



Aggiornamento del 14 gennaio 2014

E' stata effettuata una nuova infusione di cellule in data 17 dicembre 2013. Nello stesso giorno è stata effettuata una visita il cui risultato è sovrapponibile a quello della visita pre-trattamento effettuata il 4 luglio 2013.

Aggiornamento del 13 febbraio 2014

Nessuna variazione del database.

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna variazione del database

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Non sono pervenute le cartelle cliniche di questo paziente.

Conclusioni

Non sono stati acquisiti dati sufficienti per valutare gli effetti delle 4 infusioni effettuate.

**30° paziente SM30****SLA****Paziente adulto**

4 infusioni effettuate

9 luglio 2013

23 agosto 2013

24 settembre 2013

26 novembre 2013

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE**Valutazione del 30 settembre 2013**

Viene riportata solo la visita pre-trattamento: non valutato.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

In data 26 novembre 2013 è stata effettuata una nuova infusione di cellule staminali.

Al momento risultano effettuate due visite neurologiche: una il giorno 10 luglio 2013 (visita pre-trattamento) ed una il giorno 26 novembre 2013 (visita controllo 3° ciclo).



Dal confronto dei risultati delle due visite effettuate il **quadro clinico complessivo può ritenersi invariato se non lievemente peggiorato**: la prima volta il punteggio ALSFRS-R TOTALE è di 24/48 (precedente 25/48); la seconda volta il punteggio ALSFRS TOTALE è di 16/40 (precedente 17/40). Il giorno 23 novembre 2013 posizionamento di catetere vescicale per sopraggiunta incontinenza.

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 13 febbraio 2014

Nessuna variazione del database.

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna variazione del database

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Dall'aggiornamento del database risultano effettuate dal paziente 4 infusioni; le cartelle cliniche ricevute sono solo tre.

Dalla visione si conferma quanto riportato dal database; vale la pena di sottolineare che il paziente prima della prima infusione deambulava con appoggio ad una persona fuori casa, autonoma in casa, carrozzina per lunghi percorsi. Nella seconda cartella il medico del reparto di Anestesia e Rianimazione riferisce: "Paresi arti inferiori". Nella terza cartella un medico dello stesso reparto scrive: "Recupero della deambulazione sorretta e accompagnata da terzi".

**Conclusioni:**

Dopo quattro infusioni effettuate non si evidenziano, almeno per il momento, miglioramenti. Il giorno 23 novembre 2013, come detto, è sopraggiunta incontinenza urinaria.



31° paziente GM31

SCLEROSI LATERALE PRIMARIA

Paziente adulto

4 infusioni effettuate

9 luglio 2013

27 agosto 2013

8 ottobre 2013

10 gennaio 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento: non valutato.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database.

Aggiornamento del 14 gennaio 2014



Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 13 febbraio 2014

In data 10 gennaio 2014 è stata effettuata una nuova infusione.

In data 9 gennaio 2014 è stata effettuata una visita neurologica di controllo a distanza di 5 mesi dalla visita pre-trattamento. Il referto presente è complesso e dettagliato si riporta testualmente la frase finale: "In conclusione il quadro obiettivo neurologico appare complessivamente sovrapponibile al precedente del luglio 2013. Non è possibile obiettivare il riferito miglioramento della disfagia e della continenza sfinteriale".

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Non risulta effettuata nessuna nuova infusione.

Viene riportato il referto di una visita avvenuta il 9 gennaio 2014 (giorno precedente all'ultima infusione effettuata) agli Spedali Riuniti di Brescia. Si tratta per la quasi totalità del resoconto di quanto appurato durante un dettagliato e puntuale esame neurologico. Si riportano testualmente le ultime righe del referto: "In conclusione il quadro obiettivo neurologico appare complessivamente sovrapponibile al precedente del luglio 2013. Non è possibile obiettivare il riferito miglioramento della disfagia e della continenza sfinteriale".

