

SECONDA PARTE DELLA SPERIMENTAZIONE.

Le autorità sanitarie elusero questa richiesta con una sperimentazione, scientificamente nulla, che rappresentò un inutile onere per il contribuente, e il cui obiettivo, per considerare efficace il MDB, era utopistico (completamente al di fuori della logica razionale più elementare e ovvia): si pretendeva che in due mesi (i pazienti sono stati curati con il MDB per un tempo massimo di otto settimane. Infatti, anche se la sperimentazione è durata dal marzo al 31 ottobre 1998, i pazienti venivano arruolati in progressione), pazienti nella quasi totalità in condizioni disperate o terminali, non più responsivi a trattamenti chemio-radioterapici, avessero una regressione del tumore di oltre il cinquanta per cento. Senza un gruppo di controllo che confrontasse il risultato del MDB e quello delle usuali terapie chemio-radioterapiche in simile situazione.

L'assurdità di questa impostazione è palese: se per stessa ammissione degli sperimentatori, tranne rare eccezioni, gli ammalati erano stati inutilmente radio-chemio trattati, e non più responsivi, andava considerato positivo ogni risultato che dimostrasse un'efficacia terapeutica in quei casi in cui tutte le terapie convenzionali avevano fallito. Altro criterio di valutazione applicabile era la sopravvivenza col MDB, che si poteva ottenere o con un gruppo di controllo, oppure, anche se più approssimativamente, confrontando i tempi di sopravvivenza con la media di aspettativa di vita, pubblicata dal National Cancer Institute per ogni forma tumorale, in base alla stadiazione. A questo riguardo merita la massima attenzione l'esame dei pochi casi, che rappresentavano una parte degli ammalati arruolati nel protocollo N° 5. Esso era relativo al carcinoma polmonare metastatico in ultimo stadio ed in ulteriore progressione al momento dell'inizio del MDB.

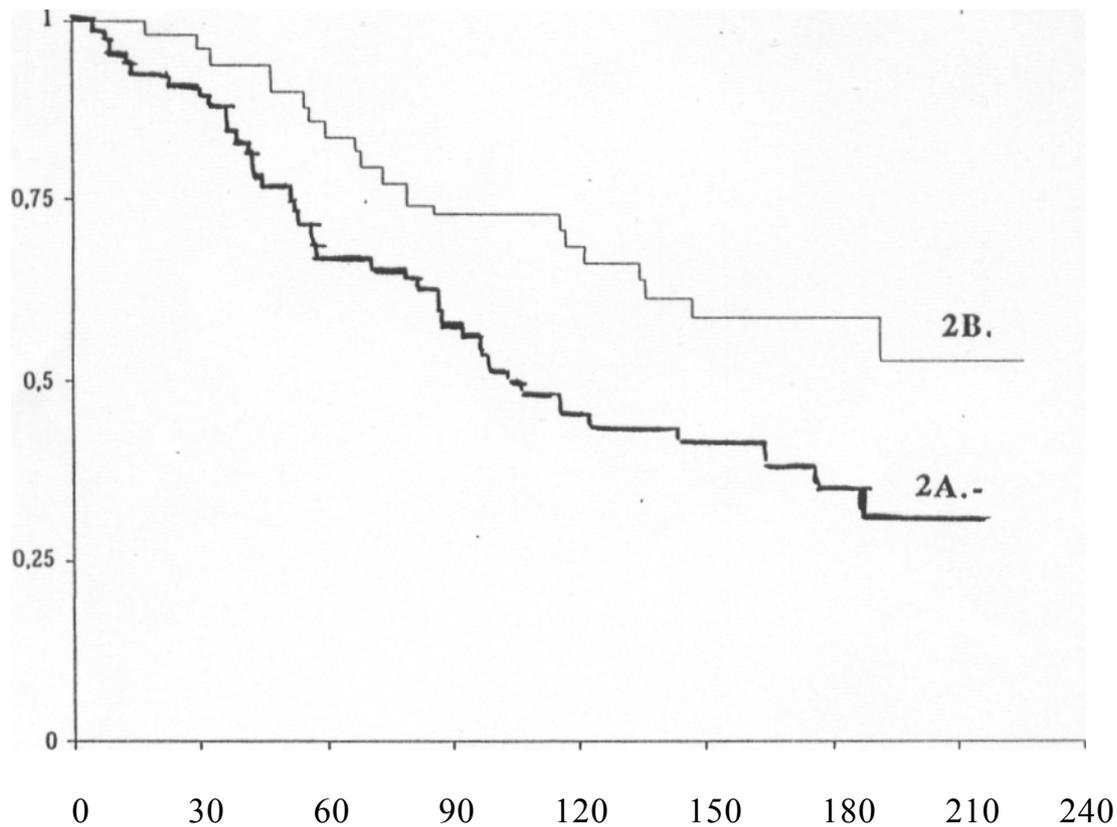
Questo protocollo fu l'unico ad essere suddiviso in due sottogruppi, di cui uno pretrattato, e l'altro non pretrattato con chemio, pertanto il protocollo 5 è l'unico a consentire un confronto omogeneo. Il 31 ottobre risultavano deceduti il:

61,5% dei pazienti che erano statati pretrattati con chemio
39% dei pazienti non trattati precedentemente con chemio

PROTOCOLLO 5

Pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico

Responsabile: Silvio Monfardini (% di sopravvivenza).



Durata della sopravvivenza in giorni

*Protocollo 5. Carcinoma polmonare (pazienti senza precedente chemioterapia).
Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento*

2B curva di sopravvivenza dei pazienti che non hanno fatto chemioterapia

2A curva dei pazienti che hanno fatto chemioterapia

Questi tracciati, tratti dai rapporti Istisan, documentano anche graficamente che la curva di sopravvivenza di quei pazienti che non hanno fatto la chemioterapia è molto più alta. Ovvio conclusione: non solo la chemio è inutilmente tossica, ma riduce i margini di sopravvivenza.

Malgrado l'evidenza chiara non solo dell'inefficacia, ma del danno della chemio, certificata da quasi il doppio di decessi dei pazienti pretrattati con chemio rispetto quelli curati solo con MDB, il risultato fu presentato nei rapporti ISTISAN (Istituto superiore di sanità) come negativo.

Anche nel carcinoma esocrino del pancreas, che rappresenta una delle forme a più elevata e precoce mortalità, un gruppo di pazienti non fu precedentemente trattato con chemio, ed i risultati (allegati) furono sorprendenti ed estremamente positivi, rispetto alle aspettative, che per queste forme prevedono una sopravvivenza del 4% a sei mesi.

Protocollo 7

Il MDB aumenta del 30% la sopravvivenza nel cancro esocrino del pancreas: deve quindi essere proposto come terapia di scelta in questo tumore.

Nel rapporto Istisan 99\12, l'Istituto superiore di Sanità ha presentato i risultati dello studio osservazionale sul MDB. Questo rapporto è stato presentato sul sito dell'ISS e può essere facilmente consultato tramite internet (www.iss.it/dibella/testo.PDF). Tale studio ha coinvolto 769 pazienti divisi in 9 diversi tipi di tumore (il protocollo 2, inizialmente previsto, non è stato eseguito). I tipi di tumore sottoposti a studio erano gli stessi precedentemente sottoposti a sperimentazione, ed i cui risultati sono stati comunicati verso la fine dei 1998.

Quali sono stati i risultati? Ecco cosa afferma l'Istituto: "non emerge alcuna evidenza che il trattamento MDB sia dotato di una qualche attività antitumorale di interesse clinico." [1] Quindi, secondo l'ISS, il MDB non ha nessuna efficacia nei tumori.

Quale era lo scopo dello studio osservazionale? "Obiettivo principale degli studi osservazionali è stato quello di valutare la sopravvivenza dei pazienti sottoposti al trattamento con MDB" [2]. Quindi, se la sopravvivenza aumenta, il risultato è positivo, se invece non aumenta, è negativo.

4- come si fa a valutare l'efficacia di un trattamento nei tumori, prendendo come parametro la sopravvivenza? Occorre premettere che, per ogni tumore, ad un certo stadio, vi sono in letteratura scientifica percentuali di sopravvivenza che dipendono dal trattamento effettuato:

il paziente non esegue nessun trattamento (evoluzione naturale della malattia)
il paziente esegue i trattamenti conosciuti.

Lo scopo di qualsiasi nuovo trattamento (nel nostro caso il MDB) è quello di aumentare la sopravvivenza rispetto all'evoluzione naturale della malattia (nessun trattamento) e rispetto ai trattamenti conosciuti. Se il nuovo metodo dimostra di poter aumentare la sopravvivenza rispetto ai trattamenti conosciuti, ed ha una tossicità accettabile, *deve diventare il trattamento di scelta per quel certo tipo di tumore. Qual'è il livello di aumento di sopravvivenza oltre il quali si può cominciare a parlare di efficacia del nuovo trattamento rispetto ai precedenti?* Bisogna osservare che il cancro è una patologia potenzialmente mortale, e che come tutti gli esperti concordano, i progressi nella terapia dei tumori si ottengono per gradi: quindi, anche un aumento di sopravvivenza del 5-10 % è già un buon risultato. La sopravvivenza si valuta solitamente dopo 6 mesi, 1 anno, 2 anni o più.

5- Come è stata quindi la sopravvivenza degli ammalati che hanno usato il MDB in questo studio osservazionale? Prendiamo un esempio concreto, il carcinoma esocrino del pancreas (protocollo 7). Qual'è il giudizio che l'ISS e il Ministro danno del MDB in questo caso? "i risultati osservati in questo studio possono essere considerati sovrapponibili all'evoluzione attesa in base alla storia naturale della malattia in assenza di interventi" [3]: cioè, la sopravvivenza nei pazienti che

hanno fatto il MDB è stata la stessa che si ha in quei pazienti che non seguono nessuna terapia in conclusione il MDB non è servito a nulla.

6- Ma qual'è la sopravvivenza nel carcinoma esocrino del pancreas che non seguono nessuna terapia o seguono le terapie convenzionali? Leggiamo quanto riportano 2 fonti prestigiose:

"Il cancro del pancreas è difficile da diagnosticare ed ha una terapia non soddisfacente : la maggior parte dei pazienti muoiono entro 6 mesi dalla diagnosi , ed entro 1 anno praticamente tutti i pazienti sono morti" [4] ; "solo il 4%-5% di tutti i pazienti che hanno il cancro del pancreas sopravvivono oltre 1 anno" [5]. Come si vede, sia l'articolo dei British Medical Journal, che la guida per i medici del National Cancer Institute, concordano sul dato che con i trattamenti convenzionali: *entro un anno il 95-96 % dei pazienti affetti da tumore pancreatico muore; senza nessun trattamento muore il 100 % dei pazienti. Il National Cancer Institute fa un piccola eccezione: si ottiene una percentuale di sopravvivenza un po' più elevata se il cancro è realmente limitato solo al pancreas;* nei pazienti che hanno seguito il MDB, non era questa la situazione: per essere inclusi nello studio (pag. 36, tab. 15, punto 2 del rapporto ISTISAN), i pazienti dovevano avere delle metastasi: *si trattava quindi di pazienti con una forma particolarmente grave di cancro del pancreas, che a sua volta è una delle forme tumorali peggiori.*

7- In questa situazione così grave, qual'è stata la sopravvivenza nei pazienti che hanno seguito il MDB? Poiché il MDB, secondo l'ISS, non ha alterato l'evoluzione naturale della malattia, ci si può attendere che ad un anno (ed anche prima, avendo delle metastasi) tutti i pazienti in studio siano morti.

8- Qual'è stata la sopravvivenza documentata nello studio?

Nello studio sono stati arruolati:

14 pazienti dal 9 di aprile al 27 giugno 1998" [5].

Il controllo del trattamento è stato eseguito il:

15 maggio 1999 [6] "a circa 1 anno dal momento dell'inizio degli studi osservazionali" [7] Quindi, il MDB è stato applicato per un anno

Qual'è stata la sopravvivenza ad un anno? La risposta deriva dalla tabella di sopravvivenza riportata a pag. 39 [9]: dal grafico, si vede con chiarezza che, ad un anno (360 ^{giorni}), la percentuale di sopravvivenza è stata del 36-37 %.

Quindi, il MDB ha prodotto ad un anno un aumento di sopravvivenza di oltre 1/3 rispetto sia all'evoluzione naturale della malattia, sia rispetto ai trattamenti convenzionali.

Poiché lo scopo dello studio era quello di valutare l'aumento della sopravvivenza, il MDB si è dimostrato altamente efficace. Notiamo infine che anche nel protocollo sperimentale, si è avuto un aumento di sopravvivenza, anche se leggermente inferiore: la percentuale di sopravvivenza è stata del 30 % ad un anno (dati del grafico a pag. 39). Poiché sia i dati dello studio osservazionale che di quello sperimentale coincidono, ciò conferma la validità del MDB nel cancro esocrino del pancreas.

9- Come mai l'ISS e il Ministro arrivano a conclusioni opposte? Questo non emerge dai dati del testo ; ci limitiamo a far osservare

a- che le percentuali di sopravvivenza nel carcinoma esocrino del pancreas sono desunte da prestigiose fonti internazionali, e che sono concordanti.

b- che le percentuali di sopravvivenza con il MDB sono derivate direttamente dallo studio dell'ISS

10- com'è stata la tossicità del MDB in questo tumore?

Dalla tabella 23 [10], si apprende che, su 14 pazienti, 3 (21%) hanno presentato eventi avversi gravi. Si tratta quindi di una percentuale sostanzialmente limitata, legata come ormai noto, non al MDB in se, ma alla somministrazione di farmaci oltre il limite di stabilità, inquinati da acetone, e dalla somministrazione impropria della somatostatina. Praticamente trascurabile sia in assoluto, che paragonandola alla tossicità dei trattamenti convenzionali.

Discussione:

Poiché ogni conclusione scientifica deve partire dai dati, in base ai dati dell'ISS l'unica conclusione che si può trarre è che il MDB ha aumentato in modo altamente significativo la sopravvivenza nei soggetti trattati, sia nello studio sperimentale che in quello osservazionale. Si può obiettare che il numero totale dei pazienti trattati non è sufficiente per trarre conclusioni terapeutiche. Questa osservazione è però smentita dal fatto, che, sempre secondo l'ISS, il numero totale dei pazienti , presenti nei 2 studi (sperimentale ed osservazionale) che avevano il cancro del pancreas è sufficiente per trarre delle conclusioni sull'efficacia o meno del MDB. Quindi, i due studi insieme sono significativi e permettono di trarre delle conseguenze terapeutiche. Oltre a ciò, occorre tenere presente il valore da un pdv scientifico della sopravvivenza.

Recentemente, il National Cancer Institute ha stilato una classificazione dei livelli di evidenza scientifica degli studi in oncologia [11]

I due parametri che, sommati , danno il livello di evidenza sono

a- l'evidenza scientifica della progettazione dello studio

b- l'evidenza scientifica degli obiettivi (end- point)

Questa classificazione evidenzia che la sopravvivenza è l'end-point che ha più validità a livello scientifico, in quanto questo risultato è ovviamente il più importante per i pazienti, e anche il più facile da definire ed il meno soggetto ad influenze da parte degli sperimentatori. Quindi, il parametro della sopravvivenza è il principale, in oncologia (il parametro della massa tumorale è classificato dal NCI come parametro inferiore., come livello di evidenza scientifica, in quanto "soggetto alle interpretazioni degli investigatori. Ancora più importante, questo parametro (la riduzione della massa tumorale, ndt) non si traduce automaticamente in un vantaggio per il paziente, come può essere la sopravvivenza o la qualità della vita". Quindi, il fatto che sia nello studio sperimentale che in quello osservazionale, sia aumentata la sopravvivenza in modo così evidente, dà un notevole valore scientifico a questi dati.

Inoltre, occorre tenere presente che il trattamento attuale del cancro del pancreas è completamente insoddisfacente [3,4]: in situazioni di questo tipo, è prassi consolidata che si applichi un nuovo trattamento più efficace, anche se il nuovo trattamento si fonda su dati limitati. In base a questi dati, *il MDB deve essere proposto come terapia di scolla nel carcinoma esocrino del pancreas.*

Conclusioni;

in base ai dati di efficacia (aumento ad un anno della sopravvivenza di oltre il 30%) e di tossicità (limitata), *il MDB deve essere proposto come terapia di scelta nel cancro del pancreas esocrino.* In base ai dati precedenti, si evidenzia la necessità di ulteriori studi clinici (di fase *III*), per confrontare su più larga scala i risultati dei MDB nel cancro esocrino del pancreas rispetto ai trattamenti convenzionali.

Bibliografia:

[1] "Sintesi dello studio osservazionale MDB"

<http://www.iss.it/dibella/sintesi.htm>

[2] rapporto ISTISAN 99\12, pag. 7

[2] rapporto ISTISAN 99\12, pag. 35

[3] Greenway Brian A; Effect of flutamide on survival *in* patients with pancreatic cancer: results of a prospective, randomised, double blind, placebo controlled trial; *BMJ 1998;316:1935-1938*" Pancreatic cancer is difficult to diagnose and unsatisfactory to treat, with most patients dying within 6 months of diagnosis and virtually all by 1 year"

[4] PDQ treatment health professional- pancreatic cancer - National Cancer Institute " but only a 4% 5-year survival rate for all patients with pancreatic cancer"

http://cancernet.nci.nih.gov/clinpdq/soa/Pancreatic_cance_Physianni.html

[5] Rapporto Istisan 99\12, pag. 35

[6] Rapporto Istisan 99\12, pag. 7

[7] ibidem

[8] in realtà, numerosi pazienti hanno seguito il MDB per un tempo inferiore, perché quando i pazienti avevano una progressione della malattia, il trattamento era interrotto: "il trattamento è stato interrotto per progressione di malattia, tossicità o ritiro volontario del paziente", nota alla tabella 3

pag. 9 rapporto Istisan 99\12

[9] Rapporto Istisan 99\12, pag. 39, figura 10

[10] Rapporto Istisan 99\12, pag. 58

Quindi, il fatto che sia nello studio sperimentale che in quello osservazionale, sia aumentata la sopravvivenza in modo così evidente, dà un notevole valore scientifico a questi dati.

Inoltre, occorre tenere presente che il trattamento attuale del cancro del pancreas è completamente insoddisfacente [3,4]: in situazioni di questo tipo, è prassi consolidata che si applichi un nuovo trattamento più efficace, anche se il nuovo

trattamento si fonda su dati limitati. In base a questi dati, il MDB deve essere proposto come terapia di scelta nel carcinoma esocrino del pancreas.

Conclusioni ;

a- in base ai dati di efficacia (aumento ad un anno della sopravvivenza di oltre il 30 %) e di tossicità (limitata), *il MDB deve essere proposto come terapia di scelta nel cancro del pancreas esocrino*

b- in base ai dati precedenti, si evidenzia la necessità di ulteriori studi clinici (di fase *III*), per confrontare su più larga scala i risultati dei MDB nel cancro esocrino del pancreas rispetto ai trattamenti convenzionali.

Bibliografia

[1] "Sintesi dello studio osservazionale MDB "

<http://www.iss.it/dibella/sintesi.htm>

[2] rapporto ISTISAN 99\12, pag. 7

[2] rapporto ISTISAN 99\12, pag. 35

[3] Greenway Brian A; Effect of flutamide on survival *in* patients with pancreatic cancer: results of a prospective, randomised, double blind, placebo controlled trial ; *BMJ* 1998;316:1935-1938 " Pancreatic cancer is difficult to diagnose and unsatisfactory to treat, with most patients dying within 6 months of diagnosis and virtually all by 1 year "

[4] PDQ treatment health professional- pancreatic cancer - National Cancer Institute " but only a 4% 5-year survival rate for all patients with pancreatic cancer"

http://cancer.net.nci.nih.gov/clinpdq/soa/Pancreatic_cancer_Physician_n.html

[5] Rapporto Istisan 99\12, pag. 35

[6] Rapporto Istisan 99\12, pag. 7

[7] ibidem

[8] in realtà, numerosi pazienti hanno seguito il MDB per un tempo inferiore, perché quando i pazienti avevano una progressione della malattia, il trattamento era interrotto : " il trattamento è stato interrotto per progressione di malattia, tossicità o ritiro volontario del paziente", nota alla tabella 3

pag. 9 rapporto Istisan 99\12

[9] Rapporto Istisan 99\12, pag. 39, figura 10

[10] Rapporto Istisan 99\12, pag. 58

[11] National Cancer Institute ; PDQ treatment health professionals; Levels of evidence; explanation in therapeutics studies

"This outcome is arguably the most important one to patients and is also the most easily defined and least subject to investigator bias."

"These are all subject to investigator interpretation. More importantly, they do not automatically translate into direct patient benefit, such as survival or quality of life.

Si allegano interrogazioni e atti parlamentari (in ordine cronologico inverso, dal 2003 al 1997) che hanno stigmatizzato le irregolarità della Sperimentazione, chiedendone l'invalidazione.

Interrogazioni Parlamentari degli Onorevoli
Cé, Conti, Crimi, Cuccu, Gramazio
Al Ministro della Sanità Umberto Veronesi
(Luglio 2000).

CONTI, CÈ e GRAMAZIO. - Al Ministro della sanità. - Per sapere – premesso che:

sabato 22 settembre 2000 i pazienti oncologici in cura con il multitrattamento Di Bella torneranno a manifestare assieme ai loro familiari di fronte alla sede del Governo;

la loro condivisibile esasperazione è dovuta ad oltre due anni di incertezze e mistificazioni sull'effettiva efficacia della cura del fisiologo modenese, acuite dalle assurde modalità della sperimentazione ministeriale, che invece di chiarire ha gettato ulteriore fumo sulla delicata vicenda;

in questo periodo i media stanno tornando vieppiù ad occuparsi della materia, alimentando il bisogno di risposte certe, scientifiche e definitive -:

se non si ritenga doveroso procedere ad un riesame delle proposte terapeutiche studiate dal professor Luigi Di Bella, agendo secondo i più severi canoni internazionali;

se non si ritenga indifferibile acclarare le eventuali responsabilità nella cattiva conduzione della sperimentazione ministeriale disposta dall'allora ministro Bindi.
(4-31540)

CONTI, GRAMAZIO, CUCCU, CÈ e
CRIMI. - Al Ministro della sanità. - Per
sapere - premesso che:

in data 2 dicembre 1998 il comando carabinieri per la sanità N.A.S. di Firenze ha inviato al dottor Ubaldo Nannucci, procuratore presso la locale pretura circondariale, un verbale a conclusione delle indagini delegate relative al multitrattamento «Di Bella», protocollato con il numero 6356/7 - 6 «P»;

da tale verbale emerge inconfutabilmente che a 1048 pazienti sottoposti alla sperimentazione dell'Mdb è stata somministrata una soluzione ai retinoidi «non più possedenti le caratteristiche terapeutiche iniziali»;

detto verbale in proposito aggiunge: «Ciò verosimilmente comporta che 1048 pazienti abbiano assunto, per un periodo oscillante tra i venti e trenta giorni (tale periodo varia dalla prescrizione medica in relazione alla patologia), un farmaco potenzialmente imperfetto e non più possedente le caratteristiche terapeutiche iniziali, senza escludere che la degradazione e scomposizione dei principi attivi, possa produrre effetti collaterali gravi specialmente in soggetti sofferenti patologie neoplastiche»;

se il Ministro, allora coordinatore della sperimentazione, fosse a conoscenza del contenuto del suddetto rapporto;

se le rivelazioni effettuate e documentate dai Nas di Firenze, organo istituzionale di controllo, non siano considerate sufficienti ad indicare i risultati ottenuti dalla sperimentazione ministeriale dell'Mdb;

se, sulla scorta di tali evidenze, non si ritenga opportuno avviare finalmente un serio processo valutativo circa gli effetti dell'Mdb nel trattamento delle patologie neoplastiche. (4-31544)

CONTI, CUCCU, CÈ, CRIMI e GRAMAZIO. - Al Ministro della sanità. - Per sapere - premesso che:
--

nelle confezioni di soluzione di retinoidi somministrata ai pazienti oggetto della sperimentazione ministeriale della multiterapia Di Bella sarebbero state riscontrate dosi di acetone sino ad 850 milligrammi per litro, come da precisa ammissione dello stesso Istituto superiore di sanità;

il professor Luigi Di Bella aveva chiaramente indicato alla commissione ministeriale, peraltro in forma scritta, la necessità di abbattere la presenza di acetone nella soluzione di retinoidi mediante trattamento in corrente di azoto:-

se il ministro sia a conoscenza del fatto che la letteratura scientifica mondiale è concorde nel classificare l'acetone come veleno;

se il ministro sia a conoscenza del fatto che è sufficiente una concentrazione di acetone pari a soli 40 milligrammi/litro per provocare sull'uomo effetti tossici, cancerogeni ed inattivanti della soluzione di retinoidi;

se la presenza di una tale concentrazione di acetone in un farmaco cardine della terapia oggetto di studio non si ritenga di per se sufficiente ad invalidare i risultati della sperimentazione condotta dal ministero. (4-31530)

CONTI, CÈ, GRAMAZIO, CUCCU e
CRIMI. - Al Ministro della sanità. - Per
sapere - premesso che:

nelle confezioni di soluzione di retinoidi somministrata ai pazienti oggetto della sperimentazione ministeriale della multiterapia Di Bella sarebbero state riscontrate dosi di acetone sino ad 850 milligrammi per litro, come da precisa ammissione dello stesso Istituto superiore di sanità;

il professor Luigi Di Bella aveva chiaramente indicato alla commissione ministeriale, peraltro in forma scritta, la necessità di abbattere la presenza di acetone nella soluzione di retinoidi mediante trattamento in corrente di azoto;

la letteratura scientifica mondiale è concorde nel classificare l'acetone come veleno;

è sufficiente una concentrazione di acetone pari a soli 40 milligrammi/litro per provocare sull'uomo effetti tossici, cancerogeni ed inattivanti della soluzione di retinoidi -.

se non si ritenga doveroso, nell'ambito di competenza, acclarare le responsabilità connesse ai fatti suesposti, i quali configurano l'ipotesi gravissima ed inaccettabile di avvelenamento collettivo autorizzato ed operato dallo stesso ente che dovrebbe essere il massimo tutore della salute pubblica, ossia il Ministero della sanità;

se non si ritenga doveroso valutare adeguate forme di risarcimento per i familiari dei pazienti in sperimentazione deceduti per problemi tossicologici, cosa facilmente riscontrabile dalle cartelle cliniche;

se il ministro, allora coordinatore della sperimentazione, fosse a conoscenza dei fatti suesposti e, in caso affermativo, come mai non abbia agito per evitarne l'iterazione;

se il ministro non ritenga che la presenza dell'acetone abbia sovvertito l'intero profilo tossicologico della sperimentazione, facendo sì che gli effetti tossici causati dall'errata preparazione dei farmaci da parte del ministero venissero attribuiti alla stessa Mdb. (4-31529)

DE ANNA. - Al Ministro della sanità. - Premesso:

che il ministro *pro tempore* Bindi ha avviato nel marzo 1998 la sperimentazione del metodo Di Bella (MDB);

che tale sperimentazione è stata condotta senza i necessari ed imprescindibili criteri di scientificità, come dimostrato dal fatto che a ben 1.048 ammalati di tumore in trattamento con MDB sono stati somministrati farmaci scaduti e che in tutte le confezioni di retinoidi sono state riscontrate e ammesse dosi fino a 850 mg/litro di acetone, sostanza che, inattivando l'effetto dei retinoidi, ha sovvertito l'intero profilo tossicologico della sperimentazione;

che rispetto ai parametri codificati dal National cancer institute, universalmente accettati, l'intero impianto della sperimentazione è da considerarsi errato;

che nella sperimentazione, malgrado le gravi anomalie nella preparazione dei farmaci, si è registrata una sopravvivenza del 25 per cento ad un anno contro lo zero per cento delle statistiche ufficiali (protocollo 4 dell'osservazionale);

che al momento dell'arruolamento i pazienti avevano un'aspettativa di vita compresa tra 11 giorni e 12 settimane e, nonostante questo, ad oltre due anni dall'inizio della sperimentazione, risultavano in vita 256 pazienti, molti dei quali con blocco della progressione o regressione della neoplasia, tutti con evidente miglioramento della qualità di vita;

che i tempi di trattamento utilizzati dalla sperimentazione non sono quelli previsti dall'MDB;

che la progettazione della sperimentazione è stata considerata di basso livello, in quanto manca delle due caratteristiche fondamentali che danno evidenza scientifica ad uno studio e cioè la randomizzazione ed il gruppo di controllo,

si chiede di sapere:

se il Ministro in indirizzo non ritenga giusto e opportuno proporre una nuova sperimentazione dell'MDB riprogettandolo secondo criteri di scientificità e secondo i parametri suggeriti dal professor Di Bella e dalla sua *équipe*;

a quale titolo le ASL si rifacciano a detta sperimentazione per negare assistenza e farmaci a pazienti che scelgono il metodo Di Bella.

(4-20163)

Interrogazione dell'On. Massidda (F.I.) al Ministro della Sanità (2000).

Andrebbe ripetuta la sperimentazione sul metodo Di Bella è quanto sostiene il deputato di Forza Italia Piergiorgio Massidda. Secondo il parlamentare, che presentato un'interrogazione al ministro della Sanità Veronesi, la sperimentazione sarebbe stata condotta senza i necessari criteri di scientificità. Massidda chiede di sapere se è vero che sono stati somministrati farmaci scaduti e se è stata riscontrata, nei flaconi di retinoidi, la presenza di acetone, sostanza che avrebbe reso inerte il principio attivo del farmaco. «Nonostante tutto ciò si sarebbe registrata una sopravvivenza del 25%, contro lo zero registrabile dalle statistiche ufficiali relativamente al protocollo 4 dell'osservazionale, visto che al momento dell'arruolamento questi pazienti avevano una aspettativa di vita fra 11 giorni e 12 settimane». Massidda aggiunge che a distanza di due anni, 256 dei 1048 malati sottoposti alla sperimentazione, avrebbero constatato un blocco della progressione tumorale e altri addirittura una regressione della neoplasia.

«Un'altra anomalia - aggiunge il deputato - è nei tempi di trattamento utilizzati nella sperimentazione, che parrebbero non quelli previsti dai protocolli fissati dal metodo Di Bella. Se ciò fosse vero da sperimentazione potrebbe essere considerata di basso livello. Per questo chiedo al ministro se non ritenga opportuno proporre una nuova sperimentazione del metodo Di Bella».

**INTERROGAZIONE
Al Ministro della sanità**

premess

che a tutt'oggi rimangono prive di risposta le interrogazioni 4/02535 del 23/10/96, 4/06879 del 8/7/97, 3/01473 del 3/12/97, 3/01522 del 14/1/98, 3/02418 del 19/11/98 presentate sulle vicende afferenti la cosiddetta "sperimentazione Di Bella";

che l'intero impianto di tale sperimentazione avviata dal Ministero della Sanità è da considerarsi privo di qualsiasi seria valenza non avendo in alcun modo osservato quei parametri, universalmente riconosciuti, fondamentali per una corretta verifica scientifica ed a tal fine basta citare pochi ma eloquenti dati di fatto:

- il basso livello dovuto alla mancanza di due caratteristiche fondamentali all'evidenza scientifica di uno studio: randomizzazione e gruppo di controllo
- i criteri di arruolamento antitetici ai presupposti del MDB che escludevano i pazienti in fase terminale già sottoposti a chemio e in gran parte, chiaramente, non più responsivi;
- la somministrazione di solo 4 dei 7 farmaci fondamentali - e nessuno di quelli di modulazione - malgrado la consegna da parte del Prof. Di Bella di un suo documento autografo con la terapia completa;
- la somministrazione di farmaci scaduti, pertanto inefficaci e nocivi per i 1048 pazienti;
- la presenza nei composti farmaceutici di acetone - un veleno organico e cancerogeno oltre che inibente l'effetto del MDB - nonostante le raccomandazioni per iscritto del Prof. Di Bella che ne prevedevano la totale eliminazione in corrente d'azoto;

che, ciò nonostante, uno dei massimi responsabili di detta sperimentazione continua a rilasciare dichiarazioni alla stampa circa la sua assoluta correttezza;

che da una ricerca sulla maggiore banca dati medico scientifica mondiale, la National Library of Medicine – Med - line, tra il 1996 ed il 1997, sono emerse 7040 pubblicazioni sull'utilizzo dei singoli componenti del M.D.B. nel trattamento del cancro;

che nonostante la diffusione internazionale di tali ricerche, il Ministero della Sanità unitamente alla Commissione oncologica nazionale, alla Commissione unica del farmaco, al Comitato di presidenza e all'Assemblea generale del Consiglio Superiore di sanità affermavano con comunicato stampa n. 267 del 23/12/1997 “la mancanza di fondamento scientifico documentato del metodo Di Bella”;

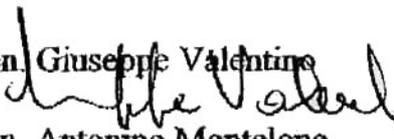
che il numero di pubblicazioni internazionali sui principi del M.D.B, è passato da 7040 del 1997 a 8091 del maggio 2000;

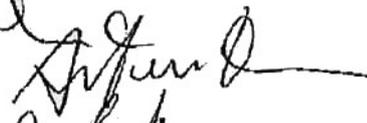
che nel corso del Congresso Mondiale di Oncologia del giugno 2000 è stato riconosciuto il ruolo di rilievo svolto nella cura dei tumori da quei retinoidi da decenni componenti essenziali del M.D.B.;

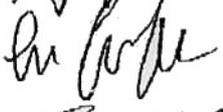
che il National Cancer Institute ha finanziato 5 dei maggiori centri di ricerca statunitensi su un altro componente fondamentale del M.D.B.: la somatostatina e che gli esiti positivi degli studi hanno consentito il rifinanziamento dei progetti per un ulteriore anno;

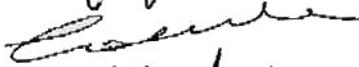
che i periti cui i Tribunali hanno affidato l'esame delle numerosissime cartelle cliniche dei malati in cura con il metodo in argomento non hanno potuto che confortare ampiamente le tesi del Prof. Di Bella, la cui terapia ha prodotto effetti altamente apprezzabili in termini di assenza di tossicità, qualità di vita e sopravvivenza;

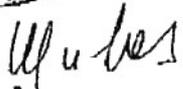
i sottoscritti chiedono al Ministro in indirizzo se alla luce di quanto esposto in premessa non ritenga opportuno riesaminare l'intera vicenda e proporre una nuova sperimentazione del metodo secondo riconosciuti criteri di scientificità e in accordo con le modalità ed i parametri suggeriti dal Professor Di Bella; se non ritenga, altresì, giusto intervenire affinché sia garantita l'assistenza e l'erogazione dei farmaci ai pazienti che scelgono di essere curati con il metodo Di Bella.

Sen. Giuseppe Valentino 

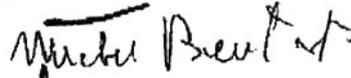
Sen. Antonino Montelone 

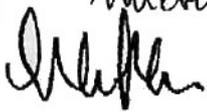
Sen. Carla Castellani 

Sen. Carmine Cozzolino 

Sen. Giuseppe Mulas 

Sen. Antonino Caruso 

Sen. Michele Bonatesta 

Sen. Luciano Magnalbò 

Sen. Giuseppe Basini 

INTERROGAZIONE

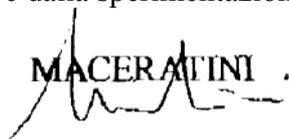
**AL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO
AL MINISTRO DELLA SANITÀ'**

Premesso che:

- in data 5 gennaio 2000, sui quotidiani "Il Giorno", "la Nazione" e "Il Resto del Carlino" è apparso un articolo in cui viene riportato il contenuto di un rapporto dei Nas dei Carabinieri sulla sperimentazione del "metodo Di Bella", nel quale viene testualmente affermato: «1.048 pazienti hanno assunto un farmaco potenzialmente imperfetto e non più possidente le caratteristiche terapeutiche iniziali... Ne consegue quindi che i risultati ottenuti dalla sperimentazione siano sicuramente inattendibili»;
- nel medesimo articolo è stata data notizia dell'apertura di numerose inchieste da parte della magistratura relative alla correttezza della sperimentazione stessa, nonché dell'esistenza di sentenze e ordinanze (oltre trenta in tutta Italia) che consentono ai pazienti di poter proseguire nella somministrazione gratuita della somatostatina e degli altri farmaci prescritti dalla terapia antitumorale del professore modenese;
- il "National Cancer Institute", l'Istituto americano che è punto di riferimento internazionale per gli studi sperimentali in oncologia, ha recentemente pubblicato una classificazione completa delle sperimentazioni oncologiche che consente di valutare l'attendibilità delle stesse e la sperimentazione italiana del metodo Di Bella ne è emersa come effettuata al livello più basso di attendibilità, molto vicino a quello di uno "studio statistico" e, per di più, limitato ad un arco di tempo brevissimo (appena un mese);

l'interrogante chiede di sapere:

- se non si ritenga di dover fornire risposte esaurienti alla pubblica opinione, soprattutto in merito ad argomenti drammatici e delicati, quali la possibilità di salvezza e di cura per migliaia di malati;
- se, alla luce di tutto quanto in premessa, si intenda effettuare una nuova sperimentazione della terapia Di Bella, rispettando, questa volta, in modo più ampio e corretto i canoni di attendibilità richiesti dalla ricerca e dalla sperimentazione medica internazionale.


