TRIBUNALE DI VENEZIA – SEZIONE LAVORO

PROC. EX ART. 700 CPC *ante causam* CARRER CELESTE c/ SPEDALI CIVILI DI BRESCIA depositato il 7.8.2012 n. 1817/2012 RG - in punto: somministrazione di cellule staminali ad uso compassionevole.

Il Giudice

a scioglimento della riserva formulata all' udienza del 28.8.2012, visti gli atti e documenti

osserva

I coniugi Carrer Gianpaolo e Orlandini Elisabetta, genitori di Carrer Celeste, nata il 10.6.2010, hanno agito in sede cautelare, per sé e per la figlia minore, affetta da *"atrofia muscolare spinale"* (SMA 1), chiedendo al Tribunale di ordinare agli Spedali Civili di Brescia di riattivare nei confronti della figlia stessa il trattamento con somministrazione di cellule staminali del tipo mesenchimali manipolate con il metodo "Stamina" iniziato nell'ottobre 2011 e interrottosi a seguito di ordinanza inibitoria dell'Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA n. 1/2012 del 15.5.2012.

Il procedimento è stato istruito con acquisizione di documentazione, in parte allegata al ricorso, in parte esibita su ordine di questo Giudice dall'ente convenuto, Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia (rimasta contumace), e dall'Aifa.

Nelle more tra la prima udienza (21.8.2012) e quella di rinvio (28.8.2012) è stata autorizzata in via provvisoria e urgente un'infusione.

A tale secondo udienza i difensori attorei hanno insistito per l'accoglimento del ricorso.

Il ricorso va accolto.

Carrer Celeste, nata il 10.6.2010, è affetta da "*atrofia muscolare spinale*" (SMA 1), denominata anche morbo di Werdnig – Hoffman, patologia neurodegenerativa a prognosi infausta, che si evolve in una progressiva atrofizzazione dei muscoli, con spasmi muscolari e blocco delle funzioni respiratorie, con esito letale, nella maggior parte dei casi per asfissia, entro i primi 18 mesi di vita.

Non esiste allo stato alcuna cura sperimentata idonea a far arrestare e regredire tale malattia, o quantomeno a farne rallentare il decorso.

Gli odierni istanti allegano che tale ultimo effetto, di rallentamento del decorso della malattia, si è avuto quanto alla piccola Celeste a seguito di duplice trattamento basato su infusione di cellule staminali di tipo mesenchimale, praticato da gennaio a inizio settembre 2011 presso la Clinica Pediatrica dell' Ospedale Burlo Garofalo di Trieste, e da ottobre 2011 presso l'azienda ospedaliera odierna convenuta, Spedali Civili di Brescia.

Il trattamento in essere presso tale seconda struttura è stato praticato in forza di convenzione stipulata il 28.9.2011 tra l'Azienda Ospedaliera e la Onlus Stamina Foundation (doc. 13 ric.), ed è stato interrotto a seguito di ordinanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA n. 1/2012 del 15.5.2012 (doc. 20 ric.), derivata da ispezione nell' ambito di indagine penale della Procura di Torino sull'operato della medesima Onlus Stamina Foundation.

L'ordinanza testualmente "*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.213 del 2006 s.m.i.*".

Tale provvedimento amministrativo è *sub iudice* davanti al TAR per la Lombardia di Brescia su iniziativa sia di pazienti ammessi ai trattamenti inibiti e di Stamina Foundation (con camera di consiglio sulla sospensiva fissata al 4.9.2012), sia dell'Ospedale bresciano.

Vi sono enunciate le norme che regolano la competenza di Aifa in materia, e quanto alla disciplina applicabile ai trattamenti cellulari oggetto di verifica, appunto praticati dall'Ospedale di Brescia in collaborazione con Stamina Foundation, è richiamato il decreto ministeriale 5 dicembre 2006.

