscere qualsiasi trattamento un individuo decida autonomamente sia appropriato per sé stesso prescindendo quindi dalle evidenze scientifiche e cliniche, primo fra tutti la necessaria autorizzazione AIFA nonché la sussistenza dei requisiti di cui alle lett. a), b), c), d), e) dell'art. 1, comma 4, e di cui alle lett. a), b), c), d), e), dell'art. 2, comma 1, del decreto del ministro della salute 5 dicembre 2006[5].

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

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

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

Il contesto normativo riferito al tema in trattazione, si complica ulteriormente con l'introduzione del decreto legge 25 marzo 2013, n. 24 (Disposizioni urgenti in materia sanitaria) convertito, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57, che dispone che le strutture pubbliche in cui sono stati avviati, anteriormente alla data di entrata in vigore del decreto medesimo, trattamenti su

singoli pazienti con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali, lavorati in laboratori di strutture pubbliche e secondo procedure idonee alla lavorazione e alla conservazione di cellule e tessuti, possono completare i trattamenti medesimi, sotto la responsabilità del medico prescrittore e nell'ambito delle risorse finanziarie disponibili secondo la normativa vigente. La medesima possibilità è concessa ai pazienti già autorizzati in forza di sentenze giurisdizionali.

Nel medesimo decreto si prevede, inoltre, che la sperimentazione di terapie avanzate con cellule staminali mesenchimali è promossa dal Ministero della Salute, che si avvale dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e del Centro Nazionale Trapianti. Tale sperimentazione ha ad oggetto non solo il preteso metodo Stamina, ma anche altri presunti medicinali della stessa natura, a condizione che siano preparati in conformità alle linee guida previste dall'articolo 5 del Regolamento europeo n.1934/2007 per quanto attiene alla sicurezza del paziente.
Il decreto dispone inoltre che le modalità di preparazione, in presunto possesso di Stamina Foundation, e i risultati verranno valutati dall'AIFA e dall' ISS e resi disponibili per garantirne la ripetibilità.

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

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

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

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

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

Il 4 dicembre 2013 il Tar Lazio, pronunciandosi sull'ordinanza cautelare ha accolto la domanda di Stamina Foundation e ha sospeso l'efficacia dei provvedimenti impugnati, in particolare, del provvedimento di presa d'atto del parere negativo del Comitato scientifico e del provvedimento di nomina dei componenti del Comitato stesso. Secondo il Tar infatti alcuni componenti del Comitato scientifico, avendo in passato espresso opinioni sul metodo Stamina, non possedevano i necessari requisiti di imparzialità per essere membri dello stesso.
Il Ministero, a seguito dell'ordinanza del Tar, ha attivato le procedure per la costituzione di un altro comitato, sulla base delle indicazioni emerse in sede giudiziaria. In data 4 marzo è stato adottato il decreto ministeriale di nomina dei componenti del comitato e per l'avvio dei lavori.

Anche il secondo Comitato Scientifico è giunto a conclusioni del tutto sovrapponibili al primo. Nella relazione del 2 ottobre 2014 il Comitato Scientifico evidenzia che la preparazione, la caratterizzazione e le proprietà delle cellule staminali (potenziale di proliferazione e differenziazione, proprietà immuno-modulatrici, capacità di rilascio dei linfociti, processo di riproduzione cellulare) non sono né definite, né documentate adeguatamente. Nei "protocolli Stamina" non risulta indicata né la modalità di selezione dei donatori, né quali sono le misure che

dovranno intraprendere per garantire la sicurezza dei donatori e dei ricettori. I risultati ottenuti con il cd "metodo Stamina" non sono stati resi noti né pubblicati nella letteratura scientifica, né in riviste dotate di comitati di revisione. Non esiste alcun "dossier per lo sperimentatore" che invece dovrebbe far parte del protocollo. Non è dato comprendere in che modo e su quali basi siano ritenuti "qualificati" i membri coinvolti nella sperimentazione.
Nelle conclusioni della relazione al ministro il Comitato ribadisce che le "*condizioni per iniziare una sperimentazione con il così detto "metodo Stamina", con particolare attenzione rivolta alla sicurezza del paziente, non esistono*".

