

ORIGINALE

SPEZIALE
22

TRIBUNALE ORDINARIO IN VENEZIA
TRIBUNALE AMMINISTRATIVO REGIONALE
DEPOSITATO PER LA LOMBARDIA

Venezia, 24 AGO 2012



BRESCIA

30

RICORSO

dell'AZIENDA OSPEDALIERA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA, con sede in Brescia, piazzale Spedali Civili n. 1, C.F. 00298840174, in persona del Direttore Generale in carica dott. Cornelio Coppini, autorizzata a proporre ricorso con deliberazione del Direttore Generale (all. 1), rappresentata e difesa, come da mandato a margine del presente atto, dagli avv.ti prof. Fabio Cintioli del foro di Roma (C.F. CNTFBA62M23F158G; fax 06/84551201; indirizzo PEC fabiocintioli@ordineavvocatiroma.org), Rocco Mangia del foro di Milano (C.F. MNGRCC42L05F881A; fax 02/48011489; indirizzo PEC rocco.mangia@milano.pecavvocati.it) e Dario Meini del foro di Brescia (C.F. MNEDRA67D29H717P; fax 030/3364979; indirizzo PEC dario.meini@brescia.pecavvocati.it) ed elettivamente domiciliata presso lo studio dell'avv. Meini, in Brescia, borgo Pietro Wuhrer n. 81

contro

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, con sede in Roma, via del Tritone n. 181, in persona del Direttore Generale in carica

per l'annullamento

dell'ordinanza n. 1/2012 del 15 maggio 2012, notificata all'Azienda Ospedaliera il 16 maggio 2012 (all. 2) e, per quanto possa occorrere, di tutti gli atti istruttori che ne hanno preceduto l'emaneazione.

MANDATO: Nella mia qualità di Direttore Generale in carica della Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia, delego a rappresentare e difendere l'Azienda Ospedaliera nel ricorso di cui in epigrafe, anche disgiuntamente, gli avv.ti prof. Fabio Cintioli del foro di Roma, Rocco Mangia del foro di Milano e Dario Meini del foro di Brescia, concedendo loro ogni e più ampia facoltà, ivi compresa quella di farsi sostituire, di presentare e sottoscrivere istanze, memorie, motivi aggiunti, rinuncia agli atti del giudizio e quanto altro ed eleggo domicilio presso lo studio dell'avv. Meini, in Brescia, borgo Pietro Wuhrer n. 81.

Per l'esercizio dei diritti e l'adempimento degli obblighi derivanti dal presente mandato, autorizzo il trattamento dei dati personali, ai sensi e per gli effetti del D. Lgs 30 giugno 2003 n. 196.

Dott. Cornelio Coppini
Cornelio Coppini

AUTENTICA
Meini

FATTO

1. Con deliberazione n. 460 del 9 giugno 2011 (all. 3) l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia – volendo *“porre le premesse per un possibile ricorso alla terapia cellulare somatica, secondo condizioni e procedure dovute e nel rispetto delle normative vigenti in materia, e ciò con riguardo ad un uso al di fuori della sperimentazione clinica”* – delineava *“i termini di una possibile collaborazione con soggetto qualificato ed in possesso di idonea metodica per il trattamento delle cellule staminali mesenchimali, quale si presenta Stamina Foundation Onlus di Torino, rinviando all’ipotesi di accordo di massima unito in copia al presente provvedimento a costituirne parte integrante”* e facendo comunque salva *“ogni determinazione che dovrà essere assunta quanto ai singoli pazienti per i quali si dovesse concretamente porre detta prospettiva di cura, ivi compresa la verifica di ogni condizione di legge e l’acquisizione di qualsivoglia parere e/o autorizzazione per ciò prevista, anche esterna e di autorità superiori (demandandone l’istruttoria alla Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico, con la collaborazione del Laboratorio Cellule Staminali, al quale peraltro rimangono in capo gli adempimenti specifici di cui all’accordo)”*.

Il Laboratorio Cellule Staminali, afferente al Servizio di Medicina di Laboratorio Pediatrico – Sezione specializzata di Ematologia e Coagulazione presso il Presidio Ospedale dei Bambini, è accreditato dalla Regione Lombardia (all. 4) e dal 1992 svolge attività di manipolazione di cellule staminali emopoietiche per il trapianto in pazienti pediatrici.

Nella ipotesi di accordo allegata alla delibera "le Parti convengono di collaborare 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 DM 5/12/2006, nel pieno rispetto della normativa vigente e sulla base di principi di scienza e coscienza medica" (art. 1).

L'Azienda Ospedaliera "si impegna a mettere a disposizione il Laboratorio Cellule Staminali per quanto necessario e comunemente concordato, con tempi e modi che non interferiscano con l'attività già ordinariamente presente nello stesso" (art. 3.1).

La Stamina Foundation Orlus a sua volta "si impegna a rispettare pienamente le regole e le modalità di utilizzo del Laboratorio Cellule Staminali che verranno concordate con la Direzione degli «Spedali Civili» e con il responsabile del Laboratorio stesso" (art. 2.3); quest'ultimo garantisce "i controlli di sterilità e sicurezza dei preparati iniettabili, necessari in tutte le fasi del processo" (art. 2.1).

2. Sempre per prepararsi alla eventuale somministrazione di terapia cellulare ai sensi del D.M. 5 dicembre 2006 ("Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali"), il 21 giugno 2011 l'Azienda Ospedaliera si rivolgeva all'Agenzia Italiana del Farmaco per chiedere chiarimenti sulla procedura da seguire (all. 5).

Sull'erroneo presupposto che l'Azienda intendesse operare ai sensi del D.M. 8 maggio 2003 ("Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica") oppure nell'ambito di una sperimentazione clinica ai sensi del D.M. 2

marzo 2004 ("Istituzione di una banca dati per il monitoraggio della terapia genica e la terapia cellulare somatica"), nella risposta del 27 giugno 2011 (all. 6) l'AIFA rilevava che "le cellule prodotte dalla Stamina" non risultano "fatte in accordo alle GMP".

Il 5 luglio 2011 l'Azienda Ospedaliera chiedeva il parere del Comitato Etico "in merito alla possibilità di trattare pazienti in base al DM 5 dicembre 2006" (all. 7), precisando che ogni caso sarebbe stato "sottoposto al parere specifico del Comitato Etico" e che il trattamento delle cellule sarebbe stato fatto "presso il Laboratorio cellule staminali dell'Azienda Spedali Civili di Brescia, che tratta cellule per trapianti di midollo a scopo ematologico".

Alla luce della risposta resa dall'AIFA il 27 giugno 2011, il Comitato Etico comunicava all'Azienda (all. 8) di ritenere che "l'autorizzazione all'utilizzo di terapia cellulare somatica con cellule trattate da Stamina debba essere subordinata alla produzione in GMP".

3. Con nota del 29 luglio 2011 (all. 9) l'Azienda Ospedaliera sottoponeva nuovamente la questione all'AIFA, richiamando un parere reso in data 5 aprile 2011 su richiesta dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste (all. 10), con il quale il Direttore Generale dell'AIFA aveva ritenuto possibile il trattamento di pazienti con terapia cellulare ai sensi del D.M. 5 dicembre 2006, sul rilievo che "non essendo stato ancora emanato alcun decreto (o determina) in relazione ai medicinali per TA [terapia avanzata] ad uso non ripetitivo, è di conseguenza applicabile l'art. 1 comma 4, del citato d.m. 5 dicembre 2006".

L'Azienda dichiarava "di poter operare in base alle seguenti caratteristiche, evidenziate anche nella lettera inviata dal dott. Rasi il 05/04/2011 all'indirizzo del Dott Marino Andolina e del Prof. Andrea Biondi (prot. STB4/446P) [la risposta dell'AIFA all'IRCCS Burlo Garofolo]:

- a. Tratterà casi compassionevoli per i quali esistano già pubblicazioni scientifiche accreditate o evidenze cliniche scientificamente provate.
- b. Tratterà esclusivamente pazienti per i quali sia stato acquisito il consenso informato.
- c. Tratterà esclusivamente pazienti per i quali sia stato espresso parere favorevole del Comitato Etico con procedura d'urgenza.
- d. I trattamenti saranno non a fini di lucro, e la produzione cellulare avverrà presso il Laboratorio Cellule Staminali dell'Azienda Spedali Civili di Brescia per il quale sono presenti i requisiti richiesti dal DM 5/12/2006 di cui seguirà notifica della documentazione a stretto giro di posta".

In attesa di ricevere tale documentazione (trasmessa dall'Azienda il 5 agosto 2011 all'AIFA e, per conoscenza, alla Regione Lombardia - all. 11 e 12), il 1° agosto 2011 l'AIFA - "al fine di evitare ogni ritardo che possa compromettere il buon esito della procedura, e nell'esclusivo interesse dei pazienti" - comunicava (all. 13) che "non si ravvedono ragioni ostative al trattamento indicato", "rientrando nella classificazione di uso «non ripetitivo»", riservandosi una eventuale "ulteriore formale risposta", che non c'è stata.

4. Nella seduta del 6 settembre 2011 il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera autorizzava "l'uso terapeutico di cellule staminali di origine mesenchimale, in base al

DM 5/12/2006" per due pazienti, di cui uno pediatrico (all. 14 e 15).

Il 12 settembre 2011 l'Azienda interpellava (all. 16) l'Istituto Superiore di Sanità in merito alla "necessità di inserire questi pazienti nel registro ISS" e, in

caso di risposta affermativa, alla "modalità per accedere e aggiornare il registro".

Tale richiesta rimaneva priva di riscontro.

Il 28 settembre 2011 l'Azienda Ospedaliera e la Stamina Foundation Onlus sottoscrivevano l'accordo di collaborazione allegato alla deliberazione n. 460

del 2011 (all. 17).

Il giorno successivo venivano adottate le determinazioni dirigenziali (all. 18 e

19) di autorizzazione all'uso terapeutico di cellule staminali di origine mesenchimale ai sensi del D.M. 5 dicembre 2006, per i due pazienti per i quali

il Comitato Etico aveva espresso parere favorevole.

5. Nel gennaio 2012 l'uso terapeutico di cellule staminali di origine mesenchimale era autorizzato per altri otto pazienti, pediatrici e adulti (all. 20 - 27), previa acquisizione del parere favorevole del Comitato Etico (all. 28 - 35).

