

Laboratori Nel nostro Paese sono 13 le strutture autorizzate

Regole molto severe per l'attività delle cell factory

Competente per la vigilanza è l'Aifa

La decisione di consentire, per i pazienti già in cura con il metodo Stamina, di utilizzare anche preparati approntati in laboratori «non conformi alle norme europee di buona fabbricazione dei medicinali» (così dice il decreto legge dello scorso 21 marzo) non può che indurre a farsi una domanda. E cioè: ma di solito dove vengono prodotte le terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali (del tutto equiparate a farmaci) come quelle utilizzate nel metodo Stamina? La risposta è: in una delle cell factory autorizzate dall'Aifa, l'Agenzia italiana del farmaco. In Italia sono 13 (vedi cartina a fianco). All'Aifa abbiamo chiesto che caratteristiche devono avere.

«Le caratteristiche e i requisiti delle cell factory — spiegano gli esperti dell'Aifa — sono regolamentati dalla direttiva su cellule e tessuti (Direttiva 2004/23/CE) e dal regolamento sulle terapie avanzate (Regola-

mento CE 1394/2007). Questi due testi prevedono che la produzione dei medicinali per terapia avanzata, destinata alla sperimentazione clinica, avvenga secondo i requisiti previsti dalla Good Manufacturing Practice (GMP). I parametri qualitativi previsti sono molto stringenti non solo per gli aspetti ingegneristico-strutturali dei locali e delle apparecchiature, ma anche per l'elevato grado di organizzazione del sistema di qualità aziendale e di qualifica di tutto il personale».

Chi vigila sulla presenza dei requisiti al momento dell'autorizzazione e nel tempo?

«Le cell factory sono sottoposte agli stessi controlli di tutte le altre officine farmaceutiche. L'autorità competente in Italia sia per la vigilanza che per il rilascio dell'autorizzazione alla produzione è Aifa».

Come si è arrivati a "scegliere" le 13 cell factory italiane?

«Le cell factory hanno richiesto formalmente l'autorizzazione alla produzione di medicinali

per la sperimentazione clinica. Queste officine, oltre ai dovuti controlli al momento del rilascio dell'autorizzazione, sono sottoposte a ispezioni regolari a cadenza periodica (circa ogni due anni) da parte dell'Aifa. Pertanto, le cell factory garantiscono non solo gli imprescindibili requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali prodotti, ma anche la correttezza metodologica e la riproducibilità dei risultati ottenuti, affinché questi possano essere realmente utilizzabili dalla comunità scientifica e dai pazienti».

Che cosa si fa in una cell factory?

«Le cell factory sono officine farmaceutiche che producono «terapie avanzate». Denominazione che comprende la terapia cellulare somatica, la terapia genica e l'ingegneria tissutale. Perciò anche le tipologie di produzione possono essere molto diverse tra loro: si va dalle cellule somatiche, ai tessuti ingegnerizzati, alle terapie geniche».

Che rischi ci sono se non vengono rispettati i criteri di sicurezza nella lavorazione delle cellule?

«I rischi possono essere molteplici. Oltre all'inefficacia della terapia, esistono rischi elevati di trasmissione di infezioni batteriche o virali (come l'epatite C e l'Aids), di altri agenti patogeni trasmissibili come le encefalopatie spongiformi, l'induzione di tumori e la trasmissione di malattie genetiche, nonché di reazioni immunologiche».

In una cell factory può entrare solo il personale che vi lavora e che ha seguito nella stessa cell factory un training?

«Solo a persone altamente qualificate e in possesso di specifici titoli professionali, riconosciuti dall'Aifa, è consentito lavorare all'interno di una cell factory occupando i ruoli chiave. Altre forme di collaborazione sono possibili solo se regolamentate da specifiche procedure e contratti».