MACERATINI .

GIOVANARDI *Al Ministro della sanità* - Per sapere - Premesso che:

dalla consulenza tecnica di ufficio depositata alla pretura circondariale di Lecce nell'aprile del 1999, è emerso che su 78 casi di ammalati di tumore che hanno fatto ricorso al metodo Di Bella «tutti hanno avuto benefici a livello di miglioramento della qualità della vita e che circa la metà stanno avendo risultati positivi per via del notevole prolungamento dei tempi di sopravvivenza rispetto alla prognosi iniziale infausta a brevissima scadenza», arrivando a concludere che il metodo Di Bella «sembra avere determinato un miglioramento della qualità di vita nella maggior parte dei casi trattati»;

viceversa la sperimentazione promossa dal ministero della sanità risulta essersi conclusa con una stroncatura senza appello dell'efficacia terapeutica del metodo Di Bella;

sembra risultare che nella sperimentazione ministeriale:

siano stati somministrati farmaci scaduti a 1046 pazienti (accertato con verbale dei Nas dei Carabinieri);

sia stata accertata la presenza di acetone fino a 850 mg per litro, sostanza che produce effetti tossici, cancerogeni e di inattivazione della terapia;

tranne rarissime eccezioni i pazienti arruolati sono stati pretrattati con chemio a dosaggi così elevati da risultare incompatibili con il metodo Di Bella;

i pazienti siano stati trattati con solo quattro dei sette farmaci prescritti nella ricetta autografa rilasciata al ministero dallo stesso professor Di Bella;

non siano stati rispettati i criteri che danno evidenza e attendibilità ad una sperimentazione così come riconosciuta a livello internazionale: in particolare si è tenuto conto soprattutto della dimensione del tumore prima e dopo le terapie e non dell'indice di sopravvivenza:

se non ritenga necessario, davanti a quanto sopraesposto, reimpostare una seria sperimentazione con tempi di valutazione, studio e osservazione in sintonia con criteri di valutazione riconosciuti a livello internazionale, affinché i malati, le loro famiglie e l'opinione pubblica possano avere risposte sicure ai tanti inquietanti interrogativi che questa vicenda ha lasciato in sospeso. (4-27864)

SENATO DELLA REPUBBLICA

GRUPPO ALLEANZA NAZIONALE
UFFICIO STAMPA

<http://www.senato.it/alleanza-nazionale>



Alla Cortese Attenzione di:

COMUNICATO STAMPA

DI BELLA: MACERATINI "SPERIMENTAZIONE DA RIPETERE. INTERROGAZIONE SU RAPPORTO NAS E INCHIESTE MAGISTRATURA. GOVERNO NON PUO' STARE ZITTO"

«Carabinieri e magistratura stanno dimostrando che la sperimentazione del metodo Di Bella ha funzionato in molti casi e deve essere ripetuta in altri in quanto inficiata da farmaci non preparati secondo la prescrizione del medico modenese. I Nas dei Carabinieri in un rapporto dopo aver accettato che 1048 pazienti hanno assunto "farmaci imperfetti" hanno scritto: "ne consegue, quindi, che i risultati ottenuti dalla sperimentazione siano sicuramente inattendibili e che la stessa sperimentazione debba essere quantomeno rivista". Il governo non può assolutamente tacere dinanzi a questi fatti gravissimi, cercando di far cadere nel dimenticatoio la questione». Lo afferma il sen. Giulio Maceratini, presidente del gruppo di Alleanza Nazionale, che ha presentato un'interrogazione a D'Alema e alla Bindi sul rapporto dei Nas; sulle inchieste della magistratura relative alla correttezza della sperimentazione e sulle sentenze e ordinanze dei magistrati (oltre trenta in tutta Italia) che consentono ai pazienti di poter proseguire nella somministrazione gratuita della somatostatina e di altri farmaci.

«Non è dunque vero che il metodo Di Bella è un fallimento: ci sono malati in tutta Italia che a distanza di anni sono ancora vivi, migliorando anche la loro qualità di vita. Il governo - conclude Maceratini- non può far finta di niente e deve dare alla pubblica opinione risposte esaurienti».

MACERATINI, VALENTINO, MONTELEONE. - *Ai Ministri di grazia e giustizia e della sanità.* - Premesso:

che alcune denunce da parte di associazioni di medici e di pazienti hanno reso noto che sarebbe in atto un'opera di intimidazione nei riguardi degli organi di informazione, al fine di impedire la divulgazione di dati che potrebbero lasciare ancora aperta la discussione sulla multiterapia Di Bella, specialmente come risulta da numerosi riscontri agli atti di alcune procure, per cui la programmazione, la conduzione e le conclusioni della sperimentazione in oggetto sarebbero totalmente al di fuori delle regole comunemente accettate in campo medico internazionale,

gli interroganti chiedono di sapere se i Ministri in indirizzo possano confermare quanto suesposto e se, comunque, non ritengano cosa giusta verificare la premessa, anche alla luce delle conclusioni dei periti della commissione Madaro che, dopo aver esaminato centinaia di cartelle cliniche, hanno affermato l'efficacia, in assenza di tossicità, della multiterapia Di Bella.

(4-16093)

CONTI, GRAMAZIO e TARADASH –
Al Ministro della sanità - Per sapere -
Premesso che:

in ogni sperimentazione clinica di fase 2 è obbligatorio che debbano essere somministrati esclusivamente i farmaci oggetto di studio escludendo ogni sostanza con formule chimiche diverse da quanto indicato dallo schema terapeutico oggetto di programmazione a fini sperimentali;

detta fase 2 di sperimentazione ha come obiettivo primario la valutazione della tossicità del farmaco e degli eventuali effetti collaterali ed è ovvio che, per rag-giungere questo fine, è necessario attenersi specificamente allo schema terapeutico

evitando di inserirvi in alcun modo sostanze diverse da quelle oggetto dell'indagine-;

se risponda al vero che esisterebbero documenti, quali analisi di laboratorio o perizie di esperti, a riprova del fatto che a tutti i pazienti sottoposti a sperimentazione della Mdb sarebbero stati somministrati farmaci non rispondenti al protocollo terapeutico concordato con il professor Di Bella, in quanto contenenti una sostanza chimica usata come solvente e nota col nome di acetone;

se, in particolare, risulti che nel *cocktail* di retinoidi somministrato nel corso della sperimentazione Mdb sia stato aggiunto acetone in dosi rilevanti - sino a 850 mg/litro -;

se il Ministro ed i suoi esperti non siano a conoscenza del fatto che la letteratura scientifica mondiale abbia acclarato l'effetto oncogeno dell'acetone e che il danno è addirittura triplice: tossicità, effetto oncogeno, inibizione della terapia Mdb;

come si giustifichi il fatto che il Ministro della sanità e gli incaricati della sperimentazione hanno tentato di curare dei malati di cancro somministrandogli una sostanza altamente cancerogena, specie nelle concentrazioni rilevate, e che questo sia avvenuto in totale disaccordo con quanto indicato nel protocollo Di Bella che si sarebbero dovuti coscientemente e scientificamente sperimentare. (4-25264)

CONTI, GRAMAZIO e TARADASH –
Al Ministro della sanità - Per sapere -
premessi che:

nei giorni scorsi l'Istituto superiore di sanità ha presentato al ministero competente la propria relazione relativa allo studio osservazionale inerente la sperimentazione del metodo Di Bella con la seguente conclusione: «Non emerge alcuna evidenza che il trattamento metodo Di Bella sia stato di una qualche attività antitumorale di interesse clinico». Insomma, secondo tale conclusione la terapia Di Bella non avrebbe alcuna attività anticancro in nessun caso;

il N.C.I. (National Cancer Institute) degli Stati Uniti e la rassegna della stampa medica mondiale, ben rappresentata dalla rivista *British Medical Journal*, concordano nell'affermare che una delle forme di

cancro più pericolose e aggressive quale il carcinoma esocrino del pancreas (protocollo numero 7 della sperimentazione Di Bella), porti gran parte dei pazienti alla morte entro i primi sei mesi dalla diagnosi e la quasi totalità comunque entro un anno;

il sito Internet dell'Istituto superiore di sanità (www.iss.it/dibella/testo.pdf) rileva che i dati ricavati dalla sperimentazione della multiterapia Di Bella su pazienti affetti da carcinoma esocrino del pancreas vedono sopravvivere dopo un anno il 36 per cento dei malati sottoposti a trattamento;

i pazienti in sperimentazione con il metodo Di Bella erano volontari che avevano già scoperto di essere affetti da carcinoma esocrino del pancreas e al momento dell'arruolamento avevano ben poche possibilità di sopravvivenza, essendo già colpiti da metastasi;

la quasi totalità di detti pazienti era inoltre già stata trattata con chemioterapia - :

come mai dal sito Internet dell'Istituto superiore di sanità risulta che di detti pazienti dopo un anno ne è sopravvissuto il 36 per cento contrariamente alle previsioni della letteratura scientifica mondiale, mentre la dichiarazione ufficiale dell'Istituto, in totale contraddizione, sostiene che «non emerge alcuna evidenza che il trattamento metodo Di Bella sia dotato di qualche attività antitumorale»;

se, sulla base di questo come di altri episodi analoghi, non si ritenga opportuno inficiare il giudizio dell'Istituto superiore di sanità in merito al metodo Di Bella in quanto falsato da macroscopici errori che hanno portato a giudicare inefficace una terapia che ha dimostrato di mantenere in vita dopo un anno il 36 per cento dei pazienti, mentre con le altre metodologie terapeutiche conosciute per la medesima casistica il risultato positivo è tutt'oggi praticamente pari a zero. (4-25267)

CONTI e GRAMAZIO. - *Al Ministro della sanità* - Per sapere - Premesso che:

in una sperimentazione farmaceutica di fase due, non randomizzata, né in doppio cieco senza gruppo di controllo, è rigoroso e categorico attenersi alla somministrazione dei farmaci oggetto della sperimentazione, in quanto ogni elemento non previsto costituisce un fattore invalidante;

nella sperimentazione del metodo Di Bella, invece, risulta all'interrogante che sia stata accertata la presenza di acetone nei preparati utilizzati, presenza ammessa anche dall'Istituto superiore di sanità;

in questo caso l'elemento non è stato neppure segnalato e riportato (come da norma di legge) sui flaconi distribuiti ai pazienti, né in alcun modo questi sono stati informati circa la sua presenza nei preparati;

la discussione sulla concentrazione di acetone non riguarda la validità della sperimentazione, già legalmente e scientificamente invalidata dalla sola presenza di questo solvente, ma l'entità del danno prodotto ai pazienti sia in termini tossici e cancerogeni, sia di mancata risposta alla terapia stessa, quindi il giusto indennizzo dei pazienti e la valutazione e quantificazione dell'entità del danno da risarcire;

un diritto elementare dell'ammalato è leso nello stesso momento in cui gli viene somministrata a sua insaputa una sostanza non prevista dal trattamento terapeutico cui volontariamente si è sottoposto;

nessun ammalato di cancro della sperimentazione ha firmato il consenso informato all'assunzione di acetone, né l'avrebbe firmato una volta messo a conoscenza degli effetti tossici e cancerogeni riportati chiaramente nella letteratura scientifica mondiale;

vi è un ulteriore aspetto di estrema gravità: gli ammalati della sperimentazione hanno scelto il metodo Di Bella per fiducia nel professor Di Bella, fiducia nata soprattutto dalle numerose testimonianze di pazienti migliorati o guariti con il suo trattamento. I successi furono possibili per questi ammalati per la preparazione corretta dei medicinali in assenza di acetone come

chiaramente, ripetutamente e pubblicamente dichiarato dal professor Di Bella e specificato a chiare lettere e senza possibilità di equivoco nella metodica di preparazione del composto ai retinoidi che, su indicazione del professor Di Bella, un suo ex allievo, il farmacista dottor Ferrari, ha fornito al ministero della sanità;

non si può pertanto pretendere che ammalati della sperimentazione che hanno liberamente scelto di affidarsi al metodo Di Bella per la sua efficacia e atossicità siano trattati con un prodotto che lo stesso ideatore della terapia categoricamente e ovviamente esclude. Non risulta infatti che siano previste in medicina terapie più o meno prolungate con acetone, né che esistano sull'uomo *trials* clinici né sperimentazioni di fase due o tre sugli effetti dell'acetone. Il ministero della sanità si sarebbe, ad avviso degli interroganti, quindi reso reo di aver condotto la prima sperimentazione dell'acetone sull'uomo, non autorizzata dal Parlamento e tanto meno dai pazienti, che non hanno firmato alcun consenso informato relativo;

sono stati gli stessi ammalati ad accorgersi dal caratteristico odore, soprattutto in certi lotti, della presenza di acetone, cui si accompagnavano chiari sintomi tossici: dalla nausea al vomito, cefalea, gastralgie e stati irritativi degli epiteli aerodigestivi superiori;

è stata altamente significativa la scomparsa della sintomatologia quando il composto ai retinoidi del ministero veniva sostituito da quello acquistato da farmacisti che preparavano correttamente il prodotto secondo le indicazioni del professor Di Bella;

sono numerose le testimonianze dei pazienti a conferma di ciò e il dato, in assenza di studi sperimentali sull'uomo, assume un valore clinico determinante;

essendo le concentrazioni di acetone estremamente varie nei vari lotti, ciò spiega la varietà del riscontro clinico sintomatologico;

i pazienti dell'osservazionale, che praticavano a domicilio la terapia, in gran numero, dei farmaci forniti dal ministero, utilizzarono solo la somatostatina particolarmente costosa e la melatonina, acquistando in farmacia i retinoidi dopo aver constatato gli effetti tossici di quelli del ministero: è questo uno dei motivi della migliore risposta alla terapia dei pazienti dell'osservazionale, rispetto a quelli trattati in ospedale;

se la concentrazione di acetone nel prodotto del ministero era tale da provocare sintomi da intossicazione acuta è facilmente ipotizzabile l'entità del danno a livello di somministrazione cronica in pazienti trattati per oltre un anno;

è di particolare rilevanza scientifica e clinica l'assenza di ogni effetto tossico acuto o cronico soggettivamente od oggettivamente rilevabile in pazienti che per parecchi anni hanno fatto e tuttora fanno uso del composto dei retinoidi correttamente preparato: le testimonianze relative sono straordinariamente numerose;

il dato clinico degli effetti tossici sofferiti dagli ammalati contestualmente all'assunzione del composto del ministero, della scomparsa degli stessi contestualmente alla sua sostituzione col prodotto correttamente preparato da farmacie, confermato dalla totale atossicità dichiarata da quanti per anni hanno acquistato in tali esercizi i retinoidi come galenici, toglie ogni possibilità ai funambolismi farmacologici di quanti si affannano a difendere l'operato del ministero,

risulta quindi chiaro come l'elevata tossicità del metodo Di Bella riscontrata dagli sperimentatori e che avrebbe costretto numerosi pazienti ad interrompere il trattamento, è da imputarsi ad una massiccia presenza [di acetone] - fino a 850 parti per milione - nella miscela di retinoidi;

se viene studiata la tossicologia di ogni componente effettivo e non aggiunto del metodo Di Bella non vi è alcun riscontro di questi effetti tossici nella letteratura scientifica mondiale. Ogni componente del

metodo è infatti conosciuto, studiato in tutti i suoi aspetti di farmacodinamica, cinetica tossicologica acuta e cronica. Gli effetti tossici rilevati dagli sperimentatori pertanto trovano la loro spiegazione nell'errata preparazione dei farmaci per la presenza dell'acetone non solo non richiesta e non voluta, ma dichiaratamente esclusa nella metodica di preparazione ad «eliminazione in corrente di azoto» indicata dal professor Di Bella -

se non si ritenga che sia in atto un tentativo di depistaggio, operato attraverso disquisizioni e funambolismi farmacologici sull'acetone, come se la sua sola presenza - categoricamente esclusa peraltro dalla metodica di preparazione data al Ministero dal professor Di Bella - non fosse invalidante,

se non si stia tentando di spostare i termini del problema cercando di disquisire sull'entità del danno provocato in base alla concentrazione, invocando tabelle industriali di tollerabilità del prodotto o statistiche di studi su animali, non automaticamente trasferibili all'uomo;

se siano note le conclusioni riportate dalla letteratura scientifica mondiale circa gli acclarati effetti tossici e oncogeni dell'acetone sull'uomo, specialmente nelle concentrazioni riscontrate nei farmaci del ministero;

se, ciò premesso, il Ministro non ritenga doveroso e giusto invalidare la sperimentazione sul metodo Di Bella e procedere all'accertamento delle gravi responsabilità presenti nell'errata preparazione dei farmaci somministrati e nella contraddittoria valutazione dei risultati da parte dell'Istituto superiore di sanità e degli sperimentatori di nomina ministeriale.

(4-25268)

SENATO DELLA REPUBBLICA
—

Era inevitabile l'assunzione di iniziative da parte della Magistratura nelle vicende di cui il Prof. Di Bella è, ormai da tempo, diventato protagonista.

D'altronde davanti all'incomprensibile atteggiamento di chiusura delle Autorità Sanitarie Italiane rispetto ad una terapia che si rivela sempre più efficace nella lotta contro i tumori non restava altro da fare che rivolgersi all'Autorità Giudiziaria.

L'Autorità Giudiziaria, però, non può soltanto limitarsi ad ordinare di volta in volta che si dia corso alle "terapie Di Bella" ma deve, a mio avviso, accertare se sussistono altre ragioni dietro l'atteggiamento di chi dovrebbe essere preposto a facilitare interventi che incidano positivamente sulla salute.

E' triste dover fare tali considerazioni ma è doveroso farle.

Io non so che sorte abbiano subito le casistiche che sono state sottoposte agli organi sanitari competenti ma l'enorme percentuale di risultati positivi avrebbe dovuto imporre un interesse maggiore verso il cosiddetto metodo "Di Bella".

D'altronde l'evoluzione della medicina è sempre passata attraverso l'incomprensione e la contestazione di coloro che, accontentati su principi terapeutici antichi e consolidati al di là della loro reale efficacia, si sono sempre acriticamente battuti per mantenere uno "status quo" generatore di privilegi e di vantaggi.

E' ora dire basta!

Ed in quest'ultima direzione va la mozione da me sottoscritta insieme ad un gruppo di parlamentari della più varia estrazione politica, tutti protesi verso obiettivi che coincidono con la speranza che un male terribile come il cancro possa essere finalmente debellato.

Sen. Giuseppe Valentino

SENATO DELLA REPUBBLICA
—**MOZIONE**

premesso

che il Prof. Luigi Di Bella, docente di Fisiologia Umana e Chimica Biologica, cui sono stati riconosciuti meriti insigni nell'ambito della più avanzata ricerca medica, ha disinteressatamente dedicato la sua vita allo studio ed ancor oggi, alla veneranda età di 85 anni, non ha smesso di prodigarsi, continuando a curare i propri pazienti a titolo gratuito, con un impegno ed una abnegazione assoluti;

che il Prof. Di Bella ha messo a punto un protocollo di cura basato su una miscela di retinoidi, vitamine, inibitori dei fattori di crescita cellulare quali melatonina, somatostatina e bromocriptina in grado di arrestare il processo degenerativo delle cellule tumorali, e di rappresentare una valida alternativa alla tradizionale chemioterapia, i cui effetti collaterali sono notoriamente devastanti;

che la scoperta del Prof. Di Bella ha suscitato grande entusiasmo e speranza tra i pazienti e grande interesse tra i colleghi medici ma, anche, il più bieco ostruzionismo di coloro che vedono nella nuova terapia una minaccia alle tradizionali attività scientifiche e ai consolidati interessi economici che ne conseguono;

che la proposta terapeutica del Prof. Di Bella è ben nota al Ministro della Sanità sollecitato da numerosissime iniziative parlamentari, dalla massiccia mobilitazione delle Associazioni dei pazienti, da molti medici, dall'opinione pubblica e dai mezzi di comunicazione;

che nonostante ciò non è stato possibile trovare in tempi solleciti una soluzione adeguata alla drammatica situazione di tante persone affette da patologie tumorali cui non è concesso il diritto alla salute e alla libertà di cura come sancito dall'art. 32 della Costituzione Italiana, e sono invece costrette a patire non solo i disagi fisici e psicologici della malattia ma, anche, l'umiliazione e la disperazione di chi non può permettersi la cura più congeniale ai propri mali;

che dopo una assillante campagna di "sensibilizzazione" il Ministero si è impegnato ad esaminare tutti i dati che il Prof. Di Bella potrà fornire per avvalorare la propria tesi scientifica e, ove le argomentazioni da lui addotte venissero ritenute valide, procedere alla sperimentazione ufficiale;

che l'iter burocratico da intraprendere non consente di prevedere tempi di risoluzione brevi;

SENATO DELLA REPUBBLICA

che la somatostatina, attualmente collocata nella cosiddetta fascia A, è dispensata dal sistema sanitario nazionale solo ed esclusivamente per alcune patologie di natura non strettamente oncologica;

che appare completamente inutile e fuorviante il tipo di indagine sinora condotta dagli organi competenti sulla terapia Di Bella essendo il metodo in questione basato sull'interazione dei prodotti che lo compongono e non sulle proprietà individuali degli stessi;

che non è mai stata rilevata alcuna tossicità della somatostatina, neanche in dosi massicce, né alcun effetto collaterale;

che recentemente il Ministro Bindi nel corso della seduta della Commissione Affari Sociali della Camera tenutasi il 7 ottobre 1997, rispondendo ad una serie di interrogazioni in materia, ha dichiarato che la CUF interpellata in merito ha espresso parere negativo all'estensione di prescrizione della somatostatina ritenendo che allo stato attuale non esistono elementi sufficienti per estendere l'uso di tale sostanza a patologie diverse da quelle per le quali è autorizzata;

che a tutt'oggi non è disponibile alcun verbale con le motivazioni tecnico-scientifiche a corredo e sostegno del parere negativo espresso dalla CUF, la quale ha fermamente ribadito il proprio diniego persino alla "somministrazione per uso compassionevole";

che l'asserita assenza di documentata sperimentazione clinica, primaria motivazione della posizione assunta dalla CUF, appare pretestuosa e superficiale riguardo ad un problema così drammatico, anche alla luce della vasta produzione scientifica del Prof. Di Bella confortata dalla più recente ed illuminata ricerca medica internazionale il cui approccio terapeutico in oncologia sembra sempre più orientarsi verso le teorie da lui sostenute;

che ragionevoli appaiono i dubbi più volte rappresentati circa l'influenza e le pressioni esercitate da centri di potere (contrari alla diffusione del nuovo metodo che sottrarrebbe diverse migliaia di miliardi al giro dei chemioterapici ed al loro "indotto") sugli organi preposti alla valutazione delle nuove metodologie farmacologiche e sulla effettiva imparzialità ed autonomia dei membri interni degli organi stessi.

I sottoscritti, alla luce dei fatti esposti in premessa, della particolarissima situazione creatasi e del drammatico disagio di tantissimi pazienti non in grado di far fronte all'esosità dei costi, impegnano il Governo

- ad adottare le opportune iniziative affinché, in tempi rapidissimi, venga istituita in seno al Consiglio Superiore della Sanità una apposita Commissione di esame, che

SENATO DELLA REPUBBLICA
←

individui gli strumenti e i metodi di valutazione idonei a garantire tutto l'approfondimento e la libertà di giudizio necessari ma sinora negati ad un illustre scienziato il cui unico torto è stato quello di agire in conformità con la propria coscienza di uomo e di medico in spregio alle imperanti leggi economiche;

- a prevedere in fase di valutazione del metodo la possibilità di un confronto costante tra la Commissione ed il Professore Di Bella;

- a rendere immediatamente disponibile la somatostatina anche per le patologie tumorali, attesa la assenza di tossicità e di effetti collaterali di tale sostanza.

Sen. Giuseppe Valentino



Camera dei Deputati

*On. Sandro Schmid*Commissione Affari Costituzionali
Commissione Politiche dell'Unione EuropeaTel. (06) 67600629
Fax (06) 67604219

Tel. e Fax (0461) 231181

RISOLUZIONE IN COMMISSIONE

Premesso e considerato che:

Ancora oggi il cancro è considerato dalla struttura scientifico- sanitaria nazionale una malattia per la quale non esiste nessun mezzo che porti alla guarigione.

Solo la chirurgia è universalmente considerata l'unico mezzo capace di eliminare la parte affetta da tumore. Ma una guarigione clinica del tumore, per loro, è ancora di là da venire;

Le statistiche ufficiali si orientano ormai su un dato impressionante di diffusione di questo male: un cittadino su due sarà colpito da tumore. Il malato di cancro è affetto perciò da una malattia sociale che dovrebbe essere trattata nella legislazione sanitaria con particolare riguardo. In realtà invece il malato di cancro dopo essere stato ospedalizzato, viene esclusivamente sottoposto alle cure chemioterapiche e affidato alla assistenza dei suoi familiari.

Le statistiche ufficiali riconoscono che la chemioterapia rappresenta una cura definitiva solo per il 4% dei casi. In tutti gli altri casi la chemioterapia oltre ad offrire i suoi effetti devastanti, è anche un inutile calvario soprattutto per i malati terminali. Le sofferenze provocate dalla chemioterapia superano a volte quelle dovute al cancro stesso.

A tutt'oggi la chemioterapia colpisce le cellule cancerose insieme a quelle sane distruggendole, in quanto non esiste in questa classe farmacologica alcuna sostanza chimica capace di colpire le cellule cancerose, senza colpire anche quelle sane;

Il moderno trattamento delle neoplasie messo a punto dal prof. Di Bella si fonda invece su due principi:

aumentare le difese immunitarie dell'organismo;

bloccare la riproduzione cellulare del tumore senza intaccare le cellule sane.

Il principio biologico su cui si fonda il Metodo Di Bella è in linea con le nuove ricerche mondiali intorno a questa malattia.

Nei principi che stanno alla base del suo Metodo il prof. Luigi Di Bella propone "la modulazione negativa o positiva di fattori endo-esoergonici, considerando il tumore come la conseguenza cronica di questa atassia quantitativa, nel momento in cui da episodica diventa costitutiva.

Non occorre andare molto lontano per trovare questi fattori. Basta ricordare la somatostatina, la somatotropina, la prolattina, e, anche se di minore importanza cronica, tanti ormoni e mediatori chimici da una parte, ed i numerosissimi esoergoni dall'altra, a partire dagli acidi retinoici, da carotenoidi e dall'axeroftolo, fino alle aflatossine.

Si tratta di molecole che con meccanismi diversi esercitano effetti spettacolari in quantità esigue. La sostanza viva si differenzia da quella morta per il suo continuo divenire causato da fenomeni intrinseci autoregolati, solo in parte condizionati o modificati dal mondo esterno.

Di molti di questi endo-esoergonici, sappiamo già tanto da poterli impiegare per utili fini, essendo più che sufficiente la sperimentazione già fatta, che ha valore di acquisizione scientifica definitiva. Studiare sull'impiego, sulle modalità di azione della somatostatina, o della prolattina o di altri ormoni,

ovvero della vitamina A e E, del carotene, degli acidi retinoici, ecc. è quanto meno ozioso, perché quel che si conosce è già tanto solido da non esigere conferma o approvazione.

Il Metodo Di Bella nasce da acquisizioni saldamente scientifiche, da verità definitivamente acquisite dalla Scienza Ufficiale, non certo bisognevoli del vaglio di una sperimentazione clinica."(L.Di Bella);

Per la chemioterapia i costi vanno da un minimo di 5 milioni ad un massimo di 20 milioni per ogni applicazione. Considerando che un ciclo può essere composto da circa 5 applicazioni e che spesso, nei casi più gravi, il paziente è ospedalizzato con un costo di circa 1 milione al giorno, si capisce che la cifra di spesa varia tra i 50 milioni per due cicli al mese, ai 200 milioni, a cui va aggiunta la cifra di 1 milione al giorno se il paziente è ospedalizzato. Questa spesa è sostenuta dalla struttura sanitaria. Con il Metodo Di Bella i costi al mese per una terapia di attacco, che può durare dei tre agli otto mesi, sono i seguenti: per medicinali vari circa 700 mila, a cui si aggiungono se è prescritta la Sandostatina 660 mila col dosaggio più basso, e se è prescritta la Somatostatina un massimo di 10 milioni, Quindi un massimo di 10 milioni 700 mila al mese. Il paziente inoltre non viene ospedalizzato, semmai potrebbe usufruire del Day Hospital per i controlli;

Un Metodo biologico, profondamente studiato scientificamente, meno costoso, efficiente ed efficace, affatto doloroso sono le ragioni che ci inducono a non desistere dal chiedere.

Richiediamo prima di tutto l'istituzione di una commissione ad hoc composta da ricercatori scientifici anche stranieri, di fama internazionale, per la verifica e il riconoscimento ufficiale del QUARTO METODO DI CURA delle neoplasie, il Metodo Di Bella, da adottare in oncologia, dopo quello chirurgico, radioterapico, chemioterapico;

Numerose sono ormai le testimonianze a favore della terapia sperimentata dal prof. Di Bella, tanto che attorno a lui si muove oggi un'organizzazione di ex pazienti e medici con numerose diramazioni in tutto il Paese. (Associazione Nazionale Famiglie contro il Cancro con sede a Trento e l'Associazione Assistenza Pazienti Oncologici con sede a Roma.);

Siamo a conoscenza del fatto che le commissioni ministeriali della Sanità si sono espresse negativamente sul Metodo Di Bella, ma non hanno potuto argomentare scientificamente neppure il loro diniego. L'unico argomento accampato in tanti anni, che ormai suona come pretestuoso per liquidare una materia così spinosa, è quello della mancata sperimentazione clinica;

Non si può pensare che il lavoro del prof. Di Bella possa essere sottoposto agli stessi criteri di valutazione a cui viene sottoposto un farmaco, con tanto di doppio cieco e di trattamenti a placebo. Ogni farmaco componente il metodo di per sé non risolve nessun tumore. E l'intero metodo, che viene sempre applicato individualmente su ciascun paziente, non può seriamente rientrare nella metodologia della sperimentazione clinica ufficiale.

E' perciò indispensabile individuare strumenti e metodi inediti, data la portata della materia in discussione probabilmente individuabili dal Ministro della Ricerca Scientifica;

Meraviglia che il Ministro non si ponga il problema di difendere centinaia di pazienti che per ragioni varie (forme di allergia alla chemioterapia, di eccessivo accanimento terapeutico che porta a non avere alternative, oppure di rifiuto del paziente a ulteriori sofferenze), devono affrontare la convivenza con il cancro con la preoccupazione di non veder mai dimostrata la validità scientifica di una terapia, che loro stessi verificano sulla loro stessa pelle;

Meraviglia anche che in questa fase di mancanza di collegamento costruttivo tra il Laboratorio del Professore e il Ministero, automaticamente si permetta a medici senza scrupoli di spillare denari e illusioni a pazienti disperati e soli;

Dall'altra parte invece sia il Professore che le Associazioni che stanno alle sue spalle lavorano gratuitamente consapevoli del fatto che la speculazione sulla malattia non fa parte dei principi della loro coscienza. Ci sono due correnti di cittadini che si allargano sempre di più, anche dopo i rifiuti del Ministero, all'interno del quale continuano a lavorare, accanto a nuovi personaggi di fiducia del Ministro Bindi, anche quelli, con autorevole anzianità di servizio e di potere, che sono stati nominati per "fiducia" del ministro De Lorenzo.

Il Metodo Di Bella, in quanto Quarto metodo di cura del tumore, non è riassumibile negli schemi utilizzati a livello nazionale ed europeo. La singolarità e la specificità del metodo pone problemi nuovi sia di carattere epistemologico che di carattere scientifico e clinico.

Per la sperimentazione clinica è necessario individuare un reparto ospedaliero, dove i pazienti che volontariamente si sottopongono alle cure possono essere via via controllati nei loro eventuali progressi dalla strumentazione in dotazione delle strutture sanitarie, che potranno offrire importanti elementi di valutazione alla commissione ad hoc.

Il resto del lavoro della Commissione ad hoc, che è di dimostrazione-valutazione scientifica, va effettuato accanto al Professore.

Il vanto che questa assemblea potrà trarne è quello di trovarsi, con tutta probabilità, di fronte ad un avvenimento di enorme portata, ideato da uno scienziato italiano, che diversamente prima o poi sarà fatto proprio da qualche altro Paese.

Tutto ciò premesso si

IMPEGNA IL GOVERNO:

ad istituire una commissione ad hoc composta da ricercatori scientifici, anche composta da studiosi stranieri, di fama internazionale, per la verifica e il riconoscimento ufficiale del QUARTO METODO DI CURA delle neoplasie, il Metodo Di Bella, da adottare in oncologia, dopo quello chirurgico, radioterapico, chemioterapico;

ad individuare strumenti e metodi inediti per la valutazione del metodo di cura, da concordarsi con il ministero della Ricerca Scientifica;

ad individuare per la sperimentazione clinica un reparto ospedaliero, dove i pazienti che volontariamente si sottopongono alle cure possano essere via via controllati nei loro eventuali progressi dalla strumentazione in dotazione alle strutture sanitarie;

a prevedere, in fase di valutazione-dimostrazione della sperimentazione, il confronto sistematico con il Prof Luigi Di Bella.

- Ad alcune di queste interrogazioni parlamentari rispose l'allora Ministro della Sanità Umberto Veronesi con argomentazioni che nella nostra replica abbiamo puntualmente contestate e smentite come evidenziato dalla documentazione allegata.
- Riportiamo le risposte del Ministro Veronesi e la nostra replica.

MODULARIO
SANITÀ 5

Ministero della Sanità

Ufficio Legislativo
Ufficio Rapporti Parlamento
N. 100/ 6025-13172

Risposta al Foglio del
N. 2

OGGETTO:
Interrogazione parlamentare n.4-25267.

MOD. 7 - U. G.

1

Roma, 20 NOV. 2000 19

All'On.le Giulio Conti
All'On.le Domenico Gramazio
All'On.le Marco Taradash
Camera dei Deputati
e, p.c.:

Alla Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento Rapporti con il Parlamento Ufficio
III - Interrogazioni

Alla Camera dei Deputati
Segreteria Generale
Schedario Elettronico

ROMA

Risposta

Nel Rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità (Rapporto ISTISAN 99/12) vengono riportati i risultati conclusivi degli Studi osservazionali della "Multiterapia Di Bella".

Nel Rapporto viene posto in rilievo che "... i risultati degli studi osservazionali confermano i risultati negativi della sperimentazione condotta nel corso del 1998.

Ciò vale per tutti gli end point considerati: numero di risposte obiettive, permanenza in trattamento, tossicità e sopravvivenza.

Dall'analisi dell'insieme dei 1155 pazienti inclusi negli studi - sperimentali (386 pazienti) ed osservazionali (769 pazienti) - non emerge alcuna evidenza che il trattamento MDB sia dotato di una qualche attività anti - tumorale di interesse clinico...".

L'Istituto Superiore di Sanità ha inteso sottolineare che tale giudizio di inattività è basato su due elementi principali:

- in nessuno dei 1155 pazienti inclusi nella sperimentazione si è osservata una risposta obiettiva completa (scomparsa delle masse tumorali);
- una risposta obiettiva parziale (riduzione di almeno il 50% delle lesioni tumorali), si è osservata in soli 3 (0.8%) dei 386 pazienti inclusi negli studi sperimentali.

Ad oggi, di questi tre pazienti (uno dei quali affetto da tumore del pancreas), due sono deceduti ed il terzo è in fase di progressione della malattia.

La quasi totale assenza di risposte obiettive nello studio sperimentale propriamente detto, è stata confermata negli studi osservazionali, nei quali solo in 5

(0.7%) dei 769 pazienti inclusi, i centri partecipanti hanno segnalato la presenza di una risposta obiettiva di tipo parziale.

Al 15 maggio 1999, due pazienti erano poi andati incontro a progressione di malattia.

Con un livello di attività anti - tumorale quale quello osservato, nessuna istituzione scientifica internazionale potrebbe prendere anche solo in considerazione l'eventualità di procedere a ulteriori fasi di sperimentazione o, addirittura, di raccomandare questo trattamento.

In questo senso hanno concordato i pareri dell'Istituto Superiore di Sanità, del Comitato Guida che ha condotto la sperimentazione, della Commissione Oncologica Nazionale e del Comitato Etico istituito per la sperimentazione del multitrattamento Di Bella.

Com'è noto, inoltre, un Comitato di Esperti Internazionali ha supervisionato l'intero andamento della sperimentazione, approvandone lo svolgimento e concordando con l'analisi dei risultati ottenuti.

Per quanto riguarda il protocollo 7 (pazienti affetti da carcinoma del pancreas esocrino), lo stesso Istituto ha precisato che la quasi totalità dei pazienti inclusi non aveva ricevuto precedenti trattamenti chemioterapici.

