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

Audizione indagine conoscitiva. Commissione Sanità Senato.

Roma, 29 gennaio 2014

AIFA
Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società	x				
Consulenza per una società	x				
Consulente strategico per una società	x				
Interessi finanziari	x				
Titolarità di un brevetto	x				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	x				
Sperimentatore	x				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x				
Corsi di Insegnamento ECM				x	

* **Luca Pani**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 dell'Agenzia Europea dei Medicinali EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Perché un Sistema Regolatorio?

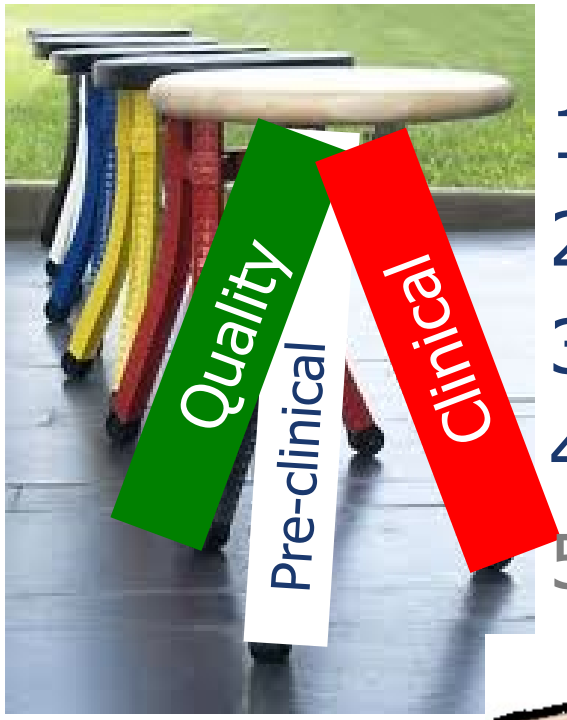
…per attuare misure correttive

&

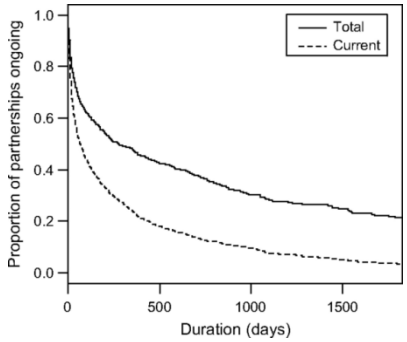
prevenire il perseverare dell'errore umano!

La missione delle Agenzie Regolatorie

Che cosa valutiamo?

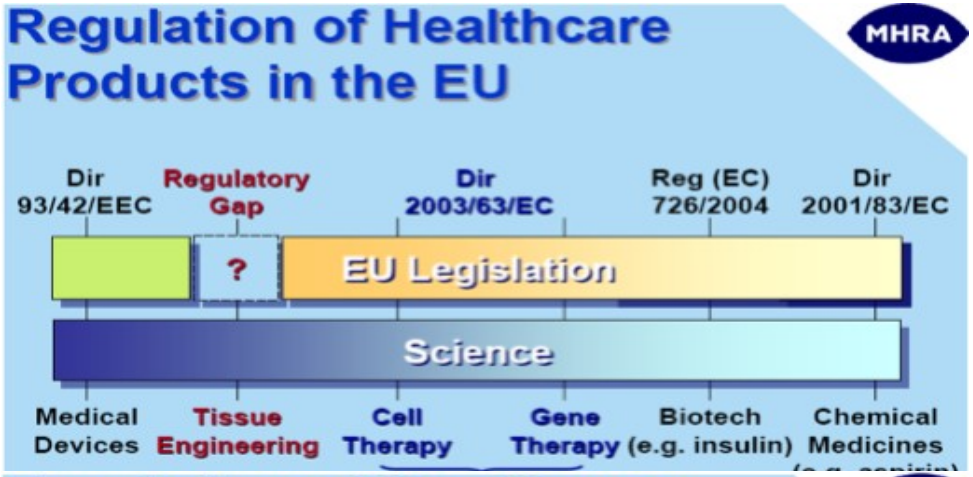


1. Popolazione
2. Obiettivi
3. Comparatore
4. Durata della risposta
5. Costi per il SSN

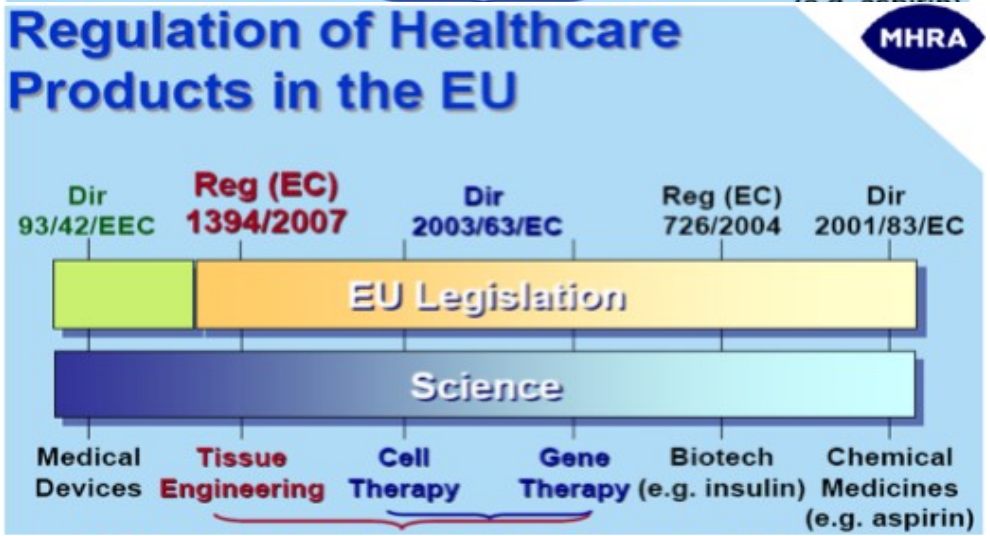


Staminali: Contesto regolatorio Europeo

FINO al 2007



DOPO il 2007



Advanced Therapy Medicinal Products

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Le cellule staminali sono medicinali

Articolo 2 del regolamento (CE) No 1394/2007

- Medicinali di terapia genica.
- Medicinali di terapia cellulare somatica
- Prodotti di ingegneria tessutale.

} Medicinali per terapie avanzate (ATMPs)

Prodotti di ingegneria tessutale

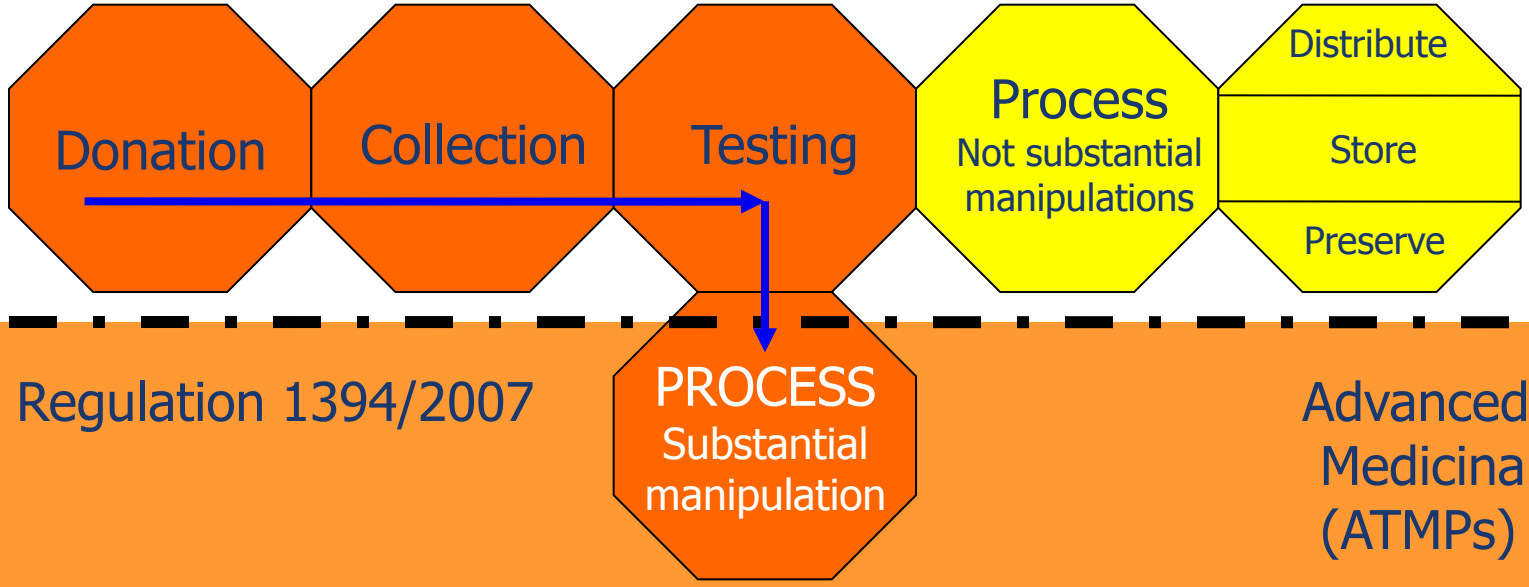
Cellule o tessuti sottoposti ad una sostanziale manipolazione così da ottenere caratteristiche biologiche, funzioni fisiologiche e proprietà strutturali pertinenti alle finalità di rigenerazione, riparazione o sostituzione.

ovvero

Cellule o tessuti non destinati ad essere utilizzati per la stessa/le stesse funzioni essenziali nel beneficiario e nel donatore (funzione non omologa).