Il trattamento di due ulteriori pazienti adulti era approvato nel febbraio 2012 (all. 36 e 37) e autorizzato nel marzo 2012 (all. 38 e 39).

6. Nei giorni 29 febbraio e 1° marzo 2012 due ufficiali di polizia giudiziaria in servizio presso il Nucleo Antisofisticazioni e Sanità di Torino, su delega della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Torino, svolgevano presso l'Azienda Ospedaliera attività ispettive aventi a oggetto i casi di terapia

cellulare somministrata ai sensi del D.M. 5 dicembre 2006, acquisendo documentazione e assumendo informazioni (all. 40 e 41).

In esecuzione di una nuova delega della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Torino, nei giorni 8 e 9 maggio 2012 i medesimi ufficiali di polizia giudiziaria proseguivano l'attività di indagine presso gli Spedali Civili di Brescia, coadiuvati - questa volta - da due ispettori dell'AIFA (all. 42 - 44), concludendo, all'esito, che "la prosecuzione [delle procedure di preparazione e somministrazione del materiale biologico] deve ritenersi interrotta a partire dalla data odierna" (all. 43).

7. L'ispezione era condotta in modo sommario e senza rispetto del principio del contraddittorio.

Non tutta la documentazione messa a disposizione dall'Azienda Ospedaliera veniva acquisita e di quella acquisita veniva data a verbale una lettura fuorviante.

I rilievi critici degli ispettori erano condizionati da assunzioni investigative non corrette e non tenevano conto delle precisazioni e dei chiarimenti forniti dal personale dell'Azienda, precisazioni e chiarimenti che non sono stati nemmeno verbalizzati.

Solo in un caso, nel verbale del 9 maggio 2009, ore 9 (all. 43) l'affermazione secondo cui "non tutti i consensi informati sono adeguatamente compilati" è annotata con il seguente chiarimento della dott.ssa Terraroli, Responsabile del Coordinamento Ricerca Clinica, componente del Comitato Etico e

Responsabile della Segreteria Scientifica del Comitato: *"Tutti i consensi informati relativi alla terapia sono firmati. Quelli non firmati non sono pertinenti"*.

La dott.ssa Lanfranchi, Responsabile del Laboratorio Cellule Staminali, ha invece dovuto affidare i propri rilievi, non verbalizzati nel corso dell'ispezione, a due relazioni interne.

Nella relazione datata 15 maggio 2012, indirizzata al Direttore Generale e al Direttore Sanitario dell'Azienda Ospedaliera (all. 45), con riferimento al verbale dell'8 maggio 2012 (all. 42), *"mai riletto a me nella sua completezza"*, la dott.ssa Lanfranchi:

- fa presente che *"da pag. 2 a pag. 5 per ogni paziente viene sottolineato in verbale che il Foglio di Lavoro non risulta firmato dall'operatore di Stamina e da me in qualità di responsabile del Laboratorio ma non viene riportata la mia osservazione che essendo un Foglio di Lavoro ad uso interno non è necessario apporre firma"*;
- fa presente che *"a pag. 5 riga 25 viene descritto il modulo Distinta per Consegna sottolineando che non c'è indicazione sulla natura della sospensione cellulare inoculata ai singoli pazienti, ma non la mia osservazione che in laboratorio le cellule prodotte e congelate per le infusioni sono state caratterizzate dal nostro laboratorio come da «Protocollo di analisi e controllo della preparazione cellulare per terapia con cellule staminali» da loro in possesso"*, precisando che *"il mio laboratorio ha effettuato analisi non su tutti i pazienti ma a campione (10 su 12 ad es. per la citofluorimetria), alcune analisi erano stampate e poste nel faldone delle analisi di laboratorio e altre memorizzate in file del computer di utilizzo per tali dati, ma i tecnici dell'AIFA non hanno voluto prenderne visione"* e che *"prima*

delle infusioni, come peraltro descritto nel Protocollo «Manipolazione di Cellule staminali mesenchimali da biopsia ossea in collaborazione fra Stamina Foundation e il Laboratorio Cellule Staminali del Presidio Pediatrico A.O. Spedali Civili di Brescia» in loro possesso, è stata sempre valutata la vitalità cellulare e la conta cellulare supervisionata dal nostro Laboratorio”;

- sottolinea come “a pag. 6 riga 17 venga verbalizzato che la sottoscritta fornisce il protocollo «Manipolazione di Cellule staminali mesenchimali da biopsia ossea in collaborazione fra Stamina Foundation e il Laboratorio Cellule Staminali del Presidio Pediatrico A.O. Spedali Civili di Brescia» che però non veniva citato a pag. 2 riga 11 dove viene indicato che espongo verbalmente le modalità esecutive delle fasi operative e di processazione delle cellule staminali prodotte in laboratorio”, rilevando che “in tale protocollo sono descritte specificatamente le fasi di processazione con indicato quanto viene effettuato dal personale dell’Azienda e quanto effettuato dal personale di Stamina”;
- evidenzia di aver “ben chiarito ma non viene riportato in verbale che i reagenti utilizzati per la procedura vengono forniti da Stamina mentre il laboratorio mette a disposizione le apparecchiature e i controlli da effettuare come stabilito in Delibera Aziendale (controlli microbiologici per escludere possibili contaminazioni microbiche nel prodotto) e in «Protocollo di analisi e controllo della preparazione cellulare per terapia con cellule staminali»”;
- precisa che “in tutte le fasi, ad eccezione della prima riguardante l’effettuazione della biopsia, il personale del mio Laboratorio, ma per la maggior parte io stessa, abbiamo supervisionato la procedura di preparazione delle cellule prodotte”;

Alla relazione del 15 maggio 2012 sono allegati i "protocolli su citati ed un flusso di lavoro meglio esplicativo".

Nella relazione datata 17 maggio 2012, indirizzata all'avv. Maggi, Direttore del Servizio Affari Generali e Legali (all. 46), con riferimento al verbale del 9 maggio 2012, ore 9 (all. 43), la dott.ssa Lanfranchi osserva:

- che la rispondenza ai requisiti GMP (Good Manufacturing Practices) non è richiesta "per le manipolazioni minime di cellule staminali quale è la nostra attività routinaria";
- che "la cappa a flusso laminare dove vengono effettuate le manipolazioni è sotto manutenzione ordinaria da anni e possono essere acquisiti i documenti che ne attestano il controllo emessi dalla Ditta Novaria competente";
- che "il nostro laboratorio di manipolazione possiede dal punto di vista strutturale un soffitto a flusso laminare con pressione positiva e un'anticamera di passaggio per cambio zoccoli e sovrascarpe: tutto ciò è, comunque, in aggiunta a ciò che la normativa richiede per la manipolazione minima di cellule staminali".

8. Nell'intervallo tra la prima e la seconda ispezione il Ministero della Salute, con nota del 17 aprile 2012 indirizzata alla Regione Lombardia, all'Agenzia Italiana del Farmaco, all'Istituto Superiore di Sanità e, per conoscenza, all'Azienda Ospedaliera (all. 47) – premesso di aver avuto conoscenza nel settembre 2011 "della circostanza che presso l'Azienda ospedaliera Spedali civili di Brescia si stava intraprendendo un percorso di realizzazione di trattamenti con terapia cellulare somatica «ad uso compassionevole»" e del fatto che fra i pazienti trattati vi era un bambino affetto dalla malattia di Niemann-Pick, tipo A, alla cui

vicenda il Ministero si era in precedenza interessato -- invitava gli enti destinatari a fornire notizie aggiornate al riguardo, chiarendo, in particolare, *"se l'utilizzazione di medicinali per terapia cellulare, presso la predetta struttura, stia avvenendo, in caso di grave danno alla salute o pericolo di vita, in ottemperanza al decreto ministeriale 5 dicembre 2006, o se siano state autorizzate sperimentazioni cliniche con cellule staminali adulte mesenchimali per il trattamento di pazienti affetti da malattia di Niemann-Pick di tipo A"*.

L'Azienda Ospedaliera riscontrava la nota ministeriale (all. 48), riferendo che *"12 pazienti affetti da patologie neurologiche diverse hanno iniziato il trattamento. Tutti i casi sono stati valutati dagli specialisti neurologi e autorizzati dal Comitato Etico."*

Il ciclo di trattamento prevede 5 somministrazioni per ogni paziente con cadenza periodica nessun paziente ha ancora completato il ciclo di cura. La sorveglianza per la sicurezza dei pazienti è costante, il trattamento è stato in tutti i casi ben tollerato e fino ad ora non sono stati segnalati Eventi Avversi correlati alla terapia.

Si ribadisce che non sono state attivate sperimentazioni cliniche non essendo presenti i presupposti per tale attività, esclusa dal Decreto Ministeriale 5/12/2006.

(...)

I pazienti sono stati sottoposti al Comitato Etico ottemperando alle caratteristiche richieste dal D.M. 5/12/2006 sopraccitato".

Con specifico riferimento al paziente pediatrico affetto dalla malattia di Niemann-Pick, l'Azienda precisava che *"è stato sottoposto fino ad ora a 2*

somministrazioni molto ben tollerate. Si aggiunge che, per la specifica malattia, anche un'altra paziente ha iniziato il trattamento".

L'Azienda infine informava che "l'attività iniziata in ottobre 2011 dopo l'iter autorizzativo previsto dal Decreto Ministeriale 5/12/2006 è attualmente sospesa", "al fine di poter valutare l'efficacia delle terapie intraprese, come richiesto dal comitato etico, e l'impatto sulla struttura organizzativa".

Per quanto consta all'Azienda, fra gli altri enti interpellati solo l'Istituto Superiore di Sanità rispondeva al Ministero (all. 49), dichiarando di non aver "ricevuto alcuna richiesta di autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I, con cellule staminali mesenchimali nella malattia di Niemann-Pick" e facendo presente che "l'eventuale autorizzazione di sperimentazioni cliniche di fase successiva alla I, come pure la verifica della congruità dei trattamenti in corso presso l'A.O. Spedali Civili di Brescia rispetto al DM 5 dicembre 2006, non rientrano nell'ambito delle competenze di questo Istituto".

