

ALLEGATO

5-04095 Farina Coscioni: Controlli sulla produzione di emoderivati da parte della «Kedrion» SPA

5-04099 Miotto: Valutazioni dell'A.I.FA. e dell'I.S.S. sui rischi di contagio derivanti dall'impiego di emoderivati prodotti dalla «Kedrion» SPA.

5-04104 Palagiano: Controlli sulla produzione di emoderivati da parte della «Kedrion» SPA.

TESTO DELLA RISPOSTA

Il plasma raccolto in Italia e utilizzato per la produzione di emoderivati è conforme a quanto previsto dalla legislazione italiana ed europea e garantisce la stessa sicurezza del plasma e degli altri emocomponenti labili utilizzati a livello trasfusionale.

Donazioni

In Italia il singolo donatore viene sottoposto ad una accurata analisi da parte del medico responsabile del centro trasfusionale a garanzia e tutela della salute del donatore stesso e del ricevente. La donazione in Italia si basa sul principio della donazione volontaria e non retribuita; i donatori sono prevalentemente periodici e lo stato di buona salute è costantemente monitorato prima delle donazioni.

La Direttiva Europea 2002/98/CE e la Farmacopea Europea (monografia n. 0853 «*Human plasma for fractionation*») prevedono per il plasma da destinare alla produzione di medicinali, il controllo sulle donazioni per i marcatori sierologici HBsAg, anti-HCV, anti HIV 1/2 demandando a ciascun Paese membro l'eventuale richiesta di test supplementari per donatori specifici o per particolari situazioni epidemiologiche.

In Italia, vige il principio del doppio controllo determinazioni marcatori B/C/HIV/sifilide e screening molecolari B/C/HIV/NAT.

In base al contesto epidemiologico presente, le donazioni di sangue/plasma sono obbligatoriamente sottoposte alla determinazione dei marcatori HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1/2 e sifilide, allo screening molecolare per la ricerca di HCV RNA dal 28 giugno 2002 e di MIV RNA e HBV DNA dal 4 giugno 2008.

Plasma pool per la produzione di medicinali emoderivati

La legge 219 del 21 ottobre 2005, all'articolo 15, comma 4, prevede che gli emoderivati «... destinati al soddisfacimento del fabbisogno nazionale, devono derivare da plasma raccolto esclusivamente sul territorio italiano, sia come materia prima sia come derivati intermedi». Lo stesso articolo, al comma 8 stabilisce che «gli emoderivati, prima dell'immissione in commercio dei singoli lotti, sono sottoposti al controllo di stato...».

Il plasma raccolto nelle regioni italiane viene inviato alla ditta Kedrion che ha stipulato un contratto in conto lavorazione, che prevede la restituzione dei farmaci

emoderivati prodotti alle regioni che hanno contribuito alla raccolta del plasma.

Una volta che il plasma italiano viene trasferito negli stabilimenti di produzione di medicinali emoderivati della ditta Kedrion, attualmente l'unica autorizzata alla lavorazione di tale plasma, le singole donazioni vengono assemblate in pool contenenti 1.000-11.000 donazioni. La ditta effettua il controllo di questi pool per i marcatori virali anti-HIV 1/2, HBsAg e HCV RNA in conformità alla Farmacopea Europea.

La ricerca aggiuntiva di HAV RNA e/o Parvovirus B19 DNA (PVB 19) è limitata ai plasma pool destinati alla produzione di alcuni specifici emoderivati: plasma virus-inattivato (HAV e PVB19) e immunoglobuline anti-D sia per uso intramuscolare che endovenoso (PVB19), in accordo alla Farmacopea Europea (Monografie n. 1646, 557 e 1527), che per il PVB19 DNA impone un limite pari a 10.000 UI/mL di plasma.

