

IL COMITATO SCIENTIFICO INCARICATO PER L'ESAME DELLA SPERIMENTAZIONE

IN OGGETTO, in osservanza a:

art. 1 del DM 18 giugno 2013;

nominato secondo quanto previsto dal DM 4 marzo 2014

con successiva modifica del 7 maggio 2014

decreto direttoriale 5 giugno 2014

**PARERE REDATTO E RIVOLTO ALL'ATTENZIONE DEL MINISTERO DELLA
SALUTE ITALIANO**

1. Il Comitato nominato dal Ministero della Salute Italiano è costituito da nove membri:

Michele Baccarani, Dottore in Medicina, Professore di Ematologia (in pensione), Università di Bologna (Presidente)

Mario Boccadoro, Dottore in Medicina, Professore di Ematologia, Direttore della Divisione Universitaria di Ematologia presso l'Università di Torino

Alberto Burlina, Dottore in Medicina, Professore Università di Padova - Direttore dell'Unità Operativa Complessa e del Laboratorio sulle Malattie Metaboliche Ereditarie

Ana Cumano, Dottore in Medicina, direttrice del Lymphopoiesis Unit presso l'Institut Pasteur di Parigi

Gianluigi Forloni, Dottore in Medicina, Capo Dipartimento Neuroscienze, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano

Curt Freed, Dottore in Medicina, Professore di Medicina, Farmacologia, Neurologia e Neurochirurgia, capo divisione clinica di farmacologia e tossicologia, University of Colorado School of Medicine, Denver

Moustapha Kassem, Dottore in Medicina, PhD, Professore e Capo Unità di Ricerca, Syddansk Universitet, Odense

Giuseppe Leone, Dottore in Medicina, Professore di Ematologia(in pensione), Università Cattolica di Roma

Shahragim Tajbakhsh, Dottore in Medicina, Professore, Pasteur Institut, Stem Cells and Development Unit, Parigi

2. DICHIARAZIONE DEI MEMBRI DEL COMITATO

Tutti I membri del Comitato dichiarano di non avere alcun legame personale, istituzionale, professionale o commerciale da dichiarare, oltre a non avere alcun legame con persone e/o istituzioni coinvolte del progetto Stamina.

3. I PRINCIPI

I principi cardine che hanno guidato il lavoro del Comitato sono i seguenti:

- 3.1 Consapevolezza delle esigenze ancora senza risposta dei pazienti colpiti da danni neurologici, malattie neurodegenerative progressive tuttora non curabili, così come delle speranze che nutrono le famiglie dei malati, in particolar modo nei casi che coinvolgono pazienti infanti o bambini,
- 3.2 Conoscenza dell'importanza del potenziale scientifico e del valore terapeutico delle terapie cellulari parallelamente al possesso del requisito per cui le terapie su base cellulare debbano essere sviluppate mediante la stessa sicurezza e rigore scientifico con cui avvengono altri tipi di trattamenti.
- 3.3 Tutela dei pazienti da rischi immotivato e da dichiarazioni prive di fondatezza che potrebbero creare false speranze al paziente e alle famiglie.
- 3.4 Rispetto delle opinioni e della professionalità di tutti i soggetti e le istituzioni coinvolte
- 3.5 Rispetto delle norme Italiane ed Europee vigenti sul campo delle ricerche cliniche, incluso l'uso di prodotti di medicinali e di prodotti di base cellulare.
- 3.6 Rispetto dei requisiti dettati dalla comunità medico scientifica, inclusa la garanzia di trasparenza e tracciabilità di tutti i metodi e risultati.

4. REGOLAMENTAZIONE

Prima di iniziare con i lavori, il Comitato ha stabilito le seguenti regole:

- 4.1 Il Comitato ha provveduto a redigere un parere suddiviso in più paragrafi, con una conclusione e una sezione per le raccomandazioni.
- 4.2 Il parere dovrà essere elaborato e redatto con l'interazione di tutti i membri del Comitato. I membri del Comitato potranno anche intervenire sui contributi dei colleghi attraverso un sito internet dedicato e protetto da password.

4.3 I membri del Comitato dovranno prendere in esame tutti i documenti e le scritture fornite dal Ministero della Sanità disponibili su un sito internet dedicato.

