

Il giudice, a scioglimento della riserva,

premess

- che il figlio del ricorrente è affetto dalla malattia di Niemann Pick di Tipo C, patologia con prognosi infausta e per la quale, allo stato attuale, non esistono cure efficaci;
- che era in atto una collaborazione tra l'ospedale convenuto e la Stamina Foundation *“al fine di produrre linee cellulari staminali adulte di tipo mesenchimale/stromale per utilizzo autologo o eterologo da utilizzare nell'ambito della medicina rigenerativa per singoli casi al di fuori della sperimentazione clinica in base al D.M. 5/12/2006”* (articolo 1 dell'ipotesi di accordo)¹; dopo aver ricevuto il nullaosta dell'AIFA, tali enti sottoscrivevano l'accordo di collaborazione suddetto e a partire da settembre 2011 prendevano in carico le richieste di alcuni pazienti di poter accedere alla somministrazione di cellule staminali mesenchimali;
- che il 13 marzo 2012 l'azienda ospedaliera comunicava alla Stamina Foundation di ritenere opportuno sospendere temporaneamente l'arruolamento di nuovi pazienti per la terapia cellulare, avendo raggiunto il limite dei casi annualmente previsti;
- che, a seguito di un'indagine effettuata dal Nucleo Antisofisticazioni e Sanità di Torino, su delega della procura della Repubblica presso tale Tribunale, veniva disposta l'interruzione della prosecuzione della terapia cellulare; il 16 maggio 2012 l'AIFA emanava un'ordinanza con la quale vietava all'azienda ospedaliera convenuta, in collaborazione con la Stamina Foundation, *“di effettuare: prelievi, trasporti, manipolazioni, culture, stoccaggi e somministrazioni di cellule umane”*² presso il medesimo ospedale: tale ordinanza, opposta davanti al TAR di Brescia in sede cautelare, veniva confermata dallo stesso Tribunale;
- che il 29 novembre 2012, a seguito dell'accoglimento di alcuni ricorsi ex articolo 700 c.p.c., proposti da pazienti già in cura presso l'ospedale convenuto, l'AIFA emanava una nuova ordinanza con cui diffidava gli Spedali Civili di Brescia *“dallo svolgimento nei propri laboratori di qualsiasi attività di produzione di medicinali per terapie avanzate con cellule staminali mesenchimali”* e intimava alla stessa resistente *“per l'esecuzione dei provvedimenti cautelari dei Tribunali civili sopra richiamati, di attivare l'iter procedurale previsto dal D.M. 5 dicembre 2006 utilizzando esclusivamente cellule staminali prodotte da cell-factory autorizzate ai sensi della normativa vigente sulla*

¹ Doc. 4 parte convenuta.

² Doc. 12 di parte convenuta.



R.G.L. 337/2013

sperimentazione clinica”³;

- che il ricorrente, padre e tutore di _____, chiedeva alla convenuta che il figlio venisse ammesso alla somministrazione della terapia cellulare in data 18 gennaio 2013;
- che, dopo il nuovo provvedimento dell’AIFA, alcuni Tribunali si sono pronunciati nel senso di ordinare le cure con cellule staminali prodotte presso lo stesso ospedale resistente, disapplicando il provvedimento amministrativo citato, mentre altri giudici hanno autorizzato le cure richieste ma mediante l’utilizzo di cellule prodotte nelle cell-factories autorizzate (vedi l’elenco prodotto al documento 26 da parte della resistente);
- che alla precedente udienza, vista la posizione del ricorrente, il quale contestava fermamente l’utilità della cura fondata sull’utilizzo di cellule staminali prodotte nelle cell-factories autorizzate (e producendo documentazione a sostegno di tale tesi), il giudice, acquisito l’accordo delle parti, disponeva l’integrazione del contraddittorio nei confronti della Stamina Foundation;

osserva

Il caso in esame si manifesta in tutta la sua delicatezza: da un lato vi è la richiesta di tutela della salute del figlio del ricorrente, se non della sua stessa vita, mentre dall’altro vi è l’inibizione, disposta dall’ente preposto alla vigilanza sulla produzione e somministrazione dei farmaci, nel proseguire la manipolazione e infusione di cellule staminali mesenchimali presso i locali dell’ospedale resistente ad opera della Stamina Foundation.