Daniela Natali

Eccellenza

I requisiti sono disciplinati dalla «Good Manufacturing Practice»



La mappa delle «officine» speciali

In Italia sono 13 le Cell factory autorizzate dalla Agenzia italiana del farmaco, dove vengono prodotte, attraverso specifiche manipolazioni, cellule staminali utilizzate per terapie sull'uomo

■ Cell factory private

Areta International
Gerenzano (Va)

■ **A. O. San Gerardo**
Laboratorio «Stefano Verri»
Monza

■ **Istituto Neurologico Carlo Besta**
Unità produttiva terapie cellulari (UPTC)
Milano

■ **Ospedale Maggiore Policlinico**
Cell factory
Milano

Molmed S.p. A.
Milano

■ **Ospedale Niguarda Ca' Granda**
Centro di riferimento regionale per la coltura di epidermide umana in vitro e banca crioconservazione tessuti
Milano

■ **Osp. S. Maria di Terni**
Cell factory
Terni

■ **FaBioCell**
Istituto Superiore di Sanità
Roma

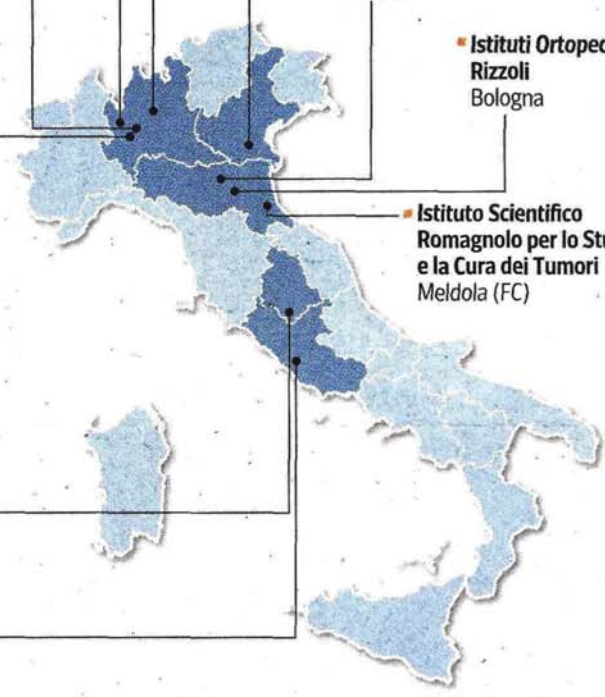
■ **Ospedali Riuniti di Bergamo**
Laboratorio Terapia Cellulare e Genica
Bergamo

Fidia Advanced Biopolymers Srl
Abano Terme (Pd)

■ **Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia**
Modena

■ **Istituti Ortopedici Rizzoli**
Bologna

■ **Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori**
Meldola (FC)



D'ARCO

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Il procedimento

Per quali motivi i magistrati hanno deciso di avviare un'indagine

Somministrazione di farmaci imperfetti, pericolosi per la salute pubblica, truffa e associazione per delinquere. Non sono leggeri i reati ipotizzati dalla Procura di Torino nel chiedere — fine agosto 2012 — le indagini preliminari sulle attività della onlus *Stamina Foundation*. Il fascicolo è stato aperto nel giugno 2009 (dopo un'inchiesta giornalistica del *Corriere della Sera*) dal procuratore Raffaele Guariniello e si è chiuso con 12 nomi di indagati, tra cui alcuni medici e il presidente della *Stamina*, Davide Vannoni, 42 anni. Le vittime sarebbero malati di gravi patologie neurodegenerative a cui veniva promessa la guarigione e i loro parenti. Con quale cura? Le stesse infusioni di staminali mesenchimali (forse trattate in modo particolare) oggi al centro del caso politico-mediativo-giudiziario, molto italiano, che le vuole fondamentali come cura compassionevole in situazioni limite, senza per ora una via di uscita.

Riavvolgiamo il filo della storia tornando dall'oggi al momento in cui si comincia a indagare. All'epoca di cura compassionevole, che poi non significa guarigione bensì l'uso di un farmaco che può dare anche un minimo miglioramento quando ogni cura è fallita, oppure non esiste (e il destino è segnato), non si parlava. I depliant divulgativi che circolavano tra pazienti paraplegici nel 2009 (e che sono agli atti della magistratura) non lasciavano dubbi: oltre mille casi trattati, recupero del danno dal 70 al 100% (per esempio, 72 recuperi su 90 ic-tus trattati). I documenti attestanti questi risultati dovrebbero trovarsi negli ospedali o presso gli specialisti che avevano in cura questi casi. Forse sarebbe il caso di cercarli o di tirarli fuori, se qualcuno li ha-