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Prima cartella 8 luglio 2013: prima dell'inizio del ciclo infusionale l'esame obiettivo neurologico evidenziava: "paziente sveglio lucido; tendenzialmente logorroico e disinibito. Disartria; lieve



ipofonia. Riferisce disfagia più frequente e per i liquidi. Restanti nervi cranici apparentemente indenni. Stazione eretta impossibile. Marcia grave paraparesi, marcia possibile solo con valido doppio appoggio per pochi passi. Sinistra nettamente peggiore di destra. Motilità: sostanziale plegia agli arti di sinistra; e paretico l'arto inferiore destro. Babinski bilaterale. Vescica neurologica con riferita esitazione e ritenzione, saltuaria incontinenza".

Seconda cartella 27 agosto 2013. Riferito da parte del paziente, miglioramento nella conversazione (il paziente è in terapia con antidepressivi)

Terza cartella 8 ottobre 2013. Un medico del reparto di Anestesia e Rianimazione riporta in cartella clinica: "Riferisce lieve miglioramento delle condizioni generali. Miglior fonesi, il pz si esprime in modo corretto. Riferito recupero del controllo degli sfinteri; non necessita di pannolone". Sia nella cartella clinica precedente sia in questa non risultano presenti esami neurologici né altre valutazioni clinico strumentali atte a valutare l'eventuale efficacia del trattamento con staminali.

Conclusioni:

Non ci sono elementi che al momento permettano di evidenziare miglioramenti dovuti alla somministrazione di cellule manipolate con il metodo stamina.



33° paziente MM33

SMA tipo 3

Paziente adulto

3 infusioni effettuate

3 settembre 2013

31 ottobre 2013

7 gennaio 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 27 ottobre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento; non è stata fatta una valutazione del trattamento in quanto impossibile al momento.

Aggiornamento del 25 novembre 2013

E' stata effettuata una seconda infusione di staminali il giorno 31 ottobre 2013.

Non vengono segnalate nuove visite mediche.

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

In data 15 novembre 2013 è stato eseguito un nuovo carotaggio da donatore non familiare.

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Nessuna variazione del database



Aggiornamento del 13 febbraio 2014

E' stata effettuata una nuova somministrazione in data 7 gennaio 2014. Non vengono riportate nuove visite neurologiche di controllo. Sussistendo solo il referto, in modo succinto, della visita di pretrattamento non è possibile fare valutazioni del caso.

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna variazione del database

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Per questo paziente è stata inviata una sola cartella clinica, relativa al ricovero effettuato a Settembre 2013 per la prima somministrazione di cellule staminali. Per tale motivo non è possibile effettuare una valutazione del trattamento.

L'Esame obiettivo neurologico pre-trattamento evidenziava "atrofia muscolare diffusa agli arti e al tronco, segni di retrazione muscolo-tendinea a tutta la muscolatura; non controlla il capo ed il tronco.....lasciato a sé cade in avanti flettendo flaccidamente capo e tronco in assenza di possibilità di estensione.....Alla scala di Hammersmith tutti gli items hanno punteggio 0 per incapacità ad eseguire il compito e pertanto il punteggio totale è di 0/40 (massima disabilità)".

Conclusioni:

Considerate le premesse di cui sopra, il paziente non è valutabile ma pare evidente che se ci fossero stati dei miglioramenti anche minimi sarebbero stati segnalati.



35° paziente DG35

Leucodistrofia metacromatica

Paziente pediatrico

3 infusioni effettuate

13 settembre 2013

26 novembre 2013

14 gennaio 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 27 ottobre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento; non valutata dal centro in quanto al momento impossibile.

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

In data 26 novembre 2013 è stata effettuata una nuova infusione di cellule staminali.

Nel data base viene riportata solo la visita pre-trattamento. Non risultano visite neurologiche di controllo.

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Nessuna variazione del database



Aggiornamento del 13 febbraio 2014

Effettuata una nuova infusione in data 14 gennaio 2014.

Effettuata visita neurologica di controllo in data 13 gennaio 2014.

Al momento sono presenti i referti di 2 visite effettuate a distanza di 4 mesi l'una dall'altra.

Si riportano entrambi testualmente.