9. Al termine dell'ispezione l'Azienda Ospedaliera - preso atto del contenuto del verbale del 9 maggio 2012, ore 9 (all. 43), secondo cui "la prosecuzione [delle procedure di preparazione e somministrazione del materiale biologico] deve ritenersi interrotta a partire dalla data odierna" - comunicava ai pazienti, alla Stamina Foundation Onlus (all. 50), al Ministero della Salute, alla Regione Lombardia e, per conoscenza, all'AIFA e all'Istituto Superiore di Sanità (all. 51) l'interruzione delle terapie cellulari in corso, fatta salva "la presa in carico dei pazienti già sottoposti a trattamento, per il normale proseguimento del Follow Up e l'assicurazione dei LEA".

10. Il 16 maggio 2012 l'Azienda Ospedaliera si è vista notificare l'ordinanza n. 1/2012, emanata il 15 maggio 2012, con la quale il Direttore Generale dell'AIFA, *"ravvisata l'urgente necessità di adottare nei confronti dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia e della Stamina Foundation ONLUS un provvedimento inibitorio idoneo a tutelare la salute pubblica", "VIETA con decorrenza immediata, di effettuare: 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, ai sensi e per gli effetti dell'articolo 142 del D. Lgs. 219 del 2006 e s.m.i."*.

Nelle premesse dell'ordinanza si dà innanzi tutto conto del coinvolgimento dell'Agenzia nell'attività ispettiva svolta dal Comando Carabinieri per la Tutela della Salute di Torino su delega della Procura della Repubblica, *"per verificare l'attività di produzione e somministrazione di cellule staminali mesenchimali a pazienti in cura presso l'Azienda Ospedaliera"*.

Si riferiscono sinteticamente le risultanze del sopralluogo effettuato in data 8 - 9 maggio 2012 presso l'Azienda Ospedaliera, riproducendo (e talora indebitamente generalizzando) le affermazioni errate e lacunose contenute nei verbali ispettivi in merito alle procedure seguite dall'Azienda e alle caratteristiche del Laboratorio Cellule Staminali.

Si richiama quindi il verbale del 9 maggio 2012 in cui *"i Carabinieri del Comando NAS di Torino hanno richiesto l'immediata interruzione delle procedure di preparazione e manipolazione del materiale biologico e della somministrazione della sospensione cellulare ai pazienti"*.

Si riconosce che "il trattamento eseguito non può configurarsi in nessun modo come «sperimentazione clinica»".

Si riconosce inoltre che "l'accordo di collaborazione tra Stamina Foundation ONLUS e l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia prevede la cura di casi sulla base di quanto disposto dal Decreto 5 dicembre 2006", ma si sostiene che "il trattamento terapeutico in oggetto non soddisfa i (...) requisiti del Decreto 5 dicembre 2006".

L'ordinanza è stata pubblicata sul sito internet dell'AIFA e di tale pubblicazione è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie generale n. 114 del 17 maggio 2012 (all. 52).

11. La notizia della adozione del provvedimento inibitorio a seguito di ispezione è stata immediatamente ripresa dalle agenzie di stampa (all. 53) e da numerosi quotidiani a diffusione nazionale e locale (all. 54).

L'Azienda Ospedaliera ha pubblicato un comunicato relativo alla somministrazione di cellule staminali in base al D.M. 5 dicembre 2006 (all. 55), nel quale l'Azienda precisa, fra l'altro, che "l'attività è stata avviata dopo l'espletamento di una compiuta istruttoria e previa informazione delle competenti autorità, che in alcuni casi ne hanno sollecitato la prosecuzione" e che "le attività svolte presso la struttura ospedaliera sono state eseguite nel rispetto delle previsioni normative, in linea con le conoscenze del mondo scientifico internazionale, mediante il ricorso alle tecnologie ed all'esperienza specifica maturata dal Laboratorio Cellule Staminali del Presidio pediatrico, Sezione specializzata di Ematologia e Coagulazione,

che da oltre 20 effettua le procedure necessarie per i trapianti di midollo per la cura delle leucemie con ottimi risultati e senza complicanze".

I pazienti il cui trattamento è stato interrotto e i loro familiari hanno reagito con sconcerto e vivissima preoccupazione (all. 56) e si stanno adoperando per sensibilizzare l'opinione pubblica e le istituzioni; l'Azienda ha notizia dell'intenzione di alcuni di loro di agire in giudizio affinché sia accertato il diritto alla prosecuzione della cura.

Nel tentativo di prevenire - o almeno di arginare - il diffondersi di un clima di allarme ingiustificato, l'Azienda Ospedaliera ha pubblicato un altro comunicato (all. 57), per precisare che *"la sospensione non coinvolge in alcun modo i numerosi pazienti adulti e pediatrici, in trattamento con cellule staminali emopoietiche presso le strutture aziendali di riferimento",* che *"operano secondo protocolli clinici e standard qualitativi elevati con risultati documentati anche nella letteratura scientifica nazionale ed internazionale".*

Alcune associazioni impegnate nella lotta contro le leucemie e i linfomi hanno avvertito l'esigenza di manifestare il loro apprezzamento (all. 58) per la qualità del lavoro svolto dal Laboratorio Cellule Staminali.

12. La pubblicità data all'ordinanza e la gravità delle affermazioni in essa contenute hanno indotto a interessarsi della vicenda la Commissione parlamentare d'inchiesta sull'efficacia e l'efficienza del Servizio Sanitario Nazionale, a cui l'Azienda Ospedaliera ha immediatamente inviato una relazione (all. 59), nella quale viene fra l'altro evidenziato:

- che "la Direzione aziendale ha attivato un percorso istruttorio, attraverso opportune verifiche e trasmissione di documenti agli organi di competenza (AIFA, Ministero della Salute), al fine di garantire la correttezza delle procedure necessarie";
- che "la produzione cellulare avviene presso il Laboratorio Cellule Staminali del Presidio pediatrico, Sezione specializzata di Ematologia e Congulazione, da oltre 20 anni effettua procedure di manipolazione cellulare per i trapianti di midollo per la cura delle leucemie e delle immunodeficienze nei bambini, e ciò con risultati eccellenti ed in assenza di complicanze";
- che "allo stato sono in corso le opportune valutazioni cliniche di ogni paziente, che è stato costantemente seguito nel corso della terapia, consentendo di escludere qualsiasi effetto collaterale, ed in alcuni casi il riscontro di soggettivi miglioramenti";
- che "dell'intervenuto provvedimento AIFA tutti i pazienti sono stati avvisati".

Con nota del 22 maggio 2012 (all. 60) l'Azienda Ospedaliera ha trasmesso alla Regione Lombardia:

- "1) relazione, datata 16/5/2012, del responsabile Laboratorio Cellule Staminali, Dr.ssa Arnalda Lanfranchi, di controdeduzione ai rilievi operati nel verbale di ispezione congiunto NAS Torino – AIFA;
- 2) relazione sull'audit interno di verifica promosso sul medesimo Laboratorio, quanto al possesso dei requisiti di accreditamento (si omettono gli allegati tecnici, qui comunque conservati e disponibili se ritenuto utile) risultati all'esito positivamente accertati".

13. Il 16 maggio 2012 il Ministero della Salute, "in relazione alla collaborazione intercorsa tra l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia e la Stamina.Foundation Onlus per il prelievo, la manipolazione, la coltura, lo stoccaggio e la somministrazione a pazienti di cellule umane", ha a sua volta disposto (all. 61) una ispezione presso l'Azienda, "al fine di verificare la regolarità delle procedure seguite sotto il profilo tecnico ed amministrativo", invitando gli ispettori a illustrare in una relazione i risultati della verifica.

L'ispezione si è svolta nei giorni 23 e 24 maggio 2012 (all. 62).

Nel corso della visita la commissione ispettiva - composta da rappresentanti del Ministero della Salute, dell'AIFA (i due ispettori che avevano già partecipato all'ispezione dell'8 - 9 maggio 2012), del Comando Carabinieri per la tutela della salute di Roma, del Centro Nazionale Trapianti dell'Istituto Superiore di Sanità e della Regione Lombardia, con l'assistenza di un rappresentante della A.S.L. di Brescia - ha sentito: il dott. Fulvio Porta, Direttore dell'U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto Midollo Osseo, "al quale è stato richiesto di spiegare e motivare la scelta della collaborazione con Stamina Foundation"; la dott.ssa Amalda Lanfranchi, Responsabile del Laboratorio Cellule Staminali, che "ha illustrato l'attività che il Laboratorio ha effettuato nell'ambito della collaborazione con Stamina Foundation"; la dott.ssa Carmen Terraroli, Responsabile della Segreteria Scientifica del Comitato Etico; il dott. Pietro Piovanelli, Responsabile del Servizio Accreditamento e Gestione/Analisi dei Flussi Informativi Sanitari; il dott. Enrico Comberti, Responsabile del Servizio Formazione, Qualità e Gestione del Rischio; il dott.

Alberto Arrighini, Responsabile per la Qualità del Dipartimento Pediatrico e Coordinatore del Comitato Qualità del Presidio Ospedale dei Bambini; la dott.ssa Alessandra Beghin, biologa del Laboratorio.

La commissione ha inoltre acquisito, in triplice copia, la documentazione indicata in apposito elenco (all. 63) e ha proceduto alla *"verifica dei campioni biologici congelati nell'ambito della collaborazione tra la suddetta Azienda Ospedaliera e Stamina Foundation"* (all. 64), prelevando quattro crio-vial *"per il trasporto presso il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare dell'ISS"* (all. 65).

Nel verbale relativo alla verifica dei campioni biologici (all. 64) – verbale non sottoscritto dalla rappresentante della Regione Lombardia, in quanto non ne ha condiviso i contenuti – *"si ribadisce la vigenza dell'ordinanza AIFA 1/2012 che impone il divieto di prelievo, trasporto, manipolazione, coltura, stoccaggio e somministrazione dei suddetti campioni"*.

Con riferimento a tale prelievo la dott.ssa Lanfranchi, nella sua relazione alla Direzione Aziendale del 26 maggio 2012 (all. 66) osserva che *"le buone pratiche di laboratorio prevedono che le provette scelte per essere estratte dal contenitore di azoto vengano identificate mediante la griglia, confrontate nei dati con quanto scelto ed estratte. Durante l'ispezione tutte le provette sono state estratte scollandole dal ghiaccio formatosi almeno 3 volte, ed inoltre durante la prima ispezione è stato fatto, dagli ispettori stessi, un elenco delle provette contenute in azoto con i dati relativi che evidentemente erano leggibili. Il fatto che, 3 volte dopo, non si identificassero più nella loro completezza significa che le svariate estrazioni delle provette dall'azoto, oltre che*

mettere in criticità la vitalità delle cellule, ha[nnno] influito sulla leggibilità dei dati sulle provette stesse. Questo è stato fatto presente agli ispettori nel momento dell'ispezione stessa".