Forse riguardano pazienti russi, dove Davide Vannoni dice di aver conosciuto la tecnica nel 2004 facendosi curare con le staminali, a quanto riferisce, una paresi facciale che lo aveva colpito (come racconta in un'intervista del settembre 2012 rilasciata a *Bresciaoggi*): recupero, a suo dire, del 50% del nervo. Curato da due universitari russi, racconta nell'intervista Vannoni. In effetti si tratta di due biologi che lavoravano in Ucraina. La tecnica è la stessa che la *Stamina* propone da allora e su cui vi sarebbe una richiesta di brevetto.

Nomi e qualifiche in questa vicenda non sono da sottovalutare. Vannoni si presenta come professore associato dell'Università di Udine in Psicologia. Secondo i riscontri della Procura di Torino è laureato in Lettere e Filosofia. Comunque, senza entrare nel merito della qualifica universitaria, la formazione appare più umanistica che medica.

E c'è quella richiesta di brevetto che finora sembra avere impedito la verifica della tecnica da parte di altri scienziati che non è chiaro che cosa riguardi. Le cellule staminali in quanto tali, così come i geni, non dovrebbero nemmeno essere brevettabili. Sono i metodi, caso mai, di coltivazione, attivazione e conservazione che potrebbero non essere uguali a quelli noti.

Tornando all'inchiesta, la onlus *Stamina Foundation* — secondo gli inquirenti — chiedeva ai pazienti dai 25 mila ai 50 mila euro. Da inviare tramite bonifico ma precisando che il versamento era una «donazione» alla onlus, dal momento che certi trattamenti non erano permessi. Un paziente, colto da malore dopo una puntura lombare, si fece ricoverare in ospedale a San Marino, dove raccontò ai medici che stava seguendo una terapia cellulare: fu invitato a ritratta-

re, a dire di essersi sbagliato perché in stato confusionale. Da quanto risulta dagli atti dell'inchiesta sono stati una settantina i «clienti» identificati dai carabinieri del Nas. Nelle carte dell'indagine, anche un video promozionale: si vedono le evoluzioni di un ballerino russo che sarebbe tornato a danzare dopo il trattamento con le staminali, mentre prima era immobilizzato da una malattia neurologica. Il filmato veniva fatto vedere da Vannoni, che a molti pazienti-clienti avrebbe detto anche: non c'è nessuna controindicazione, il trapianto viene fatto da specialisti ucraini. Con la raccomandazione finale ripetuta ogni volta: nessuna pubblicità, in Italia è tutto vietato (anche questo risulterebbe dalle testimonianze raccolte in fase istruttoria dagli inquirenti).

Fra i coindagati compaiono i presunti inventori, i biologi Vyacheslav Klymenko ed Elena Shchegelskaya: si erano stabiliti a Moncalieri e collaboravano alle prime applicazioni della «metodica *Stamina*», a loro attribuita, in un sottoscala di via Giolitti 41 dove, ai piani superiori, avevano sede sia l'azienda di ricerche di mercato di Davide Vannoni (*Cognition*) sia la sua Fondazione per la medicina rigenerativa. Un sottoscala utilizzato per la manipolazione delle cellule staminali prelevate dalla cresta iliaca dei pazienti, per poi reiniettarle (una volta coltivate e moltiplicate: così veniva detto, ma non c'è certezza) dopo 15-20 giorni nel midollo spinale. Tramite puntura lombare, anche in questo caso stando agli atti.

Sul tavolo di Guariniello ci sarebbe anche l'esposto dettagliato di un ex dipendente di *Cognition*. Le «iniezioni lombari di staminali rigenerate» sono state via via spostate nel laboratorio Lisa di Carmagnola,

in due centri di San Marino (uno dei quali noto semmai per le cure estetiche), all'Ircs Burlo Garofolo di Trieste. Il penultimo troncone di indagine ha portato all'Ospedale generale Zona Moriggia Pelascini di Gravedona (Como), accreditato con il servizio pubblico. Poi la convenzione si è fermata ed è ricomparsa con Brescia. Ma questa è storia attuale.