I presupposti in fatto e in diritto della disposta inibitoria sono così testualmente enunciati:

"Considerato che in data 8-9 maggio 2012 è stato svolto il sopralluogo ispettivo presso l'Azienda Ospedaliere Spedali Civili di Brescia da parte di due Carabinieri NAS e due ispettori dell'Ufficio Autorizzazioni Officine e dell'Ufficio Attività Ispettiva GGP dell'AIFA, delegati dalla Procura della Repubblica di Torino, da cui è risultato che:

- *il laboratorio dell'Azienda Ospedaliere Spedali Civili, di Brescia ispezionato, dove il materiale biologico viene preparato e manipolato, è assolutamente inadeguato sia dal punto di vista strutturale sia per le cattive condizioni di manutenzione e pulizia, pertanto, non garantisce la protezione del prodotto da contaminazioni ambientali;*
- *tutte le fasi di lavorazione di detto materiale sono svolte esclusivamente dalla dott.ssa Erica MOLINO e dal dott. Giuseppe ROMANAZZI che risultano essere dipendenti della Stamina Foundation e non è disponibile alcun protocollo o resoconto di lavorazione;*
- *la sospensione cellulare ottenuta dopo manipolazione estensiva non è in alcun modo identificabile come cellule staminali in quanto non viene eseguita, alcuna caratterizzazione cellulare e di conseguenza, non è disponibile alcun certificato di analisi;*
- *i medici che iniettano il prodotto nei pazienti non risultano essere a conoscenza della vera natura del materiale biologico somministrato;*
- *le cartelle cliniche non descrivono mai chiaramente il trattamento somministrato ai pazienti trattati;*
- *il follow up del trattamento terapeutico è stato eseguito su un unico paziente;*
- *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);*
- *i pareri espressi dal Comitato Etico consistono in autorizzazioni estrèmamente sintetiche prive di qualunque considerazione sull'opportunità del trattamento terapeutico in questione;*
- *la parte tecnica dell'accordo di collaborazione tra la Stamina Foundation ONLUS e l'Azienda Ospedaliera: Spedali Ovili di Brestia non definisce in alcun modo i dettagli tecnico-scientifici del protocollo;*

...

Considerato che il trattamento eseguito non può configurarsi in nessun modo come "sperimentazione clinica dal momento che nessuna procedura è stata attivata per la richiesta di autorizzazione all'autorità competente né è stato richiesto parere per sperimentazione clinica al Comitato Etico competente;

Considerato che l'accordo di collaborazione tra Stamina Foundation ONLUs e l'Azienda Ospedaliere Spedali Civili di Broscia prevede la cura di casi sulla base di quanto disposto dal Decreto 5 dicembre 2006;

Considerato che il Comitato Etico, valutati i requisiti del Decretò sopra citato, ha ritenuto di autorizzare singolarmente i pazienti;

Considerato invece che dai documenti visionati risulta che il trattamento terapeutico in oggetto non soddisfa i seguenti requisiti del Decreto 5 dicembre 2006:

a) *art. 1, comma 2: a trattamento terapeutico non rientra in alcuno dei casi previsti al comma 3 e al comma 4 dello stesso articolo;*
b) *art. 1, comma 4: non è dimostrata la mancanza di una valida alternativa terapeutica per tutti casi trattati e manca la dichiarazione del medico prescrittore relativa ai punti richiesti nel comma;*
c) *art. 1, comma 4 lettera a): non sono disponibili dati scientifici del trattamento proposto pubblicati su accreditate riviste internazionali che ne giustifichino l'uso;*
d) *art, 1, comma 4, lettera e): non risultano essere disponibili specifici pronunciamenti del Comitato etico sul rapporto favorevole fra i benefici ipotizzabili e rischi prevedibili del trattamento proposto, nelle particolari condizioni del paziente;*
e) *art. 1, comma 6: non sono stati comunicati all'Istituto superiore di sanità i dati previsti dal decreto 2 marzo 2004".*

Tanto premesso, l'azionata pretesa, avente a oggetto la riattivazione del trattamento, appare fondata per i seguenti motivi.

Si tratta non già di sperimentazione clinica, o meglio di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, come tale regolato dal DM 8 maggio 2003, bensì di trattamento compassionevole su caso singolo, come tale regolato dalla c.d. legge Turco/Fazio DM 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*")

Tale qualificazione del trattamento può considerarsi certa non solo in quanto pacifica, invocata sia dai Carrer nella presente causa che dall'Ente convenuto nel ricorso al Tar, acquisito agli atti a seguito dell'ordine di esibizione 21/8, ma anche in quanto attestata dal contenuto della Convenzione alla base dell'erogazione (=convenzione tra Azienda Ospedaliera e la Onlus Stamina Foundation, stipulata in data 28.9.2011 – doc. 13 ric.), e recepita altresì dalla stessa Aifa nell'ordinanza 15.5.2012.