Non si ritiene condivisibile la posizione di altri Tribunali che, facendo leva sul carattere assoluto del diritto alla salute (ammesso che ciò sia vero, posto che la legislazione vigente prevede diverse limitazioni, sia nel senso dell’obbligatorietà di alcuni trattamenti sanitari, sia nel senso dell’impossibilità di richiedere qualsivoglia cura si ritenga essere anche solo potenzialmente utile), ritengono che la posizione dell’AIFA miri a tutelare interessi meramente amministrativi e burocratici, in questo modo disapplicando le ordinanze rese da quest’ente e discostandosi dalle conclusioni assunte dal TAR Brescia, chiamato a valutare la legittimità della decisione dell’Agenzia, così come dei risultati delle indagini penali tuttora in corso.

Come già rilevato nel precedente provvedimento reso da altro giudice di questa stessa sezione⁴, “*tali atti amministrativi costituiscono espressione delle prerogative tecniche che*

³ Doc. 15 parte convenuta.

⁴ Ordinanza del 4 febbraio 2013, resa nel procedimento R.G.L. 259/2013.



R.G.L. 337/2013

competono al soggetto che li ha emanati e che, pertanto, potrebbero essere disapplicati solo in presenza di vizi di legittimità, che nel caso in esame non sono dedotti e tantomeno riscontrabili”: infatti, le critiche che vengono mosse a questi provvedimenti amministrativi riguardano il merito degli stessi e in particolare la valutazione espressa dall’Agenzia con riferimento alla terapia cellulare posta in essere nei locali dell’ospedale resistente.

Parimenti condivisibile è il principio di diritto fatto proprio dal citato provvedimento (nonché da altri Tribunali), secondo cui le disposizioni di cui al D.M. 5 dicembre 2006 *“costituiscono la disciplina attuativa dell’invocato diritto alla salute garantendone la pratica realizzazione, in condizioni di sicurezza, secondo modalità e tecniche rispondenti all’obiettività e le conoscenze acquisite richiedono”*.

È noto ad entrambe le parti che la somministrazione di cure compassionevoli è autorizzata dall’articolo 1 di tale decreto ministeriale il quale, al proprio comma 4, prevede che: *“Fermo restando il disposto di cui al comma 3, è consentito l’impiego dei medicinali di cui al comma 1 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, sotto la responsabilità del medico prescrivente e, per quanto concerne la qualità del medicinale, sotto la responsabilità del direttore del laboratorio di produzione di tali medicinali purché:*

a) siano disponibili dati scientifici, che ne giustificano l’uso, pubblicati su accreditate riviste internazionali;

b) sia stato acquisito il consenso informato del paziente;

c) sia stato acquisito il parere favorevole del Comitato etico di cui all’art. 6 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, con specifica pronuncia sul rapporto favorevole fra i benefici ipotizzabili ed i rischi prevedibili del trattamento proposto, nelle particolari condizioni del paziente;

d) siano utilizzati, non a fini di lucro, prodotti preparati in laboratori in possesso dei requisiti di cui all’art. 2, anche nei casi di preparazioni standard e comunque nel rispetto dei requisiti di qualità farmaceutica approvati dalle Autorità competenti, qualora il medicinale sia stato precedentemente utilizzato per sperimentazioni cliniche in Italia; se il medicinale non è stato sperimentato in Italia, dovrà essere assicurato il rispetto dei requisiti di qualità farmaceutica approvati dall’Istituto superiore di sanità, secondo modalità da stabilirsi con provvedimento del Presidente del medesimo Istituto;



R.G.L. 337/2013

e) il trattamento sia eseguito in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico o in struttura pubblica o ad essa equiparata”.