Dalla Regione Piemonte, nel 2007, Vannoni stava per ottenere 500 mila euro sulla base di una «documentazione scientifica» ritenuta di «scarso interesse». In una sanità in crisi colpisce l'ipotesi di uno stanziamento di tale entità per un metodo mai approvato dal Consiglio superiore di sanità né dall'Agenzia italiana del farmaco (*Aifa*) perché a richiesta di informazioni sulla tecnica sembra abbiano sempre prevalso dinieghi giustificati dalla richiesta di brevetto. I chiarimenti su tutto dovrebbero arrivare dai giudici torinesi, che hanno concluso la fase istruttoria praticamente da fine dicembre 2011 e depositato le carte per la richiesta di rinvio a giudizio nel 2012 per 12 dei 13 indagati. E ora si attendono i risultati delle perizie sul caso Brescia (nuovo filone o stessa inchiesta?) e sul destino dei vari malati che hanno usufruito del «metodo *Stamina*» in passato.

I carabinieri del Nas hanno acquisito documenti (tra cui i bonifici dei pagamenti, ufficialmente donazioni alla Fondazione) e ascoltato decine di pazienti e di loro parenti. La cura con le staminali non è autorizzata in Italia, se non in caso di sperimentazioni super controllate. *Stamina* invece, secondo l'inchiesta la proponeva a malati di Parkinson, di sclerosi laterale amiotrofica (Sla), di sclerosi multipla. A pazienti con lesioni spinali, pa-

ralisi cerebrale infantile, colpiti da ictus. A pazienti oncologici, a bambini affetti da rare patologie. Soprattutto a parenti pronti a tutto per tentare l'ultima carta. Questo nella fase pre-inchiesta, ora la via è quella della «cura compassionevole».

Mario Pappagallo
:@Mariopaps

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Testimonianze

I carabinieri hanno acquisito documenti e ascoltato pazienti e loro parenti



Raffaele Guariniello,
procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Torino

In Procura

Il fascicolo è stato aperto nel giugno 2009 e si è chiuso nell'agosto 2012 con 12 indagati



Salute

Le obiezioni Dieci domande a un magistrato per comprendere meglio alcuni importanti aspetti giuridici

Che cosa significa «diritto alle cure»

Libertà di scelta, terapie compassionevoli, tutela della salute, risorse pubbliche sono tutti elementi del complesso rapporto tra legge, emotività, Servizio sanitario

Il caso Stamina ha sollevato numerosi dubbi, tante obiezioni e domande di ordine giuridico, come testimonia anche i commenti giunti al sito del *Corriere Salute*. Poi il decreto legge presentato dal ministro della Salute **Renato Balduzzi** al Consiglio dei ministri di giovedì 21 marzo (G.U. 26 marzo 2013) ha soddisfatto alcuni e spiazzato altri. Cerchiamo allora, di dare risposte alle principali perplessità con l'aiuto del magistrato Amedeo Santosuoso.

Che cosa pensa del decreto legge che ha autorizzato il proseguimento dei trattamenti con il «metodo Stamina» nei casi «già avviati»?

«Il ministro nel suo ultimo decreto, invece di limitarsi a disporre su questioni tecniche e di sicurezza dei preparati, ha disposto sulle cure da somministrare. Questo è opinabile, visto che il Servizio sanitario è regionalizzato e quindi sotto la giurisdizione delle Regioni. Inoltre, non fa che spostare in avanti il problema, quando si creeranno nuovi casi — già ora vi sono gruppi di familiari che protestano contro il decreto Balduzzi perché troppo restrittivo — e le questioni da affrontare saranno ancora quelle di prima.

«L'intervento del ministro sposta l'eventuale contenzioso perché, a questo punto, dovrebbero essere i medici o gli ospedali — potrebbero rispondere negativamente alle richieste dei pazienti per mancanza di fondamento scientifico dei trattamenti —

a opporsi e a impugnare quella decisione, in quanto lesiva delle loro prerogative. Ma si tratta di uno scenario che pare, di fatto, improbabile».