Nel medesimo documento la dott.ssa Lanfranchi informa di essersi "adoperata per far avere alla dott.ssa Montesoro Elisabetta (tecnico AIFA) le mie procedure di laboratorio inerenti il Rilascio del Prodotto, Manutenzione degli Strumenti e Controlli, Etichettatura del Prodotto, Procedura e Schede di Addestramento (del mio personale), Distribuzione del Prodotto e Ritiro, Moduli inerenti, che bene si allineano con le richieste del documento sui Requisiti di Qualità Farmaceutica".

14. Con nota del 25 giugno 2012 (all. 67) l'Azienda Ospedaliera ha formalizzato la già avvenuta interruzione del rapporto di collaborazione con la Stamina Foundation Onlus, alla quale ha comunicato che "stante la impossibilità - per effetto del divieto imposto dall'AIFA con l'ordinanza n. 1/2012 del 15 maggio 2012 - di procedere alla produzione di «linee cellulari staminali adulte di tipo mesenchimale/stromale per utilizzo autologo o eterologo da utilizzare per singoli casi al di fuori della sperimentazione clinica in base al DM 5/12/2006», attività oggetto dell'accordo di collaborazione sottoscritto in data 28 settembre 2011, il rapporto di collaborazione deve ritenersi risolto con effetto immediato".

Come dichiarato nel proprio comunicato stampa (all. 55), l'Azienda Ospedaliera "ha piena fiducia che l'indagine disposta dal Ministero della Salute potrà chiarire ogni dubbio sul proprio operato, ritenendo di aver sempre agito nel rispetto della normativa e con la massima attenzione alla tutela della sicurezza e della salute dei pazienti".

Essa ritiene tuttavia necessario impugnare l'ordinanza n. 1/2012 dell'AIFA, che - oltre a presentare numerosi profili di illegittimità - è risultata gravemente lesiva dell'immagine dell'Azienda, fonte di allarme per i pazienti e, in relazione ad alcune affermazioni in essa contenute, si presta a strumentalizzazioni non giustificate, chiedendone l'annullamento per i seguenti motivi in

DIRITTO

Eccesso di potere per carenza di istruttoria ed errore di fatto

15. L'atto impugnato contesta la violazione della vigente normativa in materia di manipolazione e somministrazione di cellule staminali (D.M. 5 dicembre 2006). Tale normativa consente lo svolgimento delle attività: i) o sulla base di un'autorizzazione (all'esercizio di sperimentazioni cliniche); ii) oppure, anche senza autorizzazione, al ricorrere di condizioni predeterminate (nel decreto stesso).

La vicenda oggetto del giudizio riguarda la seconda ipotesi: l'AIFA contesta la mancanza delle condizioni per il trattamento al di fuori di una sperimentazione clinica autorizzata, desumendo tale assunzione esclusivamente sulle risultanze di un'ispezione effettuata presso Spedali Civili; nell'ambito di un'indagine penale.

16. Anzitutto, l'atto impugnato è viziato da una totale carenza di istruttoria. Anzi, difetta perfino l'esercizio di un'attività decisoria da parte dell'AIFA, la quale si è totalmente astenuta dall'effettuare una propria valutazione, limitandosi a travasare nel provvedimento finale alcune affermazioni contenute nel verbale ispettivo.

Il che è palesemente errato.

L'ispezione, com'è noto, è uno strumento di acquisizione di fatti e atti in sede istruttoria e consiste nell'esame, nella ricerca, nella rilevazione e nella verifica di documenti (nonché eventualmente nella ricognizione di luoghi o cose). Le risultanze delle operazioni ispettive sono oggetto di verbalizzazione e possono tradursi (come è avvenuto nel caso di specie) in una relazione finale di sintesi.

Ebbene, come più volte sottolineato dalla giurisprudenza, la parte logico - critica del verbale ispettivo, a differenza delle operazioni avvenute dinanzi agli ispettori, non ha alcuna efficacia vincolante o valore di prova legale (fino a querela di falso), dovendo essere liberamente e autonomamente apprezzata dall'organo amministrativo decisionale.

In specie, è mancato proprio tale apprezzamento, vale a dire una valutazione autonoma degli elementi acquisiti in sede ispettiva da parte dell'organo decidente (l'AIFA): errando palesemente, l'Agenzia ha considerato le valutazioni degli organi istruttori una sorta di prova pre - costituita. In tal modo, da organi istruttori gli ispettori sono divenuti gli autori di una determinazione amministrativa che l'AIFA si è limitata semplicemente a formalizzare.

17. La mancanza di una valutazione autonoma delle risultanze ispettive è ancora più grave laddove si consideri che tale ispezione (le cui risultanze sono alla base dell'atto impugnato) è stata effettuata non nel corso di un procedimento amministrativo, ma nel corso delle indagini preliminari nell'ambito di un procedimento penale. Si è realizzata, così, una "migrazione" di atti e dati dal procedimento penale a quello amministrativo. Il che non è di per sé errato; a patto, tuttavia, che l'amministrazione esamini e valuti autonomamente le risultanze emerse nel corso dell'indagine penale.
- Del resto, le ispezioni in sede penale - come testualmente definito dal titolo III del codice di procedura penale - sono "Mezzi di ricerca della prova" e non prove.

Non a caso, una consolidata giurisprudenza amministrativa - elaborata soprattutto in materia di procedimenti disciplinari - considera illegittima l'emanazione di provvedimenti amministrativi adottati in assenza di un vaglio autonomo dei dati acquisiti in sede di indagini preliminari (cfr. Consiglio di Stato, sez. VI, 15 dicembre 2010, n. 8919). Vaglio autonomo che, si ribadisce, nel caso di specie è mancato del tutto. Basta leggere il verbale ispettivo e il provvedimento impugnato per desumere agevolmente l'acritico travaso delle affermazioni contenute dal primo al secondo atto (il contenuto letterale tanto della parte dispositiva quanto della motivazione è identico - cfr all. 42 - 44 e all. 2).

18. Infine, le stesse affermazioni contenute nel verbale ispettivo (dell'8 - 9 maggio 2012 all. 42 - 44, vale a dire quelle affermazioni che costituiscono il reale fondamento dell'ordinanza impugnata) sono viziate da macroscopici errori di fatto.

Anzitutto, gli ispettori hanno commesso un grave errore metodologico: hanno utilizzato una modalità ispettiva ritagliata sulla diversa fattispecie delle sperimentazioni cliniche, laddove l'attività in questione non è una sperimentazione clinica. In tal modo, gli ispettori hanno richiesto una documentazione non pertinente (in molti casi), insufficiente e parziale (in altri casi); non hanno esaminato i protocolli; invece di ascoltare i responsabili del trattamento, hanno sentito persone non competenti ecc. Soprattutto non hanno tenuto conto del fatto che, a differenza di altre strutture ospedaliere, Spedali Civili ha un'organizzazione complessa, articolata in diversi uffici. In tal modo, hanno effettuato un accesso finalizzato all'acquisizione di documenti negli uffici sbagliati (laboratorio) e hanno chiesto informazioni a persone che non avevano le competenze adeguate a fornirle (responsabile di laboratorio). Non avendo ricevuto informazioni e documenti esaustivi, gli organi ispettivi hanno desunto frettolosamente, ed erroneamente, l'esistenza di gravi carenze organizzative.

Sono illuminanti alcuni esempi.

Gli ispettori hanno contestato l'insufficienza delle descrizioni contenute nelle cartelle cliniche. Tuttavia erroneamente hanno esaminato non le cartelle cliniche riguardanti l'intero trattamento, bensì dei *fogli di lavoro* che, illustrando solo le attività svolte - giorno per giorno - all'interno del laboratorio, non possono che contenere una minima descrizione dell'intero trattamento.

E ancora, gli organi ispettivi contestano la carenza di dati scientifici pubblicati su accreditate riviste internazionali che giustifichino l'uso del trattamento; laddove (ovviamente) tutti i trattamenti si sono basati su una vastissima e validissima bibliografia. Il punto è che gli ispettori si sono rivolti alla responsabile di laboratorio (soggetto che non ha competenze cliniche, e che si occupa della parte laboratoristica) e non al responsabile scientifico (dott. Porta), non ricevendo così la bibliografia posta alla base dei trattamenti.

Nel prossimo paragrafo si prenderà posizione su ciascuno degli addebiti e si dimostrerà puntualmente la loro infondatezza. In questa sede si rimarca il duplice vizio dell'atto impugnato: un'assoluta carenza di valutazione dei dati acquisiti in sede ispettiva; una macroscopica erroneità delle modalità con cui è stata condotta l'ispezione (su cui si basa l'atto impugnato) e, conseguentemente, dei dati acquisiti.

Violazione dell'art. 1 del D.M. 5 dicembre 2006

19. Si passa a dimostrare l'infondatezza di ciascuno degli addebiti mossi.

Come accennato, l'AIFA contesta la mancanza dei presupposti - rigorosamente identificati dal D.M. 5 dicembre 2006 - per effettuare trattamenti con cellule staminali al di fuori delle sperimentazioni cliniche. Per dimostrare l'infondatezza di tale contestazione, occorre prendere posizione sui singoli addebiti su cui la stessa si basa.

20. L'art. 1 co. 4 del decreto ministeriale consente l'impiego dei medicinali per terapia cellulare somatica e genica "su singoli pazienti in mancanza di una valida alternativa

terapeutica, in 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 e rapida progressione".

L'AIFA contesta la sussistenza di questo presupposto (carezza di valida alternativa terapeutica per i casi trattati dagli Spedali Civili - pag. 3 dell'ordinanza, all. 2).

Anzitutto, l'atto impugnato non contiene alcuna motivazione idonea a suffragare tale addebito. L'AIFA si limita a proporre in negativo il testo della norma, affermando che "dall'esame dei documenti visionati non si evince la immediata necessità e opportunità di un trattamento con cellule staminali per alcune patologie trattate (ad esempio il morbo di Parkinson)" (pag. 2 dell'ordinanza, all. 2).