Nonostante l'analisi della sopravvivenza non fosse un obiettivo principale della sperimentazione della "Multiterapia Di Bella" (l'obiettivo era rappresentato dalla valutazione dell'attività anti - tumorale), i valori di sopravvivenza osservati nei diversi protocolli non hanno fornito alcuna indicazione che suggerisce per il trattamento in questione un effetto sulla sopravvivenza anche in assenza di una attività anti- tumorale

Ciò vale anche per i pazienti del protocollo 7.

In questo caso, infatti, le casistiche disponibili a livello internazionale, che pure vanno utilizzate con cautela per tenere conto della inevitabile variabilità fra le diverse casistiche, indicano una sopravvivenza "mediana" per questo tipo di tumori di circa 6 mesi.

Ciò significa che ci si aspetta che il 50% dei pazienti abbia una sopravvivenza superiore ai 180 giorni circa.

Per quanto riguarda i livelli di sopravvivenza osservati nei pazienti con carcinoma del pancreas esocrino, al 15 giugno 1999 risultavano in vita 5 (17%) dei 29 pazienti inclusi nel protocollo sperimentale e 5 (36%) dei 14 pazienti inclusi in quello osservazionale.

Nell'insieme, dei 43 pazienti risultavano quindi in vita il 23% dei pazienti arruolati.

Il valore "mediano" di sopravvivenza è stato di 168 giorni per i 14 pazienti inclusi nei protocolli osservazionali e di 144 giorni per i 29 pazienti inclusi nei protocolli sperimentali.

L'analisi congiunta dei 43 pazienti complessivamente arruolati fornisce un valore "mediano" di sopravvivenza di 159 giorni.

Pertanto, nei 43 pazienti inclusi nella sperimentazione, i risultati della sopravvivenza " mediana" sono, come riportato nel citato Rapporto Istisan,

"sovrapponibili all'evoluzione attesa in base alla storia naturale della malattia in assenza di interventi".

Il dato sulla sopravvivenza dei pazienti con tumore del pancreas dev'essere integrato da ulteriori indicazioni.

Solo in uno dei 43 pazienti arruolati si è osservata una risposta obiettiva di tipo parziale, alla quale è seguita una progressione di malattia.

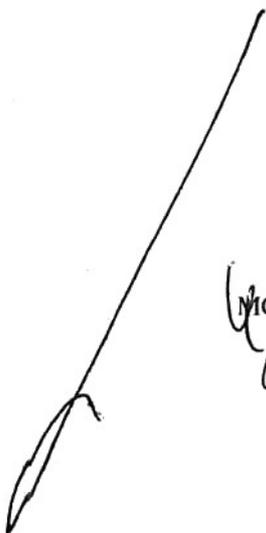
Dei 14 pazienti inclusi nel protocollo osservazionale al quale si fa riferimento nell'interrogazione parlamentare, solo uno risultava ancora in trattamento al 15 maggio 1999 (4 dei 5 pazienti ancora in vita avevano da tempo interrotto il trattamento, in tre casi per progressione di malattia e in un caso per ritiro volontario).

Alla stessa data, inoltre, nessuno dei 29 pazienti inclusi nel corrispondente protocollo sperimentale era ancora in trattamento.

La durata " mediana" di trattamento è stata, infatti, di 65 e 77 giorni, rispettivamente, per i pazienti inclusi negli studi sperimentali e osservazionali.

Infine, occorre ricordare che, globalmente, al 15 giugno 1999, a circa un anno dall'inizio della sperimentazione, erano deceduti 298 (77,2%) dei 386 pazienti inclusi negli studi sperimentali e 598 (77,8%) dei 769 inclusi negli studi osservazionali.

Escludendo dall'analisi i pazienti in condizioni terminali (protocolli 4- carcinoma mammario e 10 - pazienti in fase critica), si sono osservati 466 decessi sui 660 pazienti (71 %) degli studi sperimentali e osservazionali.


MIG/fg



IL Ministro





Ministero della Sanità

UFFICIO LEGISLATIVO
Ufficio Rapporti Parlamento

Roma, 20 novembre 2000

Prot. 100/7521/16139

Oggetto: interrogazione parlamentare
n. 420163

Al Sen. Dino De Anna

Senato della Repubblica

e, p.c.

- Alla Presidenza del Consiglio dei Ministri -
Dipartimento Rapporti con il Parlamento

Ufficio 3° - Sindacato ispettivo

- Al Senato della Repubblica

Segreteria Generale

- Alla Camera dei Deputati

Schedario Elettronico

Roma

Si trasmette risposta scritta all'interrogazione in oggetto, rivolta al Sig.
Ministro.

Il Dirigente Responsabile
(Dr. Salvatore Palmieri)

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'SP', written over the printed name of the responsible official.



Ministero della Sanità

Ufficio Legislativo

N.° _____ Ufficio Rapporti Parlamento

Risposta al Foglio 521-16139

N.° _____

OGGETTO:

**Interrogazione parlamentare n.
4-20163**

MOD. 7 - U. G.

1

Roma, 20 NOV. 2000 19

Al Sen. Dino De Anna
Senato della Repubblica

e.p.c.;

Alla Presidenza del Consiglio Dei Ministri
Dipartimento Rapporti con il Parlamento
Ufficio III - Interrogazioni

Al Senato della Repubblica
Segreteria Generale
Alla Camera dei Deputati
Schedario Elettronico

Roma

Risposta

In relazione all'atto parlamentare in esame, si fa presente innanzitutto che, proprio al fine di verificare l'efficacia e l'utilità della Multiterapia oncologica Di Bella ("MDB"), venne concordato all'inizio del 1998 con il professor Luigi Di Bella lo schema di 10 protocolli terapeutici, allo scopo di iniziare immediatamente la loro sperimentazione.

Per poter procedere, si decise di utilizzare - come unico standard di riferimento - le istruzioni fornite dal Prof. Di Bella.

La Dott.ssa Elena Ciranni, Direttore del Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità, ebbe quindi una serie di colloqui con il Professore, allo scopo di ottenere tutte le informazioni possibili sui due prodotti "galenici", che avrebbero dovuto essere preparati - su scala però semi-industriale - dall'istituto Chimico--Farmaceutico Militare (ICFM) di Firenze.

La valutazione dell'attività antitumorale del Multitratamento Di Bella (MDB) è stata effettuata all'interno della sperimentazione che ha avuto inizio nel marzo 1998.

Il giudizio complessivo sull'inattività antitumorale del MDB si è basato sull'analisi di 386 pazienti inclusi negli studi sperimentali propriamente detti (risultati conclusivi presentati a luglio e novembre 1998), e di 769 pazienti analizzati negli studi cosiddetti osservazionali (risultati conclusivi presentati a luglio 1999).

In particolare:

- In nessuno dei 1155 pazienti inclusi nella sperimentazione si è osservata una risposta obiettiva completa (scomparsa delle masse tumorali).

- Una risposta obiettiva parziale (riduzione di almeno il 50 % delle lesioni tumorali) si è osservata in soli 3 (0,8 %) dei 386 pazienti inclusi negli studi sperimentali (successivamente, uno dei tre pazienti è andato incontro a una progressione della malattia e gli altri due pazienti sono deceduti. Il risultato degli studi sperimentali è stato confermato dagli studi osservazionali nei quali solo per 5 (0,7 %) dei 769 pazienti inclusi è stata segnalata la presenza di una risposta obiettiva di tipo parziale (al 15 giugno 1999, due di questi pazienti erano andati incontro a progressione di malattia). Nel complesso sono state riportate 8 risposte obgettive di tipo parziale su 1155 pazienti (0,7 %).

- La durata mediana di- trattamento, cioè l'intervallo di tempo entro il quale il 50 % dei pazienti ha interrotto il trattamento MDB, è stata di circa 60 giorni.

- Per quanto riguarda i decessi, a giugno 1999, a circa un anno dall'inizio della sperimentazione, erano deceduti 298 (77 %) dei 386 pazienti inclusi negli studi sperimentali e 598 (78 %) dei 769 inclusi negli studi osservazionali. Escludendo dall'analisi i pazienti in condizioni terminali (protocolli 4, carcinoma mammario e 10, pazienti in fase critica), si sono osservati 466 decessi su 660 pazienti (71 %) degli studi sperimentali e osservazionali.

- Alla fine di giugno 1999 solo 29 pazienti su 1155 (2,5 %) risultavano ancora in trattamento (8 pazienti degli studi sperimentali e 21 degli studi osservazionali), in quanto giudicati in condizione di stabilità di malattia. La quasi totalità dei pazienti (97,5 %) aveva invece interrotto il trattamento MDB: la causa più frequente di interruzione è stata il decesso o la progressione della malattia. In misura minore l'interruzione si è verificata per tossicità o ritiro volontario (mentre solo una minima quota di pazienti, il 4,7 %, non si è più ripresentata alle visite successive).

Si deve ricordare, altresì, che i risultati negativi osservati nella sperimentazione condotta dall'Istituto Superiore di Sanità sono stati confermati anche dalle seguenti analisi:

- Si è conclusa con risultati negativi la sperimentazione condotta autonomamente dalla Regione Lombardia nel corso del 1998, nella quale erano stati studiati 333 pazienti.

- L'indagine condotta sull'archivio dei pazienti in cura presso il prof. Di Bella non ha fornito alcuna prova dell'efficacia del trattamento MDB. Al contrario, i livelli di sopravvivenza sono nettamente peggiori di quelli osservati nella popolazione italiana.

Nell'articolo pubblicato sulla rivista Cancer il 15 novembre 1999 da Buiatti ed altri viene confrontata la sopravvivenza dei malati di cancro estratti dall'archivio del Prof Di Bella e trattati con l'MDB, e un campione di malati ricavati dall'insieme dei Registri Tumori Italiani. La sopravvivenza dei due gruppi di malati è molto diversa e il campione italiano di malati di cancro ha una sopravvivenza doppia rispetto al gruppo trattato con MDB.

- Per quanto riguarda i pazienti che hanno ricevuto l'MDB in seguito all'applicazione della sentenza della Corte Costituzionale che ampliava i criteri per l'inclusione (D.L. n. 186 del 16 giugno 1998), circa 4.500 pazienti hanno richiesto il trattamento MDB in uno dei 126 centri distribuiti in tutte le regioni italiane (in aggiunta quindi ai 1155 inclusi negli studi sperimentali e osservazionali). Pur se le informazioni disponibili per questi pazienti non sono standardizzate e verificabili come quelle raccolte nel corso della sperimentazione, si conferma lo stesso andamento negativo osservato nella sperimentazione. Infatti nel complesso la durata mediana di trattamento è stata di 72 giorni, paragonabile quindi a quella registrata nella sperimentazione.

Per quanto riguarda gli specifici quesiti contenuti nella interpellanza urgente e, in particolare, l'impiego di un prodotto (lo sciroppo ai retinoidi) tossico, si rammenta che la formulazione e la preparazione di tali prodotti "galenici" sono stati il frutto delle indicazioni fomite dal Prof. Di Bella e pedissequamente riportate nei cosiddetti "Protocolli" approvati dallo stesso Professore, che ne ha siglato le singole pagine.

L'utilizzo dell'acetone quale solvente per la preparazione della "Soluzione ai retinoidi" è stato voluto dal Prof. Di Bella, come risulta dai menzionati protocolli.

Anche il processo di eliminazione del solvente è stato effettuato utilizzando la procedura indicata dal Prof. Di Bella e riportata nei protocolli.

Essa è stata applicata con un sistema che garantiva la non degradazione del prodotto. La quantità di acetone residuo è stata determinata con una tecnica sofisticata ed estremamente sensibile.

Va anche sottolineato che il solvente utilizzato nella preparazione di un medicinale non può mai essere completamente eliminato.

Infatti, per quanto i processi di eliminazione dei solventi possano essere adeguati, non è praticamente realizzabile una preparazione senza "tracce" del solvente che è stato utilizzato.

È per questo motivo che gli organismi internazionali preposti alla definizione di norme relative alla qualità e sicurezza d'uso dei medicinali, hanno previsto precise indicazioni sulle quantità massime di solvente residuo consentito, per ogni tipo di solvente utilizzato nella preparazione di medicinali (ICH Guidelines e Farmacopea Europea).

Tali quantità sono state individuate per i singoli solventi, in considerazione del loro possibile rischio per la salute dell'uomo.

I solventi sono stati distinti in tre classi di rischio: classe 1 (solventi che devono essere evitati), classe 2 (solventi il cui utilizzo deve essere limitato), classe 3 (solventi con basso potenziale tossico).

L'acetone è stato classificato (analogamente all'alcool etilico) come solvente a basso potenziale tossico e rientra nella classe 3.

La quantità massima di acetone residuo consentita in un prodotto medicinale è pari a 5.000 ppm (ovvero 5.000 mg/l).

Era quindi inevitabile che - aderendo fino in fondo allo standard dettato dal Prof. Di Bella - sarebbero rimaste tracce di acetone.

Quando poi si procedette alla misurazione dell'acetone residuo mediante un metodo altamente sensibile, fu sì confermata la presenza dell'acetone, ma sempre in quantità almeno sei volte inferiori ai massimi consentiti dalla Farmacopea Ufficiale.

La quantità di acetone residuo nei campioni di "Soluzione ai retinoidi" di cui fanno menzione le interrogazioni parlamentari in oggetto (850 mg/l) è circa sei volte inferiore al limite consentito dalle norme.

Inoltre si sottolinea, come già fatto presente, che per la determinazione dell'acetone residuo è stato utilizzato un sistema estremamente sensibile (sensibilità 0,1 mg/l); se invece l'"eliminazione" del solvente viene verificata con un sistema poco sensibile (come, ad esempio la cartina al sodio nitroprussiato usata dalla Farmacia Ferrari di fiducia del Prof. Di Bella, sensibilità pari a circa 450 mg/l), il prodotto può risultare apparentemente privo di solvente, ma in realtà esso lo contiene ancora, ma in una quantità che però non è rilevabile con il sistema adottato.

Quanto all'uso di un prodotto (lo sciroppo ai retinoidi) scaduto, l'Istituto Superiore di Sanità ha inteso sottolineare che, nel caso dei cosiddetti "galenici" impiegati nella Multiterapia Di Bella non è assolutamente possibile parlare di "farmaci scaduti", per il semplice motivo che "la scadenza" di un farmaco può essere stabilita solo se si

conoscono tre tipi di informazioni: (1) l'intervallo terapeutico (e cioè la dose minima e massima efficace); (2) i tempi di degradazione dei componenti attivi; (3) la natura chimica e la tossicità eventuale dei prodotti risultanti dalla degradazione.

Nessuna documentazione è stata fornita dal Prof. Di Bella in merito a questi argomenti.

Del resto, le stesse disposizioni urgenti contenute nel D.L. 17 febbraio 1998, successivamente convertito in legge, per far fronte "ad una situazione di carattere straordinario" hanno modificato il normale iter di sperimentazione.

Non erano, quindi, note informazioni sulla farmacocinetica e farmacodinamica, elementi fondamentali per ricavare una curva "dose-risposta", per conoscere cioè la relazione esistente tra dosi somministrate e livelli di risposta clinica che permettesse di definire la scadenza dei formulati.

Tutto ciò in assenza della conoscenza dei meccanismi di azione ipotizzabili.

Occorre precisare che, per acquisire le informazioni necessarie a stabilire la durata della validità dei "galenici" sarebbe occorso almeno un anno, ed all'epoca appariva del tutto impensabile dilazionare l'inizio dello studio.

In ogni caso, il Prof. Di Bella aveva fornito le più ampie assicurazioni in merito al fatto che, se custodito in ben precise condizioni, al riparo dalla luce e dal calore, lo sciroppo ai retinoidi era del tutto stabile.

In effetti, laddove il Prof. Di Bella avesse ritenuto non più utilizzabili i preparati da lui suggeriti dopo un determinato arco temporale, lo avrebbe indicato nel protocollo firmato.

Nulla è stato asserito, a tale riguardo, dal Prof. Di Bella in occasione della firma dei protocolli, tanto più che egli, precedentemente, in data 15 gennaio 1998 aveva indicato la composizione dei principi attivi senza specificare la stabilità delle formulazioni.

Nonostante ciò, poiché l'affermazione sulla presunta stabilità non era suffragata da alcun dato obiettivo, il Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità si attivò fin dall'inizio per valutare almeno uno dei parametri suddescritti, quello del decadimento nel tempo dei componenti.

In mancanza delle menzionate informazioni, tali studi non possono portare ad alcuna conclusione sulla presunta scadenza della soluzione stessa.

Va considerato che il decadimento di uno dei componenti della "soluzione ai retinoidi" può essere una caratteristica della medesima e che nei Protocolli siglati dal Prof. Di Bella, come pure nella documentazione ufficiale resa disponibile al Comitato-Guida, non vi è alcun cenno sulla "validità" di detta soluzione.

Inoltre, anche nelle ricette erogate da diverse regioni e da differenti medici, pervenute all'Istituto Superiore di Sanità, non risulta mai alcun riferimento alla suddetta presunta scadenza.

Un primo dato sul decadimento di uno dei componenti si rese disponibile nell'ottobre 1998: esso indicava che lo sciroppo ai retinoidi si mantiene inalterato per un periodo di circa tre mesi.

Questo dato fu a suo tempo comunicato a tutti i Centri.

Per quanto concerne la validità dei protocolli, si sottolinea che essi furono pienamente concordati con il Prof. Di Bella e vennero stilati da un comitato composto dai maggiori esperti italiani.

Essi furono ritenuti perfettamente validi da una Commissione internazionale composta da 7 tra i principali esperti mondiali della materia.

A riprova della validità scientifica dei protocolli sta l'accettazione dei manoscritti contenenti i risultati da parte di due prestigiose riviste internazionali, il British Medical Journal (britannico) e Cancer (statunitense).

E' vero che - quando possibile - è preferibile effettuare studi controllati (cioè con un gruppo di controllo, o non trattato, o trattato con altra terapia convenzionale).

Nel caso della MDB però ciò non era assolutamente possibile; all'epoca non era, infatti neppure ipotizzabile arruolare tutti i pazienti con la clausola che essi accettassero di essere assegnati - "a caso" - o alla Multiterapia Di Bella, o alla chemioterapia (o radioterapia), o, peggio ancora, a nessuna terapia.

Quindi il modello sperimentale prescelto era l'unico possibile date le circostanze.

Infine, per quanto concerne la posizione del National Cancer Institute degli USA si precisa che esso *non ha mai effettuato alcuna valutazione sulla sperimentazione italiana.*

L'Istituto Superiore di Sanità ha coordinato la sperimentazione sul Metodo Di Bella (disegnata secondo uno degli schemi previsti per gli studi di fase II), attenendosi alle regole scientifiche più rigorose, internazionalmente accettate e riassunte per il nostro Paese nella G.U. n. 162 del 18 agosto 1997.

*Per quanto concerne il "modello sperimentale" prescelto, che è stato identificato dagli oncologi della Commissione Oncologica Nazionale assieme al Prof Luigi Di Bella e con il suo accordo, giova ricordare che tutti i vari schemi previsti per questi studi garantiscono un elevatissimo grado di attendibilità, confermata dal fatto che i lavori scientifici che riportavano i risultati conseguiti sono stati accettati e pubblicati in due articoli su *British Medical Journal* e *Cancer*.*

Alla pubblica opinione è stata fornita una esaustiva massa di informazioni su questo trattamento attraverso tutti i mezzi possibili e ancora oggi una amplissima documentazione è disponibile per chiunque sul sito Internet dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.iss.it>).

I protocolli predisposti dagli esperti della Commissione Oncologica Nazionale si sono scrupolosamente attenuti ai consueti criteri di sperimentazione clinica.

All'inizio della sperimentazione sorsero dubbi interpretativi sulla necessità di somministrare alcuni farmaci in alcuni dei protocolli.

Questi dubbi furono chiariti in un'apposita riunione, svoltasi a Modena nel maggio 1998 ed è chiaramente riportato in una registrazione che il Professore riteneva che eventuali omissioni iniziali *non inficiavano affatto la validità della sperimentazione*.

Nonostante l'analisi della sopravvivenza nei pazienti trattati non fosse l'obiettivo principale della sperimentazione MDB, i valori di sopravvivenza osservati nei diversi protocolli non hanno fornito alcuna indicazione che suggerisse per il trattamento MDB un effetto sulla sopravvivenza anche in assenza di una attività anti-tumorale.

Ciò vale anche per i pazienti del protocollo 7 (carcinoma del pancreas esocrino).

In questo caso, infatti, le casistiche disponibili a livello internazionale, che pure vanno utilizzate con cautela per tenere conto della inevitabile variabilità fra le diverse casistiche, indicano una sopravvivenza mediana per questo tipo di tumori di circa 6 mesi.

Ciò significa che ci si aspetta che il 50% dei pazienti abbia una sopravvivenza superiore ai 180 giorni circa.

Per quanto riguarda i livelli di sopravvivenza osservati nei pazienti con carcinoma del pancreas esocrino, al 15 giugno 1999 risultavano in vita 5 (17%) dei 29 pazienti inclusi nel protocollo sperimentale e 5 (36%) dei 14 inclusi in quello osservazionale.

Nell'insieme, dei 43 pazienti risultavano quindi in vita il 23% dei pazienti arruolati.

Il valore mediano di sopravvivenza è stato di 168 giorni per i 14 pazienti inclusi nei protocolli osservazionali e di 144 giorni per i 29 pazienti inclusi nei protocolli sperimentali.

L'analisi congiunta dei 43 pazienti complessivamente arruolati fornisce un valore mediano di sopravvivenza di 159 giorni.

Pertanto, nei 43 pazienti inclusi nella sperimentazione, i risultati della sopravvivenza mediana sono sovrapponibili all'evoluzione attesa in base alla storia naturale della malattia in assenza di interventi.

Il dato sulla sopravvivenza dei pazienti con tumore del pancreas va integrato con le seguenti informazioni.

Solo in uno dei 43 pazienti arruolati si è osservata una risposta obiettiva di tipo parziale, alla quale è seguita una progressione di malattia

Dei 14 pazienti inclusi nel protocollo osservazionale solo uno risultava ancora in trattamento al 15 maggio 1999 (quattro dei cinque pazienti ancora in vita avevano da tempo interrotto il trattamento, in tre casi per progressione di malattia e in un caso per ritiro volontario).

Alla stessa data, inoltre, nessuno dei 29 pazienti inclusi nel corrispondente protocollo sperimentale era ancora in trattamento.

Va sottolineato come neppure nei pazienti trattati personalmente dal Prof. Di Bella (i cui dati erano disponibili nella Sua casistica personale) è stata osservata una sopravvivenza superiore a quella media riscontrata in Italia.

Questo dato negativo risulta dallo studio, già citato in premessa, condotto indipendentemente dal quello coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, che è stato anch'esso pubblicato sulla rivista Cancer.



Ministero della Sanità

Ufficio Legislativo

Ufficio Rapporti Parlamento

Prot. 100/6026-13713

Roma, 20 novembre 2000

Oggetto: interrogazione n 4-25268.

All'On.le Giulio Conti
All'On.le Domenico Gramazio
Camera dei Deputati

e, pc.:

- Alla Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento Rapporti con il Parlamento
Ufficio 3° - Sindacato Ispettivo
- Alla Camera dei Deputati
Segreteria Generale
- Alla Camera dei Deputati
Schedario Elettronico

Roma

Si trasmette risposta scritta all'interrogazione in oggetto, rivolta al Sig. Ministro.

Il Dirigente Responsabile
(Dr. Salvatore Palmieri)

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'SP', written over the printed name of the responsible official.

MODULARIO
SANITÀ 5



Ministero della Sanità

Ufficio Rapporti Parlamento
100/6026-13173

N°

Risposta al Foglio del

N°

OGGETTO:
Interrogazione parlamentare n.4-25268.

MOD. 7 - U.G.

1

Roma, 20 NOV. 2000 19

All'On. Giulio Conti
All'On.le Domenico Gramazio
Camera dei Deputati
e, p.c.;

Alla Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento Rapporti con il Parlamento
Ufficio III -Interrogazioni

Alla Camera dei Deputati
Segreteria Generale
Schedario Elettronico

ROMA

Risposta

L'utilizzo dell'acetone nella preparazione della soluzione ai retinoidi, impiegata nel corso della sperimentazione della "Multiterapia Di Bella", è stato specificamente ordinato dallo stesso medicò quale solvente in cui doveva avvenire la preparazione.

Lo Stabilimento Chimico -Farmaceutico Militare aveva fatto presente l'impossibilità fisica di eliminare completamente l'acetone dopo il perfezionamento della soluzione, suggerendo invece l'uso dell'alcool etilico.

Tale ipotesi è stata rifiutata dal Prof. Di Bella, in quanto la preparazione della miscela utilizzando alcool avrebbe potuto invalidare la soluzione.

Nel corso della propria attività di controllo, l'Istituto Superiore di Sanità ha - com'è logico - riscontrato la presenza di tracce di acetone.

Del resto, la presenza di tracce dei solventi (qualunque essi siano) utilizzati nella preparazione di farmaci è un fenomeno ben noto e controllato accuratamente.

La Farmacopea Italiana e quella Europea dettano disposizioni ben precise sulle quantità massime di solventi permesse nella farmaceutica.

Nel caso della soluzione ai retinoidi, le tracce in questione sono del tutto insignificanti (in media ben 15 volte inferiori alla dose massima giornaliera tollerata) e contenute tra un minimo di 87 ed un massimo di 850 parti per milione.

L'Istituto Superiore di Sanità ha sottolineato che tutto l'acetone che era materialmente possibile estrarre senza danneggiare la preparazione (ad esempio, con l'eccessivo riscaldamento, metodica utilizzata da alcune delle farmacie di fiducia del Prof. Di Bella, che da un lato elimina quasi completamente l'acetone,

dall'altro però denatura i componenti principali) stato estratto, utilizzando alternativamente il "vuoto" ed il flussaggio o di azoto" con una procedura indicata dal Prof. Di Bella.

In base alla Farmacopea Ufficiale, residuo appare irrilevante, sia come tossicità sia come effetti farmacologici.

A tal riguardo, infatti, gli studi sugli animali non hanno riscontrato alcun effetto embriotossico o dismorfogenetico a dosi 1000 volte superiori a quelle contenute (in media) nello sciroppo.

L'Istituto Superiore di Sanità ha fatto presente, inoltre, che alcune delle citate farmacie, per ovviare alla presenza di acetone, hanno utilizzato una miscela di acetone ed alcool (cosa che il Prof. Di Bella non aveva permesso, come dianzi ricordato, allo Stabilimento Chimico -Farmaceutico Militare), mentre altre hanno utilizzato metodi drastici, in grado di inattivare i componenti essenziali della soluzione.

Lo stesso Istituto ha sottolineato che le preparazioni effettuate in farmacia sono state dichiarate prive di acetone in quanto il metodo utilizzato dalle farmacie è la c.d. cartina al nitroprussiato di sodio, che ha una sensibilità di 500 parti per milione.

È evidente, quindi, che in base a tale metodo anche a presenza di 450 parti per milione risulta definita come assente.

Al contrario, il metodo utilizzato dall'Istituto è in grado di riconoscere la presenza di acetone in quantità pari a 0.1 parti per milione (quindi con una sensibilità 5000 volte superiore): con tale metodo, anche 10 parti per milione vengono identificate e misurate, talché l'acetone risulta presente.

La sostanza in questione, quindi, risultava presente in tracce ininfluenti in tutte le preparazioni utilizzate nella "Multiterapia Di Bella", anche in quelle fatte da gran parte delle farmacie più volte ricordate.

MG/tg



IL Ministro

Ucciani



Ministero della Sanità

Ufficio Legislativo

Ufficio Rapporti Parlamento

Prot. 100/7673-7675-7676-7677-7680/16467

Roma, 20 novembre 2000

Oggetto: interrogazioni nn. 4-31526-
4-31538-4-31529-4-31530-4-31544.

All'On.le Giulio Conti
All'On.le Alessandro Cé
All'On.le Domenico Gramazio
All'On.le Paolo Cuccu
All'On.le Rocco Crimi
Camera dei Deputati

e, pc.:

-Alla Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento Rapporti con il Parlamento
Ufficio 3° - Sindacato Ispettivo
-Alla Camera dei Deputati
Segreteria Generale
-Alla Camera dei Deputati
Schedario Elettronico

Roma

Si trasmette risposta scritta all'interrogazione in oggetto, rivolta al Sig. Ministro.

Il Dirigente Responsabile
(Dr. Salvatore Palmieri)



Roma, 20 NOV. 2000 19

Ministero della Sanità

Ufficio Legislativo
Ufficio Rapporti Parlamento
100/7673-7675-7676-7677-7680/16467

N.º
Risposta al Foglio del
N.º

All'On.le Giulio Conti
All'On.le Alessandro Cé
All'On.le Domenico Gramazio
All'On.le Paolo Cuccu
All'On.le Rocco Crimi
Camera dei Deputati
e, p.c.;

Alla Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento Rapporti con il Parlamento
Ufficio III -Interrogazioni

Alla Camera dei Deputati
Segreteria Generale
Schedario Elettronico

OGGETTO:

Interrogazioni parlamentari nn.4-31526; 4-31528; 4-31529; 4-31530; 4-31544.

ROMA

Risposta

Nel rispondere congiuntamente agli atti parlamentari in esame, si fa presente innanzitutto che, proprio al fine di verificare l'efficacia e l'utilità della Multiterapia oncologica Di Bella, ("MDB"), venne concordato all'inizio del 1998 con il professor Luigi Di Bella lo schema di 10 protocolli terapeutici, allo scopo iniziare immediatamente la loro sperimentazione.

Per poter procedere, si decise di utilizzare - come unico standard di riferimento - le istruzioni fornite dal Prof. Di Bella.

La Dott.ssa Elena Ciranni, Direttore del Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità, ebbe quindi una serie di colloqui con il Professore, allo scopo di ottenere tutte le informazioni possibili sui due prodotti "galenici", che avrebbero dovuto essere

preparati - su scala però semi-industriale - dall'Istituto Chimico-Farmaceutico Militare (ICFM) di Firenze.

La valutazione dell'attività antitumorale del Multitrattamento Di Bella (MDB) è stata effettuata all'interno della sperimentazione che ha avuto inizio nel marzo 1998.

Il giudizio complessivo sull'inattività antitumorale del MDB si è basato sull'analisi di 386 pazienti inclusi negli studi sperimentali propriamente detti (risultati conclusivi presentati a luglio e novembre 1998), e di 769 pazienti analizzati negli studi cosiddetti osservazionali (risultati conclusivi presentati a luglio 1999).

In particolare:

- In nessuno dei 1155 pazienti inclusi nella sperimentazione si è osservata una risposta obiettiva completa (scomparsa delle masse tumorali).

- Una risposta obiettiva parziale (riduzione di almeno il 50 % delle lesioni tumorali) si è osservata in soli 3 (0,8 %) dei 386 pazienti inclusi negli studi sperimentali (successivamente, uno dei tre pazienti è andato incontro a una progressione della malattia e gli altri due pazienti sono deceduti. Il risultato degli studi sperimentali è stato confermato dagli studi osservazionali nei quali solo per 5 (0,7 %) dei

769 pazienti inclusi è stata segnalata la presenza d' una risposta obiettiva di tipo parziale (al 15 g giugno 1999, due di questi pazienti erano andati incontro a progressione di malattia). Nel complesso sono state riportate 8 risposte obiettive di tipo parziale su 1155 pazienti (0,7 %).

- La durata mediana di trattamento, cioè l'intervallo di tempo entro quale il 50 % dei pazienti ha interrotto il trattamento MDB, è stata di circa 60 giorni.

- Per quanto riguarda i decessi, a giugno 1999, a circa un anno dall'inizio della sperimentazione, erano deceduti 298 (77 %) dei 386 pazienti inclusi negli studi sperimentali e 598 (78 %) dei 769 inclusi negli studi osservazionali. Escludendo dall'analisi i pazienti in condizioni terminali (protocolli 4, carcinoma mammario e 10, pazienti in fase critica), si sono osservati 466 decessi su 660 pazienti (71%) degli studi sperimentali e osservazionali.

- Alla fine di giugno 1999 solo 29 pazienti su 1155 (2,5 %) risultavano ancora in trattamento (8 pazienti degli studi sperimentali e 21 degli studi osservazionali), in quanto giudicati in condizione di stabilità di malattia. La quasi totalità dei pazienti (97,5 %) aveva invece interrotto il trattamento MDB: la causa più frequente di interruzione è stata il decesso o la progressione della malattia. In misura minore l'interruzione si è verificata per tossicità o ritiro volontario (mentre solo una minima quota di pazienti, il 4,7 %, non si è più ripresentata alle visite successive).

Si deve ricordare, altresì, che i risultati negativi osservati nella sperimentazione condotta dall'Istituto Superiore di Sanità sono stati confermati anche dalle seguenti analisi:

- Si è conclusa con risultati negativi la sperimentazione condotta autonomamente dalla Regione Lombardia nel corso del 1998, nella quale erano stati studiati 333 pazienti.

- L'indagine condotta sull'archivio dei pazienti in cura presso il prof. Di Bella non ha fornito alcuna prova dell'efficacia del trattamento MDB. Al contrario, i livelli di sopravvivenza sono nettamente peggiori di quelli osservati nella popolazione italiana.

Nell'articolo pubblicato sulla rivista Cancer il 15 novembre 1999 da Buiatti ed altri viene confrontata la sopravvivenza dei malati di cancro estratti dall'archivio del Prof Di Bella e trattati con l'MDB, e un campione di malati ricavati dall'insieme dei Registri Tumori Italiani. La sopravvivenza dei due gruppi di malati è molto diversa e il campione italiano di malati di cancro ha una sopravvivenza doppia rispetto al gruppo trattato con MDB.

- Per quanto riguarda i pazienti che hanno ricevuto l'MDB in seguito all'applicazione della sentenza della Corte Costituzionale che ampliava i criteri per l'inclusione (D.L. n. 186 del 16 giugno 1998), circa 4.500 pazienti hanno richiesto il trattamento MDB in uno dei 126 centri distribuiti in tutte le regioni italiane (in aggiunta quindi ai 1155 inclusi negli studi sperimentali e osservazionali). Pur se le informazioni disponibili per questi pazienti non sono standardizzate e verificabili come quelle raccolte nel corso della sperimentazione, si conferma lo stesso andamento negativo osservato nella sperimentazione. Infatti nel complesso la durata mediana di trattamento è stata di 72 giorni, paragonabile quindi a quella registrata nella sperimentazione.

Per quanto riguarda gli specifici quesiti contenuti nella interpellanza urgente e, in particolare, l'impiego di un prodotto (lo sciroppo ai retinoidi) tossico, si rammenta che la formulazione e la

preparazione di tali prodotti "galenici" sono stati il frutto delle indicazioni fornite dal Prof. Di Bella e pedissequamente riportate nei cosiddetti "Protocolli" approvati dallo stesso Professore, che ne ha siglato le singole pagine.

L'utilizzo dell'acetone quale solvente per la preparazione della "Soluzione ai retinoidi" è stato voluto dal Prof. Di Bella, come risulta dai menzionati protocolli.

Anche il processo di eliminazione del solvente è stato effettuato utilizzando la procedura indicata dal Prof. Di Bella e riportata nei protocolli.

Essa è stata applicata con un sistema che garantiva la non degradazione del prodotto. La quantità di acetone residuo è stata determinata con una tecnica sofisticata ed estremamente sensibile.

Va anche sottolineato che il solvente utilizzato nella preparazione di un medicinale non può mai essere completamente eliminato.

Infatti, per quanto i processi di eliminazione dei solventi possano essere adeguati, non è praticamente realizzabile una preparazione senza "tracce" del solvente che è stato utilizzato.

È per questo motivo che gli organismi internazionali preposti alla definizione di norme relative alla qualità e sicurezza d'uso dei medicinali, hanno previsto precise indicazioni sulle quantità massime di solvente residuo consentito, per ogni tipo di solvente utilizzato nella preparazione di medicinali (ICH Guidelines e Farmacopea Europea).

Tali quantità sono state individuate per i singoli solventi, in considerazione del loro possibile rischio per la salute dell'uomo.

I solventi sono stati distinti in tre classi di rischio: classe 1 (solventi che devono essere evitati), classe 2 (solventi il cui utilizzo deve essere limitato), classe 3 (solventi con basso potenziale tossico).

L'acetone è stato classificato (analogamente all'alcool etilico) come solvente a basso potenziale tossico e rientra nella classe 3.

La quantità massima di acetone residuo consentita in un prodotto medicinale è pari a 5.000 ppm (ovvero 5.000 mg/l).

Era quindi inevitabile che - aderendo fino in fondo allo standard dettato dal Prof. Di Bella - sarebbero rimaste tracce di acetone.

Quando poi si procedette alla misurazione dell'acetone residuo mediante un metodo altamente sensibile, fu sì confermata la presenza dell'acetone, ma sempre in quantità almeno sei volte inferiori ai massimi consentiti dalla Farmacopea Ufficiale.

La quantità di acetone residuo nei campioni di "Soluzione ai retinoidi" di cui fanno menzione le interrogazioni parlamentari in oggetto (850 mg/l) è circa sei volte inferiore al limite consentito dalle norme.