I giudici che hanno accolto le richieste di trattamento con cellule staminali mesenchimali secondo il metodo Stamina hanno richiamato nelle loro ordinanze il «diritto alla salute», come diritto costituzionale fondamentale a ricevere le cure necessarie. Lo si può intendere anche come il diritto a potersi curare secondo la propria percezione dell'efficacia dei trattamenti?

«Il diritto alla salute ha una componente soggettiva, che va rispettata. Ma un conto è considerare la componente soggettiva come un aspetto del danno che una persona può ricevere per effetto di una lesione, un altro è ritenere che la componente soggettiva possa essere elemento fondante del diritto a ricevere un qualsivoglia trattamento, quello che io ritengo mi faccia stare meglio.

«Se così fosse, infatti, potrei fare ricorso al giudice per chiedere che mi si diano, paradossalmente, ostriche e champagne perché soggettivamente ritengo che mi facciano bene. Questo, evidentemente, non è possibile, perché il Servizio sanitario, anche se non ha scopo di profitto, risponde comunque a una logica di tipo assicurativo, con risorse attinte dalla fiscalità generale e prestazioni che vengono erogate.

«Politica e amministrazione hanno il dovere di attribuire queste risorse, non infini-

te, nel modo più appropriato. Ovvero: nel modo conforme a quelle che sono le evidenze scientifiche. Questo è il criterio fondamentale che deve guidare le scelte.

«Il contrario sarebbe una corsa a chi arriva prima a chiedere quello che soggettivamente ritiene giusto».

I genitori che chiedono il trattamento con le staminali per i loro bambini invocano le «cure compassionevoli». Come si può pretendere «razionalità scientifica» quando si tratta dell'unica speranza per casi disperati?

«Cura compassionevole non significa "cura a caso". Significa usare preparati per un patologia in una situazione che è diversa da quella per i quali sono registrati, o preparati che siano comunque in via avanzata di sperimentazione. Il principio di cura compassionevole non è totalmente alternativo a quello di prova scientifica di quello ciò che si cerca».

C'è chi obietta che il diritto alla salute, diritto fondamentale, non possa essere subordinato a questioni di budget...

«Ancora una volta bisogna distinguere. Una cosa è il diritto a non ricevere invasioni del proprio corpo, diritto che non richiede la cooperazione di altri: questa libertà, anche se comporta dei costi, è da garantire al cento per cento. Altra cosa è quando il diritto alla salute si traduce nella pretesa ad avere trattamenti dallo Stato: allora inevitabilmente bisogna tornare a criteri razionali di riparto».



Questo ragionamento però è «freddo», non tiene conto della sofferenza...

«Ho la massima comprensione per le persone protagoniste di questa vicenda che hanno figli in condizioni disperate. Teniamo presente però che, siccome la coperta del Servizio sanitario nazionale è sempre la stessa, che viene tirata da una parte o dall'altra, ragionare "con il cuore in mano" in un caso significa far piangere in un altro. Pensiamo, per esempio, a chi non trovasse un posto in rianimazione per carenza di letti nella sua zona... È evidente, allora, come questa obiezione sia molto suggestiva, ma puramente emotiva».

C'è chi dice: la scienza non è «la verità» e quindi non si può escludere che il trattamento con le staminali secondo il metodo proposto da Davide Vannoni e Marino Andolina funzioni...

«È vero che la scienza non è la verità, ma è l'unica verità disponibile in un determinato momento. Non c'è altro ambito della verità umana che sia così deliberatamente e auto-dichiaratamente provvisorio come la conoscenza scientifica. Ma ciò non significa che quello che noi sappiamo fino ad ora non sia socialmente accettabile.

«Bisogna essere molto chiari: sostenere che "non si può escludere che il trattamento funzioni" vuol dire ammettere implicitamente che quel trattamento, per lo meno al 50 per cento delle probabilità, sia dannoso. Si torna allora alla necessità di avere delle prove. E nel caso dei trattamenti in questione non vi è per ora alcuna evidenza scientifica».

Come mai sono i giudici del lavoro a poter ordinare la somministrazione di questi trattamenti, con provvedimenti d'urgenza?

