

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Area Interdipartimentale 2 - “Ufficio del Piano di Rientro” e “Piano Sanitario”
Comitato Regionale di Bioetica

Parere richiesto dall'Assessore della Salute al Comitato Regionale di Bioetica (*allegato 1*) in merito al disegno di legge di iniziativa parlamentare dal titolo “misure a sostegno dei pazienti oncologici e delle loro famiglie”, depositato in Assemblea Regionale il 23 Maggio 2013, volto a ottenere la rimborsabilità dei farmaci della Multiterapia Di Bella (*allegato 2*).

La multiterapia dei tumori del Prof Luigi Di Bella (MDB) si basa sulla combinazione di **melatonina, bromocriptina, somatostatina (oppure octreotide), ciclofosfamide, e uno “sciroppo” contenente acido retinoico più vitamine**, con molte varianti che si sono susseguite nel tempo, o differenti nei diversi tipi di tumore, o infine per ragioni non specificate negli archivi Di Bella. **Si riporta anzitutto l'autorevole giudizio dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA; allegato 3): «Si ritiene pertanto che l'iniziativa legislativa regionale non sia supportata dai necessari presupposti normativi posti a fondamento del disegno di legge regionale, nell'ordine contenuto nella relazione stessa, si evidenzia come: 1. Non sussistono [per la MDB] i requisiti applicativi della legge n. 648/96 citati al punto 1 [del disegno di legge della Regione Sicilia]. Va infatti sottolineato come la cura in questione non sia qualificabile come innovativa, non sia in alcun modo approvata in altri Paesi e, infine, non sia oggetto di sperimentazione in Italia.**

Il parere del Comitato Regionale di Bioetica (CoReB) è all'unanimità negativo, per la insussistenza dei requisiti normativi identificati nella relazione dell'AIFA e per l'assoluta mancanza di evidenze di efficacia della MDB, come sarà puntualmente dimostrato nelle pagine seguenti. Da notare che la ricerca di prove o anche soltanto di indizi di efficacia della MDB è stata ripetuta più volte e sempre con esito negativo da organismi diversi (Istituto Superiore di Sanità, Consiglio Superiore di Sanità, esperti di metodologia clinica e ricerca oncologica), sul materiale via via proposto dal Prof Di Bella e poi dai figli (casistiche e poi alcuni lavori, tutti apparsi su riviste con bassissimo fattore d'impatto). **Si possono distinguere in questa ricerca tre periodi, le cui analisi sono riportate di seguito: 1991-99; 1999-2005; stato attuale, 2014,**

Primo periodo, 1991-99

1. Tra il 1997 e il '98 esplose a favore dell'efficacia della MDB e della richiesta di rimborsabilità a carico del SSN una imponente campagna di stampa e di televisione. Per esempio, il quotidiano Tempo di Roma pubblicava ogni giorno il riassunto (quasi mai convincente) di casi di tumore regredito o addirittura guarito dopo la cura Di Bella; fu pubblicata nella rivista Panorama una idolatrante intervista di Vittorio Feltri al Prof Di Bella, "l'uomo della speranza". Nell'intervista Di Bella dichiarava: *"la mia terapia è l'unico mezzo che oggi consenta il trattamento medico del cancro"; l'unico perché non ha tossicità; perché applicato tempestivamente porta alla guarigione; perché non c'è argomento scientifico serio che oggi possa affermare il contrario*". Intervennero pesantemente la magistratura e i politici. A Maglie, in provincia di Lecce (nota 1) il pretore Carlo Madaro ritenne di dover salvaguardare "il diritto alla salute che, nei casi di cui stiamo parlando, è diritto alla vita", e ordinò all'autorità sanitaria locale la fornitura gratuita dei farmaci della MDB in un bambino con un tumore cerebrale. Seguirono le delibere di varie Regioni (Puglia, Lombardia, Calabria) e di un certo numero di ASL, che autorizzavano la fornitura gratuita dei farmaci della MDB - in particolare della somatostatina che di essi è il più costoso - ai pazienti che ne facevano richiesta. Si schierarono anche i partiti; Alleanza Nazionale sostenne con particolare vigore la MDB, che diventò una bandiera della destra e della "libertà di cura". Da notare che, negli anni nei quali c'era in Italia un terremoto pro MDB, fuori d'Italia la "cura Di Bella" era quasi del tutto ignorata. In Canada, un tentativo di importare la MDB portò all'apertura di un centro che offriva la "cura" ma che rapidamente si chiuse per mancanza di clienti. E non mancarono le spiegazioni sottilmente ironiche del dilagante successo della MDB come fenomeno tipicamente italiano, *"The drama of the Di Bella phenomenon may be perceived as peculiarly Italian"* (Nature 392, 421; 1998).