Nel ricorso introduttivo si sostiene che l'unico requisito mancante è quello sub lettera c), e cioè sul mancato pronunciamento del comitato etico, ostacolo superabile dalla circostanza che la sorella di _____, _____, ha ricevuto una valutazione favorevole dal comitato etico pur avendo una situazione di salute meno grave rispetto al fratello. Tale aspetto è da condividere: visto lo stato in cui versa il signor _____

_____, si ritiene assolutamente logica e condivisibile la conclusione assunta in ricorso, apparendo quindi, in sede di tutela d'urgenza, superabile il requisito del mancato pronunciamento del comitato etico.

Peraltro, si deve ritenere che il vero ostacolo all'accoglimento della domanda principale del ricorrente, così come precisata nella nota prodotta in data 22 febbraio 2013, sia la mancanza del requisito previsto alla lettera d), e cioè che *“siano utilizzati, non ha fini di lucro, prodotti preparati in laboratori in possesso dei requisiti di cui all'art. 2”*: appare evidente l'insussistenza (quantomeno ad oggi) dei requisiti di cui a tale articolo ⁵, a seguito del ripetuto intervento dell'Agenzia del farmaco che ha ritenuto *“assolutamente inadeguato sia dal punto di vista strutturale sia per le cattive condizioni di manutenzione pulizia”* il laboratorio dell'azienda ospedaliera Spedali Civili di Brescia (ordinanza del 15 maggio 2012), ribadendo il 29 novembre 2012 che il laboratorio dell'ospedale non possiede la necessaria autorizzazione per le attività di produzione e somministrazione di cellule staminali mesenchimali per terapie avanzate.

Peraltro, dall'interrogatorio libero del ricorrente reso nel presente procedimento e dalla comparizione in giudizio del legale rappresentante di Stamina Foundation, liberamente

⁵ “1. (...) sono autorizzate, in via transitoria, le produzioni di medicinali per terapia genica e terapia somatica cellulare da utilizzare esclusivamente per le finalità di cui all'art. 1 commi 3 e 4 fino all'entrata in vigore dei provvedimenti di attuazione dell'ultimo comma dell'art. 3 della direttiva comunitaria 2001/83/CE, come modificato dall'art. 28, secondo comma del regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio n. 1394 del 2007, effettuate in presenza di tutti i seguenti requisiti:

- a) produzione in laboratorio di IRCCS o di strutture pubbliche o ad esse equiparate;
- b) laboratorio che operi sotto la responsabilità e la direzione di un direttore con almeno 2 anni di documentata esperienza di direzione della stessa tipologia produttiva alla data del 31 dicembre 2005;
- c) 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;
- d) pregressa attività di produzione della medesima tipologia di medicinali di durata almeno biennale alla data del 31 dicembre 2005;
- e) 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;
- f) pregressa trasmissione all'AIFA di autocertificazione del possesso di quanto indicato nelle lettere a), b), c), d) ed e).



sentito all'ultima udienza, nonché dalla documentazione prodotta nello svolgimento del giudizio, emergono elementi nuovi, idonei ad orientare il giudice nel senso di rispettare comunque il provvedimento dell'AIFA (e cioè di utilizzare cellule staminali prodotte da cell-factories autorizzate), il quale rimane contestabile solo per motivi di merito e nelle opportune sedi, ma manipolando queste cellule staminali secondo il metodo utilizzato dalla Stamina Foundation.

Solo a seguito degli approfondimenti disposti nel presente giudizio (che, per concorde scelta delle parti, è stato trattato successivamente al deposito del provvedimento reso nei confronti della figlia della ricorrente), si è potuto appurare per quale motivo la parte attrice ritenga indispensabile procedere all'infusione di cellule staminali trattate secondo il protocollo della Stamina Foundation, e perché, senza la messa a disposizione da parte di questa del proprio know how, i laboratori autorizzati dall'AIFA non potrebbero produrre cellule analoghe.