Directive 2004/23

TRANSPLANTS



Regulation 1394/2007

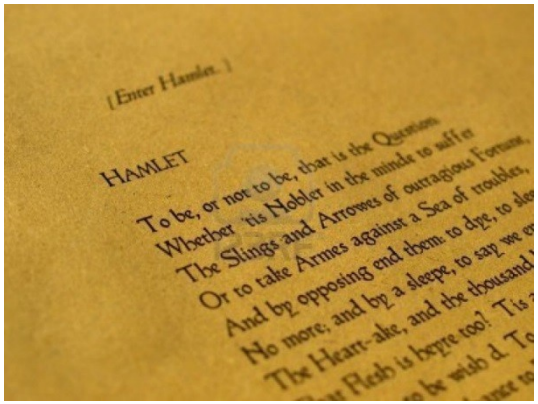
Advanced Therapies Medicinal Products (ATMPs) = DRUGS

GMP – GMP – GMP!!!

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinale per terapia avanzata non trapianto



Le GMP costituiscono una misura di salvaguardia della qualità farmaceutica e un pre-requisito indispensabile per la sicurezza e l'efficacia di un medicinale. Questo vale ancor di più per le terapie avanzate caratterizzate da rischi rilevanti per la salute pubblica e la cui consistenza risiede nel processo produttivo.

I requisiti GMP per le cellule staminali

EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

Consumer goods
Pharmaceuticals

Brussels, 25 I

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the Europea

Volume 4
EU Guidelines to
Good Manufacturing Practice
Medicinal Products for Human and Veterinary U

Annex 1
Manufacture of Sterile Medicinal Products
(corrected version)

EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL

Health Systems and Products
Medicinal Products - Quality, safety and efficacy

Brussels,
SANCO/AM/sl/ddg1.d.6(2012)860362

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4
EU guidelines for
Good Manufacturing Practice for
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 2
Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use

L'AIFA è l'autorità competente sia per il rilascio dell'autorizzazione alla produzione dei medicinali per terapie avanzate che per la verifica nel tempo della continua applicazione delle GMP.

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Utilizzo di cellule staminali in Italia

Decreto Ministeriale 8 maggio 2003

Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.

Tale DM consente l'utilizzo di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all'estero che può essere richiesto dal medico all'impresa produttrice* per uso al di fuori della sperimentazione clinica, quando non esista valida alternativa terapeutica per patologie gravi, malattie rare o condizioni che pongono il paziente in pericolo di vita, purché:

1. il medicinale sia oggetto, per la medesima indicazione, di studi in corso o conclusi di fase III o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase II;

2. i dati disponibili di tali sperimentazioni siano sufficienti per formulare un giudizio favorevole sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto.

*concetto di cura compassionevole

Utilizzo di cellule staminali in Italia

Decreto Ministeriale 5 dicembre 2006

Utilizzazione di medicinali per terapia genica e cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di tali medicinali.

Definisce i requisiti affinché tali medicinali possano essere utilizzati 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 grave patologia a rapida progressione:

1. su singoli pazienti;
2. in mancanza di valida alternativa terapeutica;
3. 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;
4. se il trattamento è effettuato sotto la responsabilità del medico prescrittore;
5. se la qualità della preparazione è sotto la responsabilità del direttore del laboratorio di produzione di tali medicinali;

Continua%

Utilizzo di cellule staminali in Italia

Decreto Ministeriale 5 dicembre 2006

Utilizzazione di medicinali per terapia genica e cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di tali medicinali.

6. se siano disponibili dati scientifici, che ne giustifichino l'uso, pubblicati su accreditate riviste internazionali;
7. se sia stato acquisito il consenso informato del paziente;
8. se sia stato acquisito il parere favorevole del Comitato etico (che opera con procedura di urgenza) con specifica pronuncia sul rapporto favorevole fra i benefici ipotizzabili ed i rischi prevedibili del trattamento proposto, nelle particolari condizioni del paziente;
9. se il laboratorio operi sotto la responsabilità e la direzione di un direttore con almeno 2 anni di documentata esperienza di direzione della stessa tipologia produttiva;

Continua%

Utilizzo di cellule staminali in Italia

Decreto Ministeriale 5 dicembre 2006

Utilizzazione di medicinali per terapia genica e cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di tali medicinali.

10. in possesso di autorizzazione rilasciata dal responsabile legale della struttura di appartenenza e, ove previsto, possesso dell'autorizzazione rilasciata dalla regione o dalla provincia autonoma, per l'esercizio dell'attività di detto laboratorio;
11. con preparazione effettuata non a fini di lucro e nel rispetto dei requisiti di qualità farmaceutica approvati dall'ISS secondo le modalità da stabilirsi con provvedimento del Presidente del medesimo Istituto;
12. con pregressa trasmissione all'AIFA di autocertificazione del possesso dei requisiti.

L'Autocertificazione del Laboratorio

1. Laboratorio di manipolazione cellulare appartiene a struttura pubblica? **SI**
2. Il suddetto "Laboratorio Cellule Staminali" opera sotto la responsabilità e la Direzione della dott.ssa Arnalda Lanfranchi esperta in cellule staminali mesenchimali? **NO**
3. Il predetto Laboratorio è in possesso dell'autorizzazione alla manipolazione delle cellule staminali mesenchimali rilasciata dal responsabile legale della struttura (**NO non risulta alcun allegato**);
4. Che il Laboratorio è in possesso dell'Autorizzazione rilasciata dalla regione o dalla provincia autonoma per l' esercizio dell'attività, (a fianco risulta la dizione "NON APPLICABILE" anche se è presente una nota (c) che indica che viene allegata copia dell' autorizzazione **NO non risulta alcun allegato*)**
5. Il laboratorio svolge attività manipolazione di cellule staminali mesenchimali da un periodo superiore a due anni? **NO.** Alla data del 31 dicembre 2005 e precisamente dal 1992 risulta attività di manipolazione di cellule staminali ematopoietiche non mesenchimali;
6. Le preparazioni sono effettuate non a scopo di lucro **IN CORSO DI ACCERTAMENTO** e nel rispetto dei requisiti di qualità farmaceutica approvati dall'Istituto Superiore di Sanità? **NO**
7. Ove applicabile allega analoga certificazione da parte del responsabile legale del centro/laboratorio […] sito in […] che esegue fasi parziali di produzione/controllo? (**NO** a fianco risulta la dizione "NON APPLICABILE") .

* Riguardo le autorizzazioni in possesso dell'Azienda e a fronte del "Non Applicabile" apposto al n. 4 dell'autocertificazione, si evidenzia che la Direzione ha consegnato la **Deliberazione n 486 del 16 giugno 2004** relativa alla "Gestione delle attività inerenti l' utilizzo clinico delle cellule staminali nell' ambito dell' Azienda "Spedali Civili" di Brescia" e **nota della Regione Lombardia del 17 agosto 2011**

Ordinanza AIFA

L'Agenzia Italiana del Farmaco, sentito il Ministero della salute, in considerazione della gravità delle censure sollevate nel corso del sopralluogo ispettivo presso l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia da parte di un team composto dal Comando dei Carabinieri per la Tutela della Salute e Ispettori dell'AIFA, delegati dalla Procura della Repubblica di Torino (Dott. Raffaele Guariniello), ravvisandone l'urgente necessità, ha adottato - in data 15 maggio 2012 con ordinanza n. 1/2012 - nei confronti dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia e della Stamina Foundation ONLUS di Torino, un provvedimento inibitorio finalizzato a tutelare la salute pubblica.

Con tale provvedimento è stata **VIETATA**, con decorrenza immediata, l'effettuazione di: prelievi, trasporti, manipolazioni, colture, stoccaggi e somministrazioni di cellule umane presso l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia in collaborazione con la Stamina Foundation ONLUS.

Utilizzo di cellule staminali in Italia

Articolo 2, decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24
(convertito, con modificazioni, in legge 23 maggio 2013, n. 57)

Impiego di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva e impiego terapeutico dei medicinali sottoposti a sperimentazione clinica.

- Comma 2-bis: promozione di una sperimentazione clinica con cellule staminali mesenchimali a condizione che i predetti medicinali, per quanto attiene alla sicurezza del paziente, siano preparati in conformità alle linee guida di cui all'articolo 5 del regolamento (CE) n. 1394/2007.