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

1.5.2. Il caso Italia: *"cure miracolose"* e magistratura

In un approfondito scritto dedicato alle *"cure miracolose"*, contenuto in un noto ed apprezzato manuale di medicina oncologica[6], viene evidenziata una caratteristica del tutto *singolare* della situazione italiana, costituita - oltre che dalla rilevante enfatizzazione, ad opera di una parte della stampa e della televisione, dei metodi di cura alternativi a quelli propri della scienza medica, in riferimento a malattie croniche ed a prognosi infausta - anche dall'intervento (del tutto inesistente in altri paesi) della magistratura del lavoro nella somministrazione da parte del SSN di farmaci di non provata efficacia, nonostante la difforme determinazione della competente Autorità Sanitaria Nazionale; e ciò a far tempo dal noto caso Di Bella (1997-98) la cui pretesa cura era basata su un cocktail di composti, tra i quali la somatostatina, che non ha mai avuto i requisiti di scientificità e di opportunità terapeutica tali da essere immessa nelle corsie ospedaliere (tale assenza di prove non è stata contraddetta da prove nemmeno nei 15 anni che seguirono).
È opportuno ripercorrerne le tappe[7], sia per il valore paradigmatico della vicenda, anche in riferimento ai successivi casi verificatisi in Italia, sia per gli insegnamenti che da essa avrebbero dovuto e debbono essere tratti.

Le prime avvisaglie del caso Di Bella si registrano nel 1996, allorché le Autorità Sanitarie chiedono un parere sulla cura Di Bella alla Commissione Oncologica Nazionale (organismo tecnico-scientifico del Ministero della sanità), la quale il 5 febbraio 1996 esprime il seguente giudizio: *"Non esistono validazioni scientifiche".*
Ma l'evento che contribuisce ad accendere gli animi è la definizione, da parte della Commissione Unica del Farmaco (CUF) - organismo costituito presso il Ministero della sanità con compiti, tra l'altro, di classificazione dei farmaci in rapporto alla spesa sanitaria - delle fasce di medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale e di quelle con farmaci che devono invece essere pagati direttamente dai cittadini.
Tutti i componenti della pretesa cura Di Bella sono facilmente reperibili in farmacia, tranne la *somatostatina*, che all'epoca aveva una circolazione quasi esclusivamente ospedaliera; a questo punto chi segue la pretesa cura comincia a rendersi conto della sua onerosità economica (circa 200.000 £. al giorno).
Ne scaturisce dal gennaio 1997 un caso mediatico, dopo il decesso di un paziente terminale affetto da cancro al retto, che vanamente ne fa richiesta all'ASL e che non è in condizioni economiche di accollarsi la spesa della cura. Il caso, sostenuto dai propugnatori del preteso trattamento, prosegue con petizioni, conferenze stampa, prese di posizioni delle associazioni dei malati, trasmissioni televisive dedicate all'argomento.
Per parte sua la CUF ribadisce che *"non sono emerse durante l'anno 1996 pubblicazioni scientifiche nuove che permettano di influenzare o modificare il parere negativo, espresso il 5 febbraio 1996 dalla Commissione oncologica Nazionale, sui trattamenti terapeutici praticati dal professor Luigi di Bella"*.
Analoga posizione assume anche il ministro della Sanità, il quale in un comunicato ufficiale dichiara che *"non esistono validazioni scientifiche del metodo* [Di Bella] *né prove della sua efficacia".*
In questo clima arroventato - che segue, in forma amplificata, un copione già sperimentato ai tempi (1994-1995) della cura Bartorelli con l'UK 101[8] - matura la decisione dei familiari di alcuni pazienti di fare ricorso d'urgenza al giudice del lavoro per ottenere la somministrazione gratuita del farmaco, nonostante il parere espresso dagli esperti della CUF, che segnala essere *"eticamente inaccettabile alimentare speranze in assenza di evidenze di efficacia, visti i risultati completamente*

negativi degli studi sull'octreotide [sostanza con azione biologica sovrapponibile a quella della somatostatina]".

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

L'epilogo della vicenda è noto.

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

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

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

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

Questa emblematica vicenda contiene senza dubbio numerosi ed importanti insegnamenti.

