



Ministero della Salute

Consiglio Superiore di Sanità
Il Presidente

Roma, 30 dicembre 2005
I.6.b.m/5 1733 /P
(Allegati 1)

Illustre Signor Ministro,

faccio seguito alla mia lettera del 20 dicembre 2005 per comunicarLe che il Gruppo di Lavoro del Consiglio Superiore di Sanità (CSS), avendo ricevuto il 23 dicembre scorso la relazione del Dr Giuseppe Di Bella dal titolo: *Relazione sintetica ed esaustiva, informativa generale sulle risultanze più peculiari e innovative del MDB, dimensioni della casistica* (all.1) desidera formulare le seguenti considerazioni.

I punti centrali della relazione sono:

1. *gli studi clinici sono generalmente proposti e/o finanziati dall'industria farmaceutica.*
2. *è difficoltoso per i casi trattati con MDB a domicilio raccogliere ed elaborare dati in modo organico, in forma tale da consentire la pubblicazione su riviste internazionali.*
3. *vengono elencate alcune serie di pazienti, due in fase di pubblicazione*
4. *viene fatto riferimento alla casistica clinica oggetto della valutazione peritale del 1999*
5. *vengono elencate le proprietà antitumorali dei singoli componenti del MDB, come dedotte da PubMed (motore di ricerca pubblicazioni scientifiche)*

Punto 1: Corrisponde a verità che gli studi vengono decisi da Case Farmaceutiche, limitatamente a molti studi in Good Clinical Practice (GCP), e non quelli spontanei (investigator driven). Comunque, anche gli studi promossi da Case Farmaceutiche devono avere il consenso dei ricercatori clinici (senza i quali lo studio non si esegue), e non sempre risultano positivi (favorevoli al farmaco in studio). Ne va della credibilità scientifica degli sperimentatori: il mondo scientifico si basa essenzialmente sulla fiducia che gli sperimentatori si guadagnano quando un altro ricercatore riesce a riprodurre i risultati presentati dal primo. Un ricercatore serio non metterà mai il suo nome su un lavoro che, circa l'effetto di un farmaco, asserisce il falso perché verrebbe smentito in breve tempo.

Punto 2: Il Dr Di Bella afferma che non è possibile eseguire uno studio prospettico in GCP, per mancanza di fondi: questo non corrisponde a verità. Esiste lo studio in GCP sul metodo MDB, eseguito dal Ministero della Salute quando c'era il Ministro Bindi, con considerevole investimento finanziario, con il supporto di molte Istituzioni Oncologiche Italiane, pubblicato sul British Medical Journal: il risultato è stato negativo. Risulta difficile adesso proporre un secondo (con quali premesse, con quali attese, per una serie di pazienti senza casi controllo?).

Punto 3: Nel documento viene riportato un elenco di casistiche di neoplasie varie. Il Dr Di Bella scrive che: *"In complesso, sui 161 pazienti esaminati, si sono osservati 139 casi positivi tra guarigione, stabilità e regressione, pari all' 86,32%, in assenza di effetti tossici di qualche rilievo e con un generale miglioramento della qualità di vita. Nessuna statistica oncologica chemio e/o radioterapica è neppure lontanamente paragonabile a questi risultati"*.

Il Gruppo di Lavoro, pur non intendendo entrare nel merito dei singoli pazienti (le cartelle sono state richieste, ma non sono pervenute) si domanda, qualora la terapia MDB fosse in grado di dare l'86% di risposte positive nei tumori solidi, molti dei quali avanzati e/o in progressione, se non fosse logico aspettarsi:

- ✧ una corsa in tutto il mondo per eseguire questa terapia, per brevettare questo metodo da parte delle Case Farmaceutiche. (Un modo molto semplice per stabilire se un terapia risulta efficace e vedere se viene usata solo dal proponente oppure da altri gruppi clinici in Italia, in Europa, in America, in Giappone).
- ✧ la volontà di altri gruppi di utilizzarla.

Tutto questo disinteresse verso la terapia MDB nasce forse dal fatto che pochi (in Italia e fuori Italia) credono a questo 86% di risultati positivi, e non per pregiudizio, ma perché l'unico studio prospettico pubblicato sulla MDB è risultato negativo, e le singole casistiche non controllate (presentate dal Dr Di Bella in congressi) presentano oggi un impatto irrilevante sulla opinione dei ricercatori clinici.

Il Dr Di Bella, tuttavia, insiste con cifre poco credibili sotto tutti i punti di vista, e sembra non considerare che la terapia oncologica sta facendo progressi di grande rilievo (le piccole molecole, gli anticorpi monoclonali) e sta modificando la aspettativa di vita di molti pazienti.