Già sotto questo profilo si rileva un primo punto di debolezza: non si spiega perché dai documenti visionati non emergerebbe la necessità del trattamento con cellule staminali. Un addebito così grave avrebbe dovuto contenere l'esplicitazione dell'iter logico giuridico che ha condotto alla sua formulazione, quantomeno per consentire a Spedali Civili di controdedurre ed esercitare il proprio diritto di difesa.

Come rilevato, la contestazione avanzata dall'AIFA ripropone - anzi travasa acriticamente - le risultanze del verbale ispettivo del 9 maggio 2012 (all. 43). Ivi, infatti, si afferma che "dai documenti visionati, risulta che il trattamento terapeutico in oggetto non soddisfa i seguenti articoli: art. 1 comma 4: non è dimostrata la mancanza di una valida alternativa terapeutica per tutti i casi trattati ..." (pag. 2).

In realtà, neanche la relazione ispettiva spiega perché dai documenti visionati i trattamenti risulterebbero non necessari. In ogni caso, anche se avrebbe dovuto essere l'AIFA a dimostrare concretamente tale grave affermazione, è possibile dimostrare l'esatto opposto, prendendo posizione sui casi concreti.

Uno dei casi cui si riferisce il provvedimento ispettivo riguardava una bambina che - purtroppo - al momento della nascita ha subito (a seguito di un'asfissia) gravissime lesioni e danni cerebrali (riguardanti anche i centri che sovrintendono alla

deglutizione) che la relegano in uno stato di coma semivegetativo (all. 68). Come si può evincere dalla lettera dei genitori della bambina e dalla relazione del medico dell'Ospedale di Catania che la segue (lettera del 31 maggio 2012 e relazione del 24 marzo 2012, all. 68); la bambina era tracheotomizzata per la respirazione e veniva nutrita mediante una sonda.

Ebbene, come emerge dalla Relazione Clinica dell'Unità di rianimazione pediatrica dell'Azienda ospedaliera di Catania – vale a dire di una relazione predisposta dai componenti di una struttura ospedaliera diversa da Spedali Civili – il trattamento tramite cellule staminali ha consentito il distacco della bambina dal respiratore artificiale e la possibilità di respirare autonomamente. Vi si legge, infatti, che *“la piccola Smeralda al rientro da Brescia, dopo la prima somministrazione di neuroblasti è rimasta stabile dal punto di vista emodinamico, respiratorio e metabolico. Nei giorni successivi Smeralda ha cominciato a dimostrare una maggiore propensione alla respirazione spontanea riuscendo in atti profondi e validi; ciò ha consentito di poter fare un programma respiratorio in cui si alternassero, ove possibile, periodi di respirazione spontanea (sempre più lunghi) a periodi di ventilazione meccanica (la notte)”* (all. 68).

Come attestato nel consenso informato (allegato alla lettera e alla relazione, all. 68), in questo caso non esisteva una valida alternativa terapeutica. Non esisteva perché la scienza medica non è in grado di ripristinare i neuroni dell'essere umano. Del resto, nel corso del sopralluogo gli stessi ispettori hanno riconosciuto questo dato. Tuttavia, tra gli ispettori dell'AIFA e i medici che hanno eseguito il trattamento sulla bambina sussiste una differenza di prospettiva. Per i primi il trattamento è inutile e la piccola paziente avrebbe dovuto essere abbandonata al proprio destino; per i secondi (i medici di Catania e quelli degli Spedali Civili) e, soprattutto secondo la famiglia, vedere la propria figlia respirare autonomamente e non tramite un respiratore meccanico costituisce (comprensibilmente) una grande differenza.

A tale riguardo, si riporta, ancora, uno stralcio della relazione clinica (pag. 2) dei medici di Catania "Oggi la bimba possiede attività respiratoria valida che si protrae oltre le 12 ore ... nel corso di una visita da parte delle psicologhe è avvenuto un episodio da segnalare: Smeralda ha smesso di colpo di respirare e, stimolata verbalmente "Smeri respira" ha ricominciato con un sospirone ed ha continuato verbalmente la sua respirazione. La forza muscolare è migliorata consentendo una ventilazione più rapida che si prolunga nel tempo, consente di cambiare di postura la bimba, la quale in alcune circostanze di stimolazione, riesce a sollevare testa e tronco dal letto. Non abbiamo notato movimenti spontanei degli occhi, ma ci sono movimenti spontanei delle palpebre: inoltre è presente la lacrimazione autonoma. Ultimo episodio recentemente registrato: un lungo pianto, almeno 30 minuti, con singulti che si è calmato tenendola per mano" (all. 68). Allo stato, si è ancora in attesa di conoscere la posizione del Ministero che, a sua volta, ha svolto un'ispezione presso gli Spedali Civili di Brescia sulla questione.

Certo, nessun trattamento consentirà di curare la bambina. Com'è noto, la medicina non è solo cura; ma è pure prendersi cura del paziente (anche quando la terapia non consente il recupero della sua salute). E se un trattamento può alleviare le sofferenze di un essere umano (assumendo i caratteri del c.d. trattamento compassionevole) e della famiglia - anche se non garantisce apprezzabili benefici sul piano strettamente medico - è opportuno che sia effettuato. E' questo il motivo per il quale, dopo il provvedimento dell'AIFA, le stesse famiglie sono intervenute per chiedere che la terapia fosse ripresa al più presto (cfr all. 68 e lettera ricevuta dall'Azienda Ospedaliera il 4 luglio 2012 prot. 0031307, all. 69).

Quello descritto è certamente il caso in cui l'erroneità delle conclusioni degli ispettori è maggiormente evidente. Ma tutti i casi presi in considerazione dagli organi ispettivi presentano caratteristiche analoghe.

E' di tutta evidenza (il caso illustrato lo dimostra) il fatto che l'AIFA non ha esaminato l'incartamento posto a base della contestazione. Se lo avesse fatto, non avrebbe certo ratificato gli errori così marcati in cui sono incorsi gli ispettori.

21. Veniamo alla seconda contestazione.

In base all'art. 1 co. 4 del D.M. 5 dicembre 2006 l'impiego dei medicinali per terapia cellulare somatica e per terapia genica è consentito "sotto la responsabilità del medico prescrittore e ... del direttore del laboratorio di produzione dei medicinali". Secondo l'AIFA i documenti relativi alla manipolazione delle cellule staminali eseguita da Spedali Civili sarebbero privi della dichiarazione del medico prescrittore "relativa ai punti richiesti nel comma" (pag. 3 dell'ordinanza, all. 2).

Anche tale affermazione è tratta in modo letterale dal verbale ispettivo del 9 maggio 2012 (all. 43), in cui si afferma che "manca la dichiarazione del medico prescrittore relativa ai punti richiesti nel comma" (pag. 3). E ancora una volta si riscontra il vizio di carenza di autonoma valutazione: nel provvedimento impugnato, l'AIFA non ha fatto altro che riportare la stessa frase utilizzata nel verbale ispettivo.

In realtà, in questo caso gli ispettori si aspettavano di trovare ciò che per questo tipo di trattamenti è impossibile trovare: la dichiarazione del medico prescrittore

Contrariamente a quanto assunto dagli ispettori, l'art. 1 co. 4 del decreto ministeriale richiede non che vi sia la dichiarazione del medico prescrittore, ma che il trattamento venga effettuato sotto la responsabilità del medico prescrittore e del responsabile di laboratorio di produzione dei medicinali.

Il trattamento con cellule staminali presenta caratteristiche peculiari. Lungi dall'esservi pazienti "trattati" e pazienti "controllati", in questo tipo di trattamento si segue un unico paziente che parte dalla donazione (a volte un autotrapianto) e prosegue con il trattamento specifico (del paziente). In questi casi, contrariamente a quanto assunto dagli organi ispettivi, la legge non prevede la dichiarazione del

prescrittore per il semplice motivo che serve qualcosa di più e di diverso. Si adotta il c.d. "metodo protocollare"; consistente nell'elaborazione di regole e procedure studiate *ex ante* e finalizzate a conseguire una maggiore responsabilizzazione nello svolgimento di tali attività. Occorre seguire, pertanto, un rigorosissimo protocollo, studiato e attuato sotto la guida del responsabile, che assicuri la responsabilità del medico, la riferibilità al paziente e, in modo assolutamente puntuale, le modalità con cui effettuare il trattamento (cfr. *Procedura operativa - Istruzioni operative - Circolare informativa* del 9 marzo 2012, all. 70).

Come si può evincere dal documento allegato, differentemente dalle sperimentazioni cliniche, il trattamento con staminali è rivolto al singolo paziente. Nel caso di specie, per ogni paziente è stata costituita un'intera équipe multidisciplinare, composta da più professionisti e guidata da un coordinatore (il medico responsabile) per dare piena attuazione al protocollo. L'impiego dei medicinali per terapia cellulare somatica e per terapia genica è stato effettuato sempre sotto la responsabilità del medico responsabile del trattamento e del direttore del laboratorio per quanto attiene i rispettivi ambiti di competenza.

Il problema che si è venuto a creare, quindi, è semplicemente l'erroneità della metodologia ispettiva: gli ispettori hanno utilizzato una modalità di ispezione adeguata alle sperimentazioni cliniche ma non ai trattamenti con staminali. In tal modo, non hanno controllato quello che rappresenta il punto centrale del trattamento con staminali: come viene effettuato il prelievo; come sono conservate le cellule ecc. Aspetti puntualmente regolati (e osservati) dalla *Procedura operativa* del Dipartimento Diagnostica e di laboratorio (all. 70) e dalle relative *Istruzioni operative - Circolare informativa* (all. 70).

Di qui, l'evidente e palese errore in cui gli stessi sono incorsi.

22. La terza contestazione contenuta nell'ordinanza dell'AIFA riguarda l'assenza di dati scientifici del trattamento proposto (pag. 3 dell'ordinanza, all. 2). In base all'art. 1, co. 4, lett. a) del D.M. 5 dicembre 2006, l'uso dei medicinali per terapia cellulare somatica e per terapia genica è consentito purché "siano disponibili dati scientifici, che ne giustifichino l'uso, pubblicati su accreditate riviste internazionali".