Decreto Ministeriale 18 giugno 2013
Attuazione dell'articolo 2 del decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24.

Articolo 3, comma 1, lettera f-bis

(Recepimento, tramite l'articolo 34 della legge n. 88 del 2009, dell'articolo 28 del regolamento 1394/2007-*Hospital exemption for ATPMs*).

EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL

Health systems and products
Medicinal products – authorisations, EMA

PHARM 608

PHARMACEUTICAL COMMITTEE
22 October 2012

Subject: Hospital exemption for ATMPs (implementation of Art 28(2) of Regulation 1394/2007): update on feedback received by the Commission

Le disposizioni del decreto Dlgs 219/2006 NON si applicano ai medicinali per terapia avanzata preparati su base non ripetitiva conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzati in un ospedale, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente. Anche la produzione di questi prodotti deve essere autorizzata dall'AIFA. La stessa Agenzia garantisce la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza (in attesa di delega da parte del Parlamento per l'emanazione della regolamentazione operativa).

Art. 2 Impiego di arati su base non ripetitiva e im i sottoposti a sperimentazione c

1. Con regolam salute ai sensi dell'articolo 17, c 88, n. 400 sono stabilite, nel rispe pea, disposizioni attuative dell'artic ecreto legislativo 24 aprile 2006, i, in materia di medicinali per ter ripetitiva, anche con delimitazione

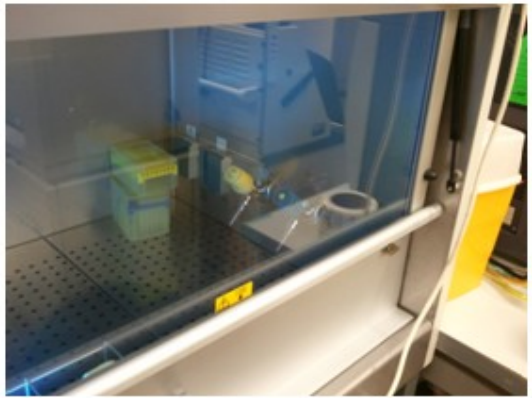
Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

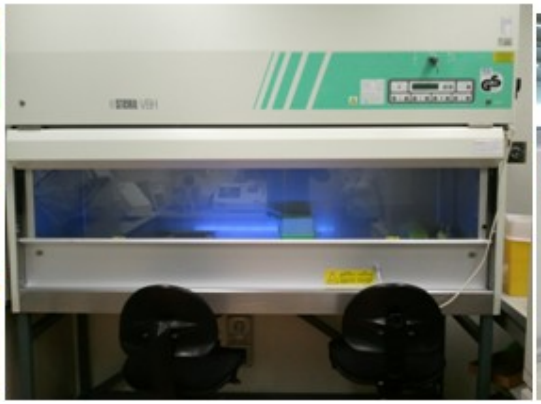
Gestione del caso Stamina

8-9 maggio 2012: Ispezione presso gli Spedali Civili di Brescia a supporto dei NAS su delega della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Torino nell'ambito dell'indagine a carico della Stamina Foundation. Vengono riscontrate gravi irregolarità per inottemperanza della normativa vigente, delle GMP e delle GCP, con rischi per la salute umana.

15 maggio 2012: Ordinanza AIFA per divieto di effettuare prelievi, trasporti, manipolazione, coltura, stoccaggio e somministrazione di cellule umane, previsti dall'accordo di collaborazione tra gli Spedali Civili di Brescia e la Stamina Foundation.

Il Laboratorio degli Spedali Civili





Il Laboratorio come dovrebbe essere

Domande di Brevetto

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
12/964,941	12/10/2010	Erica MOLINO	DMB-4636-190	5756

7590 05/23/2012
NIXON & VANDERHYE, PC
901 NORTH GLEBE ROAD, 11TH FLOOR
ARLINGTON, VA 22203

EXAMINER
KAUSHAL, SUMESH

ART UNIT	PAPER NUMBER
1633	

NOTIFICATION DATE	DELIVERY MODE
05/23/2012	ELECTRONIC

DECISION DISMISSING PETITION UNDER 37 CFR 1.138(c)
The declaration of express abandonment will not be recognized

This is in response to the petition under 37 CFR 1.138(c), for express abandonment to avoid publication of the above-identified application.

The petition is dismissed.

The express abandonment will **not** be recognized for the reason(s) indicated below:

1. ☑ The petition under 37 CFR 1.138(c) was not filed in sufficient time to permit the appropriate officials to recognize the abandonment and remove the application from the publication process.
2. ☐ The petition was not signed by a party authorized by 37 CFR 1.33(b)(1), (3) or (4).
3. ☐ The Application was published in compliance with 35 U.S.C. 122(b), and it is available on the USPTO web site at http://www.uspto.gov/patft/index.html.
4. ☐ Petition fee was not paid.

The application **has/will be published** as scheduled.

Telephone inquiries should be directed to the Office of Data Management at (571) 272-4200.

Patent Publication Branch
Office of Data Management

FORM PET650D (Rev. 08/07) Page 1 of 1

US 20120149099A1

ion (10) Pub. No.: US 2012/0149099 A1
(43) Pub. Date: Jun. 14, 2012

Publication Classification

(51) Int. Cl.
C12N 5/079 (2010.01)

(52) U.S. Cl. 435/325; 435/37

(57) ABSTRACT

Process for inducing differentiation of mesenchymal stamina cells into neuroblasts and/or neurons that envisions the use o a differentiation solution consisting of retinoic acid and etha nol.

US 20130065304A1

(19) United States
(12) Patent Application Publication
MOLINO
(10) Pub. No.: US 2013/0065304 A1
(43) Pub. Date: Mar. 14, 2013

(54) DIFFERENTIATION PROCESS OF MESENCHYMAL STEM CELLS AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(75) Inventor: **Erica MOLINO**, Magliano Alfieri (Cuneo) (IT)

(73) Assignee: **Davide Vannoni**, Torino (IT)

(21) Appl. No.: **13/603,243**

(22) Filed: **Sep. 4, 2012**

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 12/964,941, filed on Dec. 10, 2010.

Publication Classification

(51) Int. Cl.
C12N 5/0797 (2010.01)
C12N 5/0793 (2010.01)

(52) U.S. Cl.
USPC 435/377; 435/325

(57) ABSTRACT

Process for inducing differentiation of mesenchymal stamina cells into neuroblasts and/or neurons that envisions the use of a differentiation solution consisting of retinoic acid and etha-nol.

Tra ottobre e dicembre 2010 Stamina sottopone all' EPO (ritirata) e allo US patent office due richieste di brevetti. Le richiesta al US patent office viene respinta, Stamina chiede di non rendere pubblica la bocciatura ma lo comunica troppo tardi e la notizia va on-line.

Nel settembre 2012 Stamina sottopone all'US patent una richiesta di brevetti che appare identica a quella respinta.

Il "metodo" postula di convertire una cellula che normalmente appartiene alla linea delle cellule nervoso in una cellula nervosa (neurone) che poi si adatterebbe in modo "automatico" dal punto di vista terapeutico per le diverse malattie neurologiche.

Il "metodo" quindi propone di prendere le staminali mesenchimali (che normalmente fanno osso, cartilagine e cellule adipose), crescerle in laboratorio per tre settimane e poi trattarle per un periodo tra 40 minuti e 2 h con alcool e acido retinoico affinché diventino neuroni.

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Domande di Brevetto

- **01-03-2012** - Report dell'US patent office: non e' credibile che l'alcool possa essere usato per differenziare le cellule e che semmai l'alcool e' tossico.
- **11-05-2012** (due giorni dopo l'ispezione NAS-AIFA) Viene chiesto di abbandonare e di evitare la pubblicazione del testo.
- **02-07-2012** *Nature*, la più prestigiosa rivista scientifica al mondo dimostra che il presunto metodo Stamina si basa su dati falsificati (www.nature.com/news/italian-stem-cell-trial-based-on-flawed-data-1.13329)

Conclusion

No claims are allowed

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the examiner should be directed to SUMESH KAUSHAL whose telephone number is (571)272-0769. The examiner can normally be reached on Mon-Fri. from 9AM-5PM.

If attempts to reach the examiner by telephone are unsuccessful, the examiner's supervisor, Joseph Woitach can be reached on 571-272-0739. The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 571-273-8300.

Information regarding the status of an application may be obtained from the Patent Application Information Retrieval (PAIR) system. Status information for published applications may be obtained from either Private PAIR or Public PAIR. Status information for unpublished applications is available through Private PAIR only. For more information about the PAIR system, see http://pair-direct.uspto.gov. Should you have questions on access to the Private PAIR system, contact the Electronic Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free). If you would like assistance from a USPTO Customer Service Representative or access to the automated information system, call 800-786-9199 (IN USA OR CANADA) or 571-272-1000.