Nota 1. Forse non è tanto strano che il 28 gennaio 2014 nel tribunale di Lecce il giudice Francesca Costa abbia condannato la ASL a rimborsare a una donna malata di tumore la spesa di 25.000 € sostenuta per la "cura" Di Bella, con la contraddittoria giustificazione che *«negli ultimi documenti emerge una situazione clinica in cui accanto ad una progressione di malattia sono evidenti riduzioni riduzioni e addirittura la scomparsa di alcune lesioni con un miglioramento rispetto al periodo pre-trattamento»*, dalla edizione online del Corriere della Sera del 2 Febbraio u.s.

2. Sulla spinta dell'opinione pubblica e della politica, nel febbraio del 1998 il Parlamento approvò e finanziò una sperimentazione di fase II allo scopo di determinare se la MDB avesse un'attività antitumorale tale da giustificare una successiva sperimentazione controllata di fase III. La sperimentazione era multicentrica (26 centri, coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità) e includeva 11 trial clinici, di cui 10 in 8 differenti tipi di malattie neoplastiche avanzate e 1 in pazienti con tumori solidi in condizioni terminali. Per ognuno dei trial il sample size era calcolato in modo da poter distinguere fra *attività insignificante* e *attività meritevole di ulteriore studio*, con una probabilità del 5% di errore di tipo 1 (risultato falso positivo) e del 5% di errore di tipo 2 (risultato falso negativo). I pazienti arruolati negli 11 trial furono in tutto 386, randomizzati da una lista di pazienti eleggibili che avevano richiesto la MDB, arruolati dal marzo al luglio 1998, controllati ogni 1, 2, 3 mesi fino al 31 Ottobre. Risultati: risposta completa, nessun paziente; risposta parziale, 3 pazienti (0.8%); malattia stabile, 47 pazienti (12.2%); progressione, 199 pazienti (51.6%); exitus, 97 pazienti (25.1%); non valutabili, 8 pazienti (2.1%). Infine, un totale di 157 pazienti ebbero una o più reazioni avverse (40%); le reazioni avverse severe (classificazione WHO) furono 64 in 41 pazienti.

La sperimentazione, pubblicata sul British Medical Journal nel 1999 (allegato 4) ebbe dunque un risultato chiaramente negativo, che escludeva l'ipotesi di una ulteriore sperimentazione di fase III e che smentiva l'affermazione del Prof Di Bella che la sua terapia “non aveva tossicità”