Secondo l'AIFA difetterebbero i dati scientifici pubblicati su accreditate riviste internazionali che giustifichino l'uso del trattamento.

Come accennato, in questo caso è accaduto semplicemente che gli ispettori hanno chiesto la bibliografia a una persona che non era in grado di produrla: la responsabile di laboratorio, che svolge essenzialmente funzioni esecutive, non avendo specifiche competenze cliniche. Se - come è avvenuto, poi, in occasione della seconda ispezione - la stessa domanda fosse stata rivolta al dott. Porta, responsabile e coordinatore scientifico, sarebbe stata prodotta una bibliografia di altissimo spessore e livello scientifico. Questo è avvenuto, appunto, in occasione della seconda ispezione (cfr. verbale del 24 maggio 2012, elenco documenti consegnati all. 63). A ogni buon conto, si allega il riferimento a tale bibliografia, da cui si evince l'assoluta autorevolezza scientifica (all. 71). In ogni caso, già il 29 febbraio 2012, tale bibliografia era stata acquisita dagli organi ispettivi (cfr. verbale, pag. 4 ult. punto, all. 40).

23. Si contesta, ancora, la mancata comunicazione, da parte del medico responsabile del trattamento e all'Istituto Superiore di Sanità, dei dati previsti dal D.M. 2 marzo 2004 (dati identificativi del paziente, risultati periodici delle valutazioni cliniche e degli esami diagnostici e molecolari, effetti avversi osservati e qualsiasi altra informazione ritenuta rilevante per il protocollo clinico; cfr. art. 3). Ebbene, la richiesta dell'Azienda Ospedaliera all'Istituto superiore di sanità (del 12 settembre 2011, all. 16) proprio sulla necessità di iscrivere i pazienti nel registro è rimasta senza risposta.

24. L'Agenzia contesta, poi, la mancata descrizione del trattamento nelle cartelle cliniche.

Arche tale contestazione è frutto di un equivoco che può essere sciolto agevolmente: gli ispettori hanno esaminato i documenti sbagliati. Hanno esaminato, infatti, solo dei "fogli di lavoro" (cfr. verbale dell'8 maggio 2012, all. 42), ovvero dei documenti interni al laboratorio, e non le cartelle cliniche (e cioè, i fascicoli sanitari contenenti tutta la documentazione relativa al trattamento applicato ai pazienti, acquisiti il 24 maggio 2012, cfr. verbale, all. 64). Solo che i primi descrivono unicamente le attività svolte quotidianamente nel laboratorio, mentre le seconde descrivono il trattamento complessivo applicato al paziente. Se gli ispettori non avessero esaminato i documenti sbagliati, avrebbero accertato la completezza ed esaustività descrittiva delle cartelle cliniche (corrette).

25. Facendo ancora una volta proprie (in modo del tutto acritico) le conclusioni degli

organi ispettivi, l'AIFA contesta l'inadeguatezza dei laboratori (all. 2). Quest'addebito è del tutto autoreferenziale e, come tale, non corretto.

In tale ambito, infatti, vigono precise regole tecniche. Se queste regole sono violate, possono essere mosse contestazioni; se sono rispettate, non è possibile formulare alcun addebito. Le espressioni "inadeguato" e "cattive condizioni di manutenzione e pulizia" (cfr. ordinanza, pag. 2, doc. 2) sono del tutto incerte e prive di alcun parametro di verifica. Gli ispettori non hanno contestato, per esempio, che la temperatura del congelatore non fosse a norma (perché di x gradi o frazioni di gradi inferiori o superiori rispetto alle prescrizioni tecniche) o che le pareti non fossero lavabili oppure che la manutenzione strumentale non fosse stata effettuata secondo le modalità previste.

Occorre considerare, in proposito, che quello ispezionato è un laboratorio accreditato

e autorizzato (cfr. riconoscimenti internazionali dell'JACIE, all. 72 e della Joint

Commission International, all. 73), operante da 20 anni nel settore dei trapianti

oncologici pediatrici (cfr. deliberazione n. 486 del 16 giugno 2004, all. 74). Tale laboratorio è ispezionato periodicamente dall'ASL; in 20 anni non vi è stato un solo episodio di "evento avverso". Ancora una volta, emerge con esemplare chiarezza il grado di approssimazione dell'ispezione effettuata.

26. Nell'ispezione si contesta, ancora, il fatto che i controlli periodici e programmati da effettuare successivamente al trattamento (il c.d. *follow up*) sono stati disposti nei confronti di un unico paziente. Ebbene, il *follow up* è stato effettuato su un unico paziente per il semplice motivo che quest'ultimo è stato l'unico che è arrivato alla terza inoculazione (per gli altri pazienti il numero di inoculazioni eseguite risulta dai fascicoli sanitari acquisiti il 24 maggio 2012; per il caso della bambina Smeralda si veda anche pag. 2 della lettera del 31 maggio 2012, all. 68). E' veramente difficile immaginare un controllo *post* trattamento prima che il trattamento si sia concluso.

27. Si contesta, ancora, la mancata conoscenza - da parte dei medici - della natura del materiale biologico utilizzato. La contestazione non è affatto corretta: ogni evento di inoculazione è seguito dal dott. Porta (coordinatore del gruppo di specialisti coinvolti) ed effettuato dal primario di anestesia, secondo un preciso protocollo metodologico, puntualmente osservato.

28. Si addebita, poi, la non identificabilità della sospensione. L'assunto è errato e palesemente smentito dalle risultanze della seconda ispezione. Dalle stesse, infatti, si evince che la sospensione era assolutamente identificabile perché sottoposta a un pieno controllo, seguendo le pertinenti procedure (cfr. relazione dell'Istituto Superiore di Sanità del 6 luglio 2012 "sull'analisi mediante citofluorimetria delle cellule prelevate presso l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia" all. 75).

29. Si addebita, poi, a Spedali Civili il trattamento con cellule staminali di patologie - quale ad esempio il morbo di Parkinson - che non dovrebbero essere assoggettate e un

trattamento del genere. L'erroneità di tale contestazione deriva dall'apriorismo da cui la stessa muove. E' errato affermare, in astratto, che una patologia non può essere trattata con staminali, senza esaminare la storia clinica del paziente. Occorre verificare lo stadio e il grado della patologia. Nel caso trattato da Spedali Civili, per esempio, non vi era alternativa al trattamento con staminali considerata la patologia in corso. A ogni buon conto, nella bibliografia prodotta, desunta da pubblicazioni scientifiche, vi sono diversi articoli che smentiscono l'affermazione degli ispettori (all. 71). In definitiva, tutte le contestazioni mosse all'Azienda sono agevolmente confutabili, perché basate su affermazioni non corrette, non adeguatamente comprovate e smentibili sul piano tecnico scientifico.

Incompetenza

Violazione del D.M. 5 dicembre 2006

Violazione dell'art. 3 del D. Lgs 24 aprile 2006 n. 219

Violazione del principio del contraddittorio procedimentale

Eccesso di potere per difetto di istruttoria, travisamento dei fatti, contraddittorietà, difetto di motivazione

30. Si è visto che l'uso di cellule staminali di origine mesenchimale da parte dell'Azienda Ospedaliera è avvenuto ai sensi del D.M. 5 dicembre 2006 ("Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali").

Nel caso che interessa il presente giudizio si tratta di terapia cellulare somatica.

Il decreto ministeriale consta di due articoli, che disciplinano, rispettivamente, l'impiego e la produzione di medicinali per terapia genica e per terapia

cellulare somatica, privi dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'art. 6 del D. Lgs 24 aprile 2006 n. 219 ("Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE") e dell'autorizzazione alla produzione di cui all'art. 50 del medesimo decreto legislativo.

Prima della emanazione del D.M. 5 dicembre 2006 l'impiego di preparazioni per terapia genica e terapia cellulare somatica non autorizzate all'immissione in commercio era consentito *"esclusivamente nell'ambito di sperimentazioni cliniche approvate dall'Istituto superiore di sanità ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, e dal Ministero della salute ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998"* (art. 1 del D.M. 2 marzo 2004 "Istituzione di una banca dati per il monitoraggio della terapia genica e la terapia cellulare somatica").

L'art. 1 del D.M. 5 dicembre 2006 ne consente l'impiego nei casi previsti nei commi 3 e 4.

Il comma 3 stabilisce che *"con provvedimento del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), da aggiornare periodicamente, sentita la Commissione consultiva tecnico-scientifica della medesima Agenzia, vengono elencati gli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati"*.

Il comma 4 (sulla cui base ha operato l'Azienda Ospedaliera) consente l'impiego *"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 prescrittore e, per quanto concerne la qualità del medicinale, sotto la responsabilità del direttore del laboratorio di produzione di tali medicinali", indicando nelle lettere a) - e) i requisiti che devono essere soddisfatti.

L'art. 2 del D.M. 5 dicembre 2006 dispone che "fatta salva la necessità delle autorizzazioni previste dall'art. 50 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e dall'art. 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, rispettivamente per i medicinali prodotti industrialmente e per i medicinali per sperimentazioni cliniche, 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", indicando nelle lettere a) - f) i requisiti che devono essere soddisfatti.

L'art. 2 originariamente prevedeva che l'autorizzazione transitoria alla produzione valesse "fino all'entrata in vigore delle nuove norme comunitarie in materia e comunque non oltre il 31 dicembre 2007".

Tale delimitazione temporale dell'autorizzazione transitoria è stata modificata prima dal D.M. 18 dicembre 2007 ("fino al 30 dicembre 2008") e poi dal D.M. 24 dicembre 2008 ("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").

In attuazione dell'art. 28, comma 2 del regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio n. 1394 del 13 novembre 2007, l'art. 34 della L. 7 luglio 2009 n. 88 ("Legge comunitaria 2008") ha aggiunto all'art. 3, comma 1 del D. Lgs 219/2006, che disciplina le fattispecie escluse dall'applicazione del decreto legislativo, la lettera f-bis), concernente "qualsiasi medicinale per terapia avanzata, quale definito nel regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, preparato su base non ripetitiva, conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzato 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. La produzione di questi prodotti è autorizzata dall'AIFA. La stessa Agenzia provvede affinché la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza, nonché gli specifici requisiti di qualità di cui alla presente lettera, siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate per i quali è richiesta l'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 726/2004".