Visita di PRE-TRATTAMENTO effettuata il 2 settembre 2013

“Quadre di grave compromissione neuropsichica con tetraparesi spastico-distonica; durante la valutazione presenta frequentemente posture distoniche caratterizzate da ipertono estensorio agli arti superiori e inferiori e iperestensione del capo e del tronco. Tali posture si riducono parzialmente con il contenimento fisico. Risposta di ammiccamento alla minaccia. Non evocabile fissazione né inseguimento visivo”.

Visita di CONTROLLO effettuata il 13 gennaio 2014

“Kg 11,7. VISITA NEUROLOGICA: Severa compromissione neuropsichica. Quadro di aposturalità; capo normoconformato con scarsissimi movimenti spontanei. Pupille isocoriche, isocicliche, debolmente reagenti alla luce. Non evocabile fissazione e inseguimento attivo. Qualche movimento dei bulbi oculari sul piano orizzontale (tipo lento nistagmo). Mimica simmetrica; scialorrea. Motricità spontanea poverissima. Iper tono spastico arti inferiori, tono aumentato, maggiormente a livello prossimale, ai superiori. Se stimolato, a livello arti inferiori presenza di movimenti bruschi in apertura con clonie distali agli arti superiori. ROT non evocabili. Portatore di tracheotomia e PEG”.

La casella **VALUTAZIONE TERAPIA** è vuota.

CONCLUSIONI

Al momento non si evincono miglioramenti. Il paziente in precedenza era portatore di sondino naso-gastrico. Al momento è portatore di PEG e tracheotomia.

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database



Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna nuova infusione effettuata. In data 13 gennaio 2014 effettuata nuova visita neurologica; il corrispondente referto, unitamente alla assenza di altri dati sostanziali, non permette un giudizio sulla efficacia del trattamento. Il quadro clinico neurologico risulta sostanzialmente simile a quello descritto in data 2 settembre 2013.

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Informazioni molto succinte. Il quadro clinico è insorto all'età di 15 mesi.

La diagnosi di Leucodistrofia metacromatica è stata posta in altra sede. Non sono riportati in cartella clinica (neppure in anamnesi gli esami effettuati dal paziente che hanno portato alla diagnosi).

Per questo paziente è stata inviata una sola cartella clinica, relativa al ricovero effettuato a Settembre 2013 per la prima somministrazione di cellule staminali. Per tale motivo non è possibile effettuare una valutazione della terapia. Certo sorprende che non siano state fatte delle valutazioni più appropriate prima e durante la terapia, in considerazione che questo, come altri trattamenti, avviene dopo il blocco dell'AIFA e con la necessità di obiettivare il più possibile i risultati di questi trattamenti così controversi.

Informazioni di rilievo riguardanti il paziente: all'epoca del primo ricovero l'esame obiettivo neurologico (all'ingresso in reparto) evidenziava "quadro di grave compromissione neuropsichica con tetraparesi spastico-distonica. Risposta di ammiccamento alla minaccia. Non evocabile fissazione né inseguimento visivo".

Durante la degenza l'obiettività neurologica si è mantenuta stazionaria.



Il paziente presenta dall'età di 3 anni crisi convulsive, per le quali è in terapia con VPA (acido valproico).

Il paziente è portatore di SNG (per difficoltà alla deglutizione e disfagia severa a liquidi e solidi).

Conclusioni:

Considerate le premesse di cui sopra, anche in questo caso il paziente non è valutabile ma pare evidente che se ci fossero stati dei miglioramenti anche minimi sarebbero stati segnalati.



36° paziente FM36

M di Sandhoff

Paziente pediatrico

3 infusioni effettuate

14 agosto 2013

14 novembre 2013

21 gennaio 2014 (La preparazione cellulare per l'infusione endorachidea, ml 10, è stata somministrata per via endovenosa)

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento: non valutato.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

L'infusione di cellule staminali è stata eseguita solo endovena per impossibilità tecnica all'infusione endorachide per distorsione anatomica della colonna.

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 18 dicembre 2013



In data 14 novembre 2013 è stata effettuata una nuova infusione di cellule staminali.

