



SCHEDA

Sperimentazione del metodo Stamina Ricostruzione cronologica

BREVE STORIA DEL CASO STAMINA A BRESCIA

Anno 2011: inizia la vicenda

La Regione Lombardia, nel corso del 2011, ha proposto di effettuare presso l'ospedale di Brescia, in un laboratorio che presentava caratteristiche compatibili con il trapianto di cellule staminali emopoietiche, ma non certamente adeguato alla qualità farmaceutica, il trattamento con terapia cellulare compassionevole prodotta da Stamina. La Direzione degli Spedali civili di Brescia era venuta a conoscenza della possibilità di tale trattamento con la collaborazione di Stamina Foundation attraverso i sanitari dell'Ospedale che avevano a loro volta avuto contatti con la Regione.

Il 28 settembre 2011: sottoscritto da Spedali Brescia e Prof. Vannoni l'Accordo di collaborazione definitivo.

L'Accordo è sottoscritto dal Presidente della Stamina Foundation Onlus, Prof. Davide Vannoni e il Direttore Generale della AO Spedali Civili di Brescia, Dr. Cornelio Coppini.

Dall'ottobre 2011 all'aprile 2012 vengono avviati al trattamento 12 pazienti: 4 pediatrici e 8 adulti.

Nel maggio 2012: ispezione Aifa e Nas In ospedali civili di Brescia

L'Agenzia italiana del farmaco accerta, tramite ispezione unitamente ai Carabinieri dei Nas, che presso l'Azienda ospedaliera Spedali civili di Brescia venivano effettuate terapie con medicinali a base di cellule staminali mesenchimali preparati secondo il metodo della Stamina Foundation in un laboratorio dello stesso Ospedale, non autorizzato alla produzione di tale tipologia di medicinali.

12 maggio 2012: Ordinanza Aifa vieta somministrazione staminali

In considerazione dei gravi elementi emersi dagli esiti ispettivi, sentito il Ministro della Salute e i Carabinieri del NAS, l'AIFA emana l'ordinanza n. 1/2012 con la quale ha disposto il divieto, in via cautelare, di effettuare prelievi, trasporti, manipolazioni, coltura, stoccaggio e somministrazione a pazienti di cellule umane in relazione alla Convenzione sottoscritta tra gli Spedali Civili di Brescia e la Fondazione Stamina Foundation Onlus.

Maggio 2012: ispezione Aifa/Iss/CNT/ministero salute/regione Lombardia e Spedali civili Brescia

Sempre nel mese di maggio 2012 è stata effettuata una seconda ispezione, di carattere tecnico-amministrativo, richiesta direttamente dal Ministro della Salute Balduzzi, alla quale hanno partecipato rappresentanti del Ministero della Salute, dei NAS, dell'AIFA, dell'ISS, del CNT, della Regione Lombardia e degli stessi Spedali di Brescia. Nel corso dell'ispezione ministeriale sono emerse gravi lacune nel rispetto dei requisiti di qualità e sicurezza che la legge prevede per la tutela degli stessi pazienti. Le analisi effettuate hanno mostrato caratteristiche cellulari non idonee e comunque diverse rispetto a quelle dichiarate dal laboratorio dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia.

Nel luglio 2012, l'ordinanza dell'AIFA è stata impugnata dinanzi al TAR Lombardia

Impugnata l'Ordinanza AIFA davanti al Tribunale Amministrativo Regionale della Lombardia – Sez. di Brescia con ricorsi separati sia dagli Spedali Civili di Brescia, sia da alcuni genitori dei piccoli pazienti congiuntamente alla Fondazione Stamina Foundation. Il TAR Brescia ha respinto la domanda di sospensione cautelare presentata contestualmente al ricorso dei genitori e della Fondazione Stamina, con ordinanza ampiamente motivata.

Genitori di Celeste presentano ricorso al Tribunale di Venezia

I genitori di una paziente minore di Venezia (Celeste) hanno presentato ricorso ex art. 700 c.p.c. in via d'urgenza al Tribunale di Venezia, Sezione del Lavoro, contro gli Spedali civili di Brescia che si rifiutavano di procedere con le infusioni dei trattamenti "Stamina". Il Giudice del Lavoro di Venezia emette un'ordinanza cautelare dei primi giorni del settembre 2012, con cui ha ordinato agli Spedali di Brescia di proseguire la cura alla piccola paziente.

Marzo 2013: Decreto legge Balduzzi n.24 del 2013: Il D.L per quanto riguarda la questione delle staminali, intende assicurare una parità di trattamento tra tutti coloro che hanno avviato il protocollo presso l'ospedale di Brescia, consentendone la conclusione e prevedendo un monitoraggio clinico. Si istituisce inoltre una precisa procedura di valutazione degli esiti del loro impiego, da affidare a competenti istituzioni tecniche sanitarie.