3. Inchieste retrospettive sull'archivio del Prof Di Bella.
- Nel dicembre 1997, la Commissione Oncologica Nazionale richiese al Prof Di Bella e associati le cartelle cliniche dei casi che essi ritenevano essere stati successi della MDB. Dopo un iniziale rifiuto, furono fornite 70 cartelle, che – attentamente analizzate – non davano alcun supporto alla pretesa efficacia della Mdb (*Traversa & al, Cancer 1999; 86: 1903-11*). Una inchiesta sull'intero archivio del Prof Di Bella fu pubblicata su ***Cancer*** alla fine del 1999 (***allegato 5***) e rivelò un notevole grado di disordine e di non sistematicità dei casi registrati, per i quali mancavano o erano incomplete e imprecise molte informazioni che sarebbero state necessarie. Infatti (v. figura 1 ***nell'allegato 5***): i casi registrati nell'archivio dal gennaio 1971 al giugno 1997 erano 3076 e non 10.000 come dichiarato dal Prof Di Bella. Di essi, 988 erano privi di diagnosi, e 565 avevano diagnosi di malattie non neoplastiche. Dei 1523 casi con malattie neoplastiche, 918 non poterono essere inclusi nell'inchiesta perché residenti in aree geografiche nelle quali non esisteva un registro tumori con cui

confrontarli. Dei 605 casi rimasti: per 291 casi (48%) non era riportato in cartella l'uso della MDB; la somatostatina entrava come componente sistematica della MDB solo dal 1989 (e la sopravvivenza fra i casi trattati senza e rispettivamente con somatostatina non era differente); solo in 4 casi fra tutti la MDB non era associata ad altri trattamenti (chemioterapia, chirurgia, radioterapia) precedenti o ad essa contemporanei; 66 casi erano stati perduti al follow up. Infine, la sopravvivenza dei casi dell'archivio Di Bella era significativamente inferiore a quella dei casi dei registri tumori per tutte le malattie neoplastiche esaminate. Questo confronto è discutibile perché nei pazienti dell'archivio Di Bella l'osservazione aveva inizio in tempi diversi rispetto alla diagnosi di tumore e nei pazienti dei registri al tempo zero dalla diagnosi, ma ***anche ignorando i risultati del confronto, lo stato caotico e privo dei requisiti minimi di scientificità dei casi dell'archivio del Prof Di Bella è più che sufficiente per affermare che essi non forniscono nessuna evidenza di efficacia della MDB.***

Il primo periodo della vicenda Di Bella si chiude dunque nel 1999 con la pubblicazione dei risultati negativi della sperimentazione ministeriale di fase II e con le inchieste sui casi dell'Archivio Di Bella, da cui non si ricava alcun indizio a favore dell'efficacia della MDB.

Secondo periodo e fine della MDB, 1999-2005

Il Prof Di Bella muore il 1 luglio 2003; prima della sua morte, e dopo di essa fino ad oggi i suoi figli Giuseppe e Adolfo, entrambi medici, ed i loro sostenitori avanzano una serie di riserve sulla sperimentazione e iniziano a presentare nuove casistiche che dimostrerebbero la pretesa efficacia della MDB. Manca però al movimento pro-MDB guidato dai figli il fascino del vecchio Professore. Come ha scritto Remuzzi (*L'Eco di Bergamo*, 2 luglio 2003): « il Dottor Di Bella ci ha lasciato qualcosa di ancora più importante. Grazie a lui gli oncologi italiani, alla fine di una sperimentazione costosissima e finita come tutti sanno si chiesero perché Di Bella aveva avuto tanto successo (in televisione e con la gente). Scoprirono (lo studio è pubblicato su *Lancet*) che con la metà dei loro ammalati, mai avevano discusso delle loro cure, e se si poteva guarire, e come, e quando. Questi ammalati poi andavano dal Dottor Di Bella o chiedevano le sue cure. Gli altri che con il proprio medico parlavano, e lo trovavano quando gli serviva conforto, al Dottor Di Bella non ci pensavano proprio. Ma all'Università non si impara a parlare con gli ammalati, a coinvolgerli, ad allearsi con loro per combattere il loro male. Il Dottor Di Bella, lo faceva. Per questo gli dobbiamo essere grati, tutti.»