Sotto il primo profilo, sono stati prodotti i certificati medici redatti nei confronti di
da parte del professor Alessandro Ventura e dell'articolo apparso su Science Direct (www.sciencedirect.com), nel quale medici di vari ospedali (Burlo Garofolo, San Gerardo, Cattinara), all'interno dei quali è stata somministrata una cura sulla base di cellule staminali prodotte secondo le metodiche GMP, hanno attestato l'inutilità di tali cure. Dal versante opposto, è stato certificato il miglioramento dei pazienti trattati mediante infusione di cellule staminali mesenchimali manipolate secondo il protocollo di Stamina Foundation; il ricorrente ha fornito una documentazione video tesa a dimostrare i benefici derivanti da tale trattamento nei confronti di suo figlio, al quale era stato sottoposto negli anni 2008/2009.

Al presente giudice, ovviamente, non può essere richiesto di stabilire, una volta per tutte, se la metodica Stamina abbia o meno un fondamento scientifico certo e un'utilità terapeutica indiscutibile; in primo luogo, il presente è un procedimento d'urgenza e l'accoglimento è subordinato alla sussistenza di un *fumus* del diritto; in secondo luogo, si ritiene che un tale accertamento deve necessariamente essere svolto dai soggetti centrali competenti, attraverso una seria analisi e sperimentazione della cura. Si ricorda che il trattamento richiesto rientra tra le cure compassionevoli e il decreto ministeriale più volte citato non prevede, per la somministrazione delle stesse, la prova del loro fondamento scientifico, ma che "*siano disponibili dati scientifici, che ne giustifichino l'uso, pubblicati su accreditate riviste internazionali*"; il ricorrente ha prodotto articoli pubblicati su riviste scientifiche (doc. 7 di parte ricorrente), e gli stessi sono stati richiamati dalla produzione



del Vannoni alla scorsa udienza. Inoltre, dal punto di vista del *fumus boni iuris*, vi è l'inconfutabile dato del miglioramento dei pazienti sottoposti al trattamento con le cellule elaborate con il metodo Stamina.

Sotto il secondo profilo, è stato chiarito dal Vannoni che il proprio metodo comporta delle differenze rispetto alle prassi con cui vengono manipolate le cellule staminali nelle cell-factories autorizzate: nella lettera prodotta all'ultima udienza, viene chiarito il contenuto riservato della metodica e del know how di Stamina Foundation, in quanto si afferma che gli stessi sono considerati segreti industriali e sono stati ceduti ad un gruppo di ricerca e sviluppo farmaceutici (Medestea Internazionale s.p.a); conseguentemente, la metodica richiesta dal ricorrente non è accessibile a soggetti terzi (quali i laboratori autorizzati), se non attraverso un provvedimento autoritativo o l'accordo del soggetto detentore del segreto industriale.

Chiarito ciò, occorre stabilire se sia possibile utilizzare la metodica Stamina Foundation presso una di queste cell-factories.

Il provvedimento inibitorio dell'AIFA si fonda sulle criticità rilevate dal proprio incaricato (professor Dominici), efficacemente sintetizzate nel precedente provvedimento giudiziale di questo Tribunale (si ricorda che in tale procedimento costui è stato sentito in qualità di teste): i profili coinvolti sono la "*tracciabilità del prodotto, contaminazione immunologica, assenza di significative trasformazioni della struttura cellulare in senso neuronale, trapianti multipli*". A questo riguardo si deve rilevare che:

- la tracciabilità del prodotto è un profilo critico strettamente collegato alle manipolazioni che avvenivano presso il laboratorio degli Spedali Civili di Brescia: qualora venga disposto il medesimo trattamento presso un'altra cell-factory, il prodotto cellulare può essere agevolmente tracciato (attraverso l'identificazione del donatore), così come si può rispettare l'obbligo di tracciabilità di tutti gli altri elementi utilizzati nella manipolazione. Anche per quanto riguarda il siero fetale bovino, per il quale il professor Dominici paventa il rischio che possa provenire da paesi a rischio BSE, si ritiene che nel caso in cui venga effettuato un trattamento presso una cell-factory autorizzata sia agevole verificarne la provenienza (del resto, il Vannoni ha affermato in udienza che tale siero proveniva da un paese *BSE free* quale la Nuova Zelanda);
- in merito alla contaminazione immunologica, lo stesso Dominici ha dichiarato che l'assenza di agenti contaminanti e la non esposizione delle cellule a contaminazioni microbiologiche, ambientali e chimiche, sono garantite da un



monitoraggio ambientale e dalla manipolazione in ambienti attrezzati allo scopo ⁶: conseguentemente, se la manipolazione dovesse avvenire in una cell-factory autorizzata, questi problemi (seguendo il parere dello stesso professionista incaricato dall'AIFA) dovrebbero essere risolti;

- in merito all'assenza di significative trasformazioni della struttura cellulare in senso neuronale, si ritiene che questo sia dovuto alla mancata conoscenza dell'intero metodo Stamina, sempre attenendosi a quanto ha affermato il Dominici. È quindi evidente che, sotto questo specifico profilo, appaia la necessità di autorizzare l'utilizzo della metodica sviluppata dalla fondazione, mediante l'impiego di personale già formato e specializzato, e in particolare dei professionisti che appartengono a tale ente. Si deve rilevare che nel provvedimento dell'AIFA del 15 maggio 2012 si dà atto che le fasi di lavorazione del materiale cellulare fossero svolte esclusivamente dai dottori Molino e Romanazzi: di costoro si dice soltanto che sono dipendenti di Stamina Foundation (e quindi veniva rilevato che non appartenevano all'ospedale resistente), ma non viene mosso alcun rilievo in merito alla professionalità degli stessi;
- sotto l'aspetto dei trapianti multipli, che il professor Dominici ritiene essere l'aspetto maggiormente critico del metodo Stamina (*"il fatto più grave sono a mio avviso i trapianti multipli"*), è nuovamente un profilo collegato al trattamento che veniva eseguito presso gli Spedali Civili di Brescia, facilmente evitabile nell'ipotesi di un nuovo procedimento di manipolazione e infusione delle cellule.

Chiarito ciò, si ritiene che effettuare la manipolazione delle cellule staminali presso una cell-factory autorizzata, ma utilizzando il metodo Stamina Foundation (a cui la fondazione ha espressamente acconsentito attraverso la lettera depositata in udienza, assenso ribadito dallo stesso Vannoni), non violi le prescrizioni dell'AIFA.

Per quanto riguarda le potenziali criticità previste dalla stessa Stamina Foundation, si è già detto in merito all'opportunità di utilizzare il personale appartenente alla fondazione e quindi già formato, vista l'urgenza del caso in esame, così come la necessità di seguire il metodo elaborato da tale ente. Per quanto riguarda il "gradimento" che Stamina Foundation chiede di esprimere nella scelta del laboratorio GMP, il Vannoni ha avuto modo di spiegare che questo è legato alla distanza del laboratorio dagli ospedali civili (luogo dell'infusione), in quanto *"il tempo massimo tra la differenziazione delle cellule e le infusione è di due ore e mezza"*; peraltro, si ritiene che gli Spedali Civili si possano

⁶ Vedi pagine 7 e seguenti del verbale della causa R.G. L. 259/2013.



R.G.L. 337/2013

rivolgere ad un laboratorio della Lombardia, rispettando così tale criterio.

Ovviamente, il presente provvedimento non può comportare una diffusione di know how e metodiche coperte da segreto industriale: sebbene non si possa imporre ai soggetti coinvolti nel trattamento la sottoscrizione di un qualsivoglia contratto (come vorrebbe la fondazione), l'obbligo di mantenere il più stretto riserbo sulle operazioni e sulle conoscenze acquisite è implicito e chiunque divulgasse tali informazioni sarebbe sicuramente responsabile nei confronti del detentore del segreto.