Inoltre si sottolinea, come già fatto presente, che per la determinazione dell'acetone residuo è stato utilizzato un sistema estremamente sensibile (sensibilità 0,1 mg/l); se invece l'"eliminazione" del solvente viene verificata con un sistema poco sensibile (come, ad esempio la cartina al sodio nitroprussiato usata dalla Farmacia Ferrari di fiducia del Prof. Di Bella, sensibilità pari a circa 450 mg/l), il prodotto può risultare apparentemente privo di solvente, ma in realtà esso lo contiene ancora, ma in una quantità che però non è rilevabile con il sistema adottato.

Quanto all'uso di un prodotto (lo sciroppo ai retinoidi) scaduto, l'Istituto Superiore di Sanità ha inteso sottolineare che, nel caso dei cosiddetti "galenici" impiegati nella Multiterapia Di Bella non è assolutamente possibile parlare di "farmaci scaduti", per il semplice motivo che "la scadenza" di un farmaco può essere stabilita solo se si

conoscono tre tipi di informazioni: (1) l'intervallo terapeutico (e cioè la dose minima e massima efficace); (2) i tempi di degradazione dei componenti attivi; (3) la natura chimica e la tossicità eventuale dei prodotti risultanti dalla degradazione.

Nessuna documentazione è stata fornita dal Prof. Di Bella in merito a questi argomenti.

Del resto, le stesse disposizioni urgenti contenute nel D.L. 17 febbraio 1998, successivamente convertito in legge, per far fronte "ad una situazione di carattere straordinario" hanno modificato il normale iter di sperimentazione.

Non erano, quindi, note informazioni sulla farmacocinetica e farmacodinamica, elementi fondamentali per ricavare una curva "dose-risposta", per conoscere cioè la relazione esistente tra dosi somministrate e livelli di risposta clinica che permettesse di definire la scadenza dei formulati.

Tutto ciò in assenza della conoscenza dei meccanismi di azione ipotizzabili.

Occorre precisare che, per acquisire le informazioni necessarie a stabilire la durata della validità dei "galenici" sarebbe occorso almeno un anno, ed all'epoca appariva del tutto impensabile dilazionare l'inizio dello studio.

In ogni caso, il Prof. Di Bella aveva fornito le più ampie assicurazioni in merito al fatto che, se custodito in ben precise condizioni, al riparo dalla luce e dal calore, lo sciroppo ai retinoidi era del tutto stabile.

In effetti, laddove il Prof. Di Bella avesse ritenuto non più utilizzabili i preparati da lui suggeriti dopo un determinato arco temporale, lo avrebbe indicato nel protocollo firmato.

Nulla è stato asserito, a tale riguardo, dal Prof. Di Bella in occasione della firma dei protocolli, tanto più che egli, precedentemente, in data 15 gennaio 1998 aveva indicato la composizione dei principi attivi senza specificare la stabilità delle formulazioni.

Nonostante ciò, poiché l'affermazione sulla presunta stabilità non era suffragata da alcun dato obiettivo, il Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità si attivò fin dall'inizio per valutare almeno uno dei parametri suddescritti, quello del decadimento nel tempo dei componenti.

In mancanza delle menzionate informazioni, tali studi non possono portare ad alcuna conclusione sulla presunta scadenza della soluzione stessa.

Va considerato che il decadimento di uno dei componenti della "soluzione ai retinoidi" può essere una caratteristica della medesima e che nei Protocolli siglati dal Prof. Di Bella, come pure nella documentazione ufficiale resa disponibile al Comitato-Guida, non vi è alcun cenno sulla "validità" di detta soluzione.

Inoltre, anche nelle ricette erogate da diverse regioni e da differenti medici, pervenute all'Istituto Superiore di Sanità, non risulta mai alcun riferimento alla suddetta presunta scadenza.

Un primo dato sul decadimento di uno dei componenti si rese disponibile nell'ottobre 1998: esso indicava che lo sciroppo ai retinoidi si mantiene inalterato per un periodo di circa tre mesi.

Questo dato fu a suo tempo comunicato a tutti i Centri.

Per quanto concerne la validità dei protocolli, si sottolinea che essi furono pienamente concordati con il Prof. Di Bella e vennero stilati da un comitato composto dai maggiori esperti italiani.

Essi furono ritenuti perfettamente validi da una Commissione internazionale composta da 7 tra i principali esperti mondiali della materia.

A riprova della validità scientifica dei protocolli sta l'accettazione dei manoscritti contenenti i risultati da parte di due prestigiose riviste internazionali, il British Medical Journal (britannico) e Cancer (statunitense).

E' vero che - quando possibile - è preferibile effettuare studi controllati (cioè con un gruppo di controllo, o non trattato, o trattato con altra terapia convenzionale).

Nel caso della MDB però ciò non era assolutamente possibile; all'epoca non era, infatti neppure ipotizzabile arruolare tutti i pazienti con la clausola che essi accettassero di essere assegnati - "a caso" - o alla Multiterapia Di Bella, o alla chemioterapia (o radioterapia), o, peggio ancora, a nessuna terapia.

Quindi il modello sperimentale prescelto era l'unico possibile date le circostanze.

Infine, per quanto concerne la posizione del National Cancer Institute degli USA si precisa che esso *non ha mai effettuato alcuna valutazione sulla sperimentazione italiana.*

L'Istituto Superiore di Sanità ha coordinato la sperimentazione sul Metodo Di Bella (disegnata secondo uno degli schemi previsti per gli studi di fase II), attenendosi alle regole scientifiche più rigorose, internazionalmente accettate e riassunte per il nostro Paese nella G.U. n. 162 del 18 agosto 1997.

Per quanto concerne il "modello sperimentale" prescelto, che è stato identificato dagli oncologi della Commissione Oncologica Nazionale assieme al Prof Luigi Di Bella e con il suo accordo, giova ricordare che tutti i vari schemi previsti per questi studi garantiscono un elevatissimo grado di attendibilità, confermata dal fatto che i lavori scientifici che riportavano i risultati conseguiti sono stati accettati e pubblicati in due articoli su British Medical Journal e Cancer.

Alla pubblica opinione è stata fornita una esaustiva massa di informazioni su questo trattamento attraverso tutti i mezzi possibili e ancora oggi una amplissima documentazione è disponibile per chiunque sul sito Internet dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.iss.it>).

I protocolli predisposti dagli esperti della Commissione Oncologica Nazionale si sono scrupolosamente attenuti ai consueti criteri di sperimentazione clinica.

All'inizio della sperimentazione sorsero dubbi interpretativi sulla necessità di somministrare alcuni farmaci in alcuni dei protocolli.

Questi dubbi furono chiariti in un'apposita riunione, svoltasi a Modena nel maggio 1998 ed è chiaramente riportato in una registrazione che il Professore riteneva che eventuali omissioni iniziali *non inficiavano affatto la validità della sperimentazione*.

Nonostante l'analisi della sopravvivenza nei pazienti trattati non fosse l'obiettivo principale della sperimentazione MDB, i valori di sopravvivenza osservati nei diversi protocolli non hanno fornito alcuna indicazione che suggerisse per il trattamento MDB un effetto sulla sopravvivenza anche in assenza di una attività anti-tumorale.

Ciò vale anche per i pazienti del protocollo 7 (carcinoma del pancreas esocrino).

In questo caso, infatti, le casistiche disponibili a livello internazionale, che pure vanno utilizzate con cautela per tenere conto della inevitabile variabilità fra le diverse casistiche, indicano una sopravvivenza mediana per questo tipo di tumori di circa 6 mesi.

Ciò significa che ci si aspetta che il 50% dei pazienti abbia una sopravvivenza superiore ai 180 giorni circa.

Per quanto riguarda i livelli di sopravvivenza osservati nei pazienti con carcinoma del pancreas esocrino, al 15 giugno 1999 risultavano in vita 5 (17%) dei 29 pazienti inclusi nel protocollo sperimentale e 5 (36%) dei 14 inclusi in quello osservazionale.

Nell'insieme, dei 43 pazienti risultavano quindi in vita il 23% dei pazienti arruolati.

Il valore mediano di sopravvivenza è stato di 168 giorni per i 14 pazienti inclusi nei protocolli osservazionali e di 144 giorni per i 29 pazienti inclusi nei protocolli sperimentali.

L'analisi congiunta dei 43 pazienti complessivamente arruolati fornisce un valore mediano di sopravvivenza di 159 giorni.

Pertanto, nei 43 pazienti inclusi nella sperimentazione, i risultati della sopravvivenza mediana sono sovrapponibili all'evoluzione attesa in base alla storia naturale della malattia in assenza di interventi.

Il dato sulla sopravvivenza dei pazienti con tumore del pancreas va integrato con le seguenti informazioni.

Solo in uno dei 43 pazienti arruolati si è osservata una risposta obiettiva di tipo parziale, alla quale è seguita una progressione di malattia

Dei 14 pazienti inclusi nel protocollo osservazionale solo uno risultava ancora in trattamento al 15 maggio 1999 (quattro dei cinque pazienti ancora in vita avevano da tempo interrotto il trattamento, in tre casi per progressione di malattia e in un caso per ritiro volontario).

Alla stessa data, inoltre, nessuno dei 29 pazienti inclusi nel corrispondente protocollo sperimentale era ancora in trattamento.

Va sottolineato come neppure nei pazienti trattati personalmente dal Prof. Di Bella (i cui dati erano disponibili nella Sua casistica personale) è stata osservata una sopravvivenza superiore a quella media riscontrata in Italia.

Questo dato negativo risulta dallo studio, già citato in premessa, condotto indipendentemente da quello coordinato dall'Istituto

Superiore di Sanità, che è stato anch'esso pubblicato sulla rivista Cancer.

Infine, non è vero che all'inizio della sperimentazione tutti i pazienti arruolati avessero avuto un'aspettativa di vita compresa tra 11 giorni e 12 settimane

Al contrario, in alcuni protocolli furono arruolati pazienti con buone prospettive di sopravvivenza.

La proporzione di pazienti che hanno riportato effetti collaterali a seguito della terapia, come si può desumere dai rapporti ISTISAN resi pubblici e disponibili anche su Internet, è stata del 40% negli studi sperimentali e del 31 % nello studio osservazionale.

Sia la frequenza sia il tipo di tossicità erano attesi - e descritti in letteratura - sulla base delle proprietà farmacologiche dei diversi farmaci impiegati nella MDB.

Tale livello di tossicità è stato tuttavia considerato inaccettabile solo in relazione all'assenza di attività terapeutica dimostrata dal MDB.

I singoli componenti del MDB e, in particolare, la somatostatina e i retinoidi sono da anni oggetto di studio sperimentale in campo oncologico, come documentato dalla letteratura scientifica disponibile sulla banca dati bibliografica "Medline", all'interno della quale sono citate sia sperimentazioni che hanno dato esito positivo sia ricerche che non hanno prodotto risultati rilevanti.

Gli studi che hanno prodotto risultati clinicamente significativi hanno condotto ad alcune indicazioni terapeutiche per queste sostanze, che trovano riscontro, ad esempio, nella registrazione della

somatostatina, ormai da tempo, anche nel nostro Paese. La disponibilità di tale letteratura scientifica ha giustificato l'impianto della sperimentazione mirata a valutare l'efficacia della Multiterapia Di Bella nel suo complesso, dal momento che l'interazione tra i diversi componenti di questa terapia non era mai stata studiata in precedenza.

Non si è a conoscenza di relazioni di periti di tribunali che dichiarino la validità delle tesi sostenute dal Prof. D Bella.

I dati sulle varie fasi della sperimentazione sono stati preliminarmente resi noti mediante Conferenze stampa.

Essi sono poi stati pubblicati nella rivista ufficiale dell'Istituto Superiore di Sanità, "Rapporti Istisan".

Essi sono consultabili nel sito "Web" dell'Istituto.

In conclusione, per quanto concerne l'opportunità di una nuova sperimentazione, si ricorda che con un livello di attività anti-tumorale quale quello osservato, nessuna istituzione scientifica internazionale prenderebbe anche solo in considerazione l'eventualità di procedere a ulteriori fasi di sperimentazione o, addirittura, di raccomandare il trattamento.

In questo senso, hanno concordato pareri dell'Istituto Superiore di Sanità, del Comitato Guida che ha condotto la sperimentazione, della Commissione Oncologica Nazionale e del Comitato Etico istituito per la sperimentazione della Multiterapia Di Bella.

Come è noto, inoltre, un Comitato di Esperti Internazionali ha supervisionato l'intero andamento della sperimentazione, approvandone lo svolgimento e concordando con l'analisi dei risultati ottenuti.

Tutta l'attività svolta, così come i risultati ottenuti, sono stati ampiamente documentati sia su pubblicazioni nazionali sia internazionali.

Ulteriori fasi sperimentali non offrirebbero maggiori garanzie agli ammalati mentre, certamente, aumenterebbero disagio e sconcerto con ingiustificabile spreco di risorse pubbliche.

Per quanto riguarda le indagini che hanno fatto seguito alla sperimentazione del "MDB", si precisa che l'indagine aperta dal Procuratore Aggiunto di Torino, dr. Raffaele Guariniello, prima della sua conclusione è stata trasferita per competenza alla Procura della Repubblica di Firenze.

Quest'ultima, non avendo riscontrato anche in tale caso alcuna irregolarità di rilevanza penale nella sperimentazione coordinata dall'ISS, ha richiesto l'archiviazione dell'indagine.



IL MINISTRO

Usciani

MG/if

Replica alla risposta data dal Ministro della Sanità alle interrogazioni parlamentari sulla sperimentazione dell'M.D.B. con delegittimazione documentata della:

**Programmazione
Conduzione
Conclusione**

della Sperimentazione M.D.B.

Alla documentazione raccolta in questa replica hanno dato un apporto fondamentale il giornalista Dr. Vincenzo Brancatisano (sito internet <http://www.vincenzobrancatisano.it>), autore di un'accurata e approfondita indagine sulla sperimentazione, pubblicata nel volume "Un po' di verità sulla terapia Di Bella". È stato altrettanto determinante l'apporto del Dr. Andrea Valeri, che ha condotto un'attenta e ampia ricerca, revisione, sintesi della letteratura medico-scientifica mondiale sui principi antitumorali del MDB, sulla impostazione, conduzione, conclusione della sperimentazione, alla luce della normativa internazionale relativa e delle linee guida che danno evidenza e attendibilità ad una sperimentazione rendendola suscettibile di applicazioni cliniche.

Il Ministro Veronesi basa la sua risposta su un impianto articolato di una congerie di numeri, dati e statistiche che solo apparentemente danno ragione alla tesi di chi li espone.

Punto 1.

Il Ministro ha assemblato dati disomogenei e riferibili ad epoche differenti, a situazioni disparate e a progetti aventi obiettivi non concordanti.

Di più: la circostanza che gli studi ministeriali siano stati pubblicati su prestigiose riviste scientifiche internazionali (*British Medical Journal* e *Cancer*) non vuole dire nulla. Anzi, il Ministro ha omesso di scrivere che il *British Medical Journal (BMJ)*, nella stessa edizione del 23 gennaio 1999, che ha ospitato la pubblicazione dei risultati della sperimentazione ministeriale, ha ospitato pure un editoriale al fulmicotone del quale il ministero non dovrebbe andare molto fiero, visto che con esso il *BMJ* ha preso le distanze dallo studio dell'I.S.S. considerato di molto dubbia serietà e attendibilità, visto il modo con cui è stato indicato, progettato e condotto. La successiva pubblicazione (novembre 1999) dello stesso studio, peraltro nemmeno aggiornato, su un giornale concorrente (*Cancer*) fa sorridere, per due motivi.

- Primo: perché stavolta la pubblicazione dello studio è stata accompagnata da alcuni articoli contro Di Bella compreso un editoriale: una sorta di vendetta contro il *BMJ*.
- Secondo: perché il comitato di redazione di *Cancer* non è proprio indipendente, visto che è costituito anche da scienziati che hanno avuto un ruolo importante nella sperimentazione dell'I.S.S sulla M.D.B. e da altri non proprio "amici" del Professor Di Bella.

A Pag. 1 della sua risposta il Ministro dichiara: "Si decise di utilizzare come unico standard di riferimento le istruzioni fornite dal Prof. Di Bella."

Le istruzioni rilasciate dal Prof. Di Bella cui fa riferimento il Ministro (su cui avrebbero dovuto basarsi i criteri di arruolamento), sono antitetico a quanto è stato attuato e sono state totalmente disattese come documentato dalle dichiarazioni del Prof. Di Bella nel Verbale del Ministero della Sanità - Commissione Oncologica Nazionale - Roma 14/01/1998, su cui avrebbero dovuto basarsi i criteri di arruolamento.

"Il Prof. Di Bella (...) esprime serie perplessità nei confronti della chemioterapia ritenendola alla base di numerosi insuccessi terapeutici [...] la non responsabilità al suo protocollo dipende dai trattamenti terapeutici precedentemente messi in atto (chemio) e dalle condizioni generali (scadenti) dei pazienti spesso malcurati. ribadendo ancora una volta l'effetto deleterio della chemioterapia."

È pertanto inequivocabilmente chiaro, che arruolando pazienti pretrattati con ripetuti cicli di chemio e radio, non più responsivi, con aspettativa di vita compresa fra gli undici giorni e i tre mesi, si sono totalmente disattese le indicazioni del Prof.

Di Bella. Egli inutilmente e ripetutamente aveva dichiarato che la sua terapia non può dare risposte positive e pertanto non andava sperimentata in soggetti in cui chemio e condizioni scadenti avevano irrimediabilmente compromesso quel terreno biologico e quelle potenzialità di reazione e recupero, obiettivo primario del suo metodo.

Punto 2.

Il Ministro scrive inoltre che i risultati della sperimentazione ministeriale sono confortati dall'analisi retrospettiva sulle cartelle cliniche del Professor Di Bella effettuata dalla dottoressa Buiatti e dal fallimento della sperimentazione lombarda. Il volume di Vincenzo Brancatisano smonta pezzo per pezzo l'indagine della dottoressa Buiatti secondo la quale solo un paziente su alcune migliaia ha avuto beneficio dalla terapia Di Bella dagli anni Settanta al 1997. Il procedimento statistico con il quale la Buiatti è arrivata a questo dato (gettato in pasto all'opinione pubblica nel giugno 1998, in piena sperimentazione, con il prevedibile sconforto creato tra i pazienti e le proprie famiglie) è assai criticabile e poco credibile agli occhi di chi vuole davvero sapere se l'M.D.B. serve oppure no nella cura dei tumori.

- Studio Osservazionale retrospettivo della Dr.ssa Buiatti: su oltre 3000 cartelle cliniche solo 4 (secondo il rapporto consegnato dalla Buiatti all'I.S.S. e da questo alla stampa) avevano praticato la sola terapia Di Bella e di questi solo uno risultava essere guarito. Fu lasciato credere all'opinione pubblica che un solo paziente su 3000 era guarito.
- Metodo d'indagine: furono esaminate 3076 cartelle fino a tutto il '96, scartando arbitrariamente gli anni successivi in cui per la notorietà del metodo vi era stato il massimo numero di casi neoplastici significativi. - Non fu detto che furono considerate solo 1523 cartelle perché le altre non si riferivano a tumori.
- Arbitrariamente furono scartate ben 918 cartelle di tumori col pretesto che gli ammalati non risiedevano in aree coperte da Registro Tumori. - Molti di questi 918 casi erano altamente significativi perché giudicati inguaribili con le terapie convenzionali. Ristabilitisi con l'M.D.B., fondarono Associazioni a Trento, Brescia, Mantova, Roma, Modena, Firenze, ecc. per diffondere quella terapia che li aveva salvati.
- È fondamentale, per giudicare la correttezza etica e scientifica di quest'operato, considerare che solo il 15% del territorio italiano è ricoperto dal Registro Tumori. Altri 291 furono scartati perché la documentazione fu ritenuta incompleta, senza ricorrere al concorso di medici e Associazioni che avevano dato ampia disponibilità a fornire le testimonianze e la documentazione mancanti.
- I 314 casi rimasti si ridussero a 248 per accertamenti in corso, 38 non furono rintracciati alla data della chiusura dello studio.

Dei rimanenti 182 ne furono scartati ben 177 col pretesto che erano stati pretrattati con chemio sorvolando sul dato fondamentale: che avevano iniziato l'M.D.B. solo dopo l'accertato e documentato fallimento della chemio, e con tumore in progressione, contraddicendo i criteri di arruolamento della sperimentazione che in stragrande maggioranza prevedevano ammalati pretrattati con chemio. In definitiva è documentato e riscontrabile (allegato 2) che l'intero studio si ridusse a cinque casi di cui uno era guarito. l'opinione pubblica fu grossolanamente disinformata lasciando credere che un solo paziente su 3000 era guarito con l'M.D.B. È questa la statistica che il Ministro invoca per definire inefficace il metodo.

Quanto alla minisperimentazione lombarda, condotta in brevissimo tempo, nei tre mesi precedenti l'avvio della sperimentazione nazionale, su 333 pazienti terminali, occorre precisare che un quarto era in vita dopo un anno, con evidenti remissioni del tumore e con pazienti ancora in trattamento alla fine del 1999: viste le condizioni iniziali dei pazienti, i risultati dovevano essere osservati in positivo. Ma come spesso succede si preferisce guardare al bicchiere mezzo vuoto piuttosto che al bicchiere mezzo pieno.

Chissà perché non si usa analogo criterio quando si tratta di brindare al successo della medicina di fronte alla guaribilità del 30% dei malati di tumore...

Esaminando i dati esposti dal Ministro Veronesi:

Punto 3.

Il Ministro scrive che

"In nessuno dei 1155 pazienti inclusi nella sperimentazione si è osservata una risposta obiettiva completa."

Innanzitutto, giusto per capire di cosa stiamo parlando, va detto che per

- **risposta obiettiva completa** si intende la scomparsa del tumore e che per
- **risposta obiettiva parziale** si intende la regressione del tumore nella misura di oltre il 50% della massa.

Si dica pure che affinché la sperimentazione avesse esito positivo, tale da consentire una successiva sperimentazione (di Fase III), era necessario ottenere un miracolo: riduzione della massa tumorale di oltre il 50% in un congruo numero di pazienti (un quarto per ognuno dei 10 protocolli).

In secondo luogo, questi obiettivi miracolistici dovevano essere raggiunti entro poche settimane (4, 8 o 12 a seconda del protocollo) dall'inizio del trattamento, pertanto non ha molto senso indicare la data di luglio 1999 come punto di riferimento, visto che la sperimentazione ha avuto inizio il 1 marzo 1998

Non si può certo ascrivere alla mancata efficacia della terapia Di Bella la morte di pazienti deceduti ad esempio a gennaio 1999 se essi erano stati allontanati dalla

sperimentazione e quindi dalla terapia Di Bella magari a maggio 1998 per motivi vari.

Peraltro la sperimentazione non è durata otto mesi (marzo ottobre 1998) come si sarebbe indotti a credere, ma solo poche settimane, visto che i pazienti sono stati arruolati "in progress": il primo paziente a marzo 1998, l'ultimo paziente il 25 luglio 1998... con sperimentazione conclusa a ottobre 1998.

Ma il dato per ora più importante è che il n. 1155 indicato dal Ministro è costituito dalla somma di due numeri disomogenei: 386 o 769. Il primo indica i pazienti sui quali è stata condotta la sperimentazione, mentre il secondo indica i pazienti sottoposti a Studio Osservazionale. Che senso ha (se non quello di buttare fumo negli occhi) scrivere che in nessuno dei 1155 pazienti inclusi nella sperimentazione si è osservata una risposta obiettiva completa, atteso che i due studi (sperimentazione e osservazione) avevano due obiettivi ben distinti ed erano sottoposti a tempi ben diversi). Infatti lo Studio Osservazionale, a differenza della sperimentazione (che si proponeva la drastica riduzione dei tumori in poche settimane) aveva un duplice obiettivo, più in linea con la filosofia terapeutica della cura biologica Di Bella. E cioè:

1. Verificare la sopravvivenza di un alto numero di pazienti terminali in condizioni critiche molto avanzate, sottoposti all'M.D.B., indipendentemente dalla riduzione del tumore, in un periodo molto più lungo di tempo che non le poche settimane previste per la sperimentazione (aprile 1998 - giugno 1999)
2. Confermare o smentire il profilo di tossicità riscontrato durante la sperimentazione, in un numero più significativo di pazienti e in un periodo molto più lungo.

Come trasformare un dato sorprendente e altamente positivo in uno negativo.

1. **Scrivendo che nello Studio Osservazionale "Solo per 5 dei 769 pazienti è stata segnalata una risposta obiettiva", un dato positivo viene trasformato e proposto in negativo.**

Infatti, avere ottenuto nel lungo periodo la regressione del tumore in 5 pazienti terminali, dichiaratamente non più responsivi a ogni trattamento conosciuto e applicato che mio o radio-terapico, per i quali ci si poteva attendere solo un aumento o una diminuzione della sopravvivenza, sarebbe un dato assolutamente sorprendente e altamente significativo da sottolineare in positivo e invece viene volutamente confuso con dati disomogenei sviando l'attenzione da esso. Altro dato determinante a convalida dell'efficacia antitumorale è che circa un quarto di questi 769 pazienti (che avevano un'aspettativa di vita massima di tre mesi) risulta vivo dopo un anno e mezzo, ma per il Ministero non è un dato importante da segnalare.

2. **Inoltre, il profilo di tossicità rilevato dallo studio osservazionale ha clamorosamente smentito il profilo di tossicità emerso durante la**

sperimentazione: ma di questo si parlerà approfonditamente in appresso.

Occorre ora disaggregare i due dati: 386 (Sperimentazione) e 769 (Studio Osservazionale) e subito dopo disaggregare, all'interno delle due osservazioni, ulteriori voci disomogenee.

Sperimentazione.

La sperimentazione si è conclusa il 30 ottobre 1998 con la pubblicazione dei dati sulla stampa (13 nov.) e sulla Gazzetta Ufficiale (25 nov. 1998). Poiché successivamente a tale data solo uno sparuto numero di pazienti continuava l'M.D.B., non ha molto senso chiedersi quanti sono i pazienti vivi a metà luglio 1999, cioè un anno e mezzo dopo, poiché in questo successivo periodo soltanto chi ha potuto pagarsi in proprio la M.D.B. ha continuato la terapia mentre gli altri non si sa quale cura abbiano condotto, visto che nella quasi totalità dei casi trattavasi di pazienti refrattari o resistenti alle terapie convenzionali.

E invece si scrive che: "alla fine di giugno 1999, a circa un anno dall'inizio della sperimentazione, erano deceduti 298 (77%) dei 386 pazienti..."

In realtà occorre chiedersi: quanti erano i pazienti morti alla fine della sperimentazione?

La risposta è: su 386 pazienti erano morti 219 (56,7%). Cioè: quasi la metà dei pazienti era in vita, e cioè molti di più del numero dei pazienti che avevano pochi giorni di vita. NON SOLO: poiché l'arruolamento dei pazienti non è avvenuto lo stesso giorno ma a distanza anche di mesi tra uno e l'altro, non può essere fissata un'unica data (il 30 ottobre 1998) per stabilire il numero dei deceduti ma occorre valutare, paziente per paziente, la data in cui è stato condotto il controllo e fissare in queste rispettive date il numero proporzionale dei deceduti e poi tirare le somme. Ad esempio: sul paziente arruolato per ipotesi il 5 marzo 1998 e allontanato dalla sperimentazione il 5 maggio 1998 occorre valutare il suo stato di esistenza in vita il 5 maggio o non il 30 ottobre poiché da maggio a ottobre non farà la terapia Di Bella.

Infatti, l'Istituto Superiore di Sanità ha correttamente pubblicato sul *British Medical Journal* l'unico dato corretto, che è il seguente, come emerge dall'analisi di Brancatisano (Libro-dossier, pag. 261).

Decessi: 97 pazienti (25%)

Punto 4.

Si scrive che:

"Nonostante l'analisi della sopravvivenza non fosse l'obiettivo principale della sperimentazione M.D.B., i valori di sopravvivenza osservati nei diversi protocolli non hanno fornito alcuna indicazione che suggerisce per il trattamento M.D.B. un effetto

sulla sopravvivenza anche in assenza di una attività antitumorale".
(Libro-Dossier pag. 377)

Questa battuta fa riflettere. Ecco la riflessione: nello Studio Osservazionale era fondamentale valutare la sopravvivenza e NON l'attività antitumorale (visto che i pazienti erano in condizioni disperate) e invece la sopravvivenza riscontrata non è stata esaltata, mentre invece andava esaltata visto che invece di morire entro le poche settimane pronosticate un buon quarto di pazienti erano vivi dopo un anno e mezzo con punte più alte e addirittura (come lo stesso Ministro scrive) con 5 casi di regressione del tumore!!!

Ad esempio, con riferimento ai pazienti dei protocolli N°4 e 10 dello Studio Osservazionale (pazienti con poche ore di vita):

"Circa un quarto dei pazienti del protocollo 4, e 45 pazienti del protocollo 10, hanno superato i 420 giorni di sopravvivenza dall'inizio della terapia ottenendo anche straordinari successi di interesse clinico".

E invece il Professor Veronesi cosa scrive? Egli, confondendo insieme sperimentazione e osservazione, scrive:

"Escludendo dall'analisi i pazienti in condizioni terminali (protocolli 4 e 10), si sono osservati 466 decessi su 660 pazienti (71%) degli studi sperimentali e osservazionali".

Ma come sarebbe a dire "escludendo dall'esame"? Occorre invece esaminare, ed esaminando ci si accorge che laddove si trattava di valutare la sopravvivenza (st. osservazionale) lo studio ci ha dimostrato che i pazienti terminali (protocolli 4 e 10) hanno risposto in modo significativo alla M.D.B..

E cosa dire dei pazienti con carcinoma del pancreas (Prot. 7), citati dal Ministro Veronesi per dimostrare che neanche in questi pazienti la M.D.B. ha dimostrato di avere efficacia? Occorre considerare che detta patologia è incurabile e che porta alla morte entro pochi mesi dalla diagnosi. Lo stesso Ministro Veronesi, riferendosi al carcinoma del pancreas sottoposto alla sperimentazione Di Bella, al processo di Maglie confessò:

"[...] Un carcinoma micidiale che risponde poco alle terapie chimiche, radiologiche ed è difficile da operare".

Peraltro, come emerge dall'analisi che si espone di seguito, i pazienti arruolati in questo protocollo non stavano proprio nelle migliori condizioni:

"Protocollo 7 (Studio Osservazionale) [Pazienti affetti da carcinoma del pancreas esocrino]"

Il M.D.B. aumenta del 30 % la sopravvivenza nel cancro esocrino del pancreas: deve quindi essere proposto come terapia di scelta in questo tumore.

1. Nel rapporto Istisan 12/99, l'Istituto Superiore di Sanità ha presentato i risultati dello Studio Osservazionale sull'M.D.B.. Questo rapporto è presente sul sito dell'I.S.S. e può essere facilmente consultato tramite Internet (**www.iss.it/dibella/testo.PDF**). Tale studio ha coinvolto 769 pazienti divisi in 9 diversi tipi di tumore (il protocollo 2, inizialmente previsto, non è stato eseguito). I tipi di tumore sottoposti a studio erano gli stessi precedentemente sottoposti a sperimentazione, ed i cui risultati erano stati comunicati verso la fine del 1998.
2. Quali sono stati i risultati? Ecco cosa afferma l'Istituto: "non emerge alcuna evidenza che il trattamento M.D.B. sia dotato di una qualche attività antitumorale di interesse clinico." [1] Quindi, secondo l'I.S.S., il M.D.B. non ha nessuna efficacia nella cura dei tumori.
3. Quale era lo scopo dello Studio Osservazionale? Obiettivo principale degli studi osservazionali è stato quello di valutare la sopravvivenza dei pazienti sottoposti al trattamento con M.D.B. [2]. Quindi, se la sopravvivenza aumenta, il risultato è positivo, se invece non aumenta, è negativo.
4. Come si fa a valutare l'efficacia di un trattamento nei tumori, prendendo come parametro la sopravvivenza? Occorre premettere che, per ogni tumore, ad un certo stadio, vi sono in letteratura scientifica percentuali di sopravvivenza che dipendono da come viene trattata la situazione:
 - a - Il paziente non esegue nessun trattamento (evoluzione naturale della malattia).
 - b - Il paziente esegue i trattamenti conosciuti.

Lo scopo di qualsiasi nuovo trattamento (nel nostro caso l'M.D.B.) è quello di aumentare la sopravvivenza rispetto all'evoluzione naturale della malattia (nessun trattamento) e rispetto ai trattamenti conosciuti. Se il nuovo metodo dimostra di poter aumentare la sopravvivenza rispetto ai trattamenti conosciuti ed ha una tossicità accettabile, deve diventare il trattamento di scelta per quel certo tipo di tumore.

Qual'è il livello di aumento di sopravvivenza oltre il quale si può cominciare a parlare di efficacia del nuovo trattamento rispetto ai precedenti?

Bisogna osservare che il cancro è una patologia potenzialmente mortale, e che, come tutti gli esperti concordano, i progressi nella terapia dei tumori si ottengono per gradi: quindi, anche un aumento di sopravvivenza del 5-10% è già un buon risultato. La sopravvivenza si valuta solitamente dopo 6 mesi, 1 anno, 2 anni o più.

5. Come è stata quindi la sopravvivenza degli ammalati che hanno usato l'M.D.B. in questo Studio Osservazionale? Prendiamo un esempio concreto, il carcinoma esocrino del pancreas (protocollo 7). Qual'è il giudizio che l'I.S.S. dà dello M.D.B. in questo caso? "I risultati osservati in questo studio possono essere considerati sovrapponibili all'evoluzione attesa in base alla

storia naturale della malattia in assenza di interventi" [3]: cioè, la sopravvivenza nei pazienti che hanno fatto l'M.D.B. è stata la stessa che si ha in quei pazienti che non seguono nessuna terapia: l'M.D.B. non è servito a nulla.

6. Ma qual'è la sopravvivenza nel carcinoma esocrino del pancreas nei pazienti che non seguono nessuna terapia o seguono le terapie convenzionali? Leggiamo quanto riportano 2 fonti prestigiose:

"Il cancro del pancreas è difficile da diagnosticare ed ha una terapia non soddisfacente: la maggior parte dei pazienti muore entro 6 mesi dalla diagnosi, ed entro 1 anno praticamente tutti i pazienti sono morti" [4]; "solo il 4-5% di tutti i pazienti che hanno il cancro del pancreas sopravvivono oltre 1 anno" [5]. Come si vede, sia l'articolo del *British Medical Journal*, che la guida per i medici del *National Cancer Institute* concordano: con i trattamenti convenzionali, entro un anno il 95-96% dei pazienti muoiono; senza nessun trattamento, muore il 100% dei pazienti. Il *National Cancer Institute* fa un piccola eccezione: si ottiene una percentuale di sopravvivenza un po' più elevata se il cancro è realmente limitato solo al pancreas; nei pazienti che hanno seguito l'M.D.B. non era questa la situazione: per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano avere delle metastasi: si trattava quindi di pazienti con una forma particolarmente grave di cancro del pancreas, che a sua volta è una delle forme tumorali peggiori.

7. In questa situazione così grave, qual'è stata la sopravvivenza nei pazienti che hanno seguito l'M.D.B.? Poiché l'M.D.B., secondo l'I.S.S., non ha alterato l'evoluzione naturale della malattia, ci si può attendere che ad un anno (ed anche prima, avendo delle metastasi) tutti i pazienti in studio siano morti.
8. Qual'è stata la sopravvivenza documentata nello studio? "Nello studio sono stati arruolati 14 pazienti dal 9 di aprile al 27 giugno 1998" [5]. Il controllo del trattamento è stato eseguito il 15 maggio 1999 [6] "a circa 1 anno dal momento dell'inizio degli studi osservazionali"[7].

Quindi l'M.D.B. è stato applicato per un anno [8]. Qual'è stata la sopravvivenza ad un anno? La risposta deriva dalla tabella di Sopravvivenza riportata a pag. 39 [9]: dal grafico, si vede con chiarezza che, ad un anno (360 giorni), la percentuale di sopravvivenza è stata del 36-37 %.

Quindi, l'M.D.B. ha prodotto ad un anno un aumento di sopravvivenza di oltre 1/3 rispetto sia all'evoluzione naturale della malattia, sia rispetto ai trattamenti convenzionali. Poiché lo scopo dello studio era quello di valutare l'aumento della sopravvivenza, l'M.D.B. si è dimostrato altamente efficace. Notiamo infine che anche nel protocollo sperimentale, si è avuto un aumento di sopravvivenza, anche se leggermente inferiore: la percentuale di sopravvivenza è stata del 30% ad un anno (dati del grafico a pag. 39). Poiché sia i dati dello Studio Osservazionale che di quello sperimentale coincidono, ciò conferma la validità dell'M.D.B. nel cancro esocrino del pancreas.