In tal senso depone a monte la duplice valutazione Aifa riscontrata dagli allegati E) ed F) alla relazione esibita in causa dall'ente convenuto, espressa:

1) la prima (all. E) con nota 5.4.2011 del Presidente Aifa pro tempore dott. Rasi, riguardante la terapia cellulare somatica praticata alla piccola Carrer all'epoca presso l'Istituto Burlo Garofalo in collaborazione con la Cell Factory di Monza: vi si precisa che i trattamenti per uso compassionevole sono ancora disciplinati, in attesa dei provvedimenti attuativi di cui all'ultimo comma dell'art 3 della Direttiva 2001/83/CE come modificato dall'art. 28 comma 2 del Regolamento CE n. 1394/2007, dal DM 5.12.2006, mentre il DM 18 maggio 2010, attuativo della Direttiva, riguarda unicamente i medicinali per terapia avanzata (TA) aventi produzioni industriali;
2) la seconda (all. F) con parere via mail in data 1.8.2011 del dr. Carlo Tomino, Coordinatore Area Preautorizzazione Direttore Ricerca e Sperimentazione Clinica, riguardante specificamente la terapia cellulare oggetto di causa, praticata dall'Ospedale di Brescia, che viene qualificata come rientrante nella classificazione di "*uso non ripetitivo*" e per la quale è rilasciato, subordinatamente alla veridicità delle autodichiarazioni sull'idoneità del laboratorio, nulla osta *("non si ravvedono ragioni ostative al trattamento indica-*

to").

Tali note attestano che anche secondo l'Aifa il trattamento in questione, di cui è stata bloccata la somministrazione, non costituisce sperimentazione clinica, bensì rientra tra gli interventi di terapia avanzata (TA) a uso non ripetitivo.

Trattasi di interventi che lo Stato Italiano non ha ad oggi ancora disciplinato con i provvedimenti attuativi di cui all'ultimo comma dell'art 3 della Direttiva 2001/83/CE come modificato dall'art 28 comma 2 del Regolamento CE n. 1394/2007, da cui la perdurante operatività del DM 5.12.2006 sui medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica.

La specifica disposizione applicabile – anche in questo caso secondo quanto precisato dalla stessa AIFA (v. nota Presidente Rasi del 5.4.2011 + ordinanza 15.5.2012) – è l'art 1 comma 4 di tale DM, in forza della quale: "*Fermo restando il disposto di cui al comma 3, è consentito l'impiego dei medicinali di cui al comma 1 su singoli pazienti in mancanza di valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute nonché nei casi di grave patologia a rapida progressione, sotto la responsabilità del medico prescrittore e, per quanto concerne la qualità del medicinale, sotto la responsabilità del direttore del laboratorio di produzione di tali medicinali purché:*

a) *siano disponibili dati scientifici, che ne giustifichino l'uso, pubblicati su accreditate riviste internazionali;*
b) *sia stato acquisito il consenso informato del paziente;*
c) *sia stato acquisito il parere favorevole del Comitato etico di cui all'art. 6 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, con specifica pronuncia sul rapporto favorevole fra i benefici ipotizzabili ed i rischi prevedibili del trattamento proposto, nelle particolari condizioni del paziente;*
d) *siano utilizzati, non a fini di lucro, prodotti preparati in laboratori in possesso dei requisiti di cui all'art. 2, anche nei casi di preparazioni standard e comunque nel rispetto dei requisiti di qualità farmaceutica approvati dalle Autorità competenti, qualora il medicinale sia stato precedentemente utilizzato per sperimentazioni cliniche in Italia; se il medicinale non e' stato sperimentato in Italia, dovrà essere assicurato il rispetto dei requisiti di qualità farmaceutica approvati dall'Istituto superiore di sanità, secondo modalità da stabilirsi con provvedimento del Presidente del medesimo Istituto;*
e) *il trattamento sia eseguito in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico o in struttura pubblica o ad essa equiparata".*

La situazione della piccola Carrer rientra dunque non già nella sperimentazione clinica, bensì nei casi in cui, non sussistendo valida alternativa terapeutica, in fase transitoria è consentita la produzione di terapia cellulare anche in laboratori non classificati in classe A (cell factory, certificata per la produzione cellulare) purché presentino sufficienti caratteristiche di sicurezza.