La somministrazione è stata eseguita solo endovena per impossibilità tecnica all'infusione endorachidea per distorsione anatomica della colonna. La preparazione cellulare per l'infusione endorachidea (ml 10) è stata somministrata endovena.

Nel database è riportata solo la visita pre-trattamento. Non risultano visite neurologiche di controllo.

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 13 febbraio 2014

In data 21 gennaio 2014 è stata effettuata una nuova infusione.

In data 20 gennaio 2014 è stata effettuata la prima visita di controllo dopo la visita di pre-trattamento; il tempo intercorso è di circa 5 mesi. Si riportano entrambe per quanto riguarda la parte neurologica.

Visita di pre-trattamento del 14 agosto 2013.

"VISITA NEUROLOGICA: severa compromissione neuropsichica. Assente controllo posturale; motricità spontanea poverissima. Pupille miotiche. Globo oculare destro extra ruotato, sinistro in asse. Non evocabile fissazione e inseguimento ottico. Mimica simmetrica. Ipotonia della mandibola con lingua lievemente protrusa. Fini mioclonie linguali e, più occasionali al capo. Tono muscolare fluttuante con reazione di ipertono dopo modeste stimolazioni. Deformità di piedi e mani. ROT normoevocabili agli arti superiori, vivaci e scattanti agli inferiori".

Visita di CONTROLLO NEUROLOGICO del 20 gennaio 2014

"Kg 22. Visita neurologica: severa compromissione neuropsichica, assente il controllo posturale con motilità spontanea molto povera. Non sono presenti fissazione né inseguimento. Globo oculare extra ruotato verso destra. Ipotonia mandibolare con lingua protrusa. Sono presenti mioclonie linguali. Tono fluttuante, su stimolo è presente ipertono. Deformità alle mani e piedi. ROT evocabili".



La casella **VALUTAZIONE TERAPIA** è vuota.

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Conclusioni

Non si evidenziano al momento dei miglioramenti.

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna variazione del database

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Si tratta di un paziente affetto da Gangliosidosi di tipo II, diagnosticata dopo esame genetico presso altro centro (IRCCS Stella Maris di Pisa), riportata in cartella clinica come nota anamnestica. Per questo paziente è stata inviata una sola cartella clinica, relativa al ricovero effettuato ad Agosto 2013 per la prima somministrazione di cellule staminali. Per tale motivo non è possibile effettuare una valutazione della terapia.

Informazioni di rilievo riguardanti il paziente: all'epoca del primo ricovero una consulenza NPI evidenziava "paziente affetto da una severa compromissione neuropsichica; assente controllo posturale, motricità spontanea poverissima. Intervento di DVP per idrocefalo (marzo 2013), epilessia sintomatica con crisi polimorfe in terapia con CMZ e LTV. Portatore di PEJ e di catetere di derivazione ventricolo peritoneale.



Conclusioni

Non sono stati forniti sufficienti dati clinici per valutare gli effetti delle due infusioni effettuate. Dalla documentazione clinica disponibile si suppone un quadro clinico stazionario compatibile con la progressione di decorso della malattia.

**37° paziente SM37****Distrofia muscolare di Duchenne****Paziente pediatrico**

2 infusione effettuata

3 marzo 2014 (somministrazione solo per via endovenosa)

22 luglio 2014 (via endovenosa e intramuscolare)

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Presso gli Spedali Di Brescia è stato preso in carico un altro paziente pediatrico affetto da distrofia muscolare tipo Duchenne.

Nelle casella **OSSERVAZIONI DIMISSIONE** viene riferito che è stato sottoposto ad una solo infusione utilizzando esclusivamente la via endovena. Viene ritirato dai genitori contro il parere dei sanitari un'ora dopo l'infusione.

Si trascrive quanto riportato nella visita di pre-trattamento.

"Distrofia muscolare di Duchenne. Kg 33; visita pediatrica: buone condizioni generali. Visita neurologica: vigile e reattivo, orientato. Nervi cranici indenni. Arti sup: tono, trofismo e forza muscolare nella norma con riflessi evocabili. Arti inf: deficit di forza, retrazione bilaterale dei tendini di Achille (+ a sinistra); non evocabili riflessi osteotendinei. Raggiunge posizione seduta con facilitazione mentre la stazione eretta è mantenuta per breve, con sostegno e in equinismo. Deambulazione autonoma non consentita".