In sede di esame al Senato, all'articolo 2 è stato approvato all'unanimità un emendamento che prevede una specifica sperimentazione (allargata quindi anche a casi non oggetto di provvedimento dell'autorità giudiziaria) di impiego di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva con uso di cellule staminali mesenchimali (attualmente si tratta solo del metodo Stamina). L'emendamento assoggetta la sperimentazione e i requisiti dei laboratori interessati alla normativa sui trapianti.

L'emendamento ha sollevato due importanti criticità: un possibile conflitto con l'Unione europea (la normativa UE considera tali preparati come farmaci e quindi sottoposti alla normativa sui medicinali, più stringente rispetto a quella sui trapianti); l'avvio di una "sperimentazione" assolutamente anomala rispetto a tutte quelle in atto sul tema presso la comunità scientifica.

Il caso diventa di rilevanza internazionale. Scienziati protestano contro emendamento

Gli scienziati italiani e internazionali (compreso il premio Nobel per la medicina del 2012) esprimono un giudizio decisamente negativo su tale emendamento in quanto, così facendo, l'Italia rischia di eliminare drasticamente tutte le regole scientifiche che invece sono state sempre ritenute necessarie.

Il 2 maggio 2013: Ministro Lorenzin a 4 giorni dall'inizio del suo mandato convoca prima riunione su Stamina:

Appena iniziato il proprio mandato, Ministro Lorenzin convoca rappresentanti di Ministero, AIFA, ISS, CNT, Gabinetto e segreteria scientifica ex Ministro Balduzzi per essere informata sullo stato della terapia, sulla normativa esistente e sull'iter fin qui seguito dal governo precedente. Il Ministro si mostra sensibile ai problemi dei pazienti e delle loro famiglie, comprendendo al contempo la necessità di seguire le regole della scienza.

9 maggio 2013: Il Ministro convoca una seconda riunione del tavolo per mettere ordine nella vicenda

14 maggio: audizione di ISS (Istituto Superiore Sanità), AIFA (Agenzia italiana del farmaco) e CNT (Centro nazionale trapianti) presso la Commissione affari sociali della Camera.

15 maggio: Camera dei Deputati approva emendamento al D.L. 25/3/2103 n. 24 che prevede l'avvio di una sperimentazione clinica promossa dal Ministero con la partecipazione di AIFA e CNT e coordinata dall'ISS. Il testo sarà sottoposto per l'approvazione all'esame del Senato il 22 maggio.

23 maggio: il Parlamento converte in legge DL 25 marzo 2013 (Legge 23 maggio 2013 n. 57).

28 maggio: incontro presso il Ministero per discutere gli aspetti normativi della sperimentazione clinica.

5 giugno: riunione presso il Ministero per concordare le azioni da intraprendere. ISS presenta una proposta di road-map. Si decide che il primo atto deve essere l'emanazione del Decreto Ministeriale (D.M.).

6 giugno: istituzione del gruppo ISS per la comunicazione. Nel pomeriggio colloquio telefonico tra il Presidente ISS e il Prof. Vannoni, nel corso del quale si stabilisce di organizzare un incontro subito dopo la pubblicazione del DM da parte del Ministero.

7 giugno: ore 15.00 riunione presso il Ministero (con AIFA e ISS) per concordare i contenuti del DM.

14 giugno: ore 15.30 seconda riunione presso il Ministero della salute (con ISS, AIFA e CNT) per finalizzare il DM. Viene presentata anche una proposta di composizione del Comitato Scientifico e del Comitato indipendente per la valutazione della sicurezza.

18 giugno: Ministro Lorenzin firma Decreto Ministeriale. Pomeriggio: il Presidente dell'ISS convoca il Prof. Vannoni a presenziare ad una riunione il 21 giugno (insieme ad AIFA e CNT) per presentare il metodo Stamina e consentire così l'avvio della sperimentazione.

19 giugno: Riunione presso il Ministero per discutere i passi successivi. Il Presidente Oleari fa presente che la cosa più urgente è la nomina del Comitato Scientifico (C.S.), in quanto è tale comitato che dovrà indicare le patologie da includere nella sperimentazione e i relativi protocolli. Si decide anche che la Dr.ssa Marletta, (direttore generale dei

dispositivi medici, del servizio farmaceutico e sicurezza delle cure del Ministero) parteciperà all'incontro con il Prof. Vannoni in rappresentanza del Ministero.

21 giugno: Riunione ISS, AIFA e CNT; il Prof. Vannoni comunica che non potrà partecipare. Si stabilisce che il gruppo ISS/AIFA/CNT incontrerà il prof. Vannoni il 25/6 e il 2/7. Alle riunioni sarà invitata a partecipare anche la Dr.ssa Marletta e si chiederà l'assistenza dell'Avvocatura Generale dello Stato. Si stabilisce di approfondire il problema della proprietà intellettuale dei dati e di predisporre una bozza di dichiarazione di interessi e impegno alla confidenzialità (DoI).