Fuorviante risulta quindi il ripetuto richiamo, nelle note trasmesse dall' Aifa a corredo della produzione documentale a seguito di richiesta di informazioni del 21/8, a profili attinenti alla sperimentazione clinica.

Tale richiamo appare fuorviante in quanto – come già detto, ma va rimarcato trattandosi di precisazione fondamentale ai fini della decisione – i due piani, della sperimentazione clinica e della cura compassionevole, vanno in realtà tenuti ben distinti in quanto diversa è la natura della relativa attività e diverse sono le fonti normative di riferimento.

La fonte di riferimento quanto alla cura compassionevole è in effetti tuttora unicamente il dm 5.12.2006, segnatamente l' art 1 comma 4 .

La sussistenza, nel caso di specie, dei presupposti della mancanza di valida alternativa terapeutica, dell' urgenza ed emergenza, nonchè dell' assunzione di responsabilità del medico proscrittore e del direttore del laboratorio nonché dei requisiti previsti sub lett . a), b), c) ed e) di tale disposizione, è adeguatamente riscontrata dalla documentazione allegata al ricorso e da quella esibita dall' Ospedale di Brescia.

Di contro la contestata carenza di sufficienti condizioni di sicurezza del laboratorio (= laboratorio cellule staminali presidio pediatrico sezione specializzata ematologia e coagulazione) e della metodica applicata, alla base dell'ordinanza AIFA 15.5.2012, non appare in concreto idonea a giustificare l'arresto dello specifico trattamento iniziato dalla piccola Carrer.

Ciò innanzitutto in quanto non ricorre l'evidenza di tali carenze.

Depongono in senso contrario per l' oggettiva controvertibilità delle risultanze dell'ispezione sia le circostanziate difese svolte dagli Spedali Civili con il ricorso al TAR che il succitato parere favorevole espresso dall'Aifa via mail in data 1.8.2011 a mezzo del dr Carlo Tomino, Coordinatore Area Preautorizzazione Direttore Ricerca e Sperimentazione Clinica, riguardante specificamente la terapia cellulare oggetto di causa, praticata dall'Ospedale di Brescia in collaborazione con Stamina Foundation.

E' ben vero che con la nota 1.8.2011 tale nullaosta ("*non si ravvedono ragioni ostative al trattamento indicato*") fu rilasciato subordinatamente all'esame della documentazione.

E' tuttavia provato dalla successione di mail di cui all'all. F) alla relazione esibita dall'Ente convenuto che il relativo Direttore Generale dr Coppini effettivamente inviò tale documentazione in data 5.8.2011 prot. n. 39596, mentre non consta che a fronte di tale invio l'Aifa abbia espresso valutazione ostativa al trattamento: la, pur copiosa, documentazione trasmessa da Aifa stessa su ordine di esibizione del 21/8 non ricomprende alcun riscontro in tal senso.

E d'altro canto la valenza dei rilievi ispettivi in ordine all'inadeguatezza del laboratorio risulta indebolita dalla considerazione che si tratta di laboratorio accreditato e conforme per il trapianto di midollo in bambini affetti da gravissime malattie ematologiche e pratica tale attività da circa 20 anni senza alcuna complicanza o contaminazione.

La conformità dello stesso ai requisiti previsti per l'attività di manipolazione minima di cellule staminali utilizzate per trapianti risulta confermata dagli esiti di recente verifica aziendale interna (v. all. L alla relazione esibita dall'Ente convenuto).

Il fatto stesso che siano stati inibiti unicamente i trattamenti in collaborazione con Stamina Foundation, e non la complessiva attività del laboratorio, e che lo stesso non sia stato sottoposto a sequestro penale, depone a favore della serietà delle difese svolte sul punto dall' Ospedale con il ricorso al Tar.

Analoghe considerazioni valgono in ordine alla contestata assenza di controllo e supervisione da parte del personale dell' Ospedale e all' asserita non-identificabilità della sospensione: anche tali rilievi risultano contrastati dalle puntuali difese svolte dall' Ospedale di Brescia con il ricorso al Tar.