La Ditta Kedrion produce e commercializza anche medicinali emoderivati ottenuti da plasma estero raccolto in Germania, Austria e USA, dove la situazione epidemiologica e il sistema di raccolta sono diversi da quelli nazionali, perché è prevista la donazione a fini di lucro. Tali emoderivati sono utilizzati anche in Italia, dove non si è raggiunta ancora l'autosufficienza nazionale di raccolta di plasma per la produzione di emoderivati.

Le donazioni di sangue/plasma estero vengono controllate presso i centri di raccolta per i marcatori HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1/2 e mediante test NAT per HIV RNA, HBV DNA, HCV RNA, HAY RNA, e PVB19 DNA.

Gli stessi controlli vengono ripetuti dalla Kedrion sui plasma pool di produzione. La ricerca mediante test NAT per HIV RNA, HBV DNA, HAV RNA, e PVB19 DNA è effettuata dalla ditta su base volontaria in quanto risponde a *standard* internazionali proposti dalla Associazione Internazionale dei produttori di emoderivati (*Plasma Protein Therapeutic Association* - PPTA).

Il controllo per HAV delle donazioni raccolte in Italia non viene eseguito in base alla valutazione scientifica della situazione epidemiologica della popolazione italiana che è largamente immunizzata con una prevalenza dell'85 per cento della popolazione adulta, contro questa infezione virale. Anche per quanto riguarda il PVB 19 (parvovirus) in Italia non si prevedono contratti specifici in quanto l'infezione è in genere benigna e autolimitante in soggetti sani. Eventuali rischi sono descritti per le donne in gravidanza, peraltro in gravidanza per molte applicazioni si usano le Igg antiD testate per il parvovirus e in soggetti immunodepressi, come descritto nei foglietti illustrativi. Si sottolinea che in Italia esiste un elevato tasso di siero prevalenza di anticorpi anti-PVB19. Non esistono evidenze di trasmissione virale attraverso i medicinali emoderivati da plasma italiano da almeno 10 anni.

Processo produttivo

I processi produttivi degli emoderivati, descritti nei dossier di AIC, comprendono specifiche fasi di rimozione e/o inattivazione virale, caratteristiche per ciascun prodotto, convalidate dalla ditta per dimostrarne l'efficacia ed approvate dalle Autorità competenti. Il processo produttivo è conforme ai requisiti stabiliti dalle linee-guida europee in vigore e fornisce un adeguato livello di sicurezza virale dei farmaci emoderivati in Italia. Infatti, i valori di riduzione virale ottenuti negli studi di convalida sono superiori ai requisiti stabiliti dalle linee guida europee.

Gli emoderivati prodotti da plasma italiano e plasma estero hanno gli stessi processi produttivi descritti nelle AIC, compresa l'IgVena.

Controlli prima dell'immissione in commercio

Prima della restituzione alle regioni o dell'immissione in commercio, gli emoderivati sono sottoposti al Controllo di stato,

Pag. 67

lotto per lotto, che consiste nell'analisi di campioni di prodotto finito e di plasma pool di origine da parte dell'Istituto superiore di sanità o da altro Laboratorio ufficiale di controllo europeo (OMCL), come stabilito dal decreto ministeriale 31 marzo 2008 (*Gazzetta Ufficiale* n. 90 del 16 aprile 2008). I plasma pool vengono nuovamente saggiati per i marcatori virali anti-HIV 1/2, HBsAg e HCV RNA, (*screening* molecolare) in conformità a quanto previsto dalle linee-guida europee e dalla Farmacopea Europea, la procedura di rilascio dei lotti di emoderivati e dei plasma pool è armonizzata in ambito europeo e non prevede saggi aggiuntivi.

Le recenti vicende riportate da un organo di informazione

Vediamo ora da cosa nasce l'ipotesi di una querelle tra AIFA e ISS. Chiariamo anzitutto i ruoli di AIFA/ISS/CSS:

l'AIFA è un ente regolatorio;

ISS è il braccio operativo del Ministro della salute per tutti i controlli che garantiscono la salute pubblica.