9. Come mai l'I.S.S. arriva a conclusioni opposte? Questo non emerge dai dati del testo; ci limitiamo a far osservare:
- a - che le percentuali di sopravvivenza nel carcinoma esocrino del pancreas sono desunte da prestigiose fonti internazionali, e che sono concordanti.
 - b - che le percentuali di sopravvivenza con l'M.D.B. sono derivate direttamente dallo studio dell'I.S.S.
10. Com'è stata la tossicità dell'M.D.B. in questo tumore? dalla tabella 23 [10], si apprende che, su 14 pazienti, 3 (21%) hanno presentato eventi avversi gravi : si tratta quindi di una tossicità sostanzialmente limitata, specie considerando la tossicità dei trattamenti convenzionali e la gravità del tumore.

Discussione.

Poiché ogni conclusione scientifica deve partire dai dati, in base ai dati dell'I.S.S. l'unica conclusione che si può trarre è che il M.D.B. ha aumentato in modo altamente significativo la sopravvivenza nei soggetti trattati, sia nello studio sperimentale che in quello osservazionale.

Si può obiettare che il numero totale dei casi trattati non è sufficiente per trarre conclusioni terapeutiche; questa osservazione è però smentita dal fatto, che, sempre secondo l'I.S.S., il numero totale dei pazienti, presenti nei 2 studi (sperimentale ed osservazionale) ed affetti da cancro del pancreas è sufficiente per trarre delle conclusioni sull'efficacia o meno del M.D.B.. Quindi, i due studi insieme sono significativi e permettono di trarre delle conseguenze terapeutiche.

Oltre a ciò, occorre tenere presente il valore da un pdv scientifico della sopravvivenza. Recentemente, il *National Cancer Institute* ha stilato una classificazione dei livelli di evidenza scientifica degli studi in oncologia [11].

I due parametri che, assommati, danno il livello di evidenza sono:

- a - l'evidenza scientifica della progettazione dello studio.
- b - l'evidenza scientifica degli obiettivi (end - point).

Questa classificazione evidenzia che la sopravvivenza è l'end-point che ha più validità a livello scientifico, in quanto "questo risultato è ovviamente il più importante per i pazienti ed è anche il più facile da definire ed il meno soggetto ad influenze da parte degli sperimentatori." Quindi il parametro della sopravvivenza è quello principale, in oncologia (il parametro della massa tumorale è classificato dal *NCI* come parametro inferiore, come livello di evidenza scientifica, in quanto "soggetto alle interpretazioni degli investigatori". Ancora più importante, questo parametro (la riduzione della massa tumorale, ndt) non si traduce automaticamente in un vantaggio per il paziente, come può essere la sopravvivenza o la qualità della vita". Quindi, il fatto che sia nello studio sperimentale che in quello osservazionale, sia aumentata la sopravvivenza in modo così evidente, dà un notevole valore scientifico a questi dati.

Inoltre, occorre tenere presente che il trattamento attuale del cancro del pancreas è completamente insoddisfacente [3,4]: in situazioni di questo tipo, è prassi

consolidata che si applichi un nuovo trattamento più efficace, anche se il nuovo trattamento si fonda su dati limitati. In base a questi dati, l'M.D.B. deve essere proposto come terapia di scelta nel carcinoma esocrino del pancreas.

Conclusioni.

- In base ai dati di efficacia (aumento ad un anno della sopravvivenza di oltre il 30%) e di tossicità (limitata), l'M.D.B. deve essere proposto come terapia di scelta nel cancro del pancreas esocrino.
- In base ai dati precedenti si evidenzia la necessità di ulteriori studi clinici (di fase III), per confrontare su più larga scala i risultati dell'M.D.B. nel cancro esocrino del pancreas rispetto ai trattamenti convenzionali.

Bibliografia:

[I] "Sintesi dello Studio Osservazionale M.D.B."

<http://www.iss.it/dibella/sintesi.htm>

[2] rapporto ISTISAN 12/99, pag. 7.

[2] rapporto ISTISAN 12/99, pag. 35.

[3] Greenway Brian A. : Effect of flutamide on survival in patients with pancreatic cancer; results of a prospective, randomised, double blind, placebo controlled trial; BMJ 1998, 316:1935-1938 "Pancreatic cancer is difficult to diagnose and unsatisfactory to treat, with most patients dying within 6 months of diagnosis and virtually all by 1 year"

[4] PDQ treatment health professional.- pancreatic cancer - *National Cancer Institute*

"but only a 4% 5-year survival rate for all patients with pancreatic cancer".

http://cancernet.nci.nih.gov/clinpdq/soa/Pancreatic_cancer_Physician.html

[5] Rapporto Istisan 12/99, pag. 35.

[6] Rapporto Istisan 12/99, pag. 7.

[7] ibidem.

[8] **In realtà, numerosi pazienti hanno seguito l'M.D.B. per un tempo inferiore, perché quando i pazienti avevano una progressione della malattia, il trattamento era interrotto:** "il trattamento è stato interrotto per progressione di malattia, tossicità o ritiro volontario del paziente", nota alla tabella 3 pag. 9 rapporto Istisan 12/99.

[9] Rapporto Istisan 12/99, pag. 39, figura 10.

[10] Rapporto Istisan 12/99, pag. 58.

[11] *National Cancer Institute*; PDQ treatment health professionals; Levels of evidence, explanation in therapeutics studies.

"This outcome is arguably the most important one to patients and is also the most easily defined and least subject to investigator bias."

"These are all subject to investigator interpretation. More importantly, they do not automatically translate into direct patient benefit, such as survival or quality of life."

Per essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano presentare le seguenti caratteristiche principali: diagnosi istologica o citologica di carcinoma del pancreas esocrino; presenza di malattia misurabile ; PS ECOG = 0-2, non essere già stati sottoposti a un precedente trattamento chemioterapico.

Si dice che "il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è stato di 3 mesi (range 1-9 mesi)".

Poiché il tempo di vita dalla diagnosi è estremamente breve per questa patologia, quanti sono coloro che, avendo avuto la diagnosi di carcinoma al pancreas 9 mesi prima, sono stati arruolati con pochi minuti di vita? Nella sperimentazione (stesso protocollo, stesso tumore), il range andava da 0 a 20 mesi addirittura.

Rispetto ai valori di PS ECOG la maggior parte dei pazienti (54%) presentava un valore di 0 o 1. Ma sarebbe più analitico e quindi più realistico dire che i pazienti che avevano un PS a 2 sono il 100% in più rispetto a quelli che ce l'avevano a 0, come si scopre facendo la radiografia alle tabelle.

Si scrive poi che "il tempo mediano di permanenza in trattamento è stato di 77 giorni" e che "la durata mediana di sopravvivenza è stata di 168 giorni". Queste due realtà statistiche, ci fanno capire che, nonostante i pazienti fossero in vita, ad essi non veniva dato il trattamento perché interrotto per vari motivi.

Peraltro, le cosiddette "mediane", che spesso portano fuori strada, e con funambolismi statistici possono consentire la falsificazione e disinformazione scientifica, riescono a nascondere il seguente dato, che emerge dai grafici: dopo 400 giorni vivevano. Questi ammalati erano destinati ad andare al Creatore dopo una sopravvivenza mediana di 3/6 mesi dalla diagnosi.

"I risultati osservati in questo studio - è la sentenza dei nostri ricercatori - possono essere considerati sovrapponibili all'evoluzione attesa in base alla storia naturale della malattia in assenza di interventi".

Come dire: o fai la terapia Di Bella, o ti affidi al nulla, lo stesso è: sopravviverai per periodi analoghi. Ma se lo studio è durato solo 12 mesi come si fa a rimproverare alla M.D.B. di non avere regalato un numero maggiore di mesi ai pazienti? Non sarebbe stato opportuno aspettare ancora prima di pronunciare questi verdetti travestiti da pietra tombale?

Ma poi è vero che 400 giorni (non tenendo in considerazione i mesi successivi alla diagnosi e precedenti l'arruolamento) di sopravvivenza fin qui ottenuta dal 40 per cento dei malati di carcinoma al pancreas esocrino in fase avanzata non siano una novità straordinaria che merita maggiore attenzione?

- **Quello che offre la medicina ai malati di cancro al pancreas esocrino:**

"... L'associazione di più farmaci ha mediamente incrementato il tasso di RO (risposte obiettive, nda.) ma non la loro durata, né la sopravvivenza mediana globale, che indipendentemente dal tasso di RO nei singoli stadi, è rimasta sempre molto bassa, variando da 3 a 7 mesi [...]".

E ancora : "Il cancro del pancreas è difficile da diagnosticare ed ha una terapia non soddisfacente: la maggior parte dei pazienti muoiono entro 6 mesi dalla diagnosi, ed entro 1 anno praticamente tutti i pazienti sono morti".

Inoltre: "Solo il 4-5 % di tutti i pazienti che hanno il cancro del pancreas sopravvivono oltre 1 anno".

Infine: "... Un carcinoma micidiale che risponde poco alle terapie chimiche, radiologiche ed è difficile da operare". [Umberto Veronesi, processo di Maglie, febbraio 1998].

- **Quello che ha dimostrato di offrire l'M.D.B. dopo un anno di studio:**

Il 40 per cento circa dei pazienti ha superato i 400 giorni di sopravvivenza considerando anche l'alta percentuale di pazienti che ha interrotto la terapia. Nello studio sperimentale, come detto, un paziente ha ottenuto una regressione del tumore di oltre il 50 per cento.

- **Il verdetto degli sperimentatori:**

"Non si osservano differenze di rilievo dal confronto con l'andamento della sopravvivenza del corrispondente protocollo sperimentale". Ci risiamo. "In nessun paziente è stata segnalata una risposta obiettiva completa o parziale". "La durata mediana di sopravvivenza è stata di 168 giorni". "I risultati osservati in questo studio possono essere considerati sovrapponibili all'evoluzione attesa in base alla storia naturale della malattia in assenza di interventi".

- **Nota a margine: perché si cambiano le carte?**

Il Rapporto Istisan relativo allo Studio Osservazionale del protocollo n. 7 ammette che: "Per un'interpretazione dei risultati è necessario considerare che il carcinoma del pancreas esocrino in fase avanzata presenta un andamento della malattia spesso rapido e ingravescente".

A questo proposito, c'è un fatto strano che va evidenziato. Come mai la considerazione appena esposta non riproduce quella descritta dall'I.S.S. nel Rapporto relativo all'omologo protocollo di sperimentazione, dove si legge invece:

"Per un'interpretazione complessiva di questi risultati è necessario considerare che il carcinoma del pancreas esocrino in fase avanzata è annoverato nell'elenco delle neoplasie non curabili e tantomeno guaribili con la chemioterapia. L'andamento della malattia è spesso rapido e ingravescente con una sopravvivenza mediana di 3-6 mesi?"

A che cosa addebitare cotanta sopraggiunta prudenza? Qual è la verità? Perché si cambiano le carte in tavola, proprio in occasione di uno studio dove la sopravvivenza assume una rilevanza pregnante?

Peraltro la presunta non maggiore sopravvivenza viene esaltata nella sperimentazione dove invece la sopravvivenza non doveva essere valutata (vista la prematura e massiccia interruzione di terapia dopo poche settimane dall'inizio del trattamento, interruzione che non avrebbe potuto spiegare con certezza a chi imputare l'eventuale maggiore sopravvivenza). Così come nello Studio Osservazionale i casi di regressione dei tumori non dovevano essere valutati

poiché era "assurdo" solo pensare di riuscire a far regredire il tumore in pazienti con poche ore di vita. E invece il Ministro cita questi 5 casi come "solo 5 casi" mentre occorre mettere in rilievo il dato eclatante non sperato ma ottenuto.

Nella sperimentazione, la sopravvivenza complessiva **dopo un anno e mezzo circa (giugno 1999) è del 25%**. Questo dato è già di per sé importante da sottolineare, viste le condizioni iniziali dei pazienti. Ma è attraverso lo scorporo dei dati relativi a ciascuno dei protocolli che si ottengono le notizie più interessanti: ad esempio, risulta vivo il 50% dei pazienti del protocollo n.1 (leucemia) dei quali il 27,2% è in una situazione di (quanto meno) arresto della malattia. Questo o tanti altri dati non emergono se si usa la media aritmetica. Ma se si procede con lo scorporo la musica, come si vede, cambia.

Punto 5.

Il Ministro cita più volte i due concetti di mediana di trattamento e mediana di sopravvivenza, che vengono usati allo scopo di dimostrare che l'M.D.B. è risultato meno efficace delle terapie tradizionali. Questi due strumenti statistici riescono, come molti degli strumenti statistici, a produrre una interpretazione distorta della realtà. A questo proposito si legge nel libro di Brancatisano (pag. 277 e segg. dell'allegato N°2).

«Va precisato che per "tempo mediano di sopravvivenza" si intende l'intervallo di tempo entro il quale la metà dei pazienti in studio risulta deceduta. Mentre per "tempo mediano di trattamento" si intende l'intervallo di tempo entro il quale la metà dei pazienti risulta non essere più in trattamento. Occorre considerare che il tempo mediano di sopravvivenza può, come tutte le medie statistiche, portare fuori strada. Ad esempio, indicando con 100 il numero di giorni di "tempo mediano di sopravvivenza" di un determinato protocollo, significa che al 100° giorno la metà dei pazienti è morta. Ma cosa succede all'altra metà? Un metodo biologico come l'M.D.B. tende a dare risultati nel medio periodo, quindi non è escluso che il tempo mediano di sopravvivenza, astrattamente considerato, non sia coerente con ciò che avviene nella realtà. Tanto che, ipotizzando una popolazione di 50 pazienti sottoposti all'M.D.B. di cui la metà muore entro 100 giorni, i 25 sopravvissuti al "tempo mediano" potrebbero vivere negli anni seguenti. Ipotizzando una popolazione di 50 pazienti sottoposti a terapie citotossiche tradizionali di cui la metà muore entro 150 giorni, si può dire che in questo secondo caso il tempo mediano di sopravvivenza è maggiore del 50% (150 giorni contro 100). Occorrerebbe però verificare cosa è successo ai sopravvissuti di questa seconda popolazione: quanti giorni essi sono sopravvissuti? Se non si fa così, il rischio è che la mediana di sopravvivenza ci dica il contrario di quello che interessa davvero ai pazienti e alla gente comune: e cioè che a fronte di nessun sopravvissuto nel lungo periodo tra i pazienti di un trattamento (che erano sopravvissuti in misura maggiore nel breve periodo), si riscontrino percentuali molto interessanti di sopravvissuti, nel lungo periodo, tra i pazienti sottoposti al trattamento sperimentale e che nel breve periodo avevano dimostrato una percentuale maggiore di insuccessi. **Come valutare altrimenti il dato di sopravvivenza, superiore al 20% dopo un anno, dei pazienti terminali inseriti nello**

Stadio osservazionale che, come si vedrà, avevano un'aspettativa di vita di meno di 12 settimane?».

«Gli unici numeri "reali", relativi alla sperimentazione, sono quelli che indicano le cosiddette mediane di sopravvivenza, che vengono contrapposte, in un'apposita tabella, alle mediane di sopravvivenza dei pazienti dello Studio Osservazionale. Le mediane di sopravvivenza (indicate in un numero di giorni) consistono nell'intervallo di tempo entro il quale il 50% dei pazienti è deceduto. Ad esempio, indicando in 100 giorni la mediana di sopravvivenza di un campione di x pazienti, questo vuol dire che metà dei pazienti è morta entro il 100° giorno da una certa data, che nel nostro caso è la data di inizio della terapia. Ma da questo mediane si ricava ben poco. Ciò per vari motivi.

Primo motivo. Facendo riferimento all'esempio esposto poco prima, si provi ora a immaginare che la durata mediana di sopravvivenza di un altro campione di y pazienti venga indicata invece in un numero più ridotto di giorni: ad esempio 80 giorni invece che 100. Ebbene, il lettore potrebbe pensare che la miglior sopravvivenza sia stata certamente ottenuta nel primo campione, dove la metà dei pazienti ha ottenuto una sopravvivenza di 100 giorni contro gli 80 giorni garantiti alla metà dei pazienti del secondo campione.

Ma non è così o meglio, non è necessariamente così: infatti dipende da come si comporta l'altra metà dei pazienti dopo che la prima metà è deceduta. Ed è del tutto possibile che il rapporto si sovverta a misura che la terapia, nel lungo periodo, cominci ad estendere i propri effetti. Potrebbe capitare che dopo 365 giorni tutti i pazienti del primo campione risulteranno morti, mentre la metà superstita del secondo campione, sempre dopo un anno, risulti in vita o ne risultino in vita alcuni dei suoi componenti.»

Quanto alla mediana di trattamento, che indica l'intervallo di tempo entro il quale la metà dei pazienti risulta non essere più in trattamento, mediana citata spesso dal Ministro, che senso ha? L'unico senso che ha è che tale mediana ci fa capire come dopo pochi giorni dall'inizio della sperimentazione un numero crescente di pazienti non riceve più il trattamento nonostante sia in vita.

Punto 6.

Quanto alle condizioni di salute dei pazienti al momento dell'arruolamento, occorre sottolineare che questi pazienti erano in condizioni davvero critiche, al di là di quanto si è sentito ripetere dai responsabili della sperimentazione. Ecco cosa si legge nell' allegato N°2 (Pag. 374 e segg.) a proposito dei pazienti arruolati nello Studio Osservazionale:

«Dunque; lo studio in questione si proponeva il compito di valutare la sopravvivenza dei pazienti terminali e di "consentire una migliore caratterizzazione del profilo di tossicità dei trattamento M.D.B." e non l'obiettivo di valutare l'attività antitumorale indicata attraverso la riduzione del tumore di oltre la metà della propria massa. In particolare, ci si proponeva di valutare se i dati raccolti sarebbero stati in grado di aggiungere speranze in più (in termini di maggior vita) ai malati, rispetto alle attese di sopravvivenza offerte

dalle terapie tradizionali a pazienti tanto compromessi. A fronte di questi obiettivi, non c'è dubbio che i risultati conseguiti siano tutt'altro che da buttare. Lasciando ad altre parti di questo volume la trattazione di altri aspetti della questione (difficoltà incontrate da questi malati nel seguire la terapia, farmaci scaduti, interruzione discutibile della terapia, ecc.), emerge un dato interessante dall'analisi dei risultati dello Studio Osservazionale.»

Questo dato può essere sintetizzato secondo la seguente formula: quasi un quarto dei pazienti di un gruppo di malati con cancro in fase avanzata e con aspettativa di vita molto limitata (per i due terzi circa limitata a poche settimane), risulta in vita dopo un anno, senza tenere conto del fatto che molti erano stati reclutati anche 14 mesi prima. Non solo: pazienti con malattie ingravescenti e che portano alla morte entro pochissimi mesi dalla diagnosi, come il cancro al pancreas, iniziarono la cura Di Bella dopo molti mesi dalla diagnosi medesima. Inoltre, tra i pazienti sono state osservate risposte obiettive (riduzione di oltre la metà del tumore) che non solo erano inattese ma che addirittura si rivelano sconcertanti, poiché hanno coinvolto anche pazienti terminali con pochi giorni di vita.»

Ora analizziamo i dati.

Questo quarto di pazienti disperati acquista ulteriore peso se si considera che almeno il 90 per cento del totale di 769 pazienti versava in gravissime condizioni. Infatti, i pazienti del protocollo n. 10 ("pazienti in fase critica molto avanzata", con aspettativa di vita di poche settimane) erano 369. A questi ultimi si devono aggiungere i 58 pazienti del protocollo n. 4 (con aspettativa di vita inferiore ai 90 giorni). A questi aggiungiamo i 105 pazienti terminali del protocollo 5 (carcinoma polmonare metastatico in ultimo stadio in progressione dopo chemioterapia), di cui 63 resi inabili al lavoro o costretti a letto anche nelle ore diurne. Se si vuole essere ancora più precisi occorre disaggregare ulteriormente i dati. Procediamo. Gli esperti scrivono nel Rapporto che in molti protocolli il Performance Status Ecog è 0,1,2, lasciando intendere indirettamente che questi pazienti stavano bene. Questo discorso vale anche, come si è detto, per la sperimentazione. Quante volte i responsabili non dissero che buona parte dei pazienti versava in buone condizioni? L'aggregazione in un'unica dimensione di tre diversi PS (0,1,2) non consente di coglierne le importanti differenze. Infatti un conto sono i pazienti con PS uguale a 0, un altro conto sono i pazienti con PS uguale a 2 (che sono inabili al lavoro e costretti a letto per quasi la metà delle ore diurne). Quindi, per almeno un terzo di questi pazienti parlare di buone o discrete condizioni è, quanto meno, poco pertinente e rispettoso. Ma davvero si tratta solo di un terzo dei pazienti? No! Talvolta nel Rapporto si scrive (ad esempio nel protocollo n. 6) che "i pazienti sono quasi uniformemente distribuiti rispetto ai valori di ECOG (0, 1, 2)". Analizzando i dati, però, si scopre che i pazienti con PS = 0 sono 16, mentre i pazienti con PS = 2 sono 24, cioè il 50% in più.

Ebbene, anche nei protocolli con pazienti in mille occasioni presentati come aventi "condizioni discrete" troviamo un folto numero di pazienti che, avendo un PS=2, tanto bene purtroppo non stavano. Questo folto numero, che peraltro non tiene conto dei pazienti del protocollo 5 (cancro al polmone) corrisponde a 100. Questi 100 pazienti vanno aggiunti al gruppo di pazienti arruolati in condizioni molto

precarie. I dati così disaggregati fanno intendere che oltre l'80% di questi pazienti era in condizioni critiche. Ma si potrebbe andare avanti: qualcuno dovrebbe ad esempio spiegare cosa se ne fa un paziente affetto da carcinoma al pancreas esocrino (analogo discorso in merito a linfoma pretrattato in ultimo stadio o a cancro al colon-retto avanzato, ecc.) di sapere che le sue condizioni sono di PS = a 0, se la medicina dell'evidenza gli ha già detto che deve morire entro pochi mesi o addirittura entro pochi giorni? Ne vogliamo la prova? Nelle prossime pagine verranno considerati i protocolli osservazionali in maniera analitica. Intanto, attraverso una tabella di facile lettura emerge in maniera eloquente la gravità delle condizioni di salute del campione sul quale è stato condotto lo Studio Osservazionale. Si prendono in esame i pazienti dei protocolli 4 e 10, che da soli rappresentavano il 56% del campione e si rapportano a 30 giorni e a 90 giorni dall'inizio del trattamento e poi si fa la percentuale dei decessi a quelle date rispetto al proprio protocollo e al totale dei 769 pazienti.

Prot. 4	a 30 gg.	18 pazienti morti	(23% rispetto al prot. 4)	il 2,3% del totale
Prot. 10	a 30 gg.	81 pazienti morti	(22% rispetto al prot. 10)	il 10,5% del totale
Tot. 4+10 a 30 gg.		99 pazienti morti	(13,1% rispetto ai P 4 e 10)	il 12,9% del totale
Prot. 4	a 90 gg.	28 pazienti morti	(47% risp. prot. 4)	il 3,6% sul totale
Prot. 10	a 90 gg.	217 pazienti morti	(59% risp. prot. 10)	il 28,2% sul totale
Tot.4+10 a 90 gg.		245 pazienti morti	(57% risp. pp.4-10)	il 31,8% sul totale

Dunque:

A 30 giorni il 23% dei pazienti del prot. 4 era morto

A 30 giorni il 22% dei pazienti del prot. 10 era morto

A 30 giorni, questi morti, da soli, costituiscono il 12,9% dei 769

A 90 giorni il 47% dei pazienti del prot. 4 era morto

A 90 giorni il 59% dei pazienti del prot. 10 era morto

A 90 giorni, questi morti, da soli, costituiscono il 31,8% sui 769

Di più: non considerando i protocolli N° 1, 7 e 9 perché, come si vedrà, non vengono forniti i dati della sopravvivenza, che qui interessano, si verifica che a 90 giorni 340 pazienti risultano morti.

Questi sfortunati pazienti rappresentano il 46,8% su 726 pazienti (769 meno i pazienti dei protocolli 1,7,9, non considerati) e il 44,2% sul totale dei 769. Quindi quasi la metà del campione era costituito da pazienti che sono morti entro 12 settimane. Da sottolineare che, come si vedrà, circa un quarto dei pazienti del protocollo 4, e 45 pazienti del protocollo 10, hanno superato i 420 giorni di sopravvivenza dall'inizio della terapia ottenendo anche straordinari successi di interesse clinico.

Per ottenere le cifre di cui sopra, quindi, è necessario che la precoce mortalità non abbia interessato solo i pazienti formalmente dichiarati come aventi 90 giorni di aspettativa di vita (che erano il 56% dei 769). Essa ha dunque interessato tutti i protocolli, indipendentemente dalle spettanze di vita dichiarate dall'I.S.S..

Se dopo un anno, il 25 per cento circa di questo campione di 769 pazienti è in vita; se di questi pazienti, 21 sono addirittura in trattamento dimostrando con

questo di essere stabili (riduzione del tumore entro il 50 per cento) o addirittura in regressione del tumore in misura maggiore, se non si può escludere che gli stazionari siano ancora di più perché è molto probabile (e anche certo) che pazienti che si sono visti interrompere il trattamento per vari motivi lo hanno ripreso a proprie spese e con un proprio medico di fiducia e oggi testimoniano di essere felici (oltre che stabili), come si legge in una delle tante testimonianze raccolte ed esposte in questo volume ; se tutte queste cose sono vere, allora risulta chiaro che questa percentuale ottenuta non deve essere rapportata a percentuali (fittizie o reali che siano) più promettenti come quelle offerte dalla medicina tradizionale.

Infatti queste persone furono "pescate" tra i rifiuti della medicina dell'evidenza. Si trattava cioè di persone e famiglie alle quali la medicina aveva detto: non abbiamo più nulla da fare per te. Dunque - e questa considerazione è stata già fatta in merito ai dati della sperimentazione - i pazienti oggi in vita vanno aggiunti e non confrontati con i dati positivi offerti dalla medicina tradizionale. A questo punto, una domanda sorge spontanea: che cosa sarebbe successo agli oltre 700 pazienti in questione se avessero intrapreso la M.D.B. prima di essere ridotti in condizioni pietose dalla chemioterapia?

E ancora; che cosa sarebbe successo a pazienti in analoghe condizioni qualora fossero stati seguiti con le pratiche tradizionali o con il nulla a cui in genere molti vengono affidati?

Questa domanda non può trovare risposta perché, come la sperimentazione, anche lo Studio Osservazionale è stato condotto senza gruppo di "controllo-confronto".

Tuttavia, in occasione dell'analisi dei singoli protocolli, si proverà a confrontare il risultato specificamente (e specificatamente) raggiunto dall'M.D.B., con il destino "prospettato" ai pazienti interessati dalla medicina dell'evidenza, così come risulta agli atti ufficiali della sperimentazione".

Punto 7.

Il dato relativo alla tossicità è importante poiché la presunta tossicità (amplificata dai mass media) ha escluso la terapia Di Bella dalle cosiddette terapie dolci. Il Ministro in proposito scrive: "La proporzione dei pazienti che hanno riportato effetti collaterali a seguito della terapia, è stata del 40% negli studi sperimentali e del 31% nello Studio Osservazionale". Tuttavia, va precisato quanto segue:

I gradi di tossicità vanno da 1 a 4 nella Scala dell'OMS usata per la sperimentazione. I gradi 1 e 2 indicano una tossicità lieve, i gradi 3 e 4 indicano una tossicità importante, specie quelli di grado 4, considerando che anche la "sonnolenza" può rientrare negli effetti collaterali gravi.

Detto questo, occorre precisare che la tossicità **COMPLESSIVA**, cioè costituita anche da effetti avversi di lievissima entità, quali la lieve sonnolenza, la flatulenza, la cellulite (sic) registrata nella sperimentazione è stata del: 49% (67 pazienti su 136 pazienti) nei protocolli 4-6-8-10 terminati in luglio 1998 e del 35% (90 pazienti su 257 pazienti) nei protocolli 1-3-5-7-9 terminati in ottobre 98 [Si può notare come nei grandi numeri e nei tempi più lunghi la percentuale decresce sensibilmente.] Pertanto il 40% indicato da Veronesi scaturisce dalla incidenza dei

pazienti sui quali è stata registrata una reazione avversa di qualunque tipo e di qualunque entità (157 pazienti) sul numero totale (393) dei pazienti.

In realtà gli eventi avversi classificati come **rilevanti** erano gli effetti avversi di grado 3 oppure di grado 4 che sono stati registrati nella seguente misura:

14,7% (20 pazienti su 136) nei protocolli 4-6-8-10 terminati in luglio 98 e dell'**8,1% (21 pazienti su 257 pazienti) nei protocolli 1-3-5-7-9 terminati in ottobre 98.**

[Anche in questo caso si può notare come nei grandi numeri e nei tempi più lunghi la percentuale decresce sensibilmente dal 14,7 all'8,1%]

Questi ultimi dati consentono di affermare che nel primo gruppo circa l'85 per cento dei pazienti non ha subito alcun effetto collaterale rilevante, mentre nel secondo gruppo addirittura il 90 per cento dei pazienti è stato estraneo ad ogni tipo di effetto collaterale rilevante (grado 3 oppure 4 della Scala dell'OMS). Per una valutazione obiettiva si deve sottolineare che i gradi 3-4 di tossicità sono in massima parte imputabili ad errata preparazione dei farmaci (presenza di acetone) ed errata somministrazione. Come ammesso dagli sperimentatori (Allegato 17) in molti pazienti l'iniezione di somatostatina fu fatta senza siringa temporizzata, aumentando notevolmente nausea e vomito e riducendo notevolmente l'efficacia del farmaco.

Il Ministro scrive che **"Sia la frequenza sia il tipo di tossicità erano attesi..."**.

Ma proprio allo scopo di *"consentire una migliore caratterizzazione del profilo di tossicità del trattamento M.D.B."*, come si legge nei documenti ufficiali, fu deciso di accompagnare la sperimentazione di breve periodo con uno Studio Osservazionale di lunga durata attraverso il coinvolgimento di un numero molto più alto di pazienti: erano stati programmati 2000 pazienti, in realtà furono poi reclutati 769 pazienti. In buona sostanza oltre a descrivere l'andamento della sopravvivenza, detto Studio Osservazionale aveva lo scopo (UFFICIALE) di confermare o di smentire nel 1999 il profilo di tossicità riscontrato, nel 1998, nella sperimentazione. Ebbene:

detto Studio Osservazionale ha smentito in maniera clamorosa il profilo di tossicità enfatizzato nel 1998.

Infatti solo il 3,7% (29) dei pazienti rispetto ai 769 pazienti osservati ha manifestato eventi avversi rilevanti.

E allora perché questo dato importante non è emerso nei Rapporti Istisan dell'I.S.S., e perché il Ministro Veronesi non ne fa parola nella sua risposta? Per comprenderlo meglio occorre leggere i seguenti passaggi dell'allegato 2 (pag. 378 e segg.) che mettono anche in evidenza come con un gioco di numeri e di percentuali si rischia di distorcere la realtà:

Lo Studio smentisce clamorosamente la tossicità dell'M.D.B.

Quanto alla tossicità, nell'ambito di ciascun protocollo, come avvenne per la sperimentazione, vennero considerati solo gli eventi avversi che,

indipendentemente dalla gravità, furono ritenuti potenzialmente correlabili al trattamento sperimentale secondo un "grado di correlazione probabile o certo". Nulla esclude, quindi, che taluni eventi attribuiti alla M.D.B. non siano attribuibili con certezza a questa terapia, come si è pure visto per la sperimentazione. Ma c'è un aspetto particolare che lascia davvero allibiti. Sconcertano, infatti, le strane conclusioni che concernano la tossicità riscontrata sui pazienti di questo studio. E si badi che la verifica della tossicità era, per questo studio, uno dei due principali obiettivi, per perseguire i quali la collettività ha speso settanta miliardi.

Nel rapporto Istisan relativo allo Studio Osservazionale prima si dice che "dei 769 pazienti analizzati, 237 (31%) hanno avuto almeno un evento avverso". Giusto: 237 sta a 769, come 31 sta a 100. Poi si aggiunge che "tra questi, 29 pazienti (12%) hanno avuto eventi gravi". Per poi trarre la seguente conclusione: "il profilo di tossicità del trattamento è risultato simile a quello già messo in evidenza nei corrispondenti studi sperimentali".

Ciò è assolutamente falso. Poiché la valutazione del profilo di tossicità è uno dei due obiettivi principali di questo studio, tanto che anche da esso potrebbe dipendere il destino dell'M.D.B. (e quindi il destino degli indirizzi terapeutici del futuro) è importante andare cauti con i numeri e con le percentuali. Ed è peraltro molto singolare che nel rapporto dedicato allo Studio Osservazionale in questione si parli della tossicità in maniera meno approfondita rispetto a quanto non si parli della "attività antitumorale" (in termini di riduzione del tumore), che non rientrava tra gli obiettivi principali dello studio.

Vediamo dove sta "l'inghippo matematico".

Lasciare intendere che il 12% dei pazienti dello Studio Osservazionale "ha avuto eventi gravi" non è corretto. Infatti per giungere alla percentuale del 12% l'estensore del Rapporto e il redattore dei comunicati affidati al sito web dell'Istituto Superiore di Sanità, non hanno rapportato i 29 pazienti con il totale dei 769, come avrebbero dovuto fare e come si è fatto nelle tabelle dei Rapporti della sperimentazione, ma li hanno rapportati con il campione, enormemente più piccolo, dei 237 pazienti che hanno avuto almeno un evento tossico anche lieve o trascurabile.

Ma facendo in questo modo (diminuendo cioè il campione di riferimento da 769 a 237) l'incidenza percentuale che si vuole conoscere è destinata ad impennarsi ingiustificatamente. Tanto che, se per assurdo i pazienti che hanno avuto effetti collaterali di qualunque grado fossero stati ancora meno dei 237, l'incidenza dei 29 sarebbe stata (sfruttando questo bizzarro metodo di calcolo) ancora più alta, fino ad arrivare ai 100%.

Nel caso di 29 pazienti con effetti gravi su 29 e sempre al 100% con 1 paziente su 1 rispetto ai restanti 768 (99,9%) pazienti risultati (sempre nell'ipotesi) immuni da effetti tossici anche di grado trascurabile, ci troveremmo con una terapia la cui tossicità rischia di diventare indirettamente proporzionale al numero degli intossicati. Un assurdo, naturalmente. Considerata la peculiarità dell'obiettivo dello Studio Osservazionale, l'I.S.S. avrebbe dovuto mettere in risalto che 532 pazienti, cioè il 70% su 769, non hanno avuto alcun tipo di effetto, neppure la lieve sonnolenza.

Ciò non toglie gravità alla seguente considerazione: per sapere quale reale percentuale di pazienti ha avuto un evento tossico considerato grave (grado uguale o superiore a 3 della Scala dell'OMS) tra i 769 pazienti che hanno partecipato allo Studio Osservazionale occorre (più seriamente) riportare i 29 ai 769. Allora la percentuale è del 3,7%. Pertanto, 740 pazienti su 769 non hanno avuto alcuna reazione avversa grave di grado 4, né di grado 3.

Peraltro, se si vuole (ed era questo l'obiettivo) riportare il profilo di tossicità dello Studio Osservazionale con la tossicità emersa nella sperimentazione, il rapporto deve essere condotto tra termini omogenei; non si possono usare i numeri secondo l'interpretazione che più conviene. Poiché nella sperimentazione il rapporto fu condotto tra il numero di pazienti che evidenziarono un evento tossico "grave" e il numero totale dei pazienti, come si è visto sopra, ora occorre fare la stessa cosa. Poiché si scrive che "il profilo di tossicità del trattamento è risultato simile a quello già messo in evidenza nei corrispondenti studi sperimentali"... ci troviamo di fronte a una svista?

Ora L'I.S.S. deve fare chiarezza.

Ipotizzando che il 12% andasse riportato ai 769 pazienti, questa percentuale equivarrebbe a 93 pazienti. Ma poiché gli eventi tossici di cui stiamo parlando (gravi) sono stati solo 51, si dovrebbe concludere in modo bizzarro che il numero di questi eventi tossici (51) sia stato abbondantemente più basso rispetto a quello dei pazienti "gravemente" intossicati (93) anche considerando che addirittura alcuni pazienti hanno subito più di uno di questi 51 eventi. Se invece si è trattato di una svista, l'I.S.S., provvederà a smentire i precedenti comunicati e non potrà che concordare sia pure tardivamente, sul fatto che il dato (3,7%) emerso dallo Studio Osservazionale ribalta clamorosamente il profilo di allarmante tossicità che fu comunicato alla stampa in occasione della divulgazione dei risultati della sperimentazione. Tutti ricorderanno quanto allarme fu creato con i dati sulla tossicità dell'M.D.B. riscontrata in corso di sperimentazione. Visto che obiettivo ufficiale dello Studio Osservazionale, per verificare il quale sono state spese decine di miliardi, era quello di consentire una migliore caratterizzazione del profilo di tossicità del trattamento M.D.B. rispetto a quello emerso dalla sperimentazione, stupisce che i ricercatori non lo abbiano messo in evidenza. Occorre ancora considerare che gli eventi "gravi" sono indicati come "eventi di grado uguale o superiore a 3 della Scala OMS". Ma in questo modo non si riesce a sapere - analogo problema già sollevato in ordine alla sperimentazione - se un evento gastrointestinale (l'evento più diffuso) sia di grado 3 o di grado 4. La differenza è sostanziale poiché un conto è parlare di "vomito che richiede terapia" (grado 3) e un altro conto è parlare di "vomito intrattabile" (grado 4).