Ministero della Salute

Consiglio Superiore di Sanità

Il Presidente

Punto 4. Per quanto riguarda la casistica clinica oggetto della valutazione peritale del 1999 non è possibile raggiungere alcuna conclusione o anche una semplice indicazione di efficacia. Anche in uno studio retrospettivo è indispensabile disporre di alcuni parametri senza i quali non è possibile trarre alcuna conclusione. In dettaglio, occorrerebbe almeno conoscere: (1) criteri di selezione della casistica, e numerosità della casistica globale; (2) attendibilità della diagnosi istologica e strumentale; (3) fattori prognostici; (4) modalità di valutazione della risposta (es. clinica, strumentale, etc); (5) criteri di valutazione della risposta (come è stata valutata la Qualità di Vita, quali end-points sono stati impiegati); (6) caratteristiche della popolazione di controllo in base alle quali è stata ipotizzata la durata della sopravvivenza attesa (durata che, secondo quanto sostiene il Dr. Di Bella, la MDB sarebbe riuscita a migliorare). Relativamente ad altre prove di efficacia, ci si può basare solo sull'abstract del lavoro pubblicato nel 2001 su Cancer Biotherapy and Radiopharmacology, una rivista elettronica recensita, con un fattore di impatto (IF) molto basso (1,019). Come riportato nei Commenti Specifici, questo studio di fase II su un limitato numero di pazienti, non dimostra l'efficacia della MDB. La combinazione impiegata comprende infatti anche farmaci notoriamente attivi nei linfomi indolenti (ciclofosfamide e steroidi), ed è impossibile stabilire se i componenti della MDB abbiano svolto un ruolo nella risposta. Ciclofosfamide a basse dosi e steroidi sono un trattamento ampiamente impiegato in passato, ed usato ancor oggi quando altre forme di terapie più efficaci hanno fallito o non sono impiegabili.

Punto 5. Il Gruppo non intende negare che alcuni componenti della MDB abbiano interessanti attività anti-proliferative, e che vi siano numerosi studi in vitro e/o sull'animale in questo senso. Nella nota del 20 dicembre 2005 lo scrivente, a nome del Gruppo, ha ribadito che i presupposti scientifici non sono sufficienti per stabilire l'efficacia di una terapia di combinazione. Occorre, quale punto ineludibile, la validazione di uno studio prospettico: si inizia con uno studio in fase I-II (singolo braccio in cui si dimostra che funziona la combinazione) per poi passare ad uno studio in fase II-III (in cui si confronta il protocollo in uno studio randomizzato, con una combinazione diversa) ed infine si attendono le conferme di altri ricercatori.

Il Gruppo di Lavoro ribadisce che non bastano le premesse scientifiche (l'attività dei singoli componenti), nè uno studio prospettico serio e ben fatto. Occorre la **conferma** da parte di un secondo, di un terzo, di un quarto studio disegnato ed eseguito da ricercatori indipendenti.

Il Dr Di Bella cita frequentemente i criteri del National Cancer Institute - NCI con i quali vengono eseguiti e giudicati gli studi, ma non rileva che nella casistica dei pazienti trattati con metodo MDB, manca tutto quanto viene previsto dai criteri NCI, a cominciare da un numero progressivo unico per ogni paziente, capace di individuarlo.

Infine, resta da segnalare che il Dr. Di Bella continua ad ignorare la richiesta della Commissione, inoltrata molti mesi fa, di fornire i dati clinici, indispensabili per formulare un giudizio di attendibilità delle sue affermazioni.

Concludendo, il Gruppo di lavoro ribadisce che la relazione appena giunta da parte del Dr Di Bella sulla MDB: (a) non aggiunge evidenze sulla efficacia di tale terapia; (b) non presenta uno studio convincente eseguito dal proponente; (c) omette di citare uno studio in GCP eseguito dal Ministero, con risultato negativo; (d) non presenta conferme provenienti da gruppi indipendenti.

La relazione del Dr Di Bella, pertanto, non modifica le conclusioni del Gruppo di lavoro sul MDB trasmesse con la più volte citata lettera del 20 dicembre scorso: "Il Gruppo di Lavoro del Consiglio Superiore di Sanità ritiene di non avere elementi che dimostrino la efficacia del MDB nella terapia delle neoplasie e pertanto sconsiglia una nuova sperimentazione clinica Ministeriale sul MDB. Questa potrebbe essere non solo inefficace, ma anche nociva per i pazienti, negando ad essi (o procrastinando) l'accesso a farmaci anti-neoplastici di dimostrata efficacia".

Con i migliori saluti.

On.le Francesco Storace
Ministro della Salute
SEDE