Le richieste sottomesse sono state bocciate (pre-final rejection) per la non sussistenza del metodo che si voleva brevettare. In altre parole l'ufficio brevetti ha ritenuto che la documentazione fornita non contenesse le informazioni, le verifiche e le dimostrazioni necessarie per qualificare il "metodo". Anzi, l'ufficio brevetti Americano pone molte note di cautela circa la superficialità e i rischi della presunta metodologia.

Domande di Brevetto

Il Responsabile del Laboratorio di Cellule Staminali degli Spedali Civili, afferma che le attività svolte dalla Stamina **erano coperte da brevetto** e pertanto che gli Spedali erano soltanto a conoscenza della tipologia di attività che veniva svolta nel Laboratorio.

Il Medico coordinatore del progetto di collaborazione con la Stamina Foundation, alla domanda se avesse richiesto informazioni circa le caratteristiche di tale "protocollo", ha specificato di essere stato informato che si trattava di un **brevetto detenuto dalla Stamina Foundation.**

In base a questa presunta impossibilità a rivelare, i medici degli Spedali Civili di Brescia accettano di non conoscere cosa iniettano nei loro pazienti il che è assolutamente incompatibile con la deontologia medica.

II Ispezione Ministero-AIFA 23-05-2012

Codice Deontologico

Art. 13 - Prescrizione e trattamento terapeutico

[…]

Il medico è tenuto a una adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e delle reazioni individuali prevedibili, nonché delle caratteristiche di impiego dei mezzi diagnostici e terapeutici e deve adeguare, nell'interesse del paziente, le sue decisioni ai dati scientifici accreditati o alle evidenze metodologicamente fondate.

Sono vietate l' adozione e la diffusione di terapie e di presidi diagnostici **non provati scientificamente** o non supportati da adeguata sperimentazione e documentazione clinico-scientifica, nonché di **terapie segrete**.

[…]

SPEDALI CIVILI di BRESCIA
AZIENDA OSPEDALIERA
Direzione Generale

Brescia, 13 AGO 2013

Prot. 0040687

Trasmissione via e-mail

All'Istituto Superiore Sanità
protocollo-centrale@iss.mailcert.it

e p.c. Al Ministero della Salute
gab@postacert.sanita.it

All'A.I.F.A.
presidenza@aifa.mailcert.it

Al Direttore Generale Salute
Regione Lombardia
walter_bergamaschi@regione.lombardia.it

Oggetto: **Protocollo metodo STAMINA Foundation Onlus.**

Notizie di stampa hanno dato rilievo dell'avvenuta consegna, da parte della Stamina Foundation Onlus, della documentazione utile ai fini della sperimentazione promossa dalla legge n. 57 del 2013.

Come noto, questa Azienda deve completare i trattamenti su singoli pazienti avviati anteriormente alla entrata in vigore del decreto poi convertito nella citata legge, o comunque per effetto anche delle pronunce successivamente emanate dai Giudici.

Di fatto, come rappresentato in più occasioni (di cui da ultimo alla nostra comunicazione n.32776 del 28/6/2013, recante in allegato la deliberazione n.434/2013), anche dopo l'intervento normativo c'è stato un incremento esponenziale dei ricorsi al Giudice del Lavoro (si ricorda, complessivamente, oltre 300), proposti da pazienti affetti da diverse patologie, al fine di ottenere, per ordine del Giudice, la somministrazione della c.d. "cura Stamina".

Pure risultando da ultimo sempre più isolati e marginali i casi in cui la somministrazione viene ordinata senza limiti e condizioni, oggi la lista d'attesa qui tenuta secondo la cronologia delle pronunce annovera n.110 pazienti.

Stante la delineata situazione, si ritiene estremamente importante, oltre che del tutto legittimo, potere acquisire il c.d. protocollo Stamina, la cui conoscenza e valutazione potrà concorrere a confortare al meglio attività e operatività da porsi qui in essere. Tanto pare utile anche ai fini del

Sistema Sanitario Regione Lombardia

P.le Spedali Civili, 1 – 25121 BRESCIA
e.mail:direttore.generale@spedalicivili.brescia.it
tel. 030/3995937 – fax 030/306974

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Il Trattamento secondo Stamina

Come

- Pazienti provenienti da reparti o altre strutture intra o extraregionali
- Valutazione Commissione interna
- Parere Comitato Etico e Determina Dirigenziale

Quali pazienti

- Con varie patologie (SLA, SMA, Morbo di Parkinson, Asfissia cerebrale, Atrofia multisistemica, Sclerosi Multipla, S. di Niemann Pick, M. di Krabbe etc.) per alcune malattie è disponibile un protocollo clinico che risulta copiato in parte da Wikipedia

Infusioni

- Il protocollo prevede 5 infusioni, l'intervallo tra i cicli di infusione a cui venivano sottoposti i pazienti poteva variare da 30-40 giorni a 60 giorni, dal terzo ciclo, in base allo stato immunologico del paziente, poteva arrivare fino a 90 giorni o oltre. Ogni ciclo prevedeva 2 infusioni cellulari: una per via endovenosa e una per via intrarachidea, la prima con cellule staminali mesenchimali e la seconda con cellule staminali differenziate in senso neuronale. L'iniezione di cellule di derivazione mesenchimale per via endovenosa ed intrarachidea potevano derivare dal paziente stesso o da un donatore allogenico.

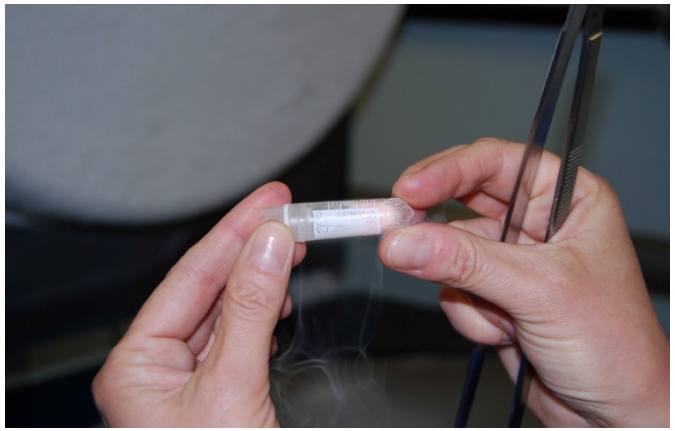
Donatori

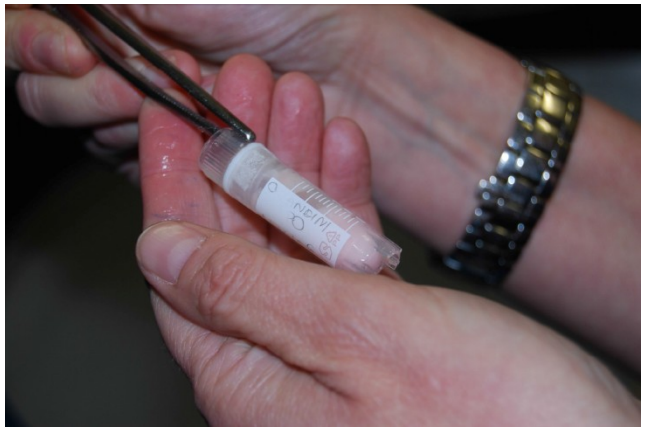
Gli esami ematochimici, strumentali e sierologici previsti dal protocollo clinico sul donatore/paziente sottoposto a carotaggio di midollo osseo non sono sempre presenti nella cartella o effettuati in maniera completa.

Per i donatori allogenici non è prevista l'effettuazione della NAT per HCV, HBV e HIV (ricerca dei costituenti virali), come invece è previsto dalla normativa in materia di tessuti e cellule e da quella trasfusionale.

Non risultano evidenti i criteri adottati per la selezione dei donatori allogenici sia familiari che non familiari.

Conservazione Inadeguata e Pericolosa





International Society for Cellular Therapy ISCT

Cytotherapy (2006) Vol. 8, No. 4, 315–317

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

POSITION PAPER

Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement

M Dominici[1], K Le Blanc[2], I Mueller[3], I Slaper-Cortenbach[4], FC Marini[5], DS Krause[6], RJ Deans[7], A Keating[8], DJ Prockop[9] and EM Horwitz[10]

Table 1. Summary of criteria to identify MSC

1	Adherence to plastic in standard culture conditions		
2	Phenotype	Positive (≥ 95% +)	Negative (≤ 2% +)
		CD105	CD45
		CD73	CD34
		CD90	CD14 or CD11b
			CD79α or CD19
			HLA-DR
3	*In vitro* differentiation: osteoblasts, adipocytes, chondroblasts (demonstrated by staining of *in vitro* cell culture)		

I Criteri Applicati alle cellule "Stamina"

- L'analisi immunofenotipica mostrava una contaminazione fino al **18.8%** di cellule CD45+ (in accordo con quanto visto nell'analisi citofluorimetrica effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità) di esse il **61.7%** sono CD14+/HLADR+

→ contaminazione di cellule in grado di generare reazioni mortali

- Il CD105 appariva inferiore al **15,8%**.