Controversa risulta a monte la completezza dei riscontri documentali raccolti in fase ispettiva essendo lamentata dall'Ospedale la mancata acquisizione di tutta la documentazione disponibile, doglianza che pare effettivamente trovare un, sia pure allo stato parziale, riscontro nella produzione all' udienza 28/8 da parte dei difensori attorei di certificazione di esami clinici della donatrice (Oralindini Elisabetta, madre della piccola Celeste Carrer) contenuti nella cartella clinica della donatrice stessa, che in sede ispettiva non risulta essere stata acquisita.

Ed ancora quanto all' aspetto, primario, della qualità del prodotto oggetto di infusione, le risultanze delle analisi eseguite presso l' Istituto Superiore della Sanità su campione di materiale prelevato in occasione dell' ispezione del 23-24 maggio 2012, di cui all'all. M) alla relazione esibita dall' Ente convenuto, vanno lette alla luce da un lato delle puntualizzazioni contenute nella relazione Stamina 27.8.2012 acquisita all' udienza 28/8, dall' altro del comunicato del Ministero n. 173 del 23.8.2012, anch'esso acquisito all' udienza 28/8.

Da tale comunicato emerge che l'analisi dell' Istituto Superiore della Sanità stesso, che ha riguardato cellule staminali criopreservate ad uso terapeutico ed è stata eseguita in conformità agli standard internazionali in materia, "*è risultata essere del tutto adeguata a qualsiasi uso terapeutico*".

Attesa dunque la controvertibilità delle risultanze ispettive alla base dell' ordinanza Aifa, riservato ogni approfondimento in sede di giudizio di merito, il presente ricorso d'urgenza risulta meritevole di accoglimento considerato che:

- il trattamento in questione costituisce, in assenza di valida alternativa terapeutica, l'unico possibile mezzo di rallentamento dell'evoluzione della malattia neurodegenerativa, a esito infausto, da cui è affetta la piccola Carrer;
- pur in assenza di evidenza scientifica, la certificazione medica allegata al ricorso attesta l'efficacia del trattamento in termini di rallentamento del decorso della malattia, laddove, trattandosi di patologia di tipo neurodegenerativo, anche il solo rallentamento va senz'altro considerato come un effetto positivo, che incide sulla qualità della vita della piccola paziente;
- non si sono verificati effetti collaterali di sorta: né il provvedimento amministrativo contestato, né gli accertamenti ispettivi sui quali lo stesso si fonda, comprovano il concreto pericolo di complicanze; ed in effetti la paventata riconducibilità del decesso di altro paziente (Font Claudio) al trattamento con infusione di cellule staminali cui lo stesso era sottoposto è smentita dalla richiesta di archiviazione con pedissequo decreto di accoglimento dimessi dai difensori attorei all' udienza 28/8, dai quali emerge che tale decesso è stato in realtà determinato da altra causa;
- non si pone nemmeno una specifica, significativa, esigenza di contenimento finanziario posto che il trattamento non comporta esborsi aggiuntivi a carico del SSN.

Si tratta di considerazioni sufficienti per l' accoglimento del ricorso.

La pretesa va infatti vagliata nell' ottica, sua propria trattandosi di cura compassionevole, di tutela del bene salute nel singolo caso.

Va inoltre in questa sede, di procedimento d' urgenza, vagliata a livello di *fumus boni iuris,* riservato ogni approfondimento in sede di giudizio di merito a cognizione piena, e valorizzando il concorrente requisito del *periculum in mora*, che si pone in termini particolarmente stringenti.

Nulla in punto spese attesa la particolarità della fattispecie e considerata la sostanziale estraneità dell'Ente convenuto alla causa che ha determinato l'arresto del trattamento.

Visti gli artt 700 e 669/8 c.p.c.

p.q.m.

ordina all' ente convenuto, Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia, di riattivare nei confronti di Carrer Celeste il trattamento con infusione di cellule staminali con la metodica già applicata.

Si comunichi.

Venezia 30 agosto 2012

FUNZIONARIO GIUDIZIARIO
Mauro Lugato

TRIBUNALE ORDINARIO DI VENEZIA
SEZIONE LAVORO
DEPOSITATO
Venezia, 31 AGO. 2012
Funzionario Giudiziario
Mauro Lugato

Il Giudice