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

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

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

Esse infatti sono bensì fondate sull'art. 32 della Costituzione, ma senza prendere in alcuna considerazione le autorevoli determinazioni e prescrizioni delle competenti autorità preposte alla tutela della salute, fondate - esse sì - sull'art. 32 della Costituzione. Dal che discende una corposa presunzione di legittimità degli atti delle stesse autorità preposte, salvo prova e dimostrazione contraria; tema, questo, mai preso in considerazione ed affrontato dalle ordinanze d'urgenza dell'epoca, pur essendo essenziale e ineludibile, come si vedrà più sotto e recentemente ribadito dalla stessa Corte costituzionale con la sentenza 274/2014[9].

A proposito del singolare intervento della magistratura si ritiene a questo punto doveroso rammentare quanto all'epoca ebbe a scrivere la prestigiosa rivista medica britannica *"The Lancet"*,

la quale nel 1998 dedicò alla pretesa cura Di Bella importanti contributi[10], che ne attestavano la totale inefficacia.

In una nota redazionale uscita lo stesso anno, dal lapidario titolo *"More clinical judgment, fewer 'clinical' judges"*,si legge quanto segue[11]:

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

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

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

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

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

Anche in questo caso si tratta di un farmaco di non provata efficacia, quanto alla patologia specifica, su cui anzi incombono gravi sospetti di tossicità all'esito di pregresse sperimentazioni (USA 1997; europea 1998), stante l'eccesso di mortalità nel gruppo di pazienti trattati con *IGF-1* rispetto a quelli cui viene invece somministrato il placebo[12].

Nonostante l'autorevole parere espresso nel novembre 2006, su richiesta dell'AIFA, da un gruppo di esperti[13] - che segnala la non rispondenza del farmaco ai criteri previsti dal decreto del ministro della salute 8 maggio 2003 ed evidenzia che la richiesta dei pazienti si fonda *"unicamente su base aneddottica"* e su *"informazioni non ufficiali"* afferenti l'idoneità a *"migliorare significativamente la progressione della malattia"*- una parte della magistratura ne ordina la somministrazione gratuita, su semplice prescrizione del medico di base.

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

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

1.5.3. La presa in carico dei pazienti e delle famiglie

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

Quando una famiglia si trova ad affrontare un problema così grave, soprattutto quando riguarda un bambino, deve superare alcune grandi paure: la paura di sentirsi sola di fronte ad un problema nuovo, complesso e difficile; la paura di doversi affidare ad "esperti" del sociale e del sanitario non sempre percepiti come prossimi; la paura di non disporre delle risorse economiche necessarie ad affrontare le maggiori spese che la malattia comporta; la paura di essere espropriati della possibilità di decidere su importanti eventi che riguardano la vita del familiare e la propria; la paura di essere inadeguati per competenze e conoscenze specifiche; la paura di doversi inevitabilmente rassegnare alla inguaribilità della malattia.

Di fronte a tali difficoltà i malati e le loro famiglie si trovano ad affrontare in solitudine percorsi di malattia caratterizzati da frammentarietà delle informazioni e dei servizi, discontinuità della presa in carico, mancanza di coordinamento tra la pluralità degli interventi proposti.
Si tratta di pensare all'organizzazione di servizi con caratteristiche che anche la letteratura scientifica internazionale denota come efficaci per la qualità della vita dei malati, delle famiglie e degli stessi operatori di ambito sociale e sanitario. In particolare, risulta urgente prevedere (e/o rafforzare) punti di accesso specialistici, multidimensionali e multidisciplinari ai quali la famiglia che riceve una diagnosi di malattia attualmente non guaribile possa facilmente accedere (a bassa soglia) ed essere presa in carico. Tale servizio deve essere l'unico punto di riferimento per tutto il proseguo della malattia, poiché si occupa di:
a) comunicare e offrire in modo adeguato le informazioni di cui i pazienti, le famiglie e i *care giver* necessitano, durante tutto il percorso di malattia. E' questo nodo della rete che può costituire un filtro efficace, anche attraverso la diffusione di informazioni corrette, nei confronti di proposte terapeutiche di dubbia o non ancora sperimentata efficacia;
b) valutare in modo multidimensionale (non solo sanitario) i bisogni di cura, assistenza, supporti di differente natura che il paziente e la famiglia esprimono nelle diverse fasi di malattia;
c) progettare con la famiglia ed i pazienti interventi personalizzati a seconda dei bisogni specifici che emergono nel tempo;
d) provvedere al coordinamento tra i vari attori che possono risultare utili nelle diverse fasi di malattia: operatori sanitari, sociali, volontariato, enti locali, ecc.