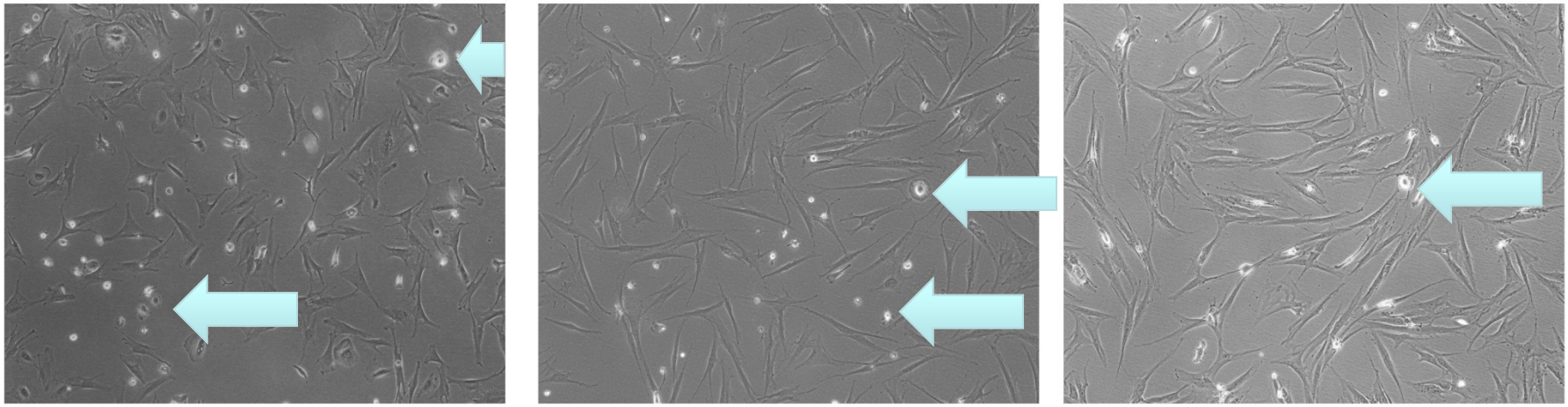
→ Mancanza di marker di staminalità

Limiti Consentiti:

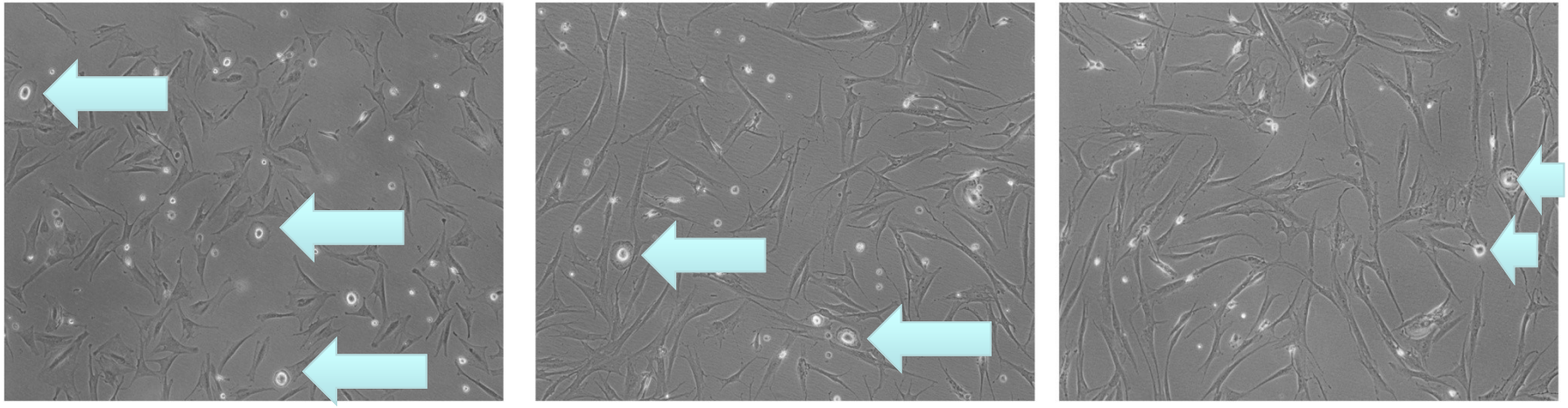
1	Adherence to plastic in standard culture conditions	
2	Phenotype	Positive (≥95%+)	Negative (≤2%+)
		CD105	CD45
		CD73	CD34
		CD90	CD14 or CD11b
			CD79α or CD19
			HLA-DR

Anomalie in Coltura: Contaminanti Immunitari

Campione cresciuto con terreno standard senza siero bovino



Campione cresciuto con "protocollo stamina" da domanda "brevetto" (siero bovino)



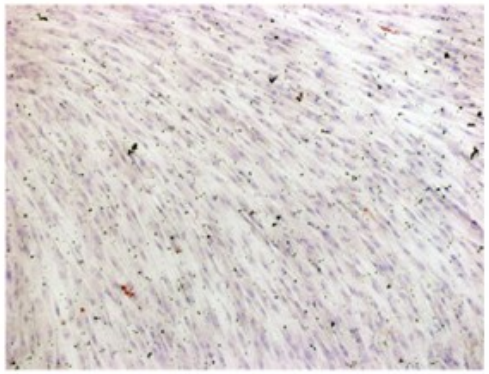
6h POST-SCONGELAMENTO

24h POST-SCONGELAMENTO

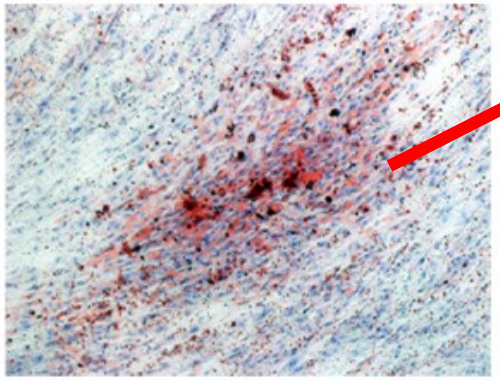
48h POST-SCONGELAMENTO

Anomalie del Differenziamento Metodo Stamina

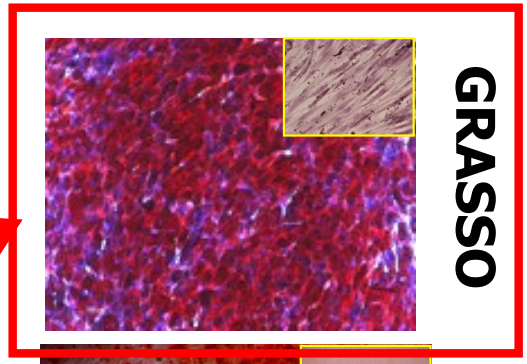
NON INDOTTO



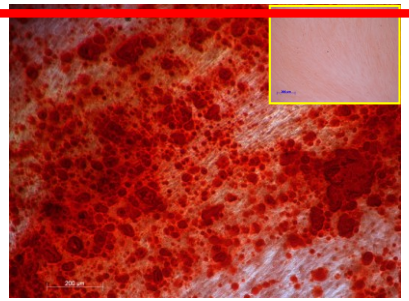
INDOTTO



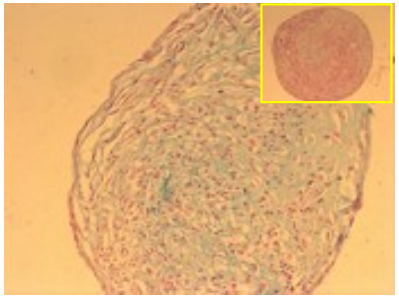
GRASSO CELLULE STAMINA



GRASSO



Osso



Cartilagine

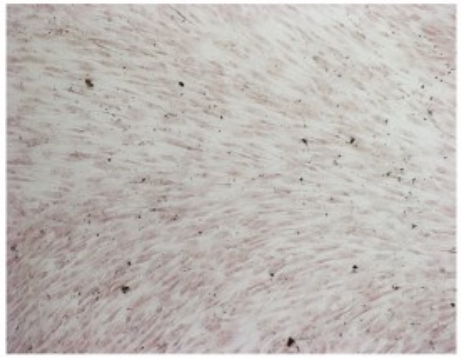
COME È

COME DOVREBBE ESSERE

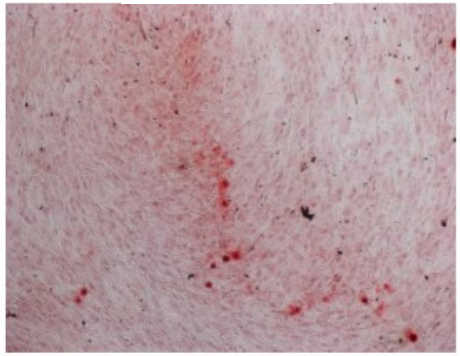
Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Anomalie del Differenziamento Metodo Stamina