«I giudici del lavoro hanno competenza anche in materia assistenziale. Ed è comprensibile lo scrupolo del giudice che dispone con provvedimento d'urgenza (ex articolo 700 del Codice di procedu-

ra civile, il cui presupposto è che vi sia il fondato motivo che nel tempo occorrente a far valere il proprio diritto in via ordinaria, questo sia minacciato da un pregiudizio imminente e irreparabile, ndr). Al di là dei ragionamenti di carattere generale, pensa il giudice, io decido nel caso concreto e, se mi si dice che quel bambino sta meglio grazie a quel determinato trattamento, ordino che si continui, nell'interesse del diritto fondamentale alla salute. Sì, va bene, ma non del tutto, perché il giudice non dovrebbe affidarsi alla dichiarazione di amore e di sofferenza dei genitori, o alla dichiarazione del medico curante, che è quanto meno interessata. Il giudice ha la possibilità di disporre una consulenza tecnica d'ufficio in tempi brevissimi e chiedere di avere risposte in tempi altrettanto serrati. Perché, allora, non esercitare questo potere? Perché prendere decisioni puramente ipotetiche circa il vantaggio del trattamento, anche nel caso concreto?».

Come si concilia la tutela del diritto alla salute con il fatto che si è in presenza di decisioni discordanti dei diversi giudici?

«È comprensibile che ciò susciti sconcerto, ma è il "prezzo da pagare" per avere una magistratura veramente libera di decidere. Questa pluralità di risposte è la garanzia di decisioni calibrate sui singoli casi, nonché della libertà dei giudici nella decisione. E rappresenta anche la possibilità di avere, su questioni incerte, opinioni diverse. In fondo, anche davanti a una diagnosi difficile si consultano diversi specialisti».

Esiste un «diritto alla sperimentazione» qualora se ne presenti la possibilità?

«Innanzitutto, sperimentazione non equivale a "provarci". Per avviare una sperimentazione che possa produrre risultati conoscitivi, e quindi un incremento delle conoscenze, occorre rispettare un insieme di regole procedurali, concettuali, sostanziali valide a livello internazionale.

«L'espressione "diritto alla

sperimentazione", inoltre, è una contraddizione in termini: significa affermare il diritto di esporsi quantomeno a un rischio del 50 per cento. La Corte costituzionale, pronunciandosi sul caso Di Bella, affermò che il diritto alla sperimentazione era un'aspettativa compresa nel "contenuto minimo", ovvero non opinabile, del diritto alla salute. A mio avviso, invece, la sperimentazione, è intrinsecamente una prospettiva aperta, e non vedo come la "pretesa di attivazione di una sperimentazione" possa rientrare nel contenuto "indiscutibile" del diritto alla salute e anche un eventuale diritto a partecipare ad una sperimentazione esistente sarebbe un diritto subordinato ai criteri di reclutamento.

«Attenzione, comunque, a non sciupare le possibilità terapeutiche che le cellule staminali stanno cominciando a far intravedere: si assiste ad un rischioso oscillare tra la demonizzazione delle staminali — per problemi etici, politici, sociali, religiosi — e un'ipotesi di un loro uso "corrente"».

Il metodo Stamina è oggetto di richieste di brevetto negli Stati Uniti. In casi particolari, sull'interesse individuale allo sfruttamento economico esclusivo dell'«invenzione» non potrebbe prevalere l'interesse collettivo alla condivisione delle conoscenze?

«Si tratta di una scelta che ogni ricercatore ha davanti a sé e che non si può imporre: chi vuole perseguire la tutela brevettuale (che significa ottenere una privativa su un qualcosa che viene tenuto segreto) rinuncia alla pubblicazione e quindi come ricercatore non esiste, nel senso che non può pretendere di essere riconosciuto dalla comunità scientifica per avere reso noto il suo lavoro, il risultato ottenuto e il metodo adottato.

«In breve, non si può rivendicare la fondatezza scientifica del proprio lavoro se non ci si sottopone al giudizio dei pari. Tutela brevettuale e fondatezza scientifica si collocano su piani diversi».

Cristina D'Amico

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Il giurista



A. Santosuosso

È consigliere della Corte d'appello di Milano e presidente del Centro di ricerca European Center for Law, Science and New Technologies, Università di Pavia