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

In tale ottica si ritiene che le risorse finanziarie messe a disposizione dall'articolo 2 bis della legge 23 maggio 2013, n. 57, di conversione con modificazioni del decreto legge 25 marzo 2013, n. 24, debbano essere destinate ad iniziative di rafforzamento della rete di sostegno e supporto, con particolare attenzione agli aspetti della comunicazione e della informazione nell'ottica di una crescita della partecipazione consapevole ai processi di presa in carico e assistenza, dal momento della diagnosi alle fasi finali della malattia.

1.5.4. Le ordinanze di accoglimento della magistratura nel caso Stamina

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

Nella vicenda qui in esame, però, numerose delle condizioni indicate nell'art. 1, comma 4, lett. a), del DM del ministro della salute - ad esempio la disponibilità di dati scientifici che giustifichino l'uso

del preteso metodo Stamina, pubblicati su accreditate riviste internazionale - non sussistono. Non solo. Il DM del ministro della salute 5 dicembre 2006 stabilisce che l'uso di un prodotto cellulare o genico al di fuori della sperimentazione clinica debba configurarsi come trattamento individuale in quanto non provato, cioè un trattamento per una persona singola, e non in più individui o in malattie diverse. Questi due criteri richiesti dal DM 2006, e non rispettati nel caso del preteso trattamento Stamina proposto dagli Spedali Civili di Brescia, già erano sufficienti per impedirne l'avvio. A ciò si aggiunge la necessità che il laboratorio proponente il "metodo" abbia almeno due anni di pregressa esperienza con quel preciso metodo, cosa che – come emerso nel corso dell'indagine conoscitiva in oggetto – non sussisteva avendo lo stesso laboratorio/ospedale dichiarato attraverso le necessarie autocertificazioni richieste per ottemperare e applicare il DM 2006 "che aveva due anni di pregressa esperienza con cellule staminali ematopoietiche". Ma il preteso metodo Stamina era basato sull'ipotetica somministrazione di cellule diverse, le mesenchimali. A questi fatti che da soli non permettevano di ottemperare ai requisiti richiesti per applicare il DM 2006, si aggiungono dichiarazioni e riscontri che hanno cominciato ad emergere sulla stampa a partire dal febbraio 2013 e che indicavano come il trattamento fosse "ignoto" ai medici di Brescia che lo somministravano, quindi con conseguenti dubbi circa il valore del consenso informato (e valutato rischi/benefici) raccolto dal Comitato Etico dell'ospedale come un ulteriore requisito per applicare il DM 2006. Sono per contro presenti due provvedimenti di segno contrario all'impiego del preteso metodo Stamina e cioè l'Ordinanza AIFA 15 maggio 2012, n. 1, che vieta l'effettuazione di prelievi, trasporti, manipolazioni, colture, stoccaggi e somministrazione di cellule umane presso l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia, in collaborazione con Stamina Foundation; nonché la Diffida AIFA 29 novembre 2012, che vieta all'Azienda Ospedaliera Spedale Civile di Brescia lo svolgimento, nei propri laboratori, di qualsiasi attività di produzione di medicinali per terapie avanzate, con cellule staminali mesenchimali. A ciò si aggiungano le già citate relazioni scientifici del *Board* di Saggi (novembre 2012) e del Prof. Dominici (ottobre 2012) oltre ai continui interventi di Enti e Società scientifiche.