25 giugno: primo incontro con i rappresentanti di Stamina Foundation. Si stabilisce che Stamina predisporrà una versione il più dettagliata possibile del metodo di preparazione del prodotto di terapia cellulare. La standardizzazione del processo di preparazione, infatti, rappresenta l'unico strumento che possa garantire la riproducibilità del metodo, e quindi il suo impiego nell'ambito di una sperimentazione clinica. Tale metodo di preparazione "standardizzato" sarà consegnato nel corso della riunione del 2 luglio, previa presentazione dell'**impegno di confidenzialità** da parte dei rappresentanti istituzionali (vedi sotto). **Si concorda che la valutazione del metodo sarà affidata al Comitato Scientifico della sperimentazione. Si conviene infine che biologi di Stamina potranno assistere alla preparazione del prodotto di terapia cellulare che comunque, come stabilito dalla legge, dovrà avvenire secondo le norme GMP e in cell factories autorizzate dall'AIFA. ISS ed AIFA presentano una proposta di DOI (Declaration Of Interest - dichiarazione di riservatezza sul metodo e assenza di conflitto di interessi) che sarà esaminata dai legali di Stamina per approvazione.**

Premettendo che la nomina del Comitato Scientifico è compito del Ministro, il Presidente Oleari ritiene che, al fine di garantire le imprescindibili caratteristiche di terzietà del Comitato stesso, il coinvolgimento diretto di rappresentanti di Stamina sarebbe poco opportuno. Si conviene comunque che rappresentanti della Fondazione Stamina possano essere auditati regolarmente dal Comitato Scientifico, con l'obiettivo di acquisire eventuali istanze e di mantenere un'interazione trasparente e costruttiva.

26 giugno: formalizzazione del gruppo di lavoro ISS. Come stabilito nella riunione del giorno precedente, viene inviata la bozza di DOI proposta da ISS e AIFA all'avvocato Bernardi di Stamina.

27 giugno: riunione del gruppo ISS per la comunicazione. Il telefono verde MR (800896949) è già attivo nella fascia oraria 9.00-13.00. Le FAQ sono state finalizzate.

28 giugno: Vannoni chiede (tramite E-mail indirizzata al Presidente Oleari) il rinvio della riunione già fissata per il 2 luglio, dichiarando che Stamina sta "lavorando ad una stesura di un protocollo della metodica che ne permetta una più facile standardizzazione, come richiesto".

1 luglio: il Ministro informa di avere nominato il Comitato Scientifico della sperimentazione. Il Presidente Oleari contatta Vannoni per chiedere conferma che il metodo sarà presentato a breve, in modo da poter convocare subito dopo il Comitato Scientifico. Vannoni conferma che la settimana successiva (dall'8 luglio in poi) saranno pronti a consegnare il metodo. Si stabilisce di convocare il Comitato Scientifico non appena stabilita la data di consegna del metodo da parte di Stamina.

5 luglio: Vannoni annuncia che la consegna del metodo slitterà al 1 agosto. Si decide quindi di convocare due riunioni del Comitato Scientifico, una per il 12 luglio ed una per il 1 agosto.

8 luglio: si prendono contatti con Eurordis per chiedere la nomina di un loro rappresentante nell'ambito del Comitato Scientifico. Si procede alla convocazione del Comitato Scientifico. Vannoni sarà ascoltato nell'ambito di un'audizione.

12 luglio: prima riunione del Comitato Scientifico. Dopo una discussione iniziale sui compiti del Comitato, vengono auditati in rappresentanza di Stamina il Prof. Vannoni, il Dr. Andolina e l'avvocato Bellini. Vannoni avanza cinque richieste che vengono discusse approfonditamente dal Comitato. Sulla base delle richieste del Comitato (che chiede di ricevere, oltre al metodo di preparazione, anche il razionale e il protocollo di trattamento per le patologie proposte) il Prof. Vannoni chiede di rinviare la consegna del metodo alla seconda metà di agosto. Il presidente dell'Iss Oleari richiama la necessità di non rimandare ulteriormente, e si concorda che la consegna avverrà, come previsto, il 1 agosto (data della seconda riunione del Comitato scientifico).

Nel corso dell'audizione il Comitato Scientifico ha sottolineato la necessità da parte di Stamina di presentare una descrizione della metodica di preparazione sufficientemente dettagliata e standardizzata da consentirne la riproducibilità e quindi l'impiego nell'ambito della sperimentazione clinica. In quell'occasione il Prof. Vannoni ha chiesto espressamente al Comitato di non modificare in alcun modo il metodo che sarebbe stato presentato, per evitare di sottoporre a sperimentazione un prodotto diverso da quello proposto da Fondazione Stamina.

