



L'ITALIA NON HA ANCORA ADOTTATO LA HOSPITAL EXEMPTION PREVISTA DALL'UE

«Attenzione, non sciupiamo l'opportunità delle staminali»

Quando si parla di cellule a uso terapeutico, soprattutto se legate alla parola magica "staminali", l'immaginario collettivo identifica in questa possibile fonte di cura speranze miracolistiche, affidandosi a sedicenti incompetenti curatori e a proposte di cura non supportate da alcuna base scientifica e nemmeno da garanzie di qualità del prodotto cellulare che a essi viene proposto, peggio ancora se a fini di lucro. Questo è accaduto per Stamina. Se a questo poi si aggiunge la spinta mediatica incontrollata e non sempre informata, il cocktail esplosivo è fatto. Il tutto porta inevitabilmente con sé il rischio di non comprendere che la scienza, spesso molto più silenziosa di spettacoli televisivi o intere pagine di quotidiani, sta valutando il possibile ruolo terapeutico di queste cellule mesenchimali staminali ma solo dopo gli opportuni e necessari studi preclinici, la necessaria inclusione di pazienti selezionati secondo criteri estremamente rigorosi in un studio clinico controllato e le approvazioni delle competenti autorità regolatorie. Un esempio virtuoso di tale percorso è stato recentemente prodotto da uno studio compiuto dai gruppi dell'Ematologia pediatrica di Monza (Fondazione Mbbm-

Ospedale San Gerardo) e dai colleghi dell'Ematologia dell'adulto di Bergamo (Ospedali Riuniti). Tali cellule sono state infuse in 40 pazienti leucemici (tra adulti e bambini) che presentassero una grave complicanza post-trapianto di midollo osseo non responsiva alla tradizionale terapia cortisonica, ma potenzialmente suscettibile alla potente azione infiammatoria di tali cellule. Tale complicanza viene denominata "Graft versus Host Disease" (GvHD), ovvero reazione del trapianto verso l'ospite, l'esatto opposto di quello che più frequentemente tutti conoscono come rigetto.

È un fenomeno clinico che può anche essere letale ed è dovuto a una quota del sistema immunitario, ancor presente nel sangue midollare infuso, che aggredisce alcuni organi (soprattutto cute, intestino, fegato) del ricevente, portandone, in ultimo, a vari gradi di morte cellulare.

Ebbene il risultato finale (pubblicato su una prestigiosa rivista internazionale americana - *Biology of Bone Marrow Transplantation* nel Novembre 2013) ha dimostrato, con un follow-up mediano superiore a due anni, che si poteva osservare una risposta

completa o parziale in circa il 68% dei pazienti, soprattutto in assenza di reali alternative terapeutiche. Questo approccio scientifico si chiama medicina "traslazionale" e, anche se non tutti i meccanismi biologici che spiegano tale potente effetto siano stati del tutto delucidati da modelli preclinici, l'evidenza dell'effetto clinico ne giustifica pienamente l'uso, soprattutto per l'elevato profilo di sicurezza di tali cellule. Da scienza nasce nuova scienza, dalla clinica si deve tornare al laboratorio in un circuito virtuoso che permetta di elaborare

nuovi modelli, anche sulla scorta dei dati clinici ottenuti da questi studi sull'uomo, per arrivare a meglio comprendere le ragioni di questo potente effetto benefico delle cellule mesenchimali staminali. Questo certo non ha fatto scalpore, eppure rappresenta un esempio virtuoso di come, seguendo le rigorose regole della sperimentazione clinica (approvazione da parte dell'Aifa trattandosi di uno studio di fase I/II) e, successivamente, della produzione delle cellule-farmaco (in officine specializzate e autorizzate dall'Aifa), sia possibile ottenere risultati positivi. Non facciamo quindi di tutta l'erba un fascio.

Le terapie avanzate con cellule staminali e non, stanno ponendo domande nuove proprio per le loro peculiarità (sono cellule vive e non polvere!) e richiedono che anche le norme di sviluppo si adeguino per favorire rapidamente la loro valutazione di efficacia.

Nonostante la normativa europea lo preveda, l'Italia non si è ancora adeguata alla gestione dell'"Hospital exemption", altrimenti definibile come uso individuale su base non ripetitiva al di fuori di uno studio clinico, qualora, come nell'esempio citato, ci si trovi di fronte a evidenze cliniche talmente robuste che eticamente giustifichino l'uso individuale su ciascun singolo paziente per scelta del singolo medico curante responsabile. Di fronte a una richiesta da parte di un ospedale di un preparato di cellule staminali mesenchimali per un singolo paziente affetto da GvHD severa e non responsiva ai trattamenti convenzionali, le due Officine di Monza e di Bergamo (inserite in ospedali pubblici!) non sono autorizzate al rilascio del prodotto, bloccando purtroppo l'uso di queste cellule in pazienti per i quali l'indicazione

all'uso potrebbe essere pienamente giustificabile.

Basti pensare che in Inghilterra l'uso delle cellule mesenchimali staminali è già stato chiaramente definito nelle linee guida nazionali come possibile terza linea di trattamento della GvHD, autorizzando nei fatti il medico a farne uso qualora i trattamenti tradizionali di prima e seconda scelta abbiano fallito.

Dobbiamo continuare a indignarci per la vicenda Stamina, come pazienti, medici, ricercatori, cittadini. È necessario individuare responsabilità, capire perché abbiamo fallito, come ha pubblicamente dichiarato il direttore generale dell'Aifa in una recente intervista. Ma nello stesso tempo dobbiamo saper cogliere le opportunità che le cellule staminali e in generale le cellule del nostro corpo - siano modificate geneticamente o no - stanno aprendo come orizzonti per il trattamento di malattie incurabili.

Andrea Biondi
direttore Clinica pediatrica
Università Milano Bicocca
Ospedale di Monza

Ettore Biagi
ricercatore Università Milano
Bicocca