Insomma non si riesce a sapere se un antiemetico sarebbe riuscito ad attenuare un evento del genere oppure se l'M.D.B. ha prodotto vomito irrefrenabile". In ben 5 Pagine (pagg. 5-9) il Ministro tenta di giustificare la presenza di un veleno organico, lo "Acetone" nel composto di retinoidi erogati per di più dopo il periodo di scadenza come accertato dai N.A.S. (verbale allegato N°3) invoca ripetutamente le indicazioni del Prof. Di Bella (riportate nel verbale allegato) che lo smentiscono nella forma più categorica:

Dichiara il prof. Veronesi:

“La formulazione, la preparazione di tali prodotti sono state frutto delle indicazioni fornite dal Prof. Di Bella... il processo di eliminazione del solvente è stato effettuato seguendo la procedura indicata dal Prof. D.B..., il solvente (acetone) non può mai essere completamente eliminato.”

Riporto il documento originale del Verbale del ministero della sanità che smentisce le dichiarazioni del Ministro:-

Verbale del Ministero della Sanità del 14/01/1998



DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE COMMISSIONE ONCOLOGICA NAZIONALE
VERBALE N 1 ROMA, 14 GENNAIO 1998

Il giorno 14 gennaio alla ore 12,00 presso la sede di Lungotevere Ripa, 1 del Ministero della Sanità, si riunisce la Commissione Oncologica Nazionale.

Sono presenti i componenti come da allegato 1. Partecipa alla riunione la Senatrice Monica Bettoni, Sottosegretario alla Sanità; presiede i lavori il Ministro della Sanità, On.le Rosy Bindi.

Le funzioni di Segretario sono svolte dalla dott.ssa Egle Parisi.

Apri i lavori il Ministro della Sanità ricordando ai convenuti il carattere di straordinarietà della seduta odierna, che sarà totalmente dedicata alla analisi delle problematiche relative al trattamento utilizzato dal prof. Di Bella nei confronti di pazienti oncologici.

Ricorda ai presenti gli avvenimenti degli ultimi mesi. Rammenta come in merito alla questione questo Dicastero abbia ritenuto prioritario ed imprescindibile acquisire dati sulla base dei quali avviare una sperimentazione clinica. Ribadisce come proprio in tale ottica debba leggersi la decisione di emettere, in data 23.12.97, un'ordinanza ministeriale, finalizzata alla acquisizione della documentazione, ritenuta necessaria per le valutazioni di merito. Dalla ricerca di indispensabile chiarezza è derivata pertanto la necessità di dover avviare in tempi brevissimi, nel rispetto del rigore scientifico, una sperimentazione clinica sul protocollo utilizzato dal prof. Di Bella. Tutto ciò al fine di accertarne in termini di evidenze scientifiche, l'attività.

Il prof. Di Bella tiene a precisare che le sostanze da lui utilizzate sono ampiamente conosciute, così come è ben nota gran parte della loro fisiologia.

Procede quindi ad una disamina puntuale di ogni singolo componente del multitrattamento da lui utilizzato

Esso è composto da:

- un complesso vitaminico
- bromocriptina
- melatonina
- somatostatina.

Di ciascuna di queste sostanze specifica attività e meccanismi d'azione. Per quanto riguarda l'efficacia del protocollo da lui elaborato, sottolinea come la sua validità sia strettamente legata alla interazione dei vari fattori. Pone inoltre l'accento sulla difficoltà nel manipolare e preparare alcune di queste sostanze. Proprio in merito a quest'ultimo punto sottolinea che per convalidare il protocollo, occorrerà avere a disposizione un prodotto preparato secondo tecniche ben precise difficilmente eseguibili. Pertanto per non inciuciare a priori la sperimentazione occorrerà rispettare le indicazioni di seguito riportate:

- che il preparato sia affidabile
- che sia preparato, conservato, erogato al momento del bisogno
- per alcuni componenti quali la bromocriptina si potrà ricorrere a preparati già in commercio
- per altri, quali la melatonina, quanto reperibile normalmente in commercio non è ritenuto idoneo. Infatti il composto per essere efficace deve contenere il 12% di melatonina ed il 50%-52% di adenosina.

- Analoga attenzione va posta nella preparazione del complesso vitaminico.

Il prof. Di Bella si dichiara sicuro dell'efficacia del proprio metodo nei confronti della quasi totalità delle forme neoplastiche di origine epiteliale. Esprime serie perplessità nei confronti della chemioterapia, ritenendola alla base di numerosi insuccessi terapeutici.

In seguito a questi postigli da componenti della Commissione, afferma l'efficacia del metodo anche nei confronti di pazienti affetti da osteo-fibromelano-sarcomi. A suo parere la non responsività al proprio protocollo dipende dai trattamenti terapeutici precedentemente messi in atto e dalle condizioni generali dei pazienti spesso mal curati, ribadendo ancora una volta l'effetto deleterio della chemioterapia. Sottolinea inoltre il poco [...]

Nelle indicazioni fornite al Ministero dal Prof. D.B e acquisite agli atti dalle varie procure, nel foglio intitolato "SOLUZIONE AI RETINOIDI" alla terza riga della 2 fase è scritto:

"gorgogliare l'azoto FINO A ELIMINAZIONE DEL SOLVENTE (ACETONE)."

In italiano il verbo ELIMINARE ha ancora un significato inequivocabile ed esclude funambolismi farmacologici o interpretazioni interessate e distorte. L'asserita impossibilità da parte del Ministro di ELIMINARE l'acetone è smentita dall'allegato (N. 5) relativo all'evaporazione dell'acetone dal composto dei retinoidi M.D.B..

Istruzioni rilasciate dal Prof.Di Bella al ministero per la preparazione del composto di retinoidi:-

Dal Verbale Ministeriale delle istruzioni rilasciate dal Prof.Di Bella circa la preparazione di retinoidi:

SOLUZIONE AI RETINOIDI

-MATERIE PRIME:

1) D, L-alfa-tocopheryl acetato puro	gr.1000	(ditta ROCHE)
2) Axeroftolo palmitato puro	gr.0.5 [pari a 1.000.000 1.1 1.]	(ditta ROCHE o BASF)
3) Acido trans - retinoico puro	gr.0,5	(ditta BASF o ROCHE)
4) Beta-carotene puro in polvere purché PURO e CRISTALLINO)	gr.2	(ditta FLUKA o altra
5) Solvente organico (ACETONE o ALCOOL ETILICO 95°C)		
6) Corrente di azoto		

-STRUMENTAZIONE

- A) cappa chimica
- B) luce rossa
- C) Miscelatore per liquidi ad alta viscosità

-PROCEDIMENTO:

Il chimico preparatore deve lavorare sotto cappa con guanti ed occhiali a temperatura ambiente.

I° FASE: si pesano gr. 0,5 di acido trans - retinoico, che deve essere ridotto in polvere FINISSIMA, e si sciolgono in mortaio aggiungendo a gocce il solvente organico; sempre in mortaio si sciolgono gr. 2 di Beta - carotene in solvente organico.

(N.B. le polveri rimanenti devono essere conservate al freddo e sotto N2)

II° FASE: Le polveri disciolte si versano nel miscelatore e si inizia a inserire lentamente agitazione la vitamina E fino a cc. 100 (circa);

Gorgogliare l'azoto a medio flusso per qualche minuto fino ad eliminazione del solvente organico. (se si usa acetone; l'alcool, invece, permane in soluzione ma in [] atossica).

III^a FASE: Portare gradualmente e lentamente la temperatura fino a $40^{\circ} \pm 2^{\circ}$ C. sotto agitazione continua. Lasciare raffreddare per 15-20 minuti e versare lentamente sotto agitazione altri 100 cc. di vitamina E; aumentare leggermente la velocità di agitazione per circa 10 minuti.

IV^a FASE: Aggiungere gr. 0,5 a gocce di axeroftolo palmitato e continuare ad agitare per 10 minuti; versare altri 100 cc. di vitamina E mantenendo la velocità di agitazione bassissima per almeno 15 minuti; ripetere questa operazione fino a gr. 1000 di vitamina E. Chiudere ermeticamente il miscelatore e lasciare lavorare per almeno 6 ore.

V^a FASE: Aprire il rubinetto, riempire le bottiglie di VETRO SCURO e chiuderle immediatamente; conservare al riparo dalle fonti di luce e calore.
[SE IL CONSUMO NON È IMMEDIATO, IMMETTERE CORRENTE DI AZOTO PRIMA DI CHIUDERE].

La dichiarazioni del Ministro circa l'impossibilità di eliminare totalmente l'acetone è smentita dal documento che riportiamo

Il dato analitico è del Laboratorio medico bio-tossicologico Provinciale di Trento ed è confermato dalle testimonianze e dall'esperienza pluriennale di farmacisti preparatori.

È stato esaminato un flacone sigillato (lotto 17/49 del 8/9/98 preparato dallo Stabilimento Chimico farmaceutico Militare Fi) contenente 0,21 g/l (pari a 210 mg/l) di acetone.

Sia nella rappresentazione su assi cartesiani che in quella schematica è evidente, seguendo quelle indicazioni che il Prof. D.B, aveva rilasciato al Ministero e da questo disattese, che in flusso di azoto in 7 ore, si passa dagli iniziali 210 mg/l a 1 mg/l, in 8 ore a 0,2 mg/l, in 10 ORE ZERO mg.

Conclusione: E' contestabile l' affermazione di Veronesi che non è possibile eliminare totalmente l'acetone. Egli definisce eufemisticamente "tracce" 850 mg/l, affermando essere "sei volte inferiore al limite consentito".

La letteratura internazionale smentisce anche quest'affermazione di Veronesi. Citiamo ad esempio l'allegata pubblicazione di Wysocki C J.Dalton P. e AA (Am Ind Hig Ass 1997) in cui

una concentrazione di 41 mg/l di acetone pari a circa la ventesima parte rispetto agli 850 mg ammessi dal Ministero, provoca effetti tossici.

Senza considerare che tutte queste giustificazioni del Ministro sono inaccettabili

per il semplice fatto che una sperimentazione, soprattutto se di fase 2, non randomizzata e senza gruppo di controllo, non va inquinata da nessun elemento estraneo (acetone), non richiesto, non voluto, anzi categoricamente escluso dall'Ideatore della terapia mediante la sua "eliminazione in corrente d'azoto."

Il Ministro mostra di non conoscere i noti, molteplici e gravi motivi per cui il prof. D.B. aveva insistito sull'eliminazione del solvente:

È noto che i retinoidi per potere esplicare il loro effetto terapeutico devono essere veicolati da labili complessi molecolari (proteina binding-prealbumina-tiroxina) a livello di membrane citoplasmatiche e nucleari, sui canali ionici e le strutture recettoriali di dette membrane l'effetto dell'acetone si esplica inibendo la reazione dei retinoidi con dette strutture.

Pertanto l'acetone altera quei meccanismi fisico-chimici attraverso cui si esplica l'azione antitumorale dei retinoidi sulle strutture recettoriali di membrana e nucleari. sugli organuli del citosol, sui canali di membrana. Il dato è chiaramente confermato non solo dalle esperienze di medici e pazienti, ma dai risultati estremamente positivi e incoraggianti cui sono giunti i periti che hanno esaminato e studiato (su incarico del tribunale di Lecce, con conclusioni antitetiche alla sperimentazione statale) 283 casi neoplastici, trattati con l'M.D.B. al di fuori della sperimentazione, perciò senza i farmaci del Ministero. Alla stessa conclusione sono giunte recentemente oltre cento sentenze di vari tribunali in tutt' Italia che hanno "condannato" le A.S.L a erogare gratuitamente l'M.D.B.. Ciò in base a perizie di oncologi che certificavano che con le terapie tradizionali il tumore era in progressione, mentre si bloccava o regrediva con l'M.D.B.. Anche in questi casi, in cui i pazienti provvedevano privatamente all'acquisto dei farmaci, si verificava, come nei 283 casi di Lecce, quel riscontro evidente dell'efficacia del M.D.B. non registrato nei pazienti in sperimentazione trattati con i retinoidi all'acetone del Ministero.

È pertanto evidente, chiaro e inequivocabile il dato di fatto che l'acetone ha alterato la risposta terapeutica sovvertendo l'attendibilità dell'intera sperimentazione. Dall'analisi di dati clinici totalmente ignorati dal Ministro, emerge anche il dato documentale (evidenziato anche da numerose denunce - esposti di pazienti), che la presenza di acetone ha sovvertito anche il secondo elemento basilare dello studio sperimentale, il profilo tossicologico.

Ho sintetizzato in una memoria sull'inquinamento dei retinoidi con acetone, alcuni degli aspetti più gravi di questa anomalia della sperimentazione, allegando anche la dichiarazione del farmacologo clinico Dr Giannino Biavati.

Citiamo alcuni elementi fondamentali per chiarire in tutti i suoi aspetti e valutare compiutamente gli effetti dell'acetone nell'uomo, dei quali non abbiamo trovato traccia nelle risposte del ministro Veronesi

a) L'Acetone è classificato nella letteratura mondiale quale "VELENO SPECIFICO" (Manuale Merk tabella 288-4) È definito tossico dalla "Agency for Toxic Substances and Disease Registry" dell'U.S. Department of Health and human Services.

b) I dati tossicologici esistenti riguardano gli animali; poiché la miscela contenente acetone è stata somministrata ai pazienti durante la sperimentazione per un periodo minimo di 4 settimane, e per diversi pazienti dai 30 giorni in su, [3] bisogna riferirsi, per gli animali, alla dose di riferimento calcolata in un periodo analogo, cioè alla RdF sub-cronica (dose per la tossicità subcronica che non deve essere superata) [4] La RdF per la tossicità sub-cronica dell'acetone è di 1 mg/kg\die; se questi dati potessero essere automaticamente estrapolati all'uomo, allora la RdF sub-cronica per l'uomo sarebbe (per un uomo di peso medio di 60 kg.), di 60 mg\die. Se nella miscela di retinoidi è stato riscontrato fino a 850 mg\litro di acetone [2], allora in un cucchiaino dosatore a 7 gr. usato nella sperimentazione [2, pag. 76] vi erano fino a 7,65 mg. di acetone [Nota 1]. Stando a questi dati, la situazione non sarebbe particolarmente pericolosa, ma bisogna tenere conto che i dati tossicologici derivati da animali non possono essere automaticamente estrapolati all'uomo.

Infatti una recente rassegna dell'EPA sulla tossicologia dell'acetone afferma, a proposito della affidabilità della RdF dell'acetone, derivata da studi su animali ed applicata all'uomo "The overall confidence rating for the RfD is low - trad. il livello complessivo di sicurezza della Rdf è basso" [5]: ciò significa che

non si è sicuri che questi livelli valgano anche per l'uomo. Questa sostanziale incertezza è confermata da altre fonti:

-1- documento della "Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) del 9/1995 [1], in cui si afferma: "Health effects from long-term exposures are known mostly from animal studies, Kidney, liver, and nerve damage, increased birth defects, and lowered ability to reproduce (males only) occurred in animals exposed long-term. It is not known if people would have these same effects.

"La conoscenza degli effetti a lungo termine sulla salute deriva soprattutto da studi su animali. Animali sottoposti cronicamente all'acetone ebbero danni al fegato, al rene, ai nervi, un aumento dei difetti di nascita, ed una diminuzione nei maschi della capacità riproduttiva. Non è noto se gli stessi effetti si avrebbero sull'uomo".

La dose di riferimento per la tossicità subcronica nei ratti è di 1 mg/kg/die [5]. Il livello di riferimento per la tossicità subcronica è calcolato con una esposizione alla sostanza da 2 settimane a 7 anni [4].

-2- schede di tossicità sull'acetone elaborata dal Risk Assessment Program del Oak Ridge National Laboratory [5], "No information is available on the subchronic or chronic oral toxicity to humans. In animal studies, subchronic oral exposures were associated with kidney damage and hematological changes. - trad. Non vi è nessun dato disponibile sulla tossicità cronica o subcronica sull'uomo. Negli studi animali, l'esposizione orale subcronica è stata associata a danno renale e cambiamenti ematologici".

Inoltre, non vi sono dati in letteratura scientifica sugli effetti dell'acetone per via orale dati ad ammalati, ed ancor più ad ammalati di cancro con metastasi epatiche, (situazione presente in numerosi ammalati della sperimentazione [3]) : l'acetone è metabolizzato, e quindi inattivato, nel fegato [4] : se un ammalato ha il fegato infarcito di metastasi, come può inattivare l'acetone ? Poiché l'acetone ha una importante tossicità epatica, si può spiegare, almeno in parte, l'elevata percentuale di effetti collaterali a compartecipazione epatica (nausea, vomito) riscontrati durante la sperimentazione stessa; tale elevata percentuale non è infatti spiegabile, nelle dosi usate nel MDB, dalla tossicologia dei singoli farmaci componenti il MDB stesso [Nota 2]; ciò è d'altronde concorde con l'esperienza soggettiva di numerosi ammalati, che hanno rifiutato la miscela di retinoidi e si sono rivolti alle associazioni degli ammalati dichiarando che la miscela aveva un odore molto sgradevole e che non poteva essere ingerita.

Conclusioni:

- l'acetone è una sostanza tossica
- sull'uomo, gli effetti tossici derivanti da ingestione orale cronica non sono noti non è quindi possibile stabilire con certezza una dose massima al di sotto della quale non vi sia rischio di tossicità
- vi è quindi la concreta possibilità, visto anche le gravi condizioni degli ammalati, che l'acetone abbia provocato almeno una parte degli effetti tossici riscontrati nella sperimentazione
- per evitare tutto ciò, l'acetone doveva e poteva essere completamente eliminato, come d'altronde previsto nel protocollo originale della sperimentazione
- inoltre, stando alle affermazioni del Prof. Di Bella nella trasmissione televisiva "Porta a porta", la presenza di acetone nella miscela di retinoidi avrebbe un effetto ancora più grave, cioè quello di far diminuire od eliminare le proprietà antitumorali della miscela stessa.

Bibliografia:

Nei testi allegati vi sono frasi in corsivo: il corsivo è stato aggiunto per facilitare la reperibilità dei punti essenziali. È stato inserito anche l'indirizzo internet per

controllare le fonti; non abbiamo allegato su carta tutte le fonti perché il numero delle pagine sarebbe stato molto alto. A volte nei testi appaiono simboli grafici tipici delle pagine web.

[1] Agency for Toxic Substances and Disease Registry -

[2] analisi di un campione della miscela di retinoidi fatto eseguire dalla farmacia Ferri di TN.

[3] Risultati della sperimentazione del Multitrattamento Di Bella- Protocolli 1, 3, 5, 7, 9-Rapporti Istisan 98\24, pag. 2 "il trattamento è stato continuato fino al verificarsi del primo dei seguenti eventi: progressione di malattia o decesso... La valutazione delle risposte obiettive è avvenuta al momento della ristadiatione dei pazienti (programmata a 4-12 settimane dall'arruolamento)"

<http://www.iss.it/>

[4] "Oral subchronic RfD--the RfD used with administered oral doses under subchronic exposures (i.e., exposures lasting from 2 weeks to 7 years) to estimate the potential of a systematic toxic effect.- trad. Dose di riferimento (RfD) orale subcronica - è la dose di riferimento che si ha con somministrazioni subcroniche (cioè somministrazioni che vanno da 2 settimane a 7 anni)" tratto da: Toxicity Values ; Last Updated 06/02/98 ; Risk Assessment Program ; Oak Ridge National Laboratory; http://risk.lsd.ornl.gov/tox/tox_values.shtml (il Risk Assessment Program fa è un enorme data-base sui rischi di svariate sostanze tossiche sponsorizzato dall'U.S. Department of Energy (DOE), Office of Environmental Management).

[5] Risk Assessment Program; Oak Ridge National Laboratory;

<http://risk.lsd.ornl.gov/tox/profiles/acetone.shtml>

[6] acetone <http://www.epa.gov/iris/subst/0128.htm>

[7] "The liver is the major organ of acetone metabolism - il fegato è il maggior organo implicato nel metabolismo dell'acetone". Tratto da: Toxicity Summary for ACETONE- Last Updated 8/29/97 Risk Assessment Program- Oak Ridge National Laboratory; paragrafo 2.3, metabolism.

In conclusione i dati della letteratura scientifica mondiale ci portano a dissentire totalmente dalle conclusioni del Ministro circa la mancanza di effetti tossici delle dosi di acetone riscontrate: basta leggere la pubblicazione di Wysocki e Dalton del M. Chemical Senses Center di Philadelphia, USA, per rendersi conto che una concentrazione di acetone di 41 ppm, pari a circa 20 volte meno degli 8509 Mg presenti nei composti del Ministero, provochi evidenti effetti tossici.

Nell'allegato comunicato stampa della Società Italiana per lo Studio delle Terapie biologiche si specifica che:

I limiti di valutazione industriali (cui si riferiscono i periti) non sono applicabili ai galenici che hanno norme specifiche di preparazione. Pertanto essendo tutta la relazione dei periti basata su tabelle industriali, è interamente inapplicabile al caso specifico.

In una corretta preparazione è possibile eliminare in corrente d'azoto l'acetone, che deve essere completamente ASSENTE come ottenuto da numerosi farmacisti.

Contrariamente a quanto sostenuto dal Ministro , non solo la presenza dei quantitativi di acetone riscontrati (che come dichiarato nell'allegato documento del farmacologo clinico Dr. Biavati) non possono più essere definite tracce ai dosaggi di ben 850 Mg x litro) interferisce, ma penalizza pesantemente l'effetto terapeutico dei composti vitaminici. Non solo il dato, su cui sorvola il Ministro è noto, ma nell'allegata dichiarazione rilasciata a suo tempo dal Prof. L. Di Bella, si spiega attraverso quali meccanismi fisico chimici e su quali ben definite strutture recettoriali di membrana e nucleari, su quali organuli del citosol, su quali canali di membrana "la presenza fentomolecolare (in dosi infinitesimali) dell'acetone.sconvolga gli effetti dei retinoidi....).

Ciò spiega pienamente per quale motivo il Prof Di Bella abbia insistito (come risulta inequivocabilmente dall'allegata metodica di preparazione data al Ministero) su quella eliminazione dell'acetone in corrente di azoto "che tanti farmacisti preparatori attuano da anni fornendo ai pazienti un prodotto che non ha mai provocato alcuno dei sintomi (nausea, vomito ecc...) lamentati invece dagli ammalati che hanno assunto i retinoidi della sperimentazione contenenti acetone".

Un fondamentale dato clinico è totalmente ignorato dal Ministro e ne contraddice le affermazioni.

I pazienti della sperimentazione, usando i retinoidi del Ministero lamentavano nausea, vomito, spesso in forma tanto pesante da essere costretti a interrompere la terapia (come da tabella degli effetti tossici riportata dagli sperimentatori).

Come rilevato sia dai pazienti che da medici (tra cui numero di soci della Società Italiana per lo studio delle terapie biologiche) sostituendo il prodotto del Ministero con quello di farmacie private si assisteva a una remissione della nausea e vomito. Dato confermato chiaramente nella relazione del Dr. G. Biavati "Infatti siamo in grado di dimostrare con testimoni... che questi inseriti nel gruppo trattato col metodo Di Bella hanno avuto nausea e/o vomito quando assumevano sciroppo all'acetone (del Ministero) e nessun segno di nausea o

vomito quando successivamente hanno assunto uno sciroppo senza acetone (da farmacisti privati).

Relazione del farmacologo clinico Dr Biavati:-

Dott. Giannino Biavati

Invio quanto di seguito:

Oggetto:

Richiesta motivata di annullamento dei risultati della sperimentazione multicentrica con il Metodo Di Bella in pazienti neoplastici.

Dalla relazione di esperti farmacologi e tossicologi è emerso che fra i componenti del Metodo Di Bella era presente l'acetone (vedi relazione dell'esperto Prof. Preziosi).

La presenza di acetone in 850 parti per milione nello sciroppo di vitamine (all trans acido retinoico, axeroftolo palmitato, beta carotene, alfa tocoferolo acetato) non richiesto, non voluto, ma presenza dovuta all'imperfetto metodo estrattivo, ha gravemente inficiato sia il risultato globale della sperimentazione, per quanto riguarda l'efficacia; sia soprattutto ha, alterato il risultato per quanto riguarda la tossicità a breve termine.

Infatti in letteratura, non esiste nulla sulla tossicità cronica nell'uomo, trattato per più di 30 giorni con acetone, né si è mai vista una sperimentazione di fase II o fase III impiegando un eccipiente quale l'acetone che inerte non è, né potrebbe mai esserlo.

Poiché fra i criteri di valutazione d'efficacia della terapia in malati neoplastici è stato giustamente inserito il criterio di valutazione della tossicità a breve termine e, fra questi criteri, è stato considerato il vomito preceduto o meno dalla nausea, si richiede l'annullamento dei risultati della sperimentazione.

Infatti, siamo in grado di provare con testimoni viventi che, questi inseriti nel gruppo trattato con il Metodo Di Bella, hanno avuto nausea e/o vomito quando assumevano sciroppo all'acetone e nessun segno di nausea e/o vomito quando successivamente hanno assunto uno sciroppo senza acetone.

Quanto sopra è avvalorato dalla precisa richiesta del Prof. Luigi Di Bella che ha dettagliatamente suggerito la metodica per non lasciare tracce di acetone nella miscela di retinoidi e non ha certamente suggerito di lasciare 850 parti per milione, che tracce non sono.

Per tale motivo ignorando l'effetto della tossicità cronica dell'acetone nell'uomo e ignorandone l'impatto carcinogenetico in portatori di cancro, come si può onestamente sostenere che è stato tutto regolare?

Il dato trova conferma nella tossicologia dei retinoidi sulla letteratura mondiale, che esclude questi sintomi tossici, da imputare pertanto unicamente all'acetone. Infatti il comunicato della Società Italiana per lo Studio delle Terapie biologiche

conclude: "l'acetone causa nausea e vomito ed è quindi almeno in parte responsabile dell'abbandono della terapia da parte dei pazienti".

Si fa presente inoltre che esiste una vasta letteratura in nostro possesso che dimostra la carcinogenicità dell'acetone che non è proprio il massimo della corretta terapia se somministrato in 850 parti per milione per oltre 30 giorni a pazienti affetti da cancro.

Si richiede pertanto l'annullamento dei risultati della sperimentazione e la ripetizione della stessa, ovviamente su malati non solo terminali, ma anche in fase iniziale di malattia, confrontati con un gruppo di controllo (fase III) e soprattutto con una durata della terapia per almeno sei mesi come sta attualmente facendo il National Cancer Institute all'Ospedale Bethesda con l'impiego della somatostatina nell'osteosarcoma.

SPERIMENTAZIONE DI BELLA

S.I.S.TE (Società Italiana per lo Studio e la Terapia biologica dei tumori): comunicato-stampa

Nella miscela di retinoidi del MDB l'acetone deve essere assente: la sperimentazione quindi è in buona parte invalidata

I - la SISTE, a proposito delle affermazioni della direttrice del laboratorio di chimica dell'istituto superiore di sanità, apparse sul Giornale del 13/11/1998, affermati:

- che l'acetone era presente nella miscela di retinoidi data ai pazienti durante la sperimentazione del Metodo Di Bella, ma in quantità entro i limiti delle normative internazionali, precisa che:

- la miscela di retinoidi preparata secondo il Metodo Di Bella non è un prodotto industriale, ma un preparato galenico: di conseguenza, i limiti internazionali usati nei preparati industriali non sono applicabili (i preparati galenici hanno norme di preparazione specifiche)

- nella preparazione galenica corretta della miscela di retinoidi, preparata secondo il Metodo Di Bella, l'acetone è usato come solvente; viene poi eliminato per evaporazione, e quindi deve essere completamente assente nel prodotto finale

- nella miscela di retinoidi data ai pazienti della sperimentazione, viceversa, è presente l'acetone: questo significa che la preparazione non è stata eseguita secondo il Metodo Di Bella

- poiché uno dei presupposti di qualsiasi sperimentazione è che i farmaci usati siano

stati preparati secondo i protocolli della sperimentazione stessa, ne risulta che la sperimentazione ed i suoi risultati sono in buona parte invalidati; infatti:

a - la presenza di acetone diminuisce l'effetto delle vitamine presenti nella miscela di

retinoidi, componente essenziale del MDB: quindi l'azione anti-tumorale di queste vitamine è diminuita

b - l'acetone causa nausea e vomito, ed è quindi, almeno in parte, responsabile dell'abbandono della terapia da parte dei pazienti

c - una parte della tossicità gastrointestinale attribuita al MDB è invece da attribuirsi all'acetone

d - i pazienti col cancro hanno una ridotta capacità di metabolizzare le sostanze tossiche (come l'acetone) e quindi nel tempo l'acetone è probabile che si accumuli nel sangue, causando ulteriori effetti collaterali

e - infine, secondo alcuni studi, l'acetone è pro-carcinogeno, cioè stimola lo sviluppo dei tumori: cosa si verifica a darlo a pazienti che hanno già il cancro?

Allego documentazione scientifica e alcune pubblicazioni relative alla tossicità ed effetto carcinogeno dell'acetone:

Support, Non-U.S. Gov't
Support, U.S. Gov't, P.H.S.
1-Butanol/pharmacology

PUBLICATION TYPES: JOURNAL ARTICLE

CAS REGISTRY NUMBERS: 0 (Irritants)

67-64-1 (Acetone)

71-36-3 (1-Butanol)

LANGUAGES: Eng

GRANT/CONTRACT ID: RO1 DC-00298/DC/NIDCD

P50 DC00214/DC/NIDCD

P32 DC-00197/DC/NIDCD

Commento

1- nella miscela di retinoidi preparata dall'Ist. Chimico farmaceutico militare è stato riscontrato acetone fino ad 850 parti per milione (ppm).

2- nello studio qui sopra riportato, si dimostra come una concentrazione 20 volte inferiore (41 ppm 850 /41 - 20 circa) sia in grado di causare irritazione del nervo trigemino, se l'acetone venga inalato, in soggetti non esposti all'acetone per lavoro (denominati nello studio microES) 3- Questi dati dimostrano come la miscela di retinoidi che abbia una concentrazione di acetone di 850 ppm, NON possa essere assunta, pena la creazione di una sindrome irritativa per via inalatoria nel soggetto che l'assume: molti pazienti infatti hanno dichiarato che non potevano assumere la miscela perché "puzzava". Infatti lo studio conclude: "l'acetone è un debole irritante sensoriale" (nel nostro caso per via inalatoria)

4- È quindi del tutto evidente che l'acetone debba essere completamente rimosso in un prodotto dato per via orale ai pazienti.

TITLE:

Acetone odor and irritation thresholds obtained from acetone-exposed factory workers and from control (occupationally unexposed) subjects.

AUTHORS:

Wysocki CJ; Dalton P; Brody MJ; Lawley HJ

AUTHOR AFFILIATION:

Monell Chemical Senses Center, Philadelphia, PA 19104, USA.
wysocki@pobox.upenn.edu

SOURCE:

Am Ind Hyg Assoc J 1997 Oct;58(10):704-12

CITATION IDS:

PMID: 9342830 UI: 98002289

ABSTRACT:

Sensitivity of olfaction (smell) and chemesthesis (irritation) was evaluated for 2-propanone (acetone) and 1-butanol in acetone-exposed workers (AEW; N - 32) during a workday and unexposed subjects (microES; N - 32). Irritation sensitivity was assessed using a method that relies on the ability of Individuals to localize irritants on the body. When a volatile compound is inhaled into one nostril and air into the other, the stimulated side can be determined (lateralized) only after the concentration reaches a level that stimulates the trigeminal nerve (irritation); compounds stimulating olfaction alone cannot be lateralized. Intranasal lateralization thresholds offer an objective measure of sensory Irritation elicited by volatile compounds. Test results Indicated that neither olfactory nor lateralization thresholds for butanol differed between AEW and microES. Olfactory thresholds to acetone in AEW (855 ppm) were elevated relative to those of microES (41 ppm), as were lateralization thresholds (36,669 ppm and 15,753 ppm, respectively). Within AEW, level of occupational exposure was not correlated with thresholds. Other measures revealed that microES used more irritation descriptors than did AEW on trials where the acetone concentration was below the lateralization threshold. This is noteworthy because microES received lower concentrations of acetone to evaluate than did AEW. These results suggest that exposures to acetone Induce changes In acetone sensitivity that are specific to acetone. The acetone concentrations eliciting sensory irritation using the lateralization technique were all well above current occupational exposure standards. The current study indicates that acetone is a weak sensory irritant and that sensory adaptation is an Important factor affecting its overall irritancy.

MAIN MESH HEADINGS:

Acetone/*adverse effects

Irritants/*adverse effects

Nasal Mucosa/*drug effects
 Occupational Exposure/*adverse effects
 Sensory Thresholds/*drug effects

ADDITIONAL MESH

Adult

HEADINGS:

Analysis of Variance

02/08/99 10.40

Il lavoro seguente documenta chiaramente l'effetto cancerogeno dell'acetone

Search for "(acetone cancerogenic)" in
 Medscape's free Full-Text Articles or the Medscape Bookstore

Title

P450 INDUCTION BY ACETONE/PYRIDINE--MECHANISMS/RELEVANCE

Author

IBA MM

Address

ENVIRON & OCCUPATIONAL HLTH SC, 681 FRELINGHUYSEN ROAD, PISCATAWA
 NJ 08855-1179

Source

Crisp Data Base National Institutes Of Health

Secondary Source ID

CRISP/96/ES 06414-02

Abstract

RPROJ/CRISP Cytochromes P450 constitute a family of chemical-metabolizing enzymes, the activities of which are major determinants of the biological effects of chemicals. Induction by chemicals (including acetone and pyridine) is among the mechanisms that regulate the activities these enzymes. Acetone and pyridine are among the major constituents of cigarette smoke, are widely used as industrial solvents, and are prevalent in the environment. Acetone is known to induce cytochrome P450 form 2E 1 (CYP2E1), whereas pyridine induces forms I A 1 (CYP1A1) and 1 A2 (CYP1A2), in addition to CYP2E1, CYP1A1, CYP1A2 and CYP2E1 are highly active bioactivating procarcinogens to cancer-initiating derivatives. The impetus for this proposal is observation in preliminary studies that a combination of acetone and pyridine causes more than additive induction of CYP1A1 and CYP1A2 in rat hepatic and extrahepatic tissues. Neither the induction of CYP1A1 and CYP1A2 by acetone nor the interactive effect of acetone and pyridine on the induction of any P450 isozymes has been hitherto described. The objective of this proposal is twofold: (i) to establish the mechanisms by which pyridine synergizes the induction by acetone P450 in the kidney, liver and lung and (ii) to assess the health relevance of the induction. In studies to

establish the mechanisms of P450 induction by acetone and pyridine, the role of transcription and post-transcriptional mechanisms (including mRNA stabilization, mRNA translation, and protein stabilization) will be examined. Studies to assess the health relevance of P450 induction by acetone and pyridine will include dose-induction response experiments. Being an inducer of P450 and source of major health concern, cigarette smoke serves a good model source of acetone and pyridine for assessing the contribution of the two compounds to P450 induction in real life (i.e. cigarette smoke exposure). Studies to assess the contribution of acetone and pyridine to P450 induction by cigarette smoke will be performed in rats and in human lung specimens. In the rat studies, the P450 profile induced by (i) cigarette smoke and (ii) doses of acetone and pyridine found in cigarette smoke will be compared. In the human studies, the pulmonary P450 profile induced (i) in smokers and (ii) by acetone and pyridine in cultured explants will be compared. The results are expected to contribute to the understanding of the mechanisms of (i) P450 regulation and (ii) the biological effects of tobacco smoke.

Traduzione:

I citocromi P450 costituiscono una famiglia di enzimi che metabolizzano le sostanze chimiche. Le attività di questi enzimi sono fra i principali responsabili degli effetti biologici di queste sostanze chimiche. Fra i meccanismi che regolano l'attività di questi enzimi, uno dei meccanismi coinvolti, costituito dalla induzione (dell'attività enzimatica) tramite sostanze chimiche (fra cui l'acetone, piridina). L'acetone e la piridina sono fra i maggiori costituenti del fumo di sigaretta, e sono ampiamente usati come solventi industriali, e sono diffusi anche nell'ambiente. **L'acetone induce il tipo 2E1 del citocromo P450 (CYP2E1)...il CYP2E1 è molto attivo nel trasformare biologicamente le sostanze pro-carcinogene in sostanze che iniziano il processo canceroso.** Commento (riferito alla presenza di acetone come errore di preparazione nella miscela di retinoidi preparata dall'istituto farmaceutico militare)

1- vi sono pochi dati sulla tossicità cronica dell'acetone sull'uomo: e questo perché essendo solvente usato principalmente per uso industriale, non è mai stato dato se non accidentalmente all'uomo: quindi, nessuno è in grado esattamente di prevedere cosa succede a dare per 2 o più (come è stato fatto nella sperimentazione) un prodotto contenente dell'acetone all'uomo

2-

Language

ENG

Keywords

nitrosamine; laboratory rat; microsome; tobacco; benzopyrene; enzyme induction/repression isozyme; mutagen testing; cytochrome P450; human tissue;

acetone; kidney pharmacology; livepharmacology; chemical carcinogenesis; chemical carcinogen; carcinogen testing; nucleic acid metabolism; toxicant interaction; protein metabolism; pyridine; respiratory pharmacology; tissue/cell culture; environmental toxicology; smoke inhalation; oral administration; CRISP; RPRO

Publication Type Research

<http://www.medscape.com> Medscape is produced by Medscape, Inc. All material on this server Copyright 1994-1998 by the publishers involved.