In merito ai costi e alla produzione di un numero contenuto di linee cellulari, questi sono aspetti che non possono essere valutati dal presente giudice, essendo questioni di opportunità che non possono inibire l'autorizzazione alla cura del figlio del ricorrente: anche il paventato flusso incontrollato di ricorsi, sottolineato dal difensore dell'ospedale resistente in discussione, non può essere preso in considerazione dallo scrivente, il quale può soltanto decidere il caso a lui sottoposto; allo stato, i ricorsi documentati sono pressappoco una decina, anche se appare ragionevole che i soggetti affetti da malattie rare che possono avere interesse ad una cura a base di cellule staminali siano un numero decisamente maggiore.

Per quanto riguarda la responsabilità del medico prescrittore, si ritiene che tale requisito sia soddisfatto dalla certificazione prodotta: è chiaro che, anche se manca la precisa locuzione in cui il professionista si fa carico della responsabilità di indicare la cura in questione, le espressioni utilizzate dalla dottoressa Alessandra Campanella non possono essere interpretate in altro modo.

L'ultimo aspetto riguarda l'autorizzazione dell'AIFA in merito all'utilizzazione della metodica Stamina in un laboratorio GMP: profilo sul quale il ricorrente e il Vannoni concordano nel senso di temere dei tempi particolarmente lunghi per l'approvazione, oltretutto non scontata.

Si deve rilevare che non si può ritenere di dover attendere l'autorizzazione dell'Agenzia del farmaco, vista l'urgenza della fattispecie e la natura di procedimento ex articolo 700 c.p.c. del presente giudizio; del resto, se fosse necessaria l'approvazione dell'AIFA al fine di svolgere in un altro laboratorio questo tipo di trattamento cellulare, il presente procedimento sarebbe inutile, potendo le parti chiederla in via amministrativa.

A contrario, lo scrivente, visti gli interessi coinvolti e il *fumus boni iuris*, ravvisabile sotto gli aspetti prima esaminati, nel senso che lo svolgimento della manipolazione cellulare secondo il metodo Stamina presso un laboratorio autorizzato non viola le precedenti prescrizioni dell'AIFA, espressamente autorizza e dispone che l'ospedale resistente



R.G.L. 337/2013

richieda alla cell-factory che riterrà di individuare, secondo i criteri della maggiore efficacia per la cura da somministrare a _____, le cellule staminali mesenchimali prodotte secondo la metodica elaborata da Stamina Foundation; la fondazione sarà autorizzata e tenuta a fornire il proprio know how, così come il personale competente a trattare le cellule.

Come ultima notazione, si deve rilevare che una questione di tale portata, che lo scrivente può esaminare soltanto per quanto riguarda _____, ma che coinvolge (come paventato all'ospedale) un numero molto elevato di malati, dovrebbe trovare una soluzione a livello centrale, che coinvolga gli organi tecnicamente competenti, senza lasciare che le soluzioni siano trovate caso per caso davanti ai Tribunali italiani, obbligati a rispondere ad una serie di procedimenti urgenti.

Le spese del presente giudizio devono essere interamente compensate tra le parti, in quanto le resistenti non hanno potuto comportarsi diversamente, visti i provvedimenti più volte citati dell'AIFA.

P.Q.M.

Il giudice, visto l'art. 700 c.p.c.:

- ordina all'ospedale resistente di somministrare la cura richiesta a _____, autorizzando e disponendo che l'ospedale resistente richieda alla cell-factory che riterrà di individuare, secondo i criteri della maggiore efficacia per la cura da somministrare a _____, le cellule staminali mesenchimali prodotte secondo la metodica elaborata da Stamina Foundation; la fondazione sarà autorizzata e tenuta a fornire alla *cell factory* il proprio know how, così come il personale competente a trattare le cellule;
- compensa tra le parti le spese di giudizio.

Torino, 7 marzo 2013

Si comunichi.

Il Giudice
dott. Mauro Mollo