Come dichiarato dal Direttore Generale dell'AIFA nel parere del 5 aprile 2011 citato nella esposizione in fatto (all. 10), "non essendo stato ancora emanato alcun decreto (o determina) in relazione ai medicinali per TA ad uso non ripetitivo", è applicabile la disciplina del D.M. 5 dicembre 2006.

A tutt'oggi non risulta che l'AIFA abbia emanato alcun provvedimento in materia.

Il D.M. 5 dicembre 2006 è quindi applicabile alla fattispecie oggetto del presente ricorso, sia per quanto riguarda l'impiego sia per quanto riguarda la produzione dei medicinali per terapia cellulare somatica.

31. Alla luce della illustrata ricostruzione del quadro normativo, va innanzi tutto

rilevata la incompetenza dell'AIFA ad adottare l'ordinanza impugnata.

Con il decreto 5 dicembre 2006 il Ministero della Salute ha autorizzato in via generale (sussistendone i requisiti) l'impiego e la produzione di medicinali per terapia cellulare somatica, senza attribuire all'AIFA alcun potere nella materia disciplinata dal decreto.

L'ordinanza indica espressamente come fondamento normativo l'art. 142 del D. Lgs 219/2006, ai sensi del quale *"l'AIFA vieta la vendita e la utilizzazione del medicinale e dispone il ritiro dal commercio dello stesso, anche limitatamente a singoli lotti, se a giudizio motivato della stessa, ricorre una delle condizioni di cui al comma 2 dell'articolo 141 ovvero risulta che non sono stati effettuati i controlli sul prodotto finito, o sui componenti e sui prodotti intermedi della produzione, o che non sono stati osservati gli obblighi e le condizioni imposti all'atto del rilascio dell'autorizzazione alla produzione o successivamente, o il medicinale presenta difetti di qualità potenzialmente pericolosi per la salute pubblica"*.

Si è visto però che il decreto legislativo in questione esclude dal proprio ambito di applicazione i medicinali per terapia avanzata preparati su base non ripetitiva e utilizzati in un ospedale, in esecuzione di una prescrizione medica specifica per un determinato paziente (art. 3, comma 1, lett. f-bis), quindi

anche la terapia cellulare prodotta e somministrata dall'Azienda Ospedaliera ai sensi del D.M. 5 dicembre 2006.

L'AIFA non aveva pertanto il potere di provvedere ai sensi dell'art. 142 del D. Lgs 219/2006.

Lo stesso rilievo vale con riferimento all'art. 145 del D. Lgs 219/2006, che disciplina la "pubblicazione e notificazione dei provvedimenti" di revoca, di sospensione, di modifica d'ufficio, nonché del divieto di vendita e di utilizzazione di cui all'art. 142, prevedendone la pubblicazione *"per estratto o mediante comunicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana entro tre giorni dall'emanazione"*.

Della pubblicazione dell'ordinanza non si sarebbe quindi dovuto dare avviso sulla Gazzetta Ufficiale.

Il difetto di competenza dell'AIFA a vietare la produzione e la somministrazione delle cellule staminali ai sensi del D.M. 5 dicembre 2006 non è sanato per il fatto (richiamato nelle premesse dell'ordinanza) che nel corso della ispezione del 9 maggio 2012 gli ufficiali di polizia giudiziaria hanno verbalizzato (all. 43) che la prosecuzione delle procedure di preparazione e somministrazione delle cellule staminali *"deve ritenersi interrotta a partire dalla data odierna"* e che *"a cura della Direzione Generale dell'AIFA, seguirà motivato provvedimento di inibizione alla prosecuzione delle procedure in contesto"*.

Non risulta che gli ispettori avessero il potere di vietare la prosecuzione delle procedure e tanto meno potevano conferire all'AIFA la legittimazione all'esercizio di un potere ad essa non riconosciuto dall'ordinamento.

32. Ferma la censura di incompetenza dell'autorità che la ha emanata, l'ordinanza

è inoltre viziata per difetto dei presupposti del provvedimento inibitorio.

Nelle premesse dell'ordinanza l'AIFA elenca una serie di carenze che a suo dire caratterizzerebbero l'attività di produzione e somministrazione di cellule staminali mesenchimali da parte dell'Azienda Ospedaliera.

Tali affermazioni sono in realtà frutto di un grave travisamento dei fatti, a sua volta determinato da altrettanto gravi lacune nell'istruttoria che ha condotto all'adozione del provvedimento, nonché dalla violazione del principio del contraddittorio procedimentale.

L'incompletezza dell'istruttoria, sotto il profilo degli accertamenti svolti e della documentazione acquisita, è ben percepibile dal semplice raffronto dei verbali della ispezione dell'8 - 9 maggio 2012 (all. 42 - 44) con quelli della ispezione ministeriale del 23 - 24 maggio 2012 (all. 62 - 65), che pur non è immune da censure (soprattutto - come si è detto - per quanto riguarda il prelievo dei campioni).

Basti pensare che solo nel corso di tale ultima ispezione è stato sentito il dott. Porta, che è il medico prescrittore, sotto la cui responsabilità la terapia cellulare è stata somministrata.

- Nelle premesse dell'ordinanza si afferma che *"non è dimostrata la mancanza di una valida alternativa terapeutica per tutti i casi trattati"*.

Nel verbale ispettivo del 29 febbraio 2012 (all. 40) gli ufficiali di polizia giudiziaria hanno dato atto che *"la dott.ssa Terraroli consegna verbale di*

approvazione del comitato etico per i singoli casi trattati completo di richiesta fatta dal coordinatore locale del progetto dott. Porta Fulvio".

Ogni richiesta di uso terapeutico di cellule staminali di origine mesenchimale presentata dal dott. Porta al Comitato Etico è corredata dalla "assunzione di responsabilità" del medico richiedente (all. 76), il quale dichiara, fra l'altro, che per il paziente non esistono valide alternative terapeutiche.

- Si sostiene che *"non sono disponibili dati scientifici del trattamento proposto pubblicati su accreditate riviste internazionali che ne giustifichino l'uso"*, senza che venga fatto alcun cenno alla bibliografia acquisita dai carabinieri del N.A.S. di Torino il 29 febbraio 2012 (*"Si acquisisce per dry [recte: drive] contenenti bibliografia inerente la questione in oggetto di analisi"* - all. 40).
- Non risulterebbero *"disponibili specifici pronunciamenti del Comitato Etico sul rapporto favorevole fra i benefici ipotizzabili e i rischi prevedibili del trattamento proposto, nelle particolari condizioni del paziente"*.

Il trattamento di ciascun paziente è stato approvato dal Comitato Etico (all. 14, 15, 28 - 35, 36 e 37).

Come ben evidenzia il prof. Luciano Eusebi nel parere reso in data 6 maggio 2010, *"riferito a un caso concreto dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste, circa l'uso di preparazioni per terapia cellulare somatica ai sensi del decreto Min. Sal. 5 dicembre 2006 e successive modifiche"* (all. 77), il giudizio sul rapporto favorevole tra benefici e rischi *"risulta implicito, secondo la normativa in vigore, rispetto al rilascio di qualsiasi parere favorevole di un Comitato etico"*

concernente sperimentazioni farmacologiche (cfr. art. 3.6 d.m. 18-3-1998 recante Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici: «I soggetti coinvolti a qualunque titolo nella sperimentazione non possono essere sottoposti a indagini o terapie non necessarie per la loro patologia, se tali indagini o terapie arrecano danno, o sofferenza, o espongono a rischi»; si consideri anche il n. 2.2 delle Linee Guida dell'U.E. di buona pratica clinica richiamate in appendice al d.m. da ultimo citato: «Prima che uno studio abbia inizio, devono essere valutati rischi ed inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto dello studio che per la società. Uno studio potrà essere iniziato e continuato solamente se i benefici previsti giustificano i rischi» (v. ora il D.M. 12 maggio 2006, art.1, comma 1 e art. 5, comma 3, lett. b).

- Sempre nelle premesse dell'ordinanza, si osserva che "non sono stati comunicati all'Istituto superiore di sanità i dati previsti dal decreto 2 marzo 2004". Si è visto che il 12 settembre 2011, prima di iniziare il trattamento con le cellule staminali mesenchimali, l'Azienda Ospedaliera aveva interpellato l'Istituto Superiore di Sanità in merito alla "necessità di inserire questi pazienti nel registro ISS" nonché alle "modalità per accedere e aggiornare il registro" (all. 16), senza tuttavia ricevere risposta.

Inoltre con la nota del 30 aprile 2012 (all. 49) l'Istituto Superiore di Sanità ha fatto presente al Ministero della Salute che "la verifica della congruità dei trattamenti in corso presso l'A.O. Spedali Civili di Brescia rispetto al DM 5 dicembre 2006, non rientra[no] nell'ambito delle competenze di questo Istituto".

- L'AIFA rileva che "il follow up del trattamento terapeutico è stato eseguito su un unico paziente", ma non specifica che - come aveva riferito la dott.ssa Terraroli ai carabinieri del N.A.S. di Torino (all. 40) - le valutazioni neurologiche di controllo erano previste "almeno 20 giorni dopo la terza infusione" e che quindi fino a quel momento era stato possibile eseguirle solo per il primo paziente trattato.

- L'Agenzia afferma che "non viene eseguita alcuna caratterizzazione cellulare", ignorando quanto dichiarato dalla Responsabile del Laboratorio Cellule Staminali in sede di ispezione e la documentazione messa a disposizione dalla stessa ("Protocollo di analisi e controllo della preparazione cellulare per terapia con cellule staminali", analisi di laboratorio).

Come sopra esposto, nella relazione del 15 maggio 2012 (all. 45) la dott.ssa Lanfranchi ha lamentato che gli ispettori non abbiano verbalizzato "la mia osservazione che in laboratorio le cellule prodotte e congelate per le infusioni sono state caratterizzate dal nostro laboratorio come da «Protocollo di analisi e controllo della preparazione cellulare per terapia con cellule staminali» da loro in possesso" e ha evidenziato che "il mio laboratorio ha effettuato analisi non su tutti i pazienti ma a campione (10 su 12 ad es. per la citofluorimetria), alcune analisi erano stampate e poste nel faldone delle analisi di laboratorio e altre memorizzate in file del computer di utilizzo per tali dati, ma i tecnici dell'AIFA non hanno voluto prenderne visione" e che "prima delle infusioni, come peraltro descritto nel Protocollo «Manipolazione di Cellule staminali mesenchimali da biopsia ossea in collaborazione fra Stamina Foundation e il Laboratorio Cellule Staminali del

Presidio Pediatrico A.O. Spedali Civili di Brescia» in loro possesso, è stata sempre valutata la vitalità cellulare e la conta cellulare supervisionata dal nostro Laboratorio”.