NON INDOTTO

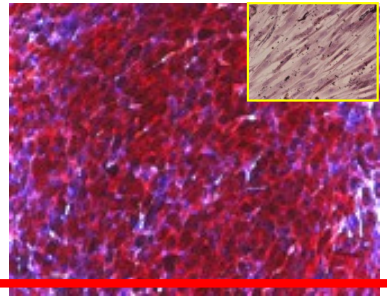


INDOTTO

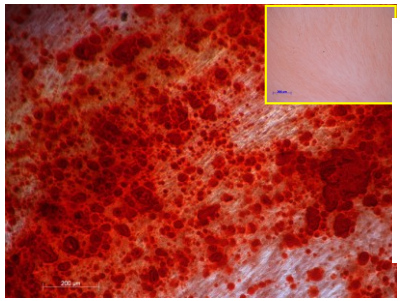


COME È

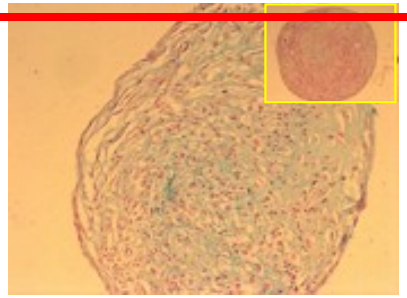
OSSO CELLULE STAMINA



Grasso



OSSO

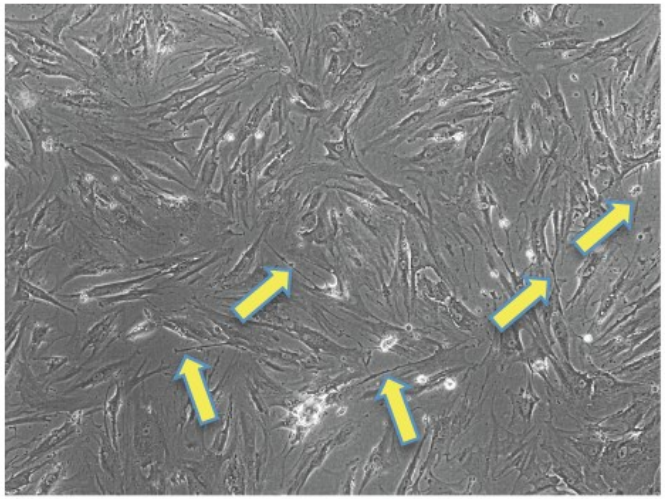


Cartilagine

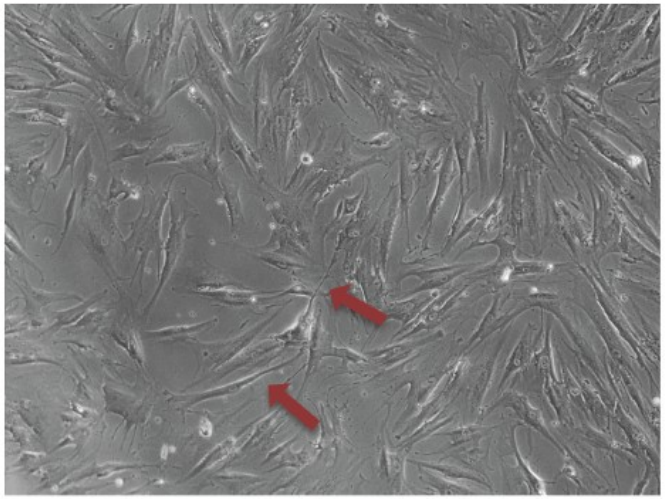
COME DOVREBBE ESSERE

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

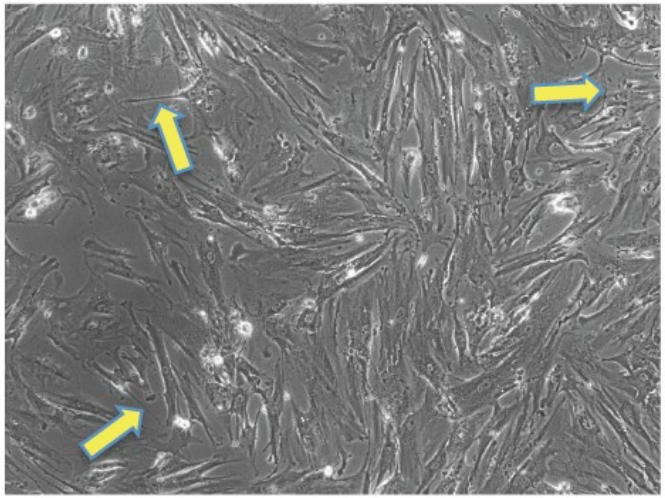
Artefatti nel Differenziamento “NEURONALE”



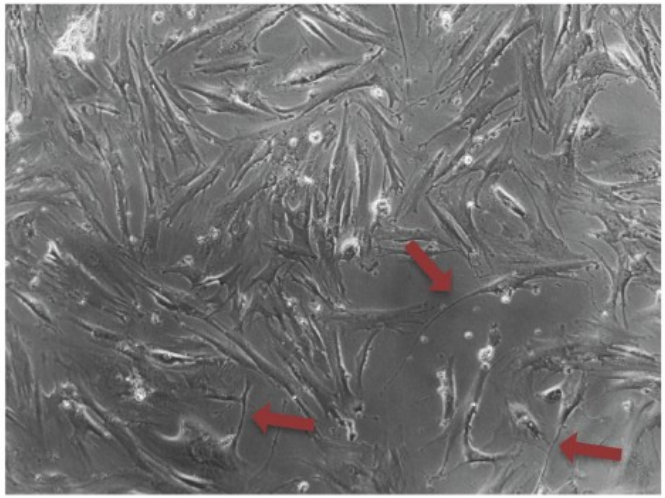
NON INDOTTO 2 H



Acido retinoico INDOTTO



NON INDOTTO 2H



Acido retinoico INDOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Conclusioni delle valutazioni di Qualità*

Le cellule stamina **non rispettano** le minime definizioni di normalità per cellule staminali adulte quali le cellule stromali/staminali mesenchimali quindi:

1) non sono staminali

2) non sono in grado di generare cellule "neuronali"

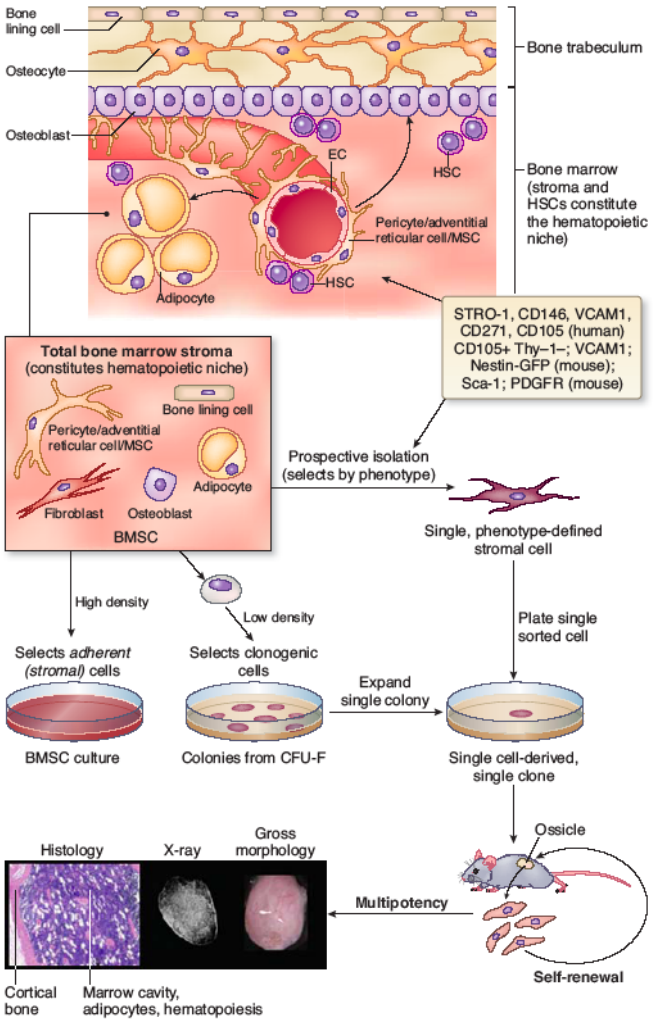
*I Valutazione di qualità ISS e II Valutazione di qualità Prof. Dominici

Le vere cellule staminali mesenchimali

COSA SONO, DOVE SI TROVANO?

COME SI ISOLANO?

COME SI SAGGIA LA STAMINALITA' ?