Non risulta che i figli del Prof Di Bella abbiano verso i pazienti le capacità di rapporto interpersonale del padre. Certo è che nei loro scritti indirizzati agli organismi della Sanità e nei lavori pubblicati essi adottano uno stile borioso e aggressivo, e pretendono di trasformare in statistiche le affermazioni di efficacia della “cura”, senza però documentarle e sistematicamente dimostrando una totale ignoranza metodologica. Un notevole esempio di questo stile si trova nella relazione con cui Giuseppe Di Bella accompagna la richiesta di una nuova sperimentazione ministeriale della MDB presentata del ministro Francesco Storace al Consiglio Superiore di Sanità nel 2005: *«Relazione sintetica ed esaustiva, informativa generale sulle risultanze più peculiari e innovative della MDB....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»*. Giuseppe Di Bella non presenta però, benchè invitato a farlo, le cartelle cliniche di questi casi e la documentazione di una così mirabolante efficacia.

- **E' perciò inevitabile il secco no con cui il Consiglio Superiore di Sanità risponde alla richiesta, motivandolo con una lettera-relazione molto ben argomentata e firmata dal Presidente Prof Mario Condorelli (allegato 6). Questa lettera-relazione, secretata per un anno e mezzo nei cassette del Consiglio Superiore di Sanità, viene pubblicata due anni dopo dal Sole24Ore Sanità del 22-28 maggio 2007, che in prima pagina la introduce con il titolo: «La fine della “cura Di Bella» (allegato 7)**

Stato attuale, 2014

E' attuale l'autorevole, conclusivo giudizio dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che conferma la cancellazione della MDB come trattamento applicabile nei pazienti con malattie neoplastiche in Italia. E' interessante osservare comunque come negli ultimi anni il Dr Giuseppe Di Bella e associati abbiano cercato sostegno pubblicando un certo numero di lavori su casistiche di malattie neoplastiche (1, 2) o su casi singoli (3, 4) che avrebbero avuto risposte favorevoli alla MDB. Questi lavori hanno però caratteristiche comuni che ne svelano la vacuità scientifica, annullandone il valore probatorio: tutti sono pubblicati su *Neuro Endocrinol Lett*, una rivista con un impact factor di 0.932, una percentuale di lavori accettati dell'80%, e con la presenza di Giuseppe Di Bella nel comitato editoriale; tutti sono retrospettivi e non comparativi; in molti mancano o non sono documentate la diagnosi o la risposta al trattamento. I due lavori sulle casistiche

più numerose (5, 6) sono stati valutati per qualità metodologica dal Prof Paolo Bruzzi, autorevole esperto di metodologia clinica e di ricerca sul cancro, con i risultati riportati in extenso nell'**allegato 8**, a cui si rimanda. Qui basta riportarne la conclusione: *In conclusione, si tratta di due articoli di valore scientifico pressochè nullo, che non sarebbero stati presi in considerazione da nessuna rivista minimamente seria. Il primo (cancro mammario) e' clamorosamente dilettantesco, il secondo (linfomi) e' piu' ortodosso in termini di stesura, ma sempre largamente inadeguato a fornire il minimo supporto a un'ipotetica efficacia del trattamento MDB... La mancanza di informazioni sui metodi usati per selezionare i soggetti, l'inaccettabile eterogeneita' delle casistiche presentate e la grossolana approssimazione nella presentazione dei risultati (incidentalmente, per quello che puo' contare, tutt'altro che eccezionali) forniscono un quadro imbarazzante del livello di preparazione oncologica e scientifica degli estensori di questi articoli, che dovrebbe suscitare, non solo in chi scrive, grandi preoccupazioni per la salute dei malati che dovessero affidarsi alle loro cure.*

Il disegno di legge di iniziativa parlamentare richiedente la rimborsabilità della MDB in Sicilia ha suscitato un gran numero di reazioni negative di associazioni professionali e scientifiche della Regione o nazionali, spesso sorprese e indignate per l'assurdità e non eticità della richiesta. Queste reazioni sono documentate dagli allegati 9 (AIOM Regionale), 10 (CIPOMO Regionale), 11 (Società Italiana di Farmacologia), 12 (Società Italiana di Ematologia: fra le malattie neoplastiche trattate da Di Bella e figli sono linfomi e leucemie) 13 (Commissione Regionale per il Prontuario terapeutico, 14 (articolo sottoposto per la pubblicazione ad Annals of Oncology dal Dr Mercadante, esperto in terapia del dolore e di supporto).