Delineati in tal modo i tratti essenziali del caso Stamina, si tratta a questo punto di prendere in considerazione i numerosi provvedimenti con cui la magistratura ha ordinato, in via di urgenza, le somministrazioni, secondo il cosiddetto metodo Stamina, nonostante:
(i)non vi sia l'autorizzazione o altro atto equivalente di AIFA per altro non essendo necessaria in base al DM 2006, come ribadito dal Direttore AIFA in sede di audizione;
(ii) non sussista la condizione di cui all'art. 1, comma 4, lett. a), del DM del ministro della salute 5 dicembre 2006 (vedasi pag. nota 12 a piè pagina 49);
(iii) siano presenti provvedimenti interdittivi AIFA, resi nell'ambito del potere che per legge le spetta (art. 142 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219), sul piano ispettivo e di farmacovigilanza (art. 34, comma 1, lettera b), della legge 7 luglio 2009, n. 88);
(iv) siano stati in alcuni casi valicati il numero di 5 trattamenti previsti dal preteso metodo Stamina;
(v) siano stati nominati "ausiliari del giudice" per somministrare il preteso trattamento soggetti indagati prima e rinviati a giudizio poi per gli stessi fatti che la magistratura ordinava di eseguire.
Ecco quindi che un esame puntuale di tali provvedimenti potrebbe consentire di chiarire il particolare percorso motivazionale adottato e come sia stato possibile superare gli sbarramenti costituiti dalle norme e dai provvedimenti ora citati.

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

Infine per dare la dimensione quantitativa del fenomeno giudiziario realizzatosi, la Commissione Igiene e Sanità ha assunto dall'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia i seguenti dati aggiornati al 30 settembre 2014:

Il numero complessivo dei ricorsi d'urgenza *ex* art.700 c.p.c. e 669 *duodecies* è stato di **522** (61 riproposti dal medesimo paziente) di questi:

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

CAPITOLO II
LE AUDIZIONI

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

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

2.1.1. Governo - Ministero della Salute

12 febbraio 2014
Seduta n. 90
Audizione del professor Ferruccio Fazio, già ministro della salute (8 maggio 2008 – 16 novembre 2011).

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

Il professor Fazio parla a memoria perché la sua richiesta di informazione inviata al Gabinetto del Ministero della Salute, di cui ha trasmesso copia alla Presidente della Commissione, non ha avuto risposta.
Le interazioni formali che il professor Fazio avrebbe avuto con Stamina sono pochissime, ovvero – secondo la ricostruzione che offre nel corso dell'audizione – una firma di visto su una lettera al Consiglio superiore di sanità, richiesta dal responsabile della ricerca dottor Casciello, "*intesa a verificare l'opinione del Consiglio*" sull'uso del cosiddetto metodo Stamina. Non ci sono state altre iniziative da parte del Ministero.
"*La vicenda nacque, se ricordo bene, tra il 2010 e il 2011, su stimolo di un'alta carica istituzionale che ci chiese di occuparci di un caso di un bambino che doveva ricevere delle "cure" di tipo mesenchimale per una grave malattia, che rientrava tra le patologie genetiche importanti chiamate Niemann-Pick. All'epoca, se ricordo bene, è sorta una problematica con il Burlo Garofalo, un istituto di ricovero e cura a carattere scientifico, che si era offerto di curare il bambino. La situazione si è poi complicata e il direttore generale della ricerca e tutto lo staff se ne sono molto occupati prendendo a cuore la storia del bambino, dei genitori e del nonno, al punto di chiedere l'intervento*

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

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

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

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

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

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

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

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

12 marzo 2014

Seduta n. 101

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

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

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

Vi è poi il secondo profilo che è quello per noi più rilevante. Il decreto ministeriale ammetteva l'impiego di questo tipo di medicinali, sia di terapia medicinale somatica sia di terapia genica, «su singoli pazienti, in mancanza di valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute, nonché nei casi di patologia a rapida progressione, sotto la responsabilità del medico prescrittore e (...) del produttore del

laboratorio di tali medicinali» rispettando una serie di condizioni che diventeranno rilevanti anche nel seguito della vicenda. Le condizioni erano le seguenti: disponibilità di dati scientifici, pubblicati su riviste internazionali accreditate; consenso informato del paziente e parere favorevole del comitato etico della struttura sanitaria; utilizzazione, «non a fini di lucro», di prodotti preparati in laboratori in possesso di determinati requisiti; trattamento eseguito in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico o in struttura pubblica o ad essa equiparata".

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

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

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

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

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

Quando, nel 2012, è venuta alla luce la vicenda relativa all'impiego, presso l'Azienda Ospedaliera «Spedali Civili di Brescia» dei medicinali a base di cellule staminali mesenchimali trattate secondo il cosiddetto protocollo Stamina, la disciplina del decreto ministeriale del 2006 non sarebbe più stata in vigore, sulla base del testo originario del decreto medesimo, perché la sua efficacia doveva arrivare «comunque non oltre il 31 dicembre 2007». Ecco perché ci furono due provvedimenti di proroga: il primo del 31 dicembre 2007 sempre a firma Turco, il secondo del dicembre 2008 quando era sottosegretario Ferruccio Fazio e per questa ragione parliamo di decreto Turco-Fazio.