4.4 Il parere finale, fornito di conclusioni e raccomandazioni, dovrà ricevere l'approvazione dalla maggioranza dei membri (almeno 5 su 9- l'astensione ha valore negativo). Se il numero di votazioni positive, per ogni paragrafo, per le conclusioni e per le raccomandazioni non dovesse raggiungere il numero di 5 membri, i membri che si sono opposti potranno aggiungere un parere di minoranza.

5. LA FINALITA' DEL COMITATO

Il Comitato è stato /nominato dal Ministro della Sanità italiano con lo scopo di sviluppare ed esprimere le proprie opinioni e di rilasciare il proprio parere riguardo "gli esperimenti per la valutazione della sicurezza ed efficacia dei trattamenti basati su cellule staminali mesenchimali, secondo il DM n. 24 del 25 marzo 2013 art. 2 comma 2-bis, successivamente modificato e convertito in legge n. 57 del 23 maggio 2013".

Nello specifico, al Comitato è stato dato il compito di valutare "se vi sono in essere le condizioni idonee mettere in moto sperimentazioni per mezzo del così detto Metodo Stamina presentato dalla Stamina Foundation, con particolare attenzione rivolta verso la tutela e sicurezza dei pazienti".

Inoltre, è stato richiesto al Comitato di eseguire quanto segue:

- a) Identificare le patologie da includere nella sperimentazione,
- b) Definire i protocolli clinici per ogni patologia,
- c) Identificare quali tra le fasi già autorizzate dall'AIFA per la produzione di materiale per la terapia cellulare si possano applicare durante la sperimentazione,
- d) Identificare gli ospedali o gli enti/istituzioni, pubblici o privati, qualificati o autorizzati, in cui i pazienti possano disporre dei trattamenti in questione.

6. LE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI: PREPARAZIONE, CARATTERIZZAZIONE E PROPRIETA'

6.1 Il potenziale di proliferazione di Stamina MSC non è definito e documentato adeguatamente .

6.2 Il potenziale di differenziazione di Stamina MSC non è definito e documentato adeguatamente, in particolar sui lineage neurali.

6.3 Le proprietà immuno-modulatrici di Stamina MSC non sono state provate, definite o documentate.

6.4 La capacità di Stamina MSC a rilasciare linfociti non è stata provata, definite o documentate.

6.5 L'immuno-modulazione di Stamina MSC non è stata sufficientemente provata durante la manipolazione e produzione cellulare. Oltretutto, sulla base dei dati a disposizione, l'immuno fenotipo di Stamina MSC non risulta essere stabile e non risulta essere sempre in linea con la definizione internazionale di MSC.

6.6 Il processo di riproduzione cellulare, come descritto nei protocolli Stamina, non risulta essere in linea con le disposizioni internazionali attuali che regolamentano la preparazione di cellule per la terapia cellulare.

6.7 Per riassumere, la caratterizzazione di Stamina MSC durante la preparazione e amministrazione cellulare non è adeguata agli standard per le sperimentazioni cliniche. Pertanto, non risulta possibile valutare la sicurezza ed efficacia dei metodi e dei protocolli Stamina.

7. I DONATORI DI CELLULE

La fonte donatrice di Stamina MSC può essere sia un paziente, sia un donatore allogeneico non identificato di midollo osseo. Nei protocolli stamina non risulta indicata né la modalità di selezione dei donatori, né quali sono le misure che si dovranno intraprendere per garantire la sicurezza dei donatori e dei ricettori.

8. VERIFICA DEI METODI STAMINA E DEI RISULTATI OTTENUTI CON IL METODO STAMINA

8.1 All'interno delle istruzioni operative di Stamina (paragrafo n. 6) viene descritto che "...Queste istruzioni operative sono state ufficializzate prendendo in considerazione...(il dato)...che sono stati ottenuti durante l'elaborazione delle operazioni avvenute dal novembre 2011 a novembre 2012". Questo tipo di auto-convalida non può essere accettata. Visto che i dati non sono stati resi noti e pubblicati nella letteratura scientifica, dette istruzioni operative non sono state validate da revisione paritaria (peer-review). Per poter avviare la verifica da parte di istituzioni/enti autorizzati e di vigilanza, Stamina avrebbe dovuto preparare e presentare un "dossier per lo sperimentatore" comprendente tutti i dati in supporto allo sviluppo del proprio prodotto. Tale dossier, avrebbe dovuto far parte del proprio protocollo. La caratterizzazione delle cellule include, necessariamente, il fenotipo, le proprietà funzionali, il potenziale di proliferazione ed il potenziale di differenziazione. Questi dati dovrebbero essere riportati in tabelle e grafici per ogni fase del procedimento (la raccolta del midollo osseo, adesione, coltura primaria