Dopo aver considerato questi gravi aspetti tossici, risulta evidente e comprensibile la seguente dichiarazione del Prof. Di Bella, che aveva chiaramente esposto la tecnica necessaria per eliminare ogni traccia di solventi (acetone) nei farmaci attivi, ed aveva insistito in particolare: "sulla purezza del solvente, sulla necessità di lavare in soluzione di pirogallato potassico, sulle prove chimiche della eliminazione del solvente, sull'adozione di filtri micropori di porcellana; sulla durata, portata, temperatura del N2 di lavaggio. Oltre all'azione tossica dell'acetone è fondamentale capire l'assimilamento dell'effetto specifico dei retinoidi sulla membrana citoplasmatica e nucleare degli elementi blastici. I canali ionici di dette membrane non possono continuare a svolgere le rispettive funzioni in queste condizioni. Più che la concentrazione assoluta è la sola presenza femtomolecolare dell'acetone a sconvolgere gli effetti programmatici dei retinoidi per cui sarebbero prevedibili richieste di risarcimento di danni anche gravi da parte dei pazienti ingannati dalla tossicità delle errate preparazioni."

Queste istruzioni del Prof. Di Bella furono totalmente ignorate e del tutto disattese.

In conclusione:

"Una parte della tossicità gastrointestinale attribuita all'M.D.B. è invece da attribuirsi all'acetone".

"I pazienti col cancro hanno una ridotta capacità di metabolizzare sostanze tossiche (come l'acetone) e quindi nel tempo è probabile che l'acetone si accumuli nel sangue causando ulteriori effetti collaterali".

"Infine l'acetone è pro-carcinogeno cioè stimola lo sviluppo di tumori: cosa si verifica a pazienti che hanno già il cancro?"

La Società Italiana per lo studio delle terapie biologiche è composta non solo da medici, ma da farmacisti e biologi, docenti universitari, che pertanto hanno titolo, cultura ed esperienza per esprimere un giudizio non solo farmacologico ma

clinico e oncologico, pertanto più ampio e completo, dei periti farmacologi, ma forniscono una risposta ai quesiti lasciati insoluti dal Ministro circa l'effetto cancerogeno e tossico dell'acetone sull'uomo ammalato di cancro, su cui ovviamente non possono esistere dati nella letteratura, perché nessuno oserebbe somministrare cronicamente una sostanza tossica a sani e tanto meno a cancerosi per uno studio sperimentale clinico controllato.

Sorprende il silenzio del Ministro su un così rilevante aspetto, ancora più determinante se si considera come ciò avvenga nel contesto di una sperimentazione di fase 2 che espressamente esclude ogni interferenza di fattori distorsivi o inquinanti il dato clinico sperimentale.

Circa l'effetto cancerogeno, a quanto pare sconosciuto dal ministro, ci è gradita l'occasione per informarlo che questo effetto come documentato dai dati riportati, sia un dato non solo scientificamente acquisito e consolidato, ma noto nel suo meccanismo d'azione.

È comunemente conosciuto l'aumento dei radicali liberi da parte dell'acetone e altrettanto nota la stretta correlazione fra radicali liberi e insorgenza del cancro.

Da pubblicazioni su riviste scientifiche recenti si è individuato un ulteriore effetto cancerogeno dell'acetone legato alla deplezione cellulare di A.T.P. da esso provocato inattivando uno dei massimi meccanismi biologici naturali di difesa antitumorale.

Anche alla luce di questi noti effetti cancerogeni è comprensibile come già prima dell'inizio della sperimentazione il Prof. Di Bella abbia chiaramente escluso la presenza di acetone.

Se contrariamente a quanto ottenuto da farmacisti il Ministero non riusciva a eliminare l'acetone aveva il dovere di comunicarlo al Prof. Di Bella che specificatamente e chiaramente ne aveva escluso la presenza, affinare il metodo, o usare in alternativa l'acool etilico come solvente, (alternativa ammessa dal Prof. Di Bella), la cui presenza in tracce residue non avrebbe provocato nessuno degli effetti tossici e cancerogeni dell'acetone. Sono inaccettabili giustificazioni a posteriori, a sperimentazione conclusa, soprattutto se prescindono totalmente dal dato clinico e dai comprovati effetti tossici o cancerogeni.

Nelle oltre 1000 sentenze precitate i periti non hanno registrato gli effetti tossici rilevati nella sperimentazione: infatti questi pazienti trattati con l'M.D.B. che hanno assunto retinoidi correttamente preparati, non hanno registrato alcuno degli effetti tossici lamentati da chi ha assunto i retinoidi del Ministero. Il collegio di periti nominati dal tribunale di Lecce, dopo aver esaminato 281 casi neoplastici curati con

l'M.D.B. al di fuori della sperimentazione (che non hanno assunto i retinoidi all'acetone del Ministero ma correttamente prodotti in farmacia) non hanno registrato alcun effetto tossico:

"non si sono rilevati effetti collaterali legati all'M.D.B." È importante il raffronto con la tossicità riscontrata nel corso della sperimentazione. A ciò si aggiungono le testimonianze di medici e pazienti che hanno notato effetti tossici all'assunzione del composto ministeriale e la scomparsa degli stessi contestualmente alla sostituzione dei retinoidi ministeriali con quelli correttamente preparati da farmacie private. - In conclusione esiste la prova documentale che centinaia di ammalati con l'M.D.B. hanno registrato effetti positivi in assenza di tossicità, contrariamente alle conclusioni della sperimentazione. L'unica differenza terapeutica tra i due gruppi è il composto dei retinoidi inequivocabilmente responsabile dell'inferiore risposta e della tossicità della sperimentazione perché inquinato da acetone, e con dosi ampiamente degradate di componenti nella preparazione ministeriale. Il riscontro della efficacia terapeutica in assenza di tossicità ottenuto da preparazioni galeniche corrette è innegabile. Inoltre usando in tutti i pazienti la siringa temporizzata si sono evitati quei disturbi gastrointestinali riscontrati nella sperimentazione per l'infusione rapida di somatostatina con inattivazione subtotale della sua efficacia.

Concludendo l'effetto carcinogeno dell'acetone si realizza principalmente attraverso:

- 1. Aumento dei radicali liberi.**
- 2. Induzione del tipo 2-E-1 del citocromo P-450, noto e potente attivatore biologico di sostanze procarcinogene che avviano il processo carcinomatoso ,come dalla pubblicazione. di Iba. mm-search for "acetone cancerogenic"...**
- 3. Deplezione cellulare di A.T.P. provocato dall'acetone, inattivando così uno dei massimi meccanismi biologici, naturali, di difesa antitumorale mediante l'apoptosi. Nella monografia del prof. Pianezza " Cancro, oltre la chemioterapia" è chiaramente esposto il rapporto fra A.T.P. e apoptosi.**

Molte interrogazioni parlamentari hanno peraltro stigmatizzato l'improvvisa sottrazione d'indagine al P. Guariniello con un tempismo fortemente sospetto allorché dirigenti dell' I.S.S. tra cui Donato Greco e Roberto Raschetti responsabili della Sperimentazione M.D.B., ricevettero dal P. Guariniello "l'avviso di chiusura indagini", in pratica un preannuncio di rinvio a giudizio che avvenne solo per il tempestivo dirottamento dell'inchiesta a Firenze.

L'ipotesi di reato fu la somministrazione di farmaci guasti o imperfetti,

emersa dall'intervista (all. 15) rilasciata dal P. Guariniello a Repubblica il 07.09.2000, per cui l'art. 443 del C.P. prevede 3 anni di reclusione.

La decisione del Pg. della Cassazione Nino Abbate che ha trasferito l'inchiesta da Guariniello, a Firenze, fu da questi contestata in base all'art. 443 che non punisce la produzione o la detenzione di farmaci, ma l'erogazione avvenuta appunto a Torino, nell'ambito della Sua competenza.

Le dichiarazioni riportate da Repubblica: Guariniello accusa "farmaci scaduti e dosi sballate" - "Così hanno truffato Di Bella" si commentano da sole.

La Repubblica

Giovedì 7 settembre 2003

Il magistrato di Torino chiude l'indagine sulla sperimentazione della terapia "Così hanno truffato Di Bella"

Guariniello accusa: farmaci scaduti e dosi sballate
di MARCO TRAVAGLIO

TORINO - La sperimentazione della cura Di Bella sarebbe viziata da gravi irregolarità. Peggio: alcuni dei 386 malati di cancro che provarono la «multiterapia» (Mdb) del medico modenese sarebbero stati usati come cavie, trattati con farmaci "guasti e imperfetti", non si sa con quali effetti sulla salute. **E l'Istituto superiore di Sanità, pur sapendolo, non avrebbe avvertito 50 dei 51 ospedali d'Italia che sperimentavano i protocolli.** Sono queste le conclusioni della lunga e minuziosa indagine aperta due anni fa dal procuratore aggiunto di Torino Raffaele Guariniello, in seguito ad alcune denunce, sulla sperimentazione nei 4 "centri di riferimento" di Torino (Molinette, San Giovanni antica sede, Mauriziano e Sant'Anna) e nei 4 della provincia (gli ospedali di Chivasso, Orbassano, Chieri e Cirè). Un'indagine che non entra nel merito dell'efficacia o meno della cura, ma si limita ad analizzare la regolarità della sperimentazione.

Quattro gli accusati, tutti dirigenti dell'Istituto superiore di sanità (Iss): Roberto Raschetti e Donato Greco, coordinatori della sperimentazione del 1998, Stefania Spila Alegiani, responsabile dei preparati galenici, ed Elena Ciranni, che curava i rapporti con i vari centri clinici. Grave l'ipotesi di reato: "somministrazione di medicinali guasti o imperfetti" (punibile, secondo l'articolo 443 del codice penale, con la reclusione fino a 3 anni). Il direttore Giuseppe Benagiano, a suo tempo indagato, è stato poi archiviato.

Nessuna responsabilità per l'ex ministro della Sanità Rosi Bindi, sentita come testimone in gran segreto, a Roma, all'inizio dell'anno. I 4 indagati hanno ricevuto l'"avviso di chiusura indagini". Una sorta di preannuncio di rinvio a giudizio, che poi però non è arrivato: grazie alla legge Carotti, i difensori hanno chiesto e ottenuto dal Pg della Cassazione Nino Abbate il trasferimento dell'inchiesta a Firenze. Con la curiosa motivazione che i farmaci "incriminati" li

produce l'Istituto farmacologico militare fiorentino. Inutile opposizione di Guariniello il quale, sentenze della Cassazione alla mano, ha ribattuto che il 443 non punisce la produzione o la detenzione, ma la somministrazione di farmaci guasti (avvenuta, appunto, a Torino).

Spetterà dunque alla procura di Firenze - che l'anno scorso aveva già archiviato un'altra inchiesta sui protocolli Di Bella - trarre le conclusioni: rinviare a giudizio o chiedere l'archiviazione. Tutto dipenderà dall'interpretazione delle irregolarità emerse a Torino: errori in buona fede o condotte dolose? Per Guariniello, la prova del dolo sarebbe in una lettera inviata nel '98 a un ospedale romano, che chiedeva lumi sulla conservazione e la composizione delle "soluzioni ai retinoidi" previste per i protocolli 1 e 9. Nella lettera i dirigenti dell'Iss precisavano che quelle sostanze hanno una "validità" di soli 3 mesi, dopo di che "scadono" e vanno buttate. Peccato che la stessa direttiva non sia stata diramata agli altri 50 ospedali che sperimentavano la cura. E che infatti continuarono, ignari di tutto, a somministrare quelle soluzioni ampiamente scadute (addirittura vecchie di 4, 5, 9 mesi) e "deteriorate".

Non solo: un gravissimo errore tecnico avrebbe dimezzato il quantitativo di un componente, un principio attivo, fondamentale per l'efficacia di quelle soluzioni: l'"axeroftolo palmitato". In pratica, per i due protocolli, quella sperimentata non era la multiterapia Di Bella, ma una "variazione sul tema" non dichiarata. Così com'era emerso nel '98 per altri due protocolli, frettolosamente ritirati dopo che Guariniello vi aveva scoperto alcune sostanze mancanti e alcune altre (come il tamoxifene del professor Umberto Veronesi) aggiunte da una mano misteriosa. Ma quel capitolo è ancora aperto. A Torino.

La Repubblica

Mercoledì 13 settembre 2000

La procura di Firenze smentisce il pm torinese Guariniello e chiede l'archiviazione del caso

"Sperimentazione Di Bella non ci sono stati imbrogli"

di FRANCA SELVATICI e MARCO TRAVAGLIO

FIRENZE - Non sono stati compiuti imbrogli durante la sperimentazione della multiterapia del professor Di Bella. E non sono stati somministrati ai malati dei farmaci "guasti o imperfetti". A queste conclusioni è giunta la Procura di Firenze, a cui la Cassazione aveva trasmesso per competenza l'indagine aperta dal procuratore aggiunto di Torino Raffaele Guariniello. Il suo pari grado fiorentino Ubaldo Nannucci ha invece chiesto l'archiviazione per tutti e 4 i dirigenti dell'Istituto superiore di sanità (Iss) responsabili della sperimentazione del '98 - Roberto Raschetti, Donato Greco, Stefania Spila Alegiani ed Elena Ciranni - indagati per "somministrazione di medicinali guasti o imperfetti". Ipotesi di reato che - secondo Nannucci, sostenuto dal procuratore capo Antonino Guttadauro - è risultata "totalmente infondata".

Due le irregolarità individuate dal pm torinese. Da un lato, gli ospedali che eseguivano la sperimentazione non sarebbero stati avvertiti della deperibilità di un prodotto prescritto da Di Bella (la "soluzione ai retinoidi") oltre i 3 mesi dalla data di produzione: così diversi pazienti torinesi avrebbero ingerito il farmaco ormai "scaduto". Dall'altro lo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze, incaricato della preparazione dei farmaci, avrebbe utilizzato un tipo di preodotto contenente una dose di "axeroftolo palmitato" (la vitamina A, componente essenziale della soluzione ai retinoidi) inferiore agli 0.5 grammi prescritti da Di Bella.

Sul primo punto, Nannucci osserva che nei protocolli del professore non c'erano prescrizioni sulla stabilità del prodotto, e che furono le analisi dell'Iss, a sperimentazione avanzata, a evidenziare un problema di riduzione di efficacia del betacarotene (uno dei componenti). Guariniello invece aveva prodotto una lettera del 15 gennaio '98, in cui Di Bella raccomandava all'Iss "la purezza e la stabilità dei preparati labili". E nella successiva riunione di fine mese, ribadiva: "Betacarotene e vitamina A non si alterano per qualche mese". L'Iss - come ha ammesso la Ciranni - aveva accertato fin dall'agosto '98 che "dopo tre mesi il prodotto si degrada". Eppure, fino a dicembre, non ne avvertì gli ospedali, e i malati continuarono ad ingerire sciroppi "scaduti" anche da 6 mesi.

Secondo punto. Nannucci nota che esistono in commercio due forme di axeroftolo palmitato, e che nei protocolli non vi era alcuna indicazione sulla scelta del prodotto da utilizzare. Guariniello, dal canto suo, citava le ricette di Di Bella (datate 15 e 31 gennaio '98), nonché una lettera della farmacia Ferrari all'Iss (29 gennaio), con la dose di 0.5 grammi. "Escludiamo - ribatte Giuttadauro - che si volessero distribuire dolosamente medicinali scaduti o diversi da quelli del protocollo". Ma - fa notare Torino - c'è pure l'ipotesi colposa. L'ultima parola, comunque, spetta al Gip.

Ancora più gravi se possibile, le dichiarazioni di Guariniello ad un settimanale, dopo che gli era stata sottratta l'indagine: "Celebrare certi processi è diventato sempre più difficile se non impossibile". Il settimanale continua che il magistrato avrebbe confidato a un amico che starebbe meditando di lasciare la magistratura "dopo una raffica di attacchi politici e di stop inferti alle sue indagini". (All. 15A).

Interrogazioni parlamentari e manifestazioni di piazza di pazienti sono chiari segnali di un forte e diffuso malcontento per un evidente tentativo d'insabbiamento che un quotidiano ha mirabilmente sintetizzato nel titolo: "Il cancro è nel sistema". Indipendentemente dalle responsabilità penali degli sperimentatori su cui i magistrati stanno indagando, rimane il dato di fatto che ne risulta invalidata la sperimentazione, in quanto sia Guariniello che il Pr. di Firenze A. Guttadauro hanno ammesso che la preparazione e l'erogazione dei farmaci non furono conformi alle direttive del prof. Di Bella.

Veronesi ha confuso l'aspetto penale con quello scientifico.

Anche se non dovesse emergere dalle conclusioni d'inchiesta dolo o premeditazione, resta l'elemento colposo, l'errata preparazione ed erogazione di farmaci non conformi alle indicazioni dell'M.D.B. e pertanto **causa d'invalidazione della sperimentazione**. Le argomentazioni del Ministro sulla mancanza d'indicazioni circa la stabilità, la conservazione dei retinoidi, contrastano con le dichiarazioni del prof. Di Bella, e con la mole spettacolare di dati scientifici, con una letteratura imponente di parecchie migliaia di pubblicazioni, che dall'inizio del secolo hanno chiarito ogni aspetto circa la struttura, la formula chimica, il peso molecolare, gli aspetti chimici, biochimici, fisiologici, farmacologici, biologici, clinici dei retinoidi. È sorprendente che istituzioni sanitarie, non abbiano avuto sufficienti conoscenze sulla preparazione, conservazione scadenza, di molecole già note all'inizio del secolo, in commercio da decenni, di cui le ditte produttrici e gli istituti di ricerca conoscono ogni aspetto.

Il Ministro spieghi come mai i farmacisti preparatori hanno queste conoscenze, preparano correttamente il composto dei retinoidi come confermato dal dato analitico e dal riscontro clinico, e perché l'I.S.S non abbia quelle conoscenze.

Quanto alla scadenza della soluzione ai retinoidi, il Ministro Veronesi scrive:

"Per acquisire le informazioni necessarie a stabilire la durata della validità dei galenici sarebbe occorso almeno un anno, e all'epoca appariva del tutto impensabile dilazionare l'inizio dello studio".

A parte tutte le altre considerazioni, occorre sottolineare che la somministrazione della soluzione ai retinoidi continuò anche dopo la "scoperta" realizzata dall'I.S.S. e dall'Istituto Farmaceutico Militare di Firenze (ottobre 1998) secondo la quale i retinoidi avevano una breve durata. Infatti, lo Studio Osservazionale cessò a metà 1999 ma alcune centinaia di pazienti (per i quali ci fu stabilizzazione o regressione di malattia) continuarono (e continuano) a praticare l'M.D.B. con farmaci della sperimentazione/osservazione. Perché mai non ci si preoccupò di questi pazienti? Nel Libro "Un po' di verità sulla Terapia di Bella", l'autore Brancatisano riferisce di una importante pubblicazione ("The stability off all-trans retinoic acid in retinoid solutions of Di Bella's Cure") redatta dall'equipe dell'Ospedale Policlinico di Pavia (S. Matteo), la stessa che eseguì la sperimentazione lombarda nel 1998, che a conclusione di uno studio sulla scadenza della soluzione ai retinoidi scrive:

"Da tali risultati è apparsa evidente l'opportunità di indicare, come data di scadenza della soluzione, un mese rispetto alla preparazione, purché il preparato risulti perfettamente integro. La manipolazione da parte del paziente inevitabilmente determina una

alterazione del titolo di acido all-trans retinoico presente nella soluzione ai retinoidi”.

Il Ministro non ha letto questa pubblicazione? E come mai in questa pubblicazione si usa la parola "scadenza", mentre il Ministro nella sua risposta ritiene inopportuno parlare di scadenza?

Punto 8.

Per quanto concerne i 4.500 pazienti che hanno ottenuto il trattamento M.D.B. a seguito della Sentenza della Corte Costituzionale n. 1885/98 e del D.L. n. 186 del 16 giugno 1998, il Ministro scrive che:

“Nel complesso la durata mediana di trattamento è stata di 72 giorni, paragonabile a quella registrata nella sperimentazione.”

Cosa vuole dire questa affermazione, partorita dalla penna del dottor Roberto Raschetti, il quale il 27 settembre 2000 aveva risposto con le stesse parole a una precedente richiesta di informazioni? Perché stavolta non si dice nulla a proposito della mediana di sopravvivenza? Dicendoci che al 72° giorno dall'inizio del trattamento la metà dei pazienti non riceveva più il trattamento dallo Stato, non ci si dice nulla di significativo (si vedano le precedenti riflessioni circa il concetto di mediana), visto che centinaia e centinaia di pazienti smisero di recarsi alle farmacie degli ospedali per ricevere i farmaci gratuiti specialmente per i seguenti motivi:

- Poiché spaventati dalle notizie relative alla presenza dell'acetone.
- Poiché scoraggiati dai disservizi.
- Per presunta progressione di malattia.
- Per presunta tossicità ecc.

Questi pazienti (che peraltro non avevano alternative terapeutiche) si misero ad acquistare (e continuano ad acquistare) in proprio i farmaci (visto che la somatostatina costa 30.000 lire a fronte delle 516.000 lire del 1998). Sarebbe sufficiente verificare **non** la mediana di trattamento (che non ha alcun senso) ma lo **stato di sopravvivenza** di questi pazienti per avere qualche notizia utile. È diritto di ogni Parlamentare ottenere i nominativi di questi pazienti e chiedere all'Istituto Superiore di Sanità di spiegare quanti di questi pazienti erano in vita alla data di giugno 1999 e alla data di dicembre 2000. Peraltro, stando ad alcune anticipazioni relative al nuovo libro di Brancatisano di recente pubblicazione ("SENTENZE DI VITA", Travel Factory, Roma, Dicembre 2000) semberebbe che alcuni pazienti coinvolti nel gruppo dei 4.500 del DL. 186/98 abbiano subito una illegittima sospensione del trattamento.

È veramente sorprendente che il Ministro dichiari:

“Non si è a conoscenza di relazioni di periti di tribunali che dichiarino la validità delle tesi sostenute dal Prof. Di Bella”.

Di queste sentenze hanno diffusamente trattato parecchi organi d'informazione e un centinaio di esse è stato oggetto della pubblicazione "Sentenze di vita"

Un numero crescente di sentenze, oltre un migliaio, dopo e nonostante gli esiti della sperimentazione, condanna le A.S.L. a erogare l'intero M.D.B. in base a perizie giurate di C.T.U (oncologi) attestanti **quell'efficacia antitumorale** dell'M.D.B negata dalla sperimentazione, in **assenza** di quella tossicità dell'M.D.B ampiamente diffusa e amplificata dagli organi d'informazione a conclusione della sperimentazione, in base alle notizie propagate dai responsabili della sperimentazione. È altamente significativo che queste sentenze prendano atto degli esiti conclusivi della sperimentazione **ma li disattendono in maniera motivata facendo anche esplicito riferimento alle contestazioni scientifiche che da più parti hanno delegittimato la sperimentazione.**

Centinaia di giudici hanno ordinato la **"disapplicazione"** dei provvedimenti delle autorità sanitarie **successivi** alla sperimentazione. Numerose sentenze di merito non hanno solo un valore giuridico attuando vitali diritti sanciti dalla Costituzione, ma una fondamentale valenza clinico scientifica emergente dalle prove documentali: esami ematochimici e strumentali in base ai quali il perito oncologo ha certificato sotto giuramento che con la chemio l'ammalato aveva il tumore in progressione e che con l'M.D.B. vi è stato un blocco o la regressione della neoplasia in assenza di quelle gravi e note complicanze tossiche caratteristiche della chemio.

Sembrerebbe addirittura - secondo dette anticipazioni - che pazienti allontanati dagli studi osservazionali del ministero a causa di una presunta progressione di malattia, abbiano invece ottenuto successivamente l'erogazione gratuita dell'M.D.B. da parte di giudici che hanno riscontrato attraverso una CTU che detta progressione in realtà non c'era stata. Alla Pretura Circondariale di Lecce sono pervenute oltre 500 cartelle cliniche di ammalati oncologici che sono state vagliate da tre medici, nominati periti e messe a disposizione di esperti del Ministero della Sanità.

Le conclusioni (allegate), firmate dai tre periti, non solo costituiscono una documentazione giuridicamente e scientificamente inoppugnabile su un'efficacia e tollerabilità dell'M.D.B., incomparabilmente superiore alla chemio, ma sono giunte a conclusioni nettamente antitetiche alla Sperimentazione dell'M.D.B., ulteriore conferma della inattendibilità scientifica della sperimentazione stessa.

La validità scientifica è nettamente superiore alla Sperimentazione per i seguenti motivi:

1. Assenza di fattori inquinanti e distorsivi (Bias Factors delle

sperimentazioni) quali acetone e farmaci scaduti accertati nella Sperimentazione.

2. Tempi di valutazione, studio e osservazione dei pazienti incomparabilmente superiori, in maggioranza oltre 1 anno, in parecchi casi di molti anni, contro la media di un mese circa della maggior parte degli ammalati dello studio sperimentale (non osservazionale) del Ministero.

Motivi che rendono inaccettabile la scelta di una sperimentazione di fase 2, non randomizzata e senza gruppo di controllo, che il Ministro si ostina a difendere.

All'inizio del 1998, quando si decise di iniziare la sperimentazione, vi erano nelle banche dati biomediche decine di articoli che testimoniavano sia l'attività antitumorale, sia la sostanziale assenza di tossicità di ognuno di questi farmaci. Per ragioni di spazio non possiamo che dare una pallida sintesi dell'enorme quantità di articoli che già nel 1998 sostenevano l'utilità di questi farmaci sia nella prevenzione che nella cura dei tumori sia in vitro, che sull'animale o sull'uomo. Per fare un esempio, fra i tanti, riportiamo alcuni passi dell'abstract di un interessante articolo scientifico sulla melatonina dell'ottobre 1997 (1) (quindi pubblicato prima dell'inizio della sperimentazione).

Il titolo è significativo "*Significance of melatonin in malignant diseases*" (Ruolo della melatonina nelle neoplasie maligne).

«Le prime esperienze cliniche con la melatonina nella terapia dei pazienti affetti da tumore sono state limitate come terapie di supporto negli stadi avanzati e terminali della malattia ed hanno portato a risultati sicuramente incoraggianti. È assolutamente necessario verificare questi dati preliminari applicando protocolli in doppio cieco e dovrebbero essere sviluppati futuri trials terapeutici in pazienti con tumori maligni in fase iniziale».

- **Somatostatina:** riportiamo alcuni passi di un importante articolo del 2/98 [2] (la sperimentazione iniziò in aprile). Anche qui il titolo non lascia dubbi:

"Meccanismo dell'azione antineoplastica degli analoghi della somatostatina".

In esso si sostiene:

"Negli ultimi dieci anni è stata dimostrata un'impressionante attività antitumorale degli analoghi della somatostatina (per es. dell'octreotide, usato nel M.D.B., ndr,) in molti modelli tumorali (...) I dati preclinici sono ora sufficienti per giustificare studi clinici con gruppi di controllo

nei tumori della mammella, della prostata e del pancreas.”

L'elenco degli articoli scientifici potrebbe continuare: nell'ultimo anno (2000) il numero degli articoli scientifici che testimoniano la validità anti-tumorale di questi farmaci sta aumentando in modo esponenziale.

Cosa succede, quando alcuni di questi farmaci sono usati in modo sinergico? (Come nell' M.D.B.) Vediamo un lavoro già del 1990, su animali (3).

E stata studiata l'azione anti-tumorale, anti-leucemica della Ciclofosfamide (usata nella M.D.B. ndr) e della Adriamicina in combinazione con le vitamine A, E, C... È stato dimostrato che la somministrazione preliminare di queste vitamine aumenta l'effetto dei farmaci cistostatici (cioè della Ciclofosfamide e della Adriamicina, ndr) ed abbassa considerevolmente la loro azione tossica”.

Per quanto riguarda l'innocuità di questi farmaci, il loro profilo tossicologico è noto da tempo (essendo TUTTI farmaci già in commercio, sia pure per altre indicazioni!!!!) e la letteratura scientifica mondiale concorda sul fatto che, se usati correttamente, questi farmaci hanno una tossicità estremamente limitata.

In base ai dati di cui sopra, sorge spontanea una domanda:

come mai in questi anni, ed ancora oggi, l'istituto Superiore di Sanità afferma che, in questi farmaci, “non vi è alcuna prova preliminare (sic!!!) né di efficacia né di innocuità?”

Se la letteratura scientifica mondiale parla chiaramente, e se in tutto il mondo l'interesse per questi farmaci è in aumento, perché Istituto Superiore di Sanità non ne tiene conto?

Veniamo ad un altro punto: la progettazione della sperimentazione dell'M.D.B.. In base alla letteratura scientifica più aggiornata, visti i buoni risultati preliminari (v. sopra) era assolutamente giustificato, anzi imperativo impostare uno studio con gruppi di controllo e con tumori in fase iniziale.

“È assolutamente necessario verificare questi dati preliminari applicando protocolli in doppio cieco e dovrebbero essere sviluppati “trials” futuri terapeutici in pazienti con tumori maligni in fase iniziale...”

“...i dati preclinici sono ora sufficienti per giustificare studi clinici con gruppi di controllo nei tumori di mammella, prostata e pancreas”.

Oltre a questi dati di letteratura, vi erano le centinaia di testimonianze di pazienti sull'efficacia dell'M.D.B. in numerose forme tumorali.

Quindi sia i dati della letteratura, sia l'esperienza clinica non solo giustificavano, ma imponevano una sperimentazione con un alto livello di evidenza scientifica, quindi randomizzata e con gruppo di controllo. L'I.S.S. sostiene che:

“È stato anche necessario effettuare uno studio senza gruppo di controllo perché, nella situazione esistente

dall'inizio del 1998, ciò non era concepibile..."

Non era concepibile fare un tipo di studio che viene fatto in tutto il mondo, ed anche in Italia, correntemente (ma non per il M.D.B.!?).

Questa argomentazione non tiene: infatti, quando la sperimentazione del M.D.B. è stata pubblicata sul British Medical Journal, l'editorialista (fatto del tutto inusuale) ha criticato aspramente la progettazione dello studio, sostenendo che (4).

"Gli autori (della sperimentazione, ndr) affermano anche che non avrebbero potuto condurre uno studio clinico randomizzato per ragioni etiche, ma queste ragioni non sono chiare. In realtà, c'è chi può sostenere che proprio il livello inferiore di progettazione dello studio è anti-etico".

Ed a proposito della mancanza del gruppo di controllo, ecco cosa afferma in una lettera al B.M.J. un ricercatore [5]:

"Con cosa è stata comparata la terapia Di Bella? Con nulla! Sarebbe stato molto più utile fare un paragone fra la terapia Di Bella e la terapia convenzionale".

Come si vede, la progettazione della sperimentazione è stata considerata di basso livello, in quanto manca delle 2 caratteristiche fondamentali che danno evidenza scientifica ad uno studio, e cioè la randomizzazione ed il gruppo di controllo.

La giustificazione che dà l'I.S.S., ancora una volta non tiene: la maggior responsabilità della situazione di tensione che si era creata in Italia nel 1998 stava proprio nell'atteggiamento di totale chiusura della medicina convenzionale Italiana. non tanto verso il M.D.B., ma verso una intera corrente della medicina contemporanea: se per es. Il Ministero della Sanità avesse avuto (com'era doveroso) un atteggiamento di maggiore apertura verso un metodo che rappresenta l'espressione clinica di alcune branche della ricerca contemporanea, la "tensione" non si sarebbe originata.

In base a queste premesse, come si colloca la classificazione del National Cancer Institute?

Questa classificazione ha il pregio di chiarire il livello di affidabilità scientifica, di evidenza, degli studi di oncologia. Il livello di evidenza serve a dirigere le decisioni cliniche: studi con basso livello di evidenza non possono offrire decisioni cliniche sicure o definitive. Gli studi sono valutati in base:

1. All'evidenza derivante dalla progettazione dello studio. Gli studi che offrono maggior evidenza sono quelli randomizzati e che presentano un gruppo di controllo. Perché questi due fattori sono fondamentali?

- **La randomizzazione:** assicura che “il giudizio personale ed i pregiudizi degli sperimentatori non influenzino la collocazione degli individui” [7]. Se c’era uno studio clinico in cui la randomizzazione **non** poteva essere in nessun caso evitata, era proprio la sperimentazione dell’M.D.B.; i pregiudizi e le valutazioni negative sul Metodo Di Bella sono stati frequenti, fra chi conduceva la sperimentazione, ben prima che la sperimentazione fosse avviata. Bene, proprio in questa situazione non è stata fatta (sic!!)
- **Il gruppo di controllo** [7]: permette di valutare l’efficacia di un trattamento. Tale valutazione deve necessariamente essere confrontata, controllata, con un gruppo di riferimento che segua una terapia nota (nel nostro caso, la terapia oncologica convenzionale).

Senza gruppo di controllo, **non è tecnicamente possibile affermare che “l’M.D.B. non è efficace”, lasciando intendere che la terapia convenzionale è, invece, efficace.**

Cosa avrebbe fatto la terapia convenzionale nello stesso tipo di tumori e nello stesso stadio?

Questo **non** si può sapere dalla sperimentazione, mancando un gruppo di controllo. A questo proposito, l’I.S.S. non ci ripeta che potevano essere selezionati per la sperimentazione solo pazienti resistenti a tutte le terapie convenzionali, per ragioni etiche. Come affermato più sopra, vi erano già (nel 1998) sufficienti prove scientifiche sui farmaci usati nell’M.D.B., per testarli realmente, e cioè in pazienti, in condizioni iniziali.

2. All’evidenza derivante dagli obiettivi dello studio. Gli studi che danno maggiore evidenza sono quelli in cui l’obiettivo è rappresentato dalla valutazione della “overall survival from a defined point in time”, cioè dalla sopravvivenza dei pazienti partendo da una data definita, l’obiettivo della riduzione della massa tumorale è classificato dal N.C.I. come uno degli “indirect surrogates (surrogati indiretti) [6] dell’obiettivo principale (la sopravvivenza).

Molto interessante è la motivazione per cui, per il N.C.I. la valutazione della massa tumorale (vista invece dallo studio dell’I.S.S. come obiettivo principale) è un “indirect surrogate”, perché “è un obiettivo soggetto alle interpretazioni degli sperimentatori” (non è quindi un parametro oggettivo, come invece l’Istituto Superiore di Sanità ha sempre ripetuto”, ndr).

Inoltre: “Ancora più importante, questi obiettivi non producono automaticamente un beneficio diretto sul paziente, come la sopravvivenza o la qualità della vita”.

Come si può notare, il N.C.I. ritiene fondamentali come obiettivi di uno studio, la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti, cioè proprio quegli obiettivi che l'I.S.S. ha scelto di ritenere secondari, in quanto "non oggettivi e non scientifici".

Ora, in base a questa classificazione, dove si colloca la sperimentazione eseguita sull' M.D.B. (come qualsiasi altro studio eseguito con la stessa metodologia)? La classificazione del N.C.I. non lascia spazio a dubbi: si tratta di [6] "a phase II trial of selected patients with response rate as the outcome (uno studio di fase II di pazienti selezionati che ha come obiettivo la risposta obiettiva sulla massa tumorale".

Nella sperimentazione sull'M.D.B., infatti, i pazienti non sono stati randomizzati, sono stati appunto selezionati, e l'obiettivo dello studio (come è stato più volte sottolineato dall'I.S.S.) era appunto la risposta obiettiva (cioè la riduzione della massa tumorale misurata strumentalmente).

Bene, questo tipo di studio è classificato come 3iii Diii, cioè come lo studio che offre il più basso livello di evidenza scientifica nella classificazione del N.C.I.!!

E se uno studio offre un basso livello di evidenza scientifica, come necessaria conseguenza, le conclusioni che offre (qualsiasi esse siano) non possono essere prese come definitive: danno appunto una bassa "evidence".

Oltre a ciò, la sperimentazione dell'M.D.B. è stata condotta in modo tale, da abbassare ulteriormente il suo livello di evidenza. Rapidamente:

- Nella miscela di retinoidi era presente un componente tossico (acetone) che non doveva esservi.
- 1048 campioni di miscela di retinoidi dati ai pazienti erano scaduti (indagini dei N.A.S. di Firenze)
- Molti sperimentatori avevano dato pesanti giudizi negativi sul M.D.B. prima della conclusione della sperimentazione (conflitto d'interessi ideologico)

Inoltre i risultati negativi della sperimentazione contrastano:

1. Con i dati di un'enorme letteratura scientifica.

2. Con i dati della commissione Madaro che, come la sperimentazione, prevedeva una raccolta di casi selezionati senza randomizzazione nè gruppo di controllo: ma i risultati sono stati positivi (all. 8).