23 luglio: viene convocata la seconda riunione del Comitato Scientifico per il 1 agosto, nell'ambito della quale è prevista l'audizione del Prof. Vannoni.

24 luglio: Il Prof. Vannoni scrive al presidente dell'Iss Oleari e al direttore generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e sicurezza delle cure del Ministero (D.ssa Marletta) lamentando di non avere ancora ricevuto i verbali delle riunioni precedenti, il DM del 18 giugno (che in realtà era stato consegnato in formato cartaceo nella riunione del 25 giugno e successivamente inviato anche per E-mail alla Dr.ssa Rinaldi) e il decreto di nomina del Comitato Scientifico, e di non avere avuto riscontro a proposito della decisione del Ministero in merito alla nomina di una CRO internazionale e della nomina di un membro del Comitato Scientifico, in sostituzione del prof. Cossu, individuato nella rosa di nomi indicati da Stamina. Vannoni chiede inoltre indicazioni e provvedimenti per garantire che non vi sia una palese fuga di informazioni, come già segnalato, in palese violazione dell'accordo di riservatezza concordato. Il Prof. Vannoni dice che in assenza di tali garanzie non assicurerà la partecipazione alla riunione del 1 agosto.

25 luglio: il Presidente dell'Iss Oleari risponde al Prof. Vannoni inviandogli i verbali della riunione del 25 giugno e dell'audizione del 12 luglio, e demandando alla Dr.ssa Marletta le risposte e i riscontri sugli aspetti di competenza del Ministero.

29 luglio: la Dr.ssa Marletta risponde punto per punto alle richieste del Prof. Vannoni, spiegando tra l'altro i motivi per i quali il Ministero non ravvisa la necessità di coinvolgere una CRO.

30 luglio: il Prof. Vannoni comunica alla stampa che forse non consegnerà il metodo perché non ritiene di avere garanzie sufficienti sulla correttezza della sperimentazione. Chiede consiglio ai suoi *followers* su Facebook, dichiara che si sta consultando con i suoi avvocati e infine annuncia che deciderà nella mattinata di domani.

1 agosto: seconda riunione del Comitato Scientifico. Il Prof. Vannoni consegna la metodica di preparazione del c.d. "metodo Stamina" in 15 copie cartacee numerate, una per ciascun componente del Comitato Scientifico, insieme ad altra documentazione concernente il rationale e le sinossi dei protocolli di sperimentazione delle tre patologie proposte (sclerosi laterale amiotrofica bulbare, paralisi cerebrale infantile e malattia di Kennedy). Il Comitato Scientifico accetta le straordinarie misure di riservatezza poste da Stamina per la custodia e la consultazione della metodica consegnata.

7 agosto: per favorire il lavoro del Comitato Scientifico viene predisposto un sistema informatico protetto per la consultazione a distanza della documentazione nel rispetto delle norme di riservatezza stabilite. I documenti vengono criptati (in maniera "personalizzata" per ciascun utente) e caricati sul portale. L'accesso è protetto da nome utente, password e codice di decriptazione.

9 agosto: vengono inviati il verbale integrale della riunione precedente al Comitato scientifico e il verbale dell'audizione al Prof. Vannoni.

29 agosto: terza riunione del Comitato Scientifico. Vengono discusse le relazioni predisposte da parte di diversi componenti del Comitato e degli ulteriori esperti di cui esso si è avvalso, acquisendo le opinioni di ciascuno dei presenti. Sebbene anche i protocolli clinici fossero stati accuratamente valutati, la discussione è stata incentrata sul metodo di preparazione, considerato come elemento essenziale e preliminare rispetto a qualsiasi considerazione sui protocolli. **Il Comitato scientifico esprime all'unanimità parere negativo sul metodo esaminato.** Si stabilisce che la segreteria scientifica preparerà una relazione tecnica da sottoporre al Ministero.

6 settembre: relazione scientifica e nota di accompagnamento per il Ministero vengono caricate sul portale protetto.

11 settembre: riunione del Comitato Scientifico presso il Ministero della Salute. Tutti i componenti e gli esperti del Comitato firmano la relazione scientifica (il Prof. Santosuosso, che è assente, ha comunicato la propria approvazione per E-mail).

12 settembre: invio ufficiale della relazione al Ministro – direzione generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e sicurezza delle cure del Ministero (D.ssa Marletta).

25 settembre: Richiesto parere all'Avvocatura generale dello Stato su esiti procedimento di sperimentazione con cellule staminali mesenchimali

26 settembre: Avvocatura generale dello Stato invia a Ministero parere su esiti procedimento di sperimentazione con cellule staminali mesenchimali

10 ottobre: Firma della Presa d'atto su impossibilità prosecuzione sperimentazione. Informativa al prof. Vannoni. Conferenza stampa di annuncio della decisione sulla sperimentazione.