-
- 1) Di Bella G, Colori B. The Di Bella Method improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 23 tumours of the head and neck. Neuro Endocrinol Lett 2012;33:249-56
 - 2) Di Bella G, Mascia F, Colori B. The Di Bella Method (DBM) in the treatment of prostate cancer: a preliminary retrospective study of 16 patients and a review of literature. Neuro Endocrinol Lett 2013;34:523-28
 - 3) Di Bella G. Complete objective response to biological therapy of plurifocal breast carcinoma. Neuro Endocrinol Lett 2008; 29: 857-66
 - 4) Di Bella G, Colori B. Complete objective response of neuroblastoma to biological treatment. Neuro Endocrinol Lett 2009; 30:437-49

- 5) Di Bella G. The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 122 cases of breast cancer. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32:751-62
- 6) Di Bella G, Colori B, Mascia F. The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 55 cases of Lymphomas. *Neuro Endocrinol Lett* 2012; 33: 773-81.

Parere finale del Comitato Regionale di Bioetica sulla cosiddetta “multiterapia Di Bella”(MDB)

Come si è anticipato, si conferma dopo una esaustiva ri-analisi delle evidenze disponibili che il parere del Comitato regionale di Bioetica sulla cosiddetta “multiterapia Di Bella (MDB) è all’unanimità negativo

Il parere negativo del Comitato Regionale di Bioetica è confortato anzitutto dall’autorevole giudizio dell’AIFA, secondo cui ***«l’approvazione del predetto disegno di legge regionale costituirebbe innanzitutto una violazione delle disposizioni costituzionali e statutarie che disciplinano e delimitano le competenze legislative della Regione Sicilia in materia di tutela della salute.»*** E non possono essere trascurate le reazioni univocamente negative delle più rappresentative associazioni scientifiche e professionali Regionali e Nazionali coinvolte a vario titolo nella patologia neoplastica.

Riesaminando la travagliata storia della MDB il Comitato Regionale di Bioetica osserva che la “terapia” delle malattie neoplastiche inventata dal Prof Di Bella (MDB) non ha un razionale scientifico, non ha alcun credito internazionale e non è supportata da evidenze o indizi di efficacia clinica nei pazienti trattati. Benchè tutto questo fosse manifesto già nel 1999, la MDB ha avuto il paradossale privilegio di essere riesaminata e di nuovo bocciata nel 2005 dal Consiglio Superiore di Sanità e oggi dall’AIFA e dall’analisi dei cosiddetti lavori “scientifici” pubblicati con totale incompetenza metodologica e clinica dal Dr. Giuseppe Di Bella e associati. A chiusura di questo documento non si può non rilevare che la “cura” Di Bella ha prodotto per tanti decenni almeno tre gravi conseguenze negative: ha distolto i pazienti suscettibili da trattamenti antineoplastici potenzialmente efficaci; ha distolto dalle risorse della terapia del dolore e degli altri sintomi i pazienti con malattia non più suscettibile di trattamenti antineoplastici (***allegato 13***); ha motivato sprechi economici, a spese dei pazienti o della medicina pubblica, non calcolabili ma certamente considerevoli; un danno tanto più pesante oggi in tempi di crisi e di crescente disponibilità di trattamenti antineoplastici e palliativi efficaci. A tutte e tre queste conseguenze negative si esporrebbe la Regione Sicilia se si realizzasse il disegno di legge di iniziativa parlamentare che è il *primum movens* del presente studio.