3. Con numerosi casi (pubblicati) di pazienti affetti da linfomi non H., microcitomi polmonari, carcinomi metastatici del seno, carcinomi pancreatici, osteosarcomi, che con l'M.D.B. hanno registrato una percentuale di blocco e/o regressione della neoplasia in assenza di effetti tossici rilevanti nettamente superiore alla chemioterapia (allegato n° 18).

4. Con le perizie giurate di oltre mille sentenze che certificando l'efficacia e la tollerabilità dell'M.D.B. hanno portato i magistrati a condannare le A.S.L. all'erogazione dell'intero M.D.B. (all. 16).

Da qualsiasi angolazione si osservi il problema, non emerge che una sconsolante conclusione:

per il modo con cui è stata progettata e condotta, la sperimentazione va bocciata: uno studio con tali mancanze, non è in grado di rispondere alla domanda per cui è stato richiesto dal Popolo e dal Parlamento italiano: l'M.D.B. è più o meno efficace della terapia convenzionale nella terapia contro i tumori?

L'I.S.S. cita società scientifiche internazionali a sostegno delle proprie tesi: a livello scientifico, **la validità di uno studio dipende da come è stato progettato e condotto:** e nel nostro caso, è stato progettato e condotto proprio male.

Un numero crescente di pazienti e di medici chiede una nuova e rigorosa sperimentazione dell'M.D.B. e più in generale terapie efficaci e rispettose dell'organismo e della qualità di vita dei pazienti. Bibliografia e note:

[1] Significance of melatonin in malignant disease: Bartsch O. Bartsch II; Universitäts-Frauenklinik, Tübingen. Bundesrepublik Deutschland; Wien Klein. Wochenschr. 1997 Oct. 3; 109 (18): 722-9

"First clinical experience with melatonin in the treatment of cancer patients has been confined to adjuvant therapies at advanced and terminal stages of malignancy and has yielded certain encouraging results. It is imperative to verify these preliminary data applying double-blind protocols and future therapeutic trials of melatonin in patients with early-stage malignant disease should be contemplated".

[2] Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs; Pollak MN, Schally AV Proc Soc Exp Biol Med 1998 Feb 21 7 : 2 143-52

[3] Vitamins A, E, C and cyclophosphane or adriamycin on growth of transplanted tumors in mice: Eksp Onkol 1990 : 12 (3) : 55-7

"The antitumour antimetastatic and antileukemic effect of cyclophosphane and adriamycin in combination with vitamins. A, E, C, was studied... The preliminary administration of vitamins was established to intensify the effect of cytostatics and to low considerably their toxic action".

[4] Marcus Müller: Di Bella's therapy the last word? BMJ 1999: 318:208-209.

"The authors also say that they could not have done randomised trials for ethical reasons, but these are not clear. Indeed some would claim that the inferior design of there studies was unethical"

[5] J. I. Reys, Phil. Physiology, Retired: Compared to what?; 22 January 1999:
[http://www.bmj.com/cgi/eletters:318/7/178/208-F.I.I.](http://www.bmj.com/cgi/eletters/318/7/178/208-F.I.I.)

[6] National Cancer Institute: Levels of Evidence: Explanation in Therapeutics Studies (PDQS)
 Treatment Health - Professionals.
[Http://cancernet.nlm.nih.gov/clin/pda/evidence/Levels_of_evidence_explanation_in_therapeutics_studies.html](http://cancernet.nlm.nih.gov/clin/pda/evidence/Levels_of_evidence_explanation_in_therapeutics_studies.html)

[7] "**Randomizzazione** è la collocazione casuale di individui in gruppi, per es. durante trattamenti sperimentali e controllati... La randomizzazione dovrebbe rendere il gruppo di controllo ed il gruppo sottoposto al trattamento simile all'inizio della sperimentazione e assicurare che il giudizio personale ed i pregiudizi de sperimentatori non influenzino la collocazione degli individui (nel gruppo sperimentale ed in quello di controllo, ndr)".

"Gli studi clinici randomizzati sono in generale considerati come il metodo scientificamente rigoroso di testare un'ipotesi in epidemiologia".

"Gruppi di controllo, soggetti con cui si fa il confronto... La selezione di un appropriato gruppo di controllo è di importanza cruciale negli studi epidemiologici..."

Definizioni tratte e tradotte da: "A Dictionary of Epidemiology" John M. Last-International Epidemiologic Association.

Seguono Allegati:

- **Risoluzione in Commissione On. Ercole (2003)**
- **Ordine del Giorno dell'On. Garagnani (27 Maggio 2003).**
- **Interrogazione scritta dell'On. Cristiana Muscardini (22 Gennaio 2003).**

- **Interpellanza dell'On. Garagnani (4 Dicembre 2002).**
- **Proposta di Legge degli Onn. Cè, Francesca Martini (3 Agosto 2001)**

▪ **Risoluzione in Commissione On. Ercole (2003)**

XII Commissione Affari Sociali

RISOLUZIONE IN COMMISSIONE

La XII Commissione,

premessi che:

- anche nelle ultime interrogazioni parlamentari presentate nel 2003 il Ministro della Salute ha risposto che la sperimentazione sulla multiterapia Di Bella è stata corretta e che non sono emersi nuovi elementi circa l'MDB;
- è viceversa possibile documentare con prove chiare ed evidenti le undici cause di invalidazione della sperimentazione, tra cui, in particolare:
 - 1) la somministrazione di farmaci scaduti a 1048 pazienti in sperimentazione, documentata nel verbale di due marescialli dei NAS;
 - 2) la mancanza di circa il 50% di retinoidi nei farmaci erogati dal Ministero della Salute durante la sperimentazione;
 - 3) la presenza di un veleno organico, l'acetone, riscontrato ed ammesso dallo stesso ministero, la cui presenza era stata categoricamente esclusa dal Prof. Di Bella - come da verbale ministeriale - perché tossico e cancerogeno;
 - 4) l'uso di solo quattro dei sette farmaci fondamentali e di nessuno di quelli di modulazione, a dispetto della ricetta autografa rilasciata al Ministero della Salute dal Prof. Di Bella;
 - 5) l'infusione della somatostatina senza siringa temporizzata (malgrado la richiesta verbalizzata del Prof. Luigi Di Bella, delegato dal Prof. Giuseppe Di Bella a seguire la sperimentazione), per l'emivita brevissima della molecola di 3 minuti per la somatostatina a 14 amminoacidi e di 120 per quella a otto. Con la siringa temporizzata, invece, l'effetto terapeutico da 3-120 minuti si sarebbe portato a 8-10 ore, come prassi nell'MDB.

Conseguentemente, sia l'infusione rapida di somatostatina, che la somministrazione di acetone hanno provocato ai pazienti quegli effetti tossici gastrointestinali che gli sperimentatori hanno poi addebitato all'MDB;

- tutte queste cause di invalidazione rappresentano elementi gravissimi non solo per la salute dei cittadini, ma anche per l'esito della sperimentazione, irrimediabilmente compromessa nei suoi risultati scientifici;
- i cinque elementi di invalidazione elencati, indipendentemente dagli altri sei riscontrati, privano di ogni minimo fondamento scientifico la sperimentazione su cui si fonda l'ordinanza ministeriale del Ministro Bindi, che, definendo inefficace la terapia, in pratica ne ha vietato l'erogazione gratuita da parte del

SSN, così negando la libertà di terapia sancita dalla Costituzione ed il diritto di cura a favore di quei cittadini che non ne hanno le possibilità economiche;

- tutti questi fatti sono stati provati ed ammessi anche dai giudici che hanno indagato sulla sperimentazione, né la circostanza che la magistratura non abbia finora ravvisato il dolo e non abbia perseguito penalmente i responsabili può essere utilizzata a deterrente dell'evidenza scientifica della non attendibilità della sperimentazione;
- la medesima archiviazione dei procedimenti penali a carico dei responsabili della sperimentazione solleva profonde perplessità se confrontata con le cause sopra riportate, che sono incontestabilmente e scientificamente invalidanti;
- l'atteggiamento di profonda ostilità delle autorità competenti a riaprire il caso della sperimentazione Di Bella, ostacolando l'erogazione gratuita di somatostatina e retinoidi, ha delle gravissime ripercussioni sociali, etiche e scientifiche, testimoniate dai continui ricorsi alla magistratura da parte di quei cittadini che scelgono di curarsi con la MDB e che non hanno tuttavia i soldi per pagare i farmaci;
- i ricorsi dei pazienti volti ad ottenere il rimborso dei farmaci utilizzati nella MDB continuano ad essere accolti dalla magistratura, che, alla luce dell'evidenza scientifica sull'efficacia della MDB, ha ripetutamente condannato la Asl all'erogazione gratuita di somatostatina e retinoidi in nome dell'irrinunciabile diritto alla tutela della salute di cui all'art. 32 Cost.;
- la patologia neoplastica è notoriamente priva di valide soluzioni, come testimoniano gli oltre 300.000 decessi ufficiali annui in Italia;
- la larghissima maggioranza delle 34.000 pubblicazioni sui principi componenti l'MDB, tra cui Somatostatina, Melatonina, Retinoidi, etc., ne certifica l'efficacia antitumorale in assenza di effetti collaterali rilevanti;
- queste pubblicazioni sono facilmente reperibili sul sito della NLM (National Library of Medicine), <http://www.nlm.gov:80/>, cliccando su "Free MEDLINE" e andando nella sezione "Internet Grateful Med", oppure sul sito del National Cancer Institute;
- è pertanto possibile documentare che l'MDB è pienamente rispondente sia ai parametri di valutazione comunemente accettati secondo i criteri della medicina basata sull'evidenza (E.B.M.), basati sulla rassegna della letteratura medico-scientifica e sull'esperienza clinico-terapeutica dei medici che applicano un metodo, sia ai criteri etico-deontologico sanciti dalla Dichiarazione di Helsinki;

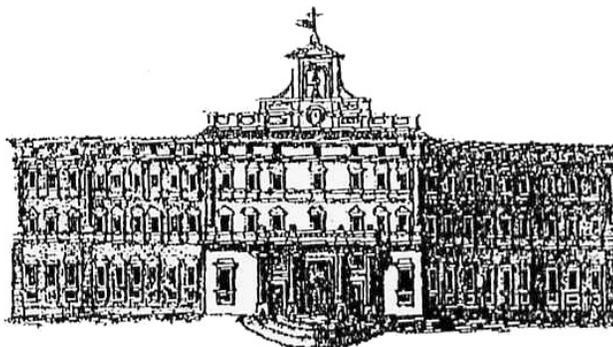
Impegna il Governo

- a procedere all'accertamento dell'effettiva attendibilità/validità scientifica della sperimentazione sulla MDB del 1998, tenendo conto sia delle prove scientifiche raccolte dai NAS, sia delle testimonianze sottoscritte dai pazienti in sperimentazione;
- a procedere ad un adeguamento della normativa sull'erogazione gratuita di somatostatina e retinoidi da parte delle ASL, tenuto conto che - nel silenzio della legge - il diritto alla salute, sia come diritto positivo alla prestazione, sia come diritto negativo alla libertà di scelta delle cure, continua ad essere espressamente riconosciuto da quei giudici che condannano le Asl all'erogazione gratuita della MDB ai pazienti che vi fanno ricorso.

On. Ercole

▪ **Ordine del Giorno dell'On. Garagnani (27 Maggio 2003).**

CAMERA DEI DEPUTATI



9/03927/004CAMERA - ITER ATTO

ATTO CAMERA

ODG IN ASSEMBLEA SU P.D.L. 9/03927/004

Dati di presentazione dell'atto

Legislatura : **14**
Seduta di annuncio : **314** del **27/05/2003**

Firmatari:

Primo firmatario : **GARAGNANI FABIO**
Gruppo : **FORZA ITALIA**
Data firma : **27/05/2003**

Stato iter : CONCLUSO IL 27/05/2003

Partecipanti allo svolgimento/discussione

PARERE GOVERNO

27/05/2003

In **CURSI CESARE** **SOTTOSEGRETARIO DI STATO SALUTE**

Fasi Iter :

**ACCOLTO COME RACCOMANDAZIONE IL 27/05/2003 PARERE
GOVERNO IL 27/05/2003
RINUNCIA ALLA VOTAZIONE IL 27/05/2003 CONCLUSO IL 27/05/2003**

Classificazione TESEO:

CONCETTUALE:
**FARMACOLOGIA E TERAPIA, SPERIMENTAZIONE CLINICA, TITOLI
ACCADEMICI, TUMORI**

Atto Camera

Ordine dei Giorni 9/3927/4

presentato da FABIO GARAGNANI martedì 27 maggio 2003 nella seduta n.314

La Camera,

in riferimento all'articolo 2 comma 1 del decreto-legge che realizza il progetto oncotecnologico da parte dell'Istituto Superiore della Sanità finalizzato alla luce di quanto segue:

- 1) somministrazione di farmaci scaduti a 1048 pazienti (come da verbale dei NAS);
- 2) il composto dei retinoidi conteneva acetone (fino a 850 milligrammi per litro) sostanza non richiesta, anzi esclusa dal professor Di Bella perché altamente tossica e cancerogena;
- 3) le percentuali di concentrazione dei retinoidi erano errate e insufficienti;
- 4) i criteri di arruolamento dei pazienti furono antitetici e diametralmente opposti a quelli indicati dal professor Di Bella;
- 5) furono usati solo 4 dei sette farmaci del modulo fisso dell'MDB e nessuno di quello variabile;
- 6) In un'alta percentuale di ammalati la somatostatina fu somministrata in modo totalmente errato e inefficace, senza siringa temporizzata;
- 7) I punti 4) e 5) dimostrano che gli sperimentatori non conoscevano la terapia e pertanto non potevano sperimentarla;
- 8) chi commissiona una sperimentazione (Sponsor) non può fare i controlli e poi autocertificarsi la validità delle verifiche, come ha fatto il Ministero;
- 9) gli obiettivi e la progettazione della sperimentazione, secondo la normativa internazionale, furono di infimo livello, e pertanto non idonei a dare indicazioni cliniche (come nel decreto Bindi);
- 10) gli sperimentatori sono tenuti alla massima imparzialità e riservatezza, senza conflitto d'interessi, anche solo ideologico. Molti sperimentatori, anche pubblicamente prima della sperimentazione, si espressero negativamente, fino alla pubblica diffamazione dell'MDB;
- 11) I criteri di valutazione furono errati, infatti, non si possono applicare ad una terapia biologica, quelli usati per una terapia citotossica e citologica, come fu fatto per la sperimentazione.

Il sottoscritto sottolinea in merito alle prospettive dell'applicazione della somatostatina e di altri principi, nella cura dei tumori con particolare riferimento ai congressi internazionali di oncologia tenutisi a Orlando negli USA, a Napoli e Como, che hanno individuato nella vitamina A, retinoidi, somatostatina, efficaci principi antitumorali, senza minimamente citare il professor Di Bella che da oltre 20 anni ha usato e pubblicato l'impiego antitumorale di queste molecole.

Il sottoscritto rammenta che nel dicembre 1997 un comunicato stampa del Ministero della sanità firmato da autorevoli esponenti di varie commissioni, affermava che il metodo Di Bella era privo di base scientifica,

Una rassegna della letteratura mondiale sui componenti dell'MDB, (somatostatina, retinoidi, melatonina, ecc.) effettuata e pubblicata da Vaccinetwork nello stesso anno, riportava oltre 1000 pubblicazioni sull'efficacia antitumorale dei componenti dell'MDB.

Risalgono al 1969 le prime pubblicazioni del professor Di Bella sulla melatonina, agli anni 40 quelle sui retinoidi ed esiste agli atti del congresso mondiale di Atene del 1981, una sua relazione sull'effetto positivo antitumorale della somatostatina, su oltre 1000 pazienti. E' pertanto documentata sul piano scientifico e legale l'assoluta priorità di oltre 20 anni del professor Di Bella nell'impiego terapeutico di somatostatina, retinoidi, e melatonina nei tumori.

Sia Lerner, che scoprì la melatonina, che Guillemin, scopritore della somatostatina, ne studiarono formula e caratteristiche chimiche e biochimiche, ma ignoravano e non intuirono minimamente l'enorme potenziale terapeutico delle molecole da loro individuate, il che non toglie loro alcun merito per scoperte fondamentali nella storia della scienza.

Sorprende e sconcerta che i principi terapeutici dell'MDB, prima definiti inefficaci dalla sperimentazione (che ha l'unico merito di aver protocollato, codificato e riconosciuto somatostatina, retinoidi, melatonina, ecc. come metodo Di Bella) vengano ora riscoperti senza minimamente citare il professor Di Bella, dimenticando che migliaia di persone hanno manifestato perché il servizio sanitario nazionale dispensasse la somatostatina ai pazienti oncologici in cura con MDB.

Né si può sostenere che la sperimentazione abbia avuto esiti negativi per l'uso contemporaneo

Ordine del Giorno 9/3927/4

di altri componenti dell'MDB, come M.L.T. e vitamina D, in quanto un numero elevato e crescente di pubblicazioni e studi clinici ne hanno confermato e documentato l'effetto non solo antiblastico, ma anche antimetastatico,

impegna il Governo

a verificare nuovamente la validità scientifica della sperimentazione nazionale e regionale del cosiddetto metodo Di Bella.

9/3927/4.Garagnani.

<http://siserver.intra.camera.it/SindacatoIspettivo/ShowXml2Htm1.Asp?IdAtto=46413&S...>

▪ **Interrogazione scritta dell'On. Cristiana Muscardini (22 Gennaio 2003).**

INTERROGAZIONE SCRITTA E-0037/03
di Cristiana Muscardini (UEN)
alla Commissione
(22.01.2003)

Oggetto: Efficacia della somatostatina nella lotta al cancro.

Il Congresso internazionale di oncologia di Orlando (USA) e quelli italiani di Napoli e Como hanno individuato nella vitamina A, retinoidi e somatostatina efficaci principi antitumorali. Tale efficacia era stata affermata dal prof. Luigi Di Bella che nel 1997 si è visto valutare, dal ministero della Sanità italiano, il proprio metodo come privo di base scientifica.

La Commissione,

1. conosce i risultati cui è pervenuta la ricerca e che è stata resa pubblica ai recenti congressi?
2. sa se il metodo che prende il nome dal prof. Di Bella ha un collegamento con gli ultimi risultati emersi dai congressi internazionali di oncologia di cui sopra?
3. non ritiene opportuno istituire una commissione per stabilire la validità del metodo Di Bella nella cura dei tumori?
4. considerata la base scientifica che oggi viene riconosciuta all'uso della somatostatina nella lotta ad alcune forme di tumore, non ritiene di dover finanziare la ricerca affinché questo metodo possa trovare sempre maggiore applicazione in Europa?

E-0037/03IT
Risposta data dal sig. Busquin
a nome della Commissione
(28 febbraio 2003)

La Commissione è al corrente degli esiti delle ricerche più avanzate concernenti l'uso della somatostatina, dei retinoidi e della vitamina A nelle terapie antitumorali.

Gli analoghi della somatostatina sono risultati utili sia nei modelli tumorali sperimentali in vitro che nei modelli animali. Negli esseri umani, è stata inoltre comprovata la loro efficacia clinica nella cura dell'acromegalia e, in misura minore, dei tumori neuroendocrini.

Attualmente si stanno studiando i derivati della vitamina A, ossia i retinoidi, per valutare la loro efficacia in quanto potenziali agenti di prevenzione dei tumori. I risultati più recenti dimostrano il loro contributo nella cura di determinate lesioni in fase precancerosa e nella riduzione dell'incidenza di secondi tumori primari nei pazienti già affetti da tumori primari della testa e del collo. Non è stato ancora dimostrato, tuttavia, che i retinoidi impediscano l'insorgenza di tumori primari nelle stesse aree.

La Commissione ritiene che detti risultati concernenti la somatostatina e i retinoidi non forniscano informazioni supplementari che consentano di comprendere meglio l'efficacia della terapia multipla del Di Bella o che ne giustifichino una nuova valutazione. La terapia in questione, basata su più farmaci, comprende una serie di altri componenti, tra cui la melatonina, la bromocriptina, l'ormone adrenocorticotropico (ACTH), la ciclofosfamide e l'idrossiurea ed era prescritta per la cura di tumori ubicati in altre aree del corpo. E' pertanto impossibile trarre, da suddetti risultati, conclusioni sulla potenziale efficacia della multiterapia Di Bella.

L'efficacia clinica e l'attività antitumorale della multiterapia Di Bella sono già state valutate, su richiesta del ministro della Sanità, mediante uno studio (multicentrico) clinico-sperimentale di fase II svolto in 26 reparti oncologici con la partecipazione di 386 pazienti affetti da tumore in fase avanzata. Al termine della sperimentazione si è constatato che la terapia in questione non aveva dimostrato un'efficacia sufficiente sui pazienti in fase avanzata tale a giustificare il proseguimento delle sperimentazioni cliniche. La relazione completa su questa sperimentazione è stata pubblicata nella prestigiosa rivista internazionale British Medical Journal.¹

Nel Sesto programma-quadro la ricerca sul cancro è finanziata nell'ambito della priorità tematica «Scienze della vita, genomica e biotecnologie per la salute». Verrà privilegiata la ricerca clinica, in particolare le sperimentazioni cliniche destinate a convalidare interventi nuovi e perfezionati e finanziare la ricerca “traslazionale”, così definita perché destinata a convogliare le conoscenze fondamentali fino alla fase applicativa nel campo della pratica clinica e della sanità pubblica.

In questo contesto, il programma offre opportunità anche per applicazioni di ricerca riguardanti la somatostatina, la vitamina A e i retinoidi nella cura del cancro.

¹ n.318, pagg.224-228, 1999.

<p>▪ Interpellanza dell'On. Garagnani (4 Dicembre 2002).</p>



INTERPELLANZA

Il sottoscritto interpella il Governo in merito alle prospettive dell'applicazione della somatostatina e di altri principi, nella cura dei tumori con particolare riferimento ai Congressi internazionali di oncologia tenutisi a Orlando negli USA, a Napoli e Como, che hanno individuato nella vitamina A, RETINOIDI, SOMATOSTATINA, efficaci principi antitumorali, senza minimamente citare il Prof. Di Bella, che da oltre 20 anni ha usato e pubblicato l'impiego antitumorale di queste molecole.

Il sottoscritto rammenta che nel dicembre 1997 un comunicato stampa del Ministero della Sanità firmato da autorevoli esponenti di varie commissioni, affermava che il metodo Di Bella era privo di base scientifica.

Una rassegna della letteratura mondiale sui componenti dell'MDB, (SOMATOSTATINA, RETINOIDI, MELATONINA ecc...) effettuata e pubblicata da Vaccinetwork nello stesso anno, riportava oltre 1000 pubblicazioni sull'efficacia antitumorale dei componenti dell'MDB.

Risalgono al 1969 le prime pubblicazioni del Prof. Di Bella sulla Melatonina, agli anni 40 quelle sui retinoidi ed esiste agli atti del Congresso mondiale di Atene del 1981, una Sua relazione sull'effetto positivo antitumorale della SOMATOSTATINA, su oltre 1000 pazienti. E' pertanto documentata sul piano scientifico e legale l'assoluta priorità di oltre 20 anni del Prof. Di Bella nell'impiego terapeutico di SOMATOSTATINA, RETINOIDI, e MELATONINA nei tumori.

Sia Lerner, che scoprì la MELATONINA, che Guillemin, scopritore della SOMATOSTATINA, ne studiarono formula e caratteristiche chimiche e biochimiche, ma ignoravano e non intuirono minimamente l'enorme potenziale terapeutico delle molecole da loro individuate, il che non toglie loro alcun merito per scoperte fondamentali nella storia della scienza.

Sorprende e sconcerta che i principi terapeutici dell'MDB, prima definiti inefficaci dalla sperimentazione (che ha l'unico merito di aver protocollato, codificato e riconosciuto SOMATOSTATINA, RETINOIDI, MELATONINA ecc. come METODO DI BELLA) vengano ora riscoperti senza minimamente citare il Prof. Di Bella, dimenticando che migliaia di persone hanno manifestato

perché il SSN dispensasse la Somatostatina ai pazienti oncologici in cura con MDB.

Né si può sostenere che la sperimentazione abbia avuto esiti negativi per l'uso contemporaneo di altri componenti dell'MDB, come M.L.T. e vit. D, in quanto un numero elevato e crescente di pubblicazioni e studi clinici ne hanno confermato e documentato l'effetto non solo antitumorale ma anche antimetastatico.

Alla luce di quanto sopra l'interpellante chiede al Governo se non intenda verificare la nullità scientifica della sperimentazione nazionale e regionale per le seguenti cause invalidanti (Documentate si allegherà alla presente).

- 1) Somministrazione di farmaci scaduti a 1048 pazienti (come da verbale dei NAS allegato)
- 2) Il composto dei retinoidi conteneva acetone (fino a 850 milligrammi per litro) sostanza non richiesta, anzi esclusa dal Prof. Di Bella (come da verbale allegato) perché altamente tossica e cancerogena.
- 3) Le percentuali di concentrazione dei retinoidi erano errate e insufficienti.
- 4) I criteri di arruolamento dei pazienti furono antitetici e diametralmente opposti a quelli indicati dal Prof. Di Bella.
- 5) Furono usati solo 4 dei sette farmaci del modulo fisso dell'MDB e nessuno di quello variabile.
- 6) In un'alta percentuale di ammalati la somatostatina fu somministrata in modo totalmente errato e inefficace, SENZA SIRINGA TEMPORIZZATA (vedi verbale).
- 7) I punti 4) e 5) dimostrano che gli sperimentatori non conoscevano né la terapia, e pertanto non potevano sperimentarla.
- 8) Chi commissiona una sperimentazione (Sponsor) non può fare i controlli e poi autocertificarsi la validità delle verifiche, come ha fatto il Ministero.

9) Gli obiettivi e la progettazione della sperimentazione, secondo la normativa internazionale, furono di infimo livello, e pertanto non idonei a dare indicazioni cliniche (come il decreto Bindi).

10) Gli sperimentatori sono tenuti alla massima imparzialità e riservatezza, senza conflitto d'interessi, anche solo ideologico. Molti sperimentatori, anche pubblicamente prima della sperimentazione, si espressero negativamente, fino alla pubblica diffamazione dell'MDB.

11) I criteri di valutazione furono errati, infatti, non si possono applicare ad una terapia biologica, quelli usati per una terapia citotossica e citologica, come fu fatto per la sperimentazione.

Roma 4 Dicembre 2002

On. Garagnani


▪ **Proposta di Legge degli Onn. Cè, Francesca Martini (3 Agosto 2001)**

XIV LEGISLATURA
CAMERA DEI DEPUTATI N. 1497

PROPOSTA DI LEGGE
d'iniziativa dei deputati
CE', FRANCESCA MARTINI

Istituzione di una Commissione parlamentare di inchiesta sulle modalità di sperimentazione del "metodo Di Bella"

Presentata il 3 agosto 2001

XIV LEGISLATURA

PROGETTO DI LEGGE - N. 1497

Onorevoli Colleghi! - La vicenda collegata alla sperimentazione del "metodo Di Bella" ha suscitato enormi clamori e forti sospetti in molte parti dell'opinione pubblica e dei rappresentanti politici. Non possono non destare allarme e sconcerto le ormai numerose denunce fatte nei diversi tribunali dai quali risulterebbe che siano stati somministrati farmaci scaduti a ben 1.048 ammalati di tumore durante la sperimentazione in trattamento con il "metodo Di Bella", inficiando di fatto i risultati della sperimentazione stessa.

Ciò sembra trovare conferma nello stesso verbale dei nuclei antisofisticazioni in cui si legge che i farmaci in questione non possiederebbero più "le caratteristiche terapeutiche iniziali (...)" e si ipotizza "che la degradazione e scomposizione dei principi attivi possa produrre effetti collaterali gravi, specialmente in soggetti sofferenti di patologie neoplastiche; ne consegue che i dati ottenuti dalla suddetta sperimentazione siano sicuramente inattendibili".

Inoltre, risulterebbe anche che in tutte le confezioni di retinoidi siano state riscontrate (confermato dallo stesso Ministero della sanità) dosi fino a 850 milligrammi/litro di acetone, sostanza tossica e cancerogena nonché inattivante l'effetto dei retinoidi stessi, che, ricordiamo, sono l'elemento base del "metodo Di Bella". La presenza dell'acetone ha sicuramente sovvertito l'intero profilo tossicologico della sperimentazione, attribuendo allo stesso "metodo Di Bella" gli effetti tossici causati invece dall'errata preparazione di farmaci da parte del Ministero della sanità.

Altre denunce, quantomeno allarmanti, sulla condotta tenuta dai vari organismi, istituzionali e non, in merito all'applicazione della sperimentazione del "metodo Di Bella" compaiono nel *libro-dossier* del dottor Vincenzo Brancatisano "Un po' di verità sulla terapia Di Bella" (editore *Travel Factory*). Nel citato volume si afferma quanto segue:

sono errati l'intero impianto e l'impostazione di base della sperimentazione, rispetto ai parametri codificati dal *National Cancer Institute* ed universalmente accettati. Di fatto, non sono stati rispettati i criteri che danno evidenza ed attendibilità ad una sperimentazione secondo la più autorevole e conosciuta classificazione di evidenza scientifica in campo oncologico: il *National Cancer Institute*;

L'Istituto superiore di sanità (ISS) ha dichiarato che: "Non emerge alcuna evidenza che il metodo Di Bella sia stato di una qualche attività antitumorale... (...)", e questo malgrado dal sito *Internet* dello stesso ISS si rilevi che nel protocollo 7 della sperimentazione relativo al carcinoma esocrino dei pancreas, vi sia un 36 per cento di sopravvivenza ad un anno mentre tutte le statistiche internazionali concordano che entro sei mesi si ha una sopravvivenza del 3-4 per cento ed una pressoché totale mortalità ad un anno nei pazienti trattati con terapie convenzionali.

Come denunciato nelle pagine 343 e seguenti del citato *libro-dossier*, la vicenda Di Bella fu "gonfiata" dalla stampa a causa delle strumentali informazioni dell'ISS; infatti nel passo citato è scritto che: "Fu sancito che il metodo Di Bella era tossico e fu deciso, per questo motivo, di escludere lo stesso dalle cosiddette terapie dolci". Dalla lettura tardiva dei Rapporti Istisan, che il direttore dell'ISS si rifiutò di consegnare ai giornalisti in conferenza stampa, emergono dati e numeri che contrastano decisamente con le notizie allarmanti che la stampa girò all'opinione pubblica; in buona sostanza l'opinione pubblica ricevette notizie non vere, come è agevole verificare. Di più: lo studio osservazionale condotto in parallelo (e per un lungo periodo) su un gran numero di pazienti con l'obiettivo ufficiale di confermare o smentire i profili di tossicità riscontrati nella sperimentazione, ha addirittura stabilito che il 97 per cento dei pazienti non ha avuto alcun effetto tossico di una certa gravità. Questa notizia clamorosa che smentisce le precedenti rilevazioni non è stata mai diffusa, poiché nessuna conferenza stampa l'ISS ha ritenuto di dovere convocare per comunicare i risultati dello studio osservazionale che, peraltro, ha registrato la sopravvivenza di un numero rilevante di pazienti che, in questo caso, erano quasi tutti terminali.

A pagina 627 e seguenti del citato *libro-dossier* si leggono dichiarazioni ancora più allarmanti dalle quali si desumerebbe che, nel caso tali affermazioni corrispondessero al vero, l'esito della sperimentazione era di

fatto già stato "preconfezionato" dallo stesso ISS. Risulta molto inquietante che, nonostante la gravità delle affermazioni riportate nel libro citato, ad oggi, non risultino intraprese iniziative giudiziarie contro l'autore dello stesso né da parte del Ministero della sanità né da parte dell'ISS.

Quanto riportato si ritiene sia sufficiente affinché il Parlamento sia attivato nelle forme di sua competenza perché sia fatta chiarezza e si arrivi a scoprire la verità su tutta la "vicenda Di Bella" al fine di garantire i diritti e la salute dei cittadini.

Inoltre, non è da sottovalutare che nel frattempo sono state emanate decine di sentenze in tutta Italia tese a prevedere che le aziende sanitarie locali erogassero gratuitamente i farmaci del "metodo Di Bella" in base a dichiarazioni di periti oncologi attestanti la progressione del tumore con le terapie convenzionali (chemioterapia) e un blocco o la regressione del tumore negli stessi ammalati trattati con il "metodo Di Bella". Inoltre sono molte le iniziative emergenti anche a livello istituzionale da parte delle regioni a sostegno della terapia Di Bella.

Si capisce che fare chiarezza in una vicenda come questa non è assolutamente facile anche perché la sperimentazione è stata avviata quando il Ministro della sanità era l'onorevole Rosy Bindi, la quale aveva nominato come responsabile della sperimentazione il suo successore, ovvero il Ministro della sanità Veronesi. Quest'ultimo, nonostante in Parlamento siano state depositate diverse decine di interrogazioni volte a chiedere spiegazioni in merito alla sperimentazione, non ha ritenuto opportuno fornire al Parlamento nessuna delucidazione.

Pertanto la presente proposta di legge ha lo scopo di fornire al Parlamento lo strumento adatto, da noi individuato in una Commissione parlamentare di inchiesta sulle modalità della sperimentazione del "metodo Di Bella", affinché si possa dare una risposta chiara, inequivoca e dovuta ai cittadini sicuramente disorientati e nauseati dalle tante e contraddittorie informazioni a cui sono sottoposti.

XIV LEGISLATURA

**PROGETTO DI LEGGE - N. 1497
PROPOSTA DI LEGGE****Art. 1.**

1. E' istituita una Commissione parlamentare di inchiesta con lo scopo di:

a) esaminare la documentazione relativa alla sperimentazione del "metodo Di Bella" eseguita ai sensi del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94;

b) accertare il rispetto e la correttezza dell'applicazione del "metodo Di Bella" nella fase della sperimentazione di cui alla lettera a);

c) valutare gli atti inerenti le inchieste svolte dai procuratori della Repubblica aventi oggetto possibili abusi e falsificazioni avvenuti durante la sperimentazione;

d) svolgere tutte le necessarie indagini al fine di fugare ogni possibile dubbio sulla correttezza nella gestione e sulla veridicità dei risultati della sperimentazione;

e) accertare ogni altro comportamento che possa essere stato dannoso per i malati, i cittadini e lo Stato.

Art. 2.

1. La Commissione è composta da venti senatori e da venti deputati, nominati rispettivamente dal Presidente del Senato della Repubblica e dal Presidente della Camera dei deputati in modo che siano rappresentati tutti i gruppi costituiti in almeno un ramo del Parlamento, in proporzione alla loro consistenza numerica.

2. La Commissione, nella prima seduta, elegge al suo interno il presidente, due vicepresidenti e due segretari, a maggioranza dei suoi componenti.

Art. 3.

1. Prima dell'inizio dei lavori, la Commissione approva, a maggioranza assoluta dei suoi componenti, il regolamento interno.

2. La Commissione procede alle indagini ed agli esami con gli stessi poteri e le stesse limitazioni dell'autorità giudiziaria.

3. La Commissione, per l'espletamento delle proprie funzioni, può avvalersi dell'opera e della collaborazione di agenti ed ufficiali di polizia giudiziaria nonché di qualsiasi altro pubblico dipendente, di consulenti e di esperti di sua scelta.

4. La Commissione può acquisire atti relativi ad indagini svolte da altre autorità amministrative o giudiziarie. Per gli accertamenti di propria competenza vertenti su fatti oggetto di inchieste giudiziarie in corso, la Commissione può inoltre chiedere atti, documenti ed informazioni all'autorità giudiziaria.

5. Le sedute della Commissione sono pubbliche, salvo che la Commissione medesima disponga diversamente.

Art. 4.

1. I componenti della Commissione, i funzionari, il personale di qualsiasi ordine e grado addetto alla Commissione stessa ed ogni altra persona che collabora con la Commissione o compie o concorre a compiere atti di inchiesta, oppure ne viene a conoscenza per ragioni di ufficio o di servizio, sono obbligati al segreto per tutto quanto riguarda le deposizioni, le notizie, gli atti e i documenti acquisiti nelle sedute dalle quali sia stato escluso il pubblico ovvero dei quali la Commissione medesima abbia vietato la divulgazione.

2. Per il segreto di Stato, d'ufficio, professionale e bancario si applicano le norme vigenti.

Art. 5.

1. La Commissione conclude i propri lavori entro sei mesi dal suo insediamento, con la presentazione al Parlamento di una relazione finale sui risultati delle indagini svolte e con la formulazione delle eventuali conseguenti proposte.

Art. 6.

1. Le spese per il funzionamento della Commissione sono poste per metà a carico del bilancio interno della Camera dei deputati e per metà a carico del bilancio interno del Senato della Repubblica.