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

Scusate se vado nei dettagli, ma è importante per capire una delle ragioni che hanno motivato, ad un certo punto, un determinato intervento del Governo Monti. L'espressione utilizzata da questo secondo provvedimento di proroga può suscitare e ha suscitato in concreto dubbi interpretativi, in

quanto non si capisce se il termine in essa evocato («fino all'entrata in vigore dei provvedimenti di attuazione») si debba considerare spirato con l'entrata in vigore della legge che ha «recepito» nell'ordinamento italiano la norma comunitaria europea, oppure se debba intendersi come ancora in attesa di successive disposizioni di dettaglio dirette ad assicurare la piena esecuzione di quella norma europea.

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

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

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

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

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

Il giorno successivo all'ordinanza dell'AIFA (che era del 15), dunque il 16 maggio, dispongo un'indagine tecnico-amministrativa con relativa visita ispettiva presso l'Azienda Ospedaliera di Brescia, da effettuarsi in collaborazione con l'Assessorato alla sanità della Regione Lombardia – che ha il compito della vigilanza e del controllo sulle Aziende ospedaliere –, per verificare la regolarità delle procedure seguite sotto il profilo tecnico e amministrativo nel rapporto tra l'Azienda e Stamina Foundation. È inutile dire che la necessità di approfondire derivava proprio dal motivo posto alla base dell'ordinanza inibitoria, venendo rappresentati fatti di notevole gravità. Nei giorni 23 e 24 maggio si svolge il sopralluogo nell'ambito dell'indagine tecnico-amministrativa. Tenete presente che quella precedente era un'indagine della autorità giudiziaria che conoscevamo, ovviamente, indirettamente. A tale indagine tecnico-amministrativa prendono parte un rappresentante della Regione Lombardia, ufficiali del NAS, un esperto del Centro nazionale trapianti e dirigenti del Ministero della Salute e dell'Agenzia italiana del farmaco".

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

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

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

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

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

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

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

"*Devo subito dire che con decreto Balduzzi intendo il testo di quel decreto-legge, atteso che, nel corso della sua conversione in legge, esso fu notevolmente modificato. In particolare, l'articolo 2,*

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

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

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

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

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

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

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

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

importanti perché si mettevano in legge, direttamente, una serie di criteri e prescrizioni, come le procedure per l'impiego.

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

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

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

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

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

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

Non bastava la valutazione del *Board* dei Saggi (Nov. 2012) richiesta dal Ministero o la relazione (negativa) del professor Massimo Dominici incaricato nell'ottobre 2012 dallo stesso Ministero di valutare i preparati Stamina? È bene riportare fin d'ora i risultati delle indagini effettuate sui campioni di cellule prelevate nel corso dell'ispezione a Brescia dall'Istituto superiore di sanità e dal laboratorio del professor Dominici dell'Università di Modena. I risultati delle valutazioni scientifiche compiute da Dominici riportavano: "*l'esistenza di un concreto pericolo per i pazienti a causa delle modalità di conservazione dei campioni di cellule da trapiantare, preservati in modo approssimativo, identificati da etichette scritte a matita e di non chiara interpretazione e quindi facilmente confondibili; in uno dei due campioni esaminati sono stati riscontrati inquinanti in grado di determinare rilevanti effetti biologici avversi come il rigetto cellulare e altre reazioni immunologiche; il metodo è descritto in modo superficiale e incongruo e prevede trattamenti con prodotti di origine animale vietati per uso clinico. Non sono mai emersi né mai sono stati in precedenza riportati da Stamina studi preclinici effettuati su animali prima di eseguire i trattamenti nei pazienti in clinica; le cellule prodotte dopo stimolazione in coltura hanno una irrilevante attività biologica ai fini della rigenerazione nervosa, che scompare dopo 24 ore, e la dose di cellule somministrate è minimale rispetto agli standard di terapie analoghe pubblicati in letteratura".*

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

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

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

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

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

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