Il Consiglio superiore di sanità è l'organo di alta consulenza del Ministro della salute.

Dunque:

Kedrion utilizza sia emoderivati da sangue italiano sia da sangue estero;

sul sangue italiano si fanno i controlli per B/C/HIV/sifilide non ritenendosi necessari altri controlli, in linea con la normativa Europea;

sul sangue estero si fanno controlli per B/C/HIV+A+parvovirus, trattandosi di plasma ad origine commerciale;

Kedrion ha inviato ad AIFA la documentazione per l'AIC (autorizzazione immissione in commercio);

nel dossier, Kedrion ha inserito i dati inerenti sia al plasma italiano sia a quello estero;

ha però, incluso tutti tali dati in un plasma *master file* in cui si prevedono controlli oltre che per B/C/HIV anche per e A e/parvovirus;

questi ultimi due controlli come ho già detto non sono presenti nel plasma di provenienza italiana, senza che per questo detto plasma non sia meno sicuro;

l'AIFA ha rilevato questa non conformità;

l'ISS ha garantito la sicurezza del plasma italiano;

non si tratta quindi di nessuna querelle tra l'ISS e AIFA ma della diversa funzione dei due Enti:

AIFA ha riscontrato una non conformità regolatoria formale, l'ISS ha certificato che al di là di questo aspetto formale il prodotto è comunque sicuro;

in questi casi per maggiore sicurezza si chiede un parere al Ministro vigilante (Ministro della salute) che per ulteriore e massima sicurezza ha chiesto il parere del Consiglio superiore di sanità;

il Consiglio, presieduto dal professor E. Garaci, ha interessato per la sez. V, rappresentata dai massimi esperti nazionali. Ne ricordo la composizione: professore Alberto Albertini presidente, professore Roberto Passariello vice presidente, professore Giovanni Biggio, dottore Giuseppe Brancato, professore Bruno Dalla Piccola, professore Silvio Garattini, professoressa Maria Carla Gilardi, professore Giovanni Lucignani, professoressa Maria Carla Marciani, dottore Marco Onofri, dottore Claudio Zanon; Esperti: professore Andrea Bacigalupo, dottore Giovanni Zotta, dottore

Fabrizio Oleari, professore Guido Rasi, professore Andrea Mandelli, professore Giuliano Grazzini, dottore Carlo Pini, professore Valter Ricciardi. In questa formazione, la Sezione ha fornito al Ministro della salute totali rassicurazioni al riguardo, escludendo l'opportunità di misure restrittive;

Pag. 68

è evidente che queste diverse funzioni dei vari Enti vigilati dal Ministro della salute e questo meccanismo di doppi controlli sono una ulteriore garanzia per i cittadini italiani, al contrario di molti altri Paesi.

Quanto alle problematiche tecniche da superare di cui si fa riferimento nel comunicato congiunto AIFA e ISS, si riferiscono alla elaborazione, peraltro già in fase finale, di un plasma *master file* per il sangue di provenienza italiana. Tale procedura sta avvenendo di intesa con le regioni ed è vicina alla conclusione, comunico infatti che mancano solo alcuni passaggi finali, quali per esempio le ispezioni d'obbligo. L'esistenza del *master file* per il sangue italiano non modificherà comunque né la sicurezza né la tracciabilità di questo sangue, che come prima ho già detto, è totale.

Conclusioni

In conclusione, in Italia gli emoderivati, prima dell'utilizzo, sono sottoposti ai seguenti controlli:

- 1) Al momento della donazione *a)* sierologici: epatite B, epatite C, HIV, Lue *b)* molecolari (NAT): epatite B, epatite C, HIV;
- 2) sul plasma pool *a)* sierologici: epatite B, HIV *b)* molecolari: epatite C;
- 3) controllo di Stato *a)* sierologici: epatite B, HIV *b)* molecolari: epatite C.

Prova della sicurezza degli emoderivati prodotti in