e secondaria, scongelamento ed iniezione al paziente). Il Comitato ritiene che le dichiarazioni riportate nel paragrafo 6 delle Istruzioni Operative Stamina siano insufficienti per valutare la validità dei metodi Stamina e non ne giustifica l'applicazione clinica sui pazienti.

8.2 Il Comitato riconosce che il fatto di partecipare ai convegni scientifici e pubblicare i risultati delle proprie ricerche su riviste scientifiche dotate di comitati di revisione potrebbe non riuscire a garantire il valore dei metodi e dei dati e che non costituisce un sostituto all'approvazione del protocollo da parte delle autorità di vigilanza nazionali. Tuttavia, il Comitato sostiene che i ricercatori dei protocolli Stamina potrebbero trarre benefici nel sottoporre i propri esperimenti e risultati ad una revisione paritaria tramite una pubblicazione scientifica.

9. MEMBRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE

9.1 Il Comitato non conosce la composizione del comitato scientifico consultivo di Stamina Foundation, dello staff e del supervisore dell'esperimento clinico. Tutti i soggetti partecipanti dovrebbero possedere le conoscenze sulla progettazione delle sperimentazioni cliniche ed esecuzione per potersi far carico delle relative responsabilità.

9.2 Per via delle preoccupazioni qui sopra descritte riguardo le lacune dei professionisti di Stamina Foundation nello sviluppo del protocollo, il Comitato suggerisce che per ogni esperimento clinico per mezzo di Stamina MSC sia prevista una supervisione accurata da parte di supervisori nominati dal Ministero per la Sanità Italiano o dal Clinical Research Institute che sarà responsabile dell'andamento dell'esperimento.

10. EFFICACIA E SICUREZZA

10.1 La preparazione cellulare di Stamina MSC è stata proposta per una varietà di patologie e per pazienti con un margine di età ampio, da infanti ad adulti. In assenza di un approccio sistematico a patologie individuali con un numero adeguato di pazienti ben definiti, sarà impossibile garantire sicurezza ed efficacia. I parametri (endpoints) devono essere quantitativi e specificati in anticipo, ed il numero di pazienti deve essere sufficiente per garantire la validità statistica.

10.2 La valutazione della tossicità è un componente critico. Quali saranno le reazioni avverse che verranno monitorati? In che modo e con quali criteri sarà categorizzata la gravità delle reazioni avverse? E' possibile che vi saranno reazioni avverse come la formazione di un tumore che faranno interrompere l'esperimento clinico?

Il Comitato desidera segnalare al Ministero che, in base a quanto esplicito nel paragrafo 11.2, a nessuno dei requisiti sopra citati si può rispondere o vale la pena di rispondere.

12. RACCOMANDAZIONI

Il Comitato è consapevole del mancato soddisfacimento delle necessità dei pazienti colpiti da malattie neuro degenerative, così come delle aspettative dei parenti e del forte potenziale della terapia cellulare. Pertanto, il Comitato dichiara di voler nuovamente assicurare l'opinione pubblica riguardo il valore potenziale della terapia staminale per la cura di determinate malattie. Parallelamente all'iniziativa del governo italiano di destinare fino a 3 milioni di euro al campo della ricerca sulla terapia cellulare avanzata, il Comitato chiede al Ministero della Sanità di voler iniziare a presentare la richiesta/istanza di applicazione in questo settore in modo da consentire lo sviluppo di cure e terapie per malattie attualmente ancora non curabili.

Roma, 02.10.2014

Il Comitato Scientifico

Michele Bacarani, Presidente

Mario Boccadoro

Alberto Burlina

Ana Cumano

Gianluigi Forloni

Curt Freed

Moustapha Kassem

Giuseppe Leone

Shahragim Tajibakhsh

La Segreteria Scientifica

Stefano Farioli Vecchioli

Barbara Illi

Luisa Salvatori

(La traduttrice: D.ssa Benedetta Berni)