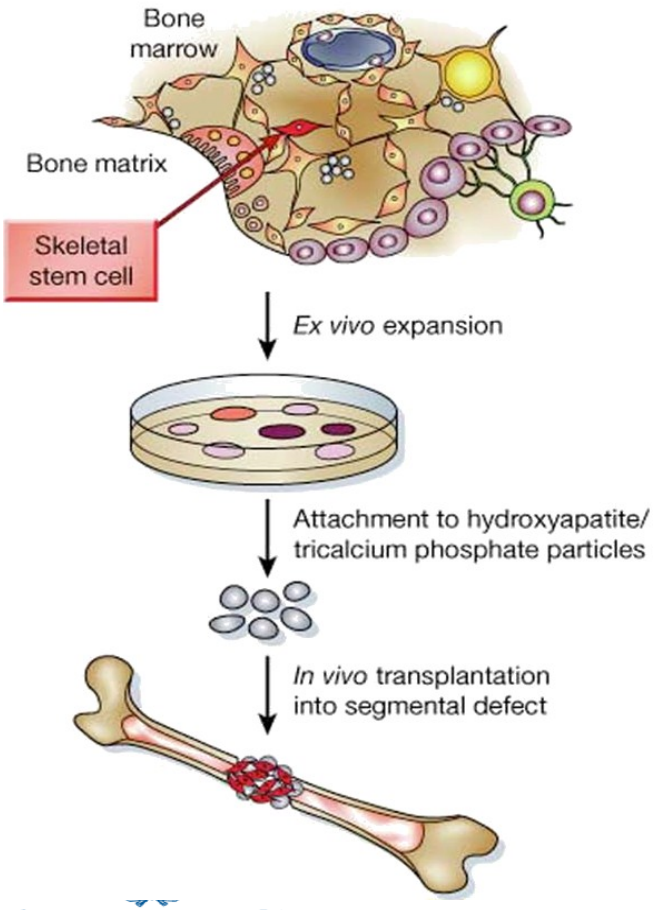


Bianco P. et al, Nature Medicine 2013

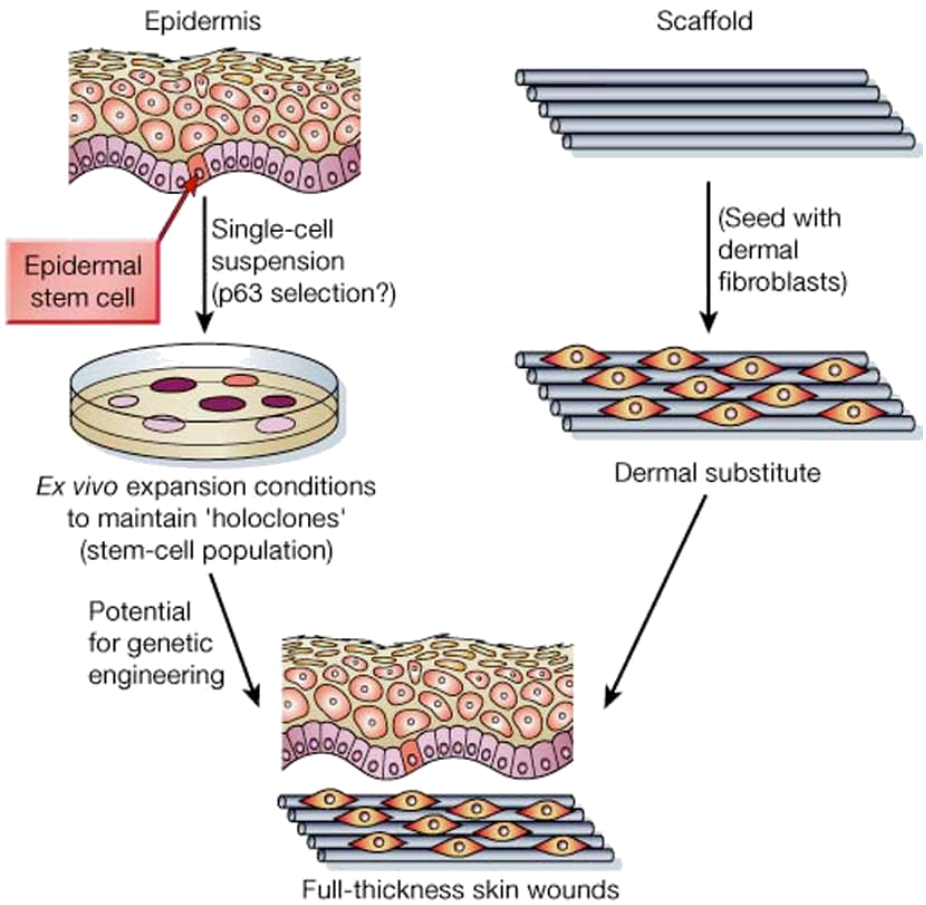
Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Rigenerazione dei tessuti con Staminali

Ossa (in laboratorio)



Pelle (in clinica)

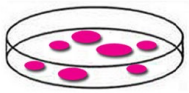


Bianco P. & Robey P., Nature 2001

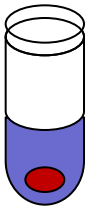
Ossa in Laboratorio:

Rigenerazione di Elementi Scheletrici (Organoidi)

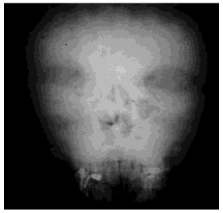
Cellule in vitro



Cartilagine in vitro

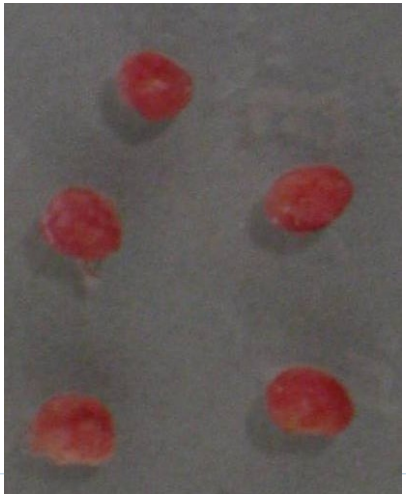


Osso in vivo



Miniature di ossa umane *in vivo*

McCune-Albright syndrome, fibrous dysplasia

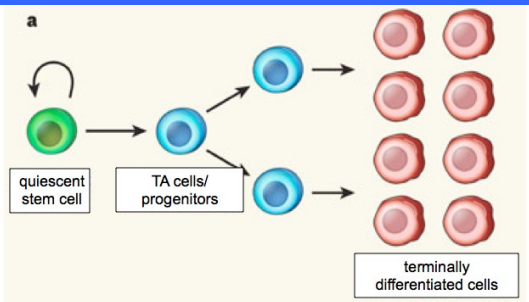


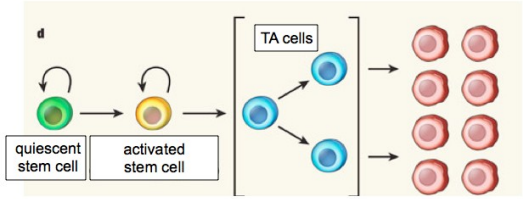
Riproduzione struttura anatomica perfetta

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

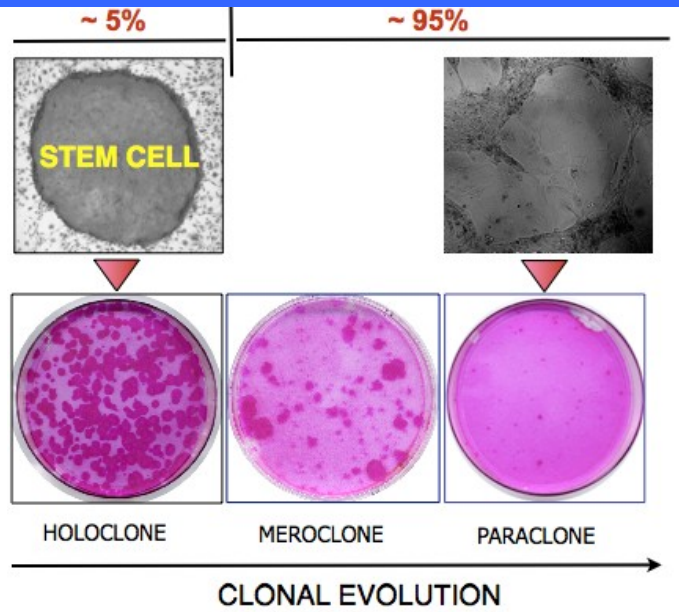
Bianco P. & Robey P., Nature 2001

Cornea e Pelle in Clinica:
Rigenerazione Epiteli Stratificati Umani





ANALISI CLONALE



Barrandon and Green *PNAS* 1987
Rochat et al. *Cell* 1994
Jones et al. *Cell* 1995
Pellegrini et al. *Lancet* 1997
Pellegrini *J. Cell Biol.* 1999
Oshima et al. *Cell* 2000
Pellegrini et al. *PNAS* 2001
Blanpain et al. *Cell* 2004
Di Iorio et al. *PNAS* 2005
Claudinot et al. *PNAS* 2005
Mavilio et al. *Nature Med.* 2006
Larcher et al. *Mol Ther.* 2007
Barbaro et al. *J. Cell Biol.* 2007
Rama et al. *N. Engl. J. Med.* 2010
De Rosa & De Luca, *Nature,* 2012
Pellegrini et al. *Regen. Med.* 2013