Tanto è vero che nella successiva ispezione ministeriale la commissione ha acquisito (all. 63), fra l'altro, documentazione relativa ai “campioni analizzati” (all. 78) e “grafico Telomerase Activity” (all. 79) e, nell'indicare i criteri utilizzati per la selezione dei campioni da prelevare (all. 65), ha fatto riferimento proprio alla *“possibilità di confronto tra dati di caratterizzazione del campione biologico già disponibili, in particolare quelli relativi alle valutazioni citofluorimetriche e della telomerasi”*.

- Nel verbale del 9 maggio 2012 (all. 43) gli ispettori hanno formulato alcuni rilievi sul Laboratorio Cellule Staminali, compendiabili nella osservazione che detto laboratorio *“non risulta essere corrispondente ai requisiti delle GMP (Good Manufacturing Practices)”*.

Come ha precisato la dott.ssa Lanfranchi nella relazione del 17 maggio 2012 (all. 46), la rispondenza ai requisiti delle GMP non è richiesta *“per le manipolazioni minime di cellule staminali quale è la nostra attività routinaria”*; tale rispondenza non è richiesta neppure dal D.M. 5 dicembre 2006, il cui art. 2, che disciplina *“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”*, non indica fra i requisiti da osservare il rispetto delle GMP.

Nelle premesse dell'ordinanza non si fa cenno alla non rispondenza del Laboratorio Cellule Staminali ai requisiti delle GMP; si legge invece che il

laboratorio "è assolutamente inadeguato sia dal punto di vista strutturale sia per le cattive condizioni di manutenzione e di pulizia, pertanto, non garantisce la protezione del prodotto da contaminazioni ambientali".

Si tratta di affermazioni gravissime, formulate, oltre tutto, in termini generali, senza riferimento a situazioni concrete e a fatti precisi.

Esse si prestano a essere strumentalmente riferite al laboratorio nel suo complesso, coinvolgendo anche l'attività di manipolazione delle cellule staminali emopoietiche.

Sono comunque affermazioni prive di fondamento e prive altresì di corrispondenza con quanto verbalizzato dagli ispettori (parlare, ad es., di "cattive condizioni di pulizia" costituisce una arbitraria e fuorviante generalizzazione della osservazione in merito alla presenza di materiale "non facilmente sanificabile").

Si ricorda che il Laboratorio Cellule Staminali svolge da vent'anni attività di manipolazione di cellule staminali emopoietiche per il trapianto in pazienti pediatrici ed è accreditato dalla Regione Lombardia (all. 4) e da organismi internazionali di certificazione (JACIE - all. 72, Joint Commission International - all. 73).

33. Oltre a essere stata emanata in carenza di potere e in difetto dei presupposti, l'ordinanza inibitoria si pone in palese contrasto con il preventivo assenso manifestato dall'AIFA al trattamento con cellule staminali mesenchimali da parte dell'Azienda Ospedaliera.

Il 1° agosto 2011 l'Agenzia aveva infatti comunicato all'Azienda (all. 13) che "non si ravvedono ragioni ostative al trattamento indicato", "rientrante nella classificazione di uso «non ripetitivo»".

E anche dopo aver ricevuto la documentazione trasmessa dall'Azienda Ospedaliera (all. 11) l'AIFA non ha ritenuto di dover rivedere la propria valutazione, come pure si era riservata di fare.

34. Nell'ordinanza l'AIFA dichiara di intervenire a tutela della salute pubblica.

Il provvedimento inibitorio riguarda in realtà la preparazione e la somministrazione delle cellule staminali mesenchimali limitatamente ai dodici pazienti in cura presso l'Azienda Ospedaliera.

E' quindi la tutela della salute di questi soggetti l'obiettivo perseguito dall'AIFA.

Dall'ordinanza non risulta tuttavia che l'AIFA abbia operato alcuna valutazione (della quale, in ogni caso, non ha dato conto) del rapporto tra rischi e benefici derivanti dalla interruzione del trattamento.

La illegittimità di tale omissione è tanto più evidente ove si consideri che l'AIFA, interpellata dall'Azienda Ospedaliera, aveva assentito all'avvio del trattamento prima ancora di ricevere tutta la documentazione poi trasmessa dall'Azienda (all. 13), proprio "al fine di evitare ogni ritardo che possa compromettere il buon esito della procedura, e nell'esclusivo interesse dei pazienti".

Per i motivi esposti, l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia, in persona del Direttore Generale in carica, come sopra rappresentata e difesa,

CHIEDE

che il T.A.R. per la Lombardia voglia annullare l'ordinanza dell'AIFA n. 1/2012 del 15 maggio 2012 e, per quanto possa occorrere, gli atti istruttori che ne hanno preceduto l'emanazione.

Con vittoria di spese, diritti e onorari.

Si producono gli allegati citati nel presente ricorso.

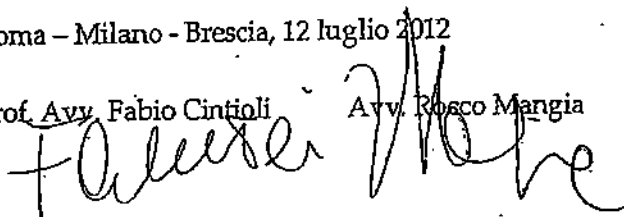
Ai sensi dell'art. 13, comma 6-bis, lett. e) del D.P.R. 30 maggio 2002 n. 115, per il presente ricorso è dovuto un contributo unificato di euro 600.

Roma - Milano - Brescia, 12 luglio 2012

Prof. Avv. Fabio Cintioli

Avv. Rocco Mangia

Avv. Dario Meini



RELAZIONE DI NOTIFICA

Io sottoscritto avv. Rocco Mangia, in base alla legge n. 53 del 1994 e in virtù dell'autorizzazione del Consiglio dell'Ordine degli Avvocati di Milano rilasciata il 20 ottobre 2004, ho notificato per conto dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia il suesposto ricorso a

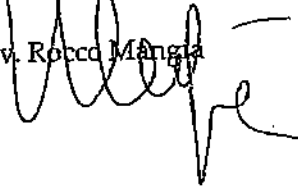
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, in persona del Direttore Generale in carica, nella sede di Roma (CAP 00187), via del Tritone n. 181, inviandone copia conforme all'originale per mezzo del servizio postale con raccomandata A.R. n.

..... 76483204716-2 spedita dall'Ufficio Postale di Milano - MI 28

di via Carducci n. 7 in data corrispondente a quella del timbro postale.

Tale notifica è stata iscritta al n. 445 del mio registro cronologico.

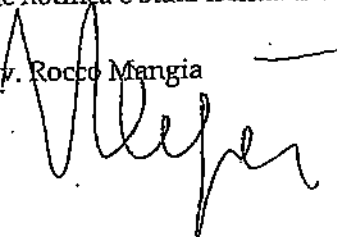
Avv. Rocco Mangia



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, in persona del Direttore Generale in carica, presso l'Avvocatura Distrettuale dello Stato di Brescia, in Brescia (CAP 25100), via Santa Caterina n. 6, inviandone copia conforme all'originale per mezzo del servizio postale con raccomandata A.R. n. 76489204717 - 3....., spedita dall'Ufficio Postale di Milano - MI 28 di via Carducci n. 7 in data corrispondente a quella del timbro postale.

Tale notifica è stata iscritta al n. 444 del mio registro cronologico.

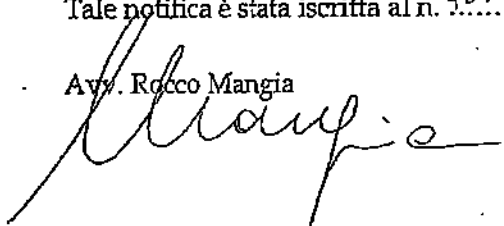
Avv. Rocco Mangia



REGIONE LOMBARDIA, in persona del Presidente della Giunta Regionale in carica, presso la sede, in Milano (CAP 20124), piazza Città di Lombardia n. 1, inviandone copia conforme all'originale per mezzo del servizio postale con raccomandata A.R. n. 74483204715-1, spedita dall'Ufficio Postale di Milano - MI 28 di via Carducci n. 7 in data corrispondente a quella del timbro postale.

Tale notifica è stata iscritta al n. 467 del mio registro cronologico.

Avv. Rocco Mangia



N. Raccomandata

76489204716-2



Posteitaliane

EP705-EP706 - Mod. 22 AG - MOD. 6400 (2x114x17) - S. (1) Ed. 02/04

Accettazione **RACCOMANDATA** RICEVUTA
È vietato introdurre denaro e valori nelle raccomandate: Poste Italiane SpA non ne risponde

Si prega di compilare a cura del mittente a macchina o in stampatello

| | | | |
|---------------------|------------------------------|------------------------------------|----------|
| DESTINATARIO | AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO | | |
| | DESTINATARIO | | 181 |
| | VIA/PIAZZA | VIA DEL TRITONE | N° CIV. |
| | C.A.P. | 00187 | PROV. RM |
| | COMUNE | ROMA | |
| MITTENTE | Avv. ROCCO MANGIA | | |
| | STUDIO LEGALE ASSOCIATO | | |
| | MITTENTE | Corso Magenta, 45 - 20123 MILANO | |
| | VIA/PIAZZA | Tel. 02 48011459 - Fax 02 48011489 | |
| | COMUNE | Cod. Fisc. e P. IVA 12926860151 | |
| | C.A.P. | PROV. | |

SERVIZI ACCESSORI
RICHIESTI
Contrassegnare la
casella interessata

A.R.

Mod. 3043 Sez. 7 Operaz. 0243
 13/01/2012 15:13
 n. di gi. 1266 tariffa € 8,65 n. fr. € 8,65
 Serv. add. AR
 Cont. Bot. NE: 155243584486 TASSE

(accettazione manuale)