Aggiornamento del 1 ottobre 2014

E' stata effettuata una nuova infusione in data 22 luglio 2014. Nel riquadro relativo alla infusione alla voce **OSSERVAZIONE DIMISSIONE** è riportato quanto segue: "Responsabile dell'equipe Dr. Morfino, presidente dell'ordine dei medici di Trapani e individuato dall'ordinanza dei giudici: infusione endovena eseguita dall'anestesista Dr. D'Aleo di Trapani nominato dal responsabile dell'equipe. Iniezioni multiple praticate dal padre ortopedico Dr. Sugameli Carlo (10 in totale da 0.5 ml ognuna con numero di cellule: 2×10^5) di cui 1 nel vasto laterale destro e 1 nel sinistro; 1 nel vasto intermedio destro e 1 nel sinistro; 2 nei muscoli flessori del ginocchio destro e 2 nel sinistro; 1 nei muscoli gemelli destri e nei gemelli sinistri).

Nella stessa giornata è stata eseguita una visita medica il cui referto viene di seguito integralmente riportato: "Visita eseguita dal Dr. Morfino: ipertrofia dei polpacci, ROT iperevocabili ai 4 arti, perdita della capacità di camminare. Caviglia sinistra in equinismo, caviglia destra in equinismo 25°; ginocchia flesse 30°. Arti superiori: ipertrofia del bicipite e del deltoide".

Commento all'aggiornamento di ottobre 2014

La storia clinica (pz pediatrico affetto da: Distrofia muscolare di Duchenne), terapeutica e medico-legale del paziente in oggetto obbliga a diverse considerazioni:

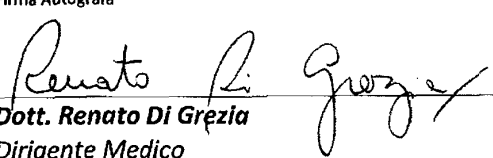
- Sia dal risultato della prima che della seconda visita si evidenzia che non è in imminente pericolo di vita; lo stesso si può dedurre dal tipo di malattia rapportata all'età del paziente.
- La seconda infusione è stata autorizzata dal Tribunale di Trapani che ha nominato dei suoi rappresentanti.
- La somministrazione nell'essere umano di cellule manipolate secondo il "metodo stamina" prevedeva, come in realtà è poi sempre avvenuto presso gli Spedali di Brescia e non solo, la via di somministrazione endovena e quella intrarachidea. In questo paziente non è mai stata usata quest'ultima via di somministrazione, ma solo quella endovenosa nella prima infusione e quella endovenosa + quella intramuscolare (muscoli arti inferiori) nella seconda infusione.



- Non si hanno notizie sul perché di tali scelte, né tantomeno di chi abbia autorizzato questa via di somministrazione introducendo così la ennesima variabile di difficile controllo /valutazione. Infatti si assiste ancora una volta ad una sorta di anarchia terapeutica (in questo caso essenzialmente farmacocinetica→via di somministrazione) che probabilmente si rifà a studi sperimentali presenti in letteratura ma che dimentica che quegli studi prevedono l'utilizzo di cellule isolate, manipolate e prodotte con procedure che non sono le stesse di quelle effettuate a Brescia e di cui peraltro, si continua a sapere poco o nulla. Nel campo delle terapie cellulari quando si ha notizia di un trattamento per una specifica patologia non bisogna mai dimenticare che non è asportabile tout court ad altri centri clinici fosse solo per il fatto che si tratta di cellule prodotte in luoghi diversi con procedure diverse, e quindi si tratta (o si potrebbe trattare) di farmaci diversi.

Roma 15 ottobre 2014

Firma Autografa



Dott. Renato Di Grezia
Dirigente Medico
Ufficio Attività Ispettive GCP e di
Farmacovigilanza
AIFA