Altamente Clonogeniche (100%)

Alto Potenziale Profilerativo

Attività Telomerasica

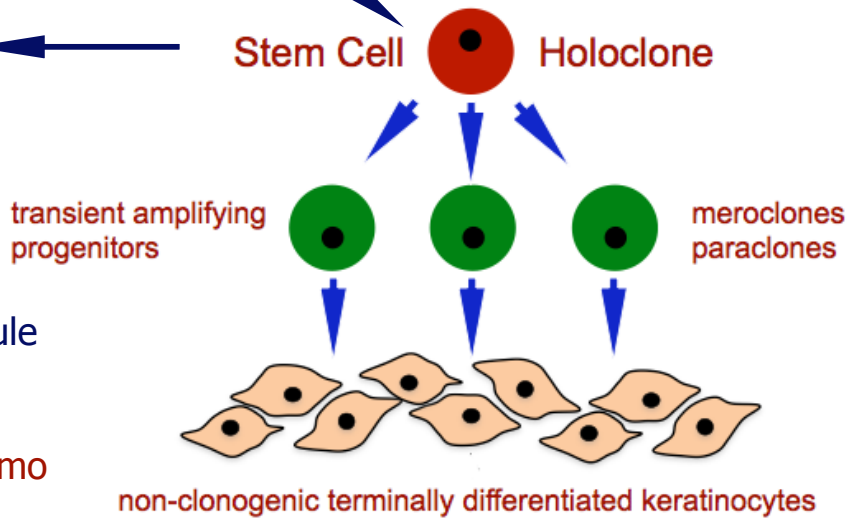
Multipotenti

Auto-rinnovantesi

Tessuti Permanenti da singole cellule

Rigenerazione (modelli animali)

Rigenerazione Permanente nell'Uomo

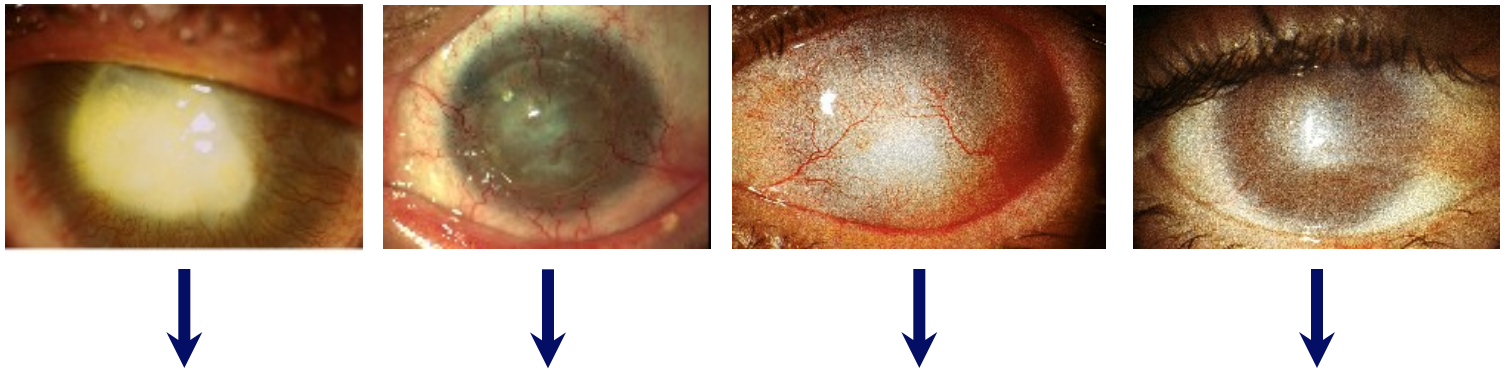


Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Rigenerazione Corneale da Culture di Cellule Staminali Limbali

PRIMA: SINTOMI GRAVI E PERDITA DELLA VISTA

$K3^{-}/K19^{+}$



$K3^{+}/K19^{-}$

DOPO: RECUPERO TOTALE DELLA VISTA

2 yrs follow-up | 2 yrs follow-up | 2 yrs follow-up | 4 yrs follow-up

Pieno Recupero dell'Acuità Visiva

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Rama et al., *N.Engl.J.Med.* 2010; Pellegrini et al., *Regen.Med.* 2013

Valutazione dei risultati clinici Stamina

(Esame delle Cartelle da Settembre 2013 a Gennaio 2014)

Obiettivo:

Esprimere un parere circa sicurezza e efficacia del trattamento.

Sintesi dei dati

- **36** pazienti iniziali
- **2** sono deceduti (1 affetto da Atrofia Multisistemica e 1 affetto da SLA)
- Dei 34 pazienti attualmente in carico al Civile di Brescia **15** sono adulti e **19** pediatrici
- In totale fino ad oggi sono state effettuate **145** infusioni con una media di 4.01 infusioni/pz

Sintesi dei dati

- Dei 34 pazienti 8 hanno ricevuto almeno **5** infusioni raggiungendo ed in alcuni casi superando il numero inizialmente prefissato dal protocollo che era di 5 infusioni

- 11 pazienti hanno ricevuto per ora **4** infusioni

- Alcuni pazienti avrebbero ricevuto infusioni di cellule staminali anche al di fuori degli Spedali Civili di Brescia

- Le infusioni per individuo vanno da un massimo di **7** (2 pazienti) ad un minimo di **2** infusioni (5 pazienti)

Valutazione

Premesso che non si tratta di uno studio clinico progettato *ad hoc* per studiare sicurezza ed efficacia di un farmaco:

- Sono presenti 12 differenti patologie
- Sono presenti pazienti pediatrici e pazienti adulti
- Alcuni pazienti all'inizio del trattamento erano in relative buone condizioni di salute mentre altri presentavano già un quadro di tetraparesi
- I trattamenti sono concomitanti a farmaci cui sono sottoposti pazienti tutti diversi tra loro
- Andrà accertato se tale "confusione" è stata volontaria

Valutazione

- ✓ Tra una infusione e l'altra in molti casi sono passati molti mesi
- ✓ Di un paziente non si ricevono notizie da quasi 2 anni
- ✓ Si tratta in genere di malattie rare i cui dati epidemiologici di sopravvivenza sono molte volte tra di loro discordanti
- ✓ Per alcune SMA1 la sopravvivenza sembrerebbe legata anche al numero di geni SMN2 presenti nei singoli pazienti ma non determinati a fini diagnostici

Valutazione

- Nelle cartelle cliniche ricevute l'oscuramento dei dati sensibili non permette alcune volte di stabilire se si tratta di un soggetto di sesso femminile o maschile, né di conoscere l'età

- Pur non essendo una sperimentazione clinica in senso stretto e regolatorio, è dal punto di vista scientifico una sperimentazione vera e propria in quanto si stanno somministrando presunte cellule staminali mesenchimali prodotte con un presunto metodo specifico

- I pazienti tra una infusione e l'altra si sono sottoposti a delle valutazioni cliniche che non sempre hanno fatto riferimento ai medici degli Spedali Civili di Brescia.

Conclusioni

- Tale "sperimentazione scientifica" è un pericoloso **"cieco totale"** perché a nessuno è dato di sapere che cosa venga effettivamente somministrato.

- Dall'analisi congiunta del database e delle cartelle cliniche si può concludere che non ci sono elementi sufficienti per poter esprimere una valutazione dell'efficacia (per 3 pazienti è stata inviata una sola cartella clinica relativa all'inizio del trattamento e nei restanti casi non sono stati riscontrati miglioramenti oggettivi).

- Da un punto di vista bioetico ci si chiede quante rachicentesi sia ancora lecito che i pazienti ricevano con aumenti esponenziali dei rischi prima di poter fermare in modo definitivo questo abuso.

Cosa succede nel resto del Mondo?

- L'utilizzo di cellule staminali al di fuori della normativa vigente non è approvato in nessun Paese Europeo e situazioni simili a Stamina (Xcell in Germania o CellTex in USA) sono state chiuse dai rispettivi governi e i responsabili perseguiti secondo i termini di legge.

- La Comunità Scientifica Italiana e la Società Mondiale sulle cellule staminali (ISSCR) hanno assunto una dura posizione contro il mercato dei miracoli (*medical tourism*) che illude i pazienti gravi e affetti da malattie rare e/o degenerative offendendone la dignità sulla base della disperazione loro e delle loro famiglie.

- Per continuare a difendere il nostro SSN, solidaristico e universale, qualsiasi terapia deve essere valutata secondo parametri riconosciuti a livello internazionale. Questa è la missione o meglio la responsabilità di un'Agenzia Regolatoria.

"Pensare che le cose siano impossibili ed essere sempre pessimisti è di gran lunga il più grande impedimento al progresso della Scienza"

Francis Bacon (1603)

EPPURE

"Il più grande ostacolo alle scoperte non è l'ignoranza ma l'illusione della conoscenza"

Daniel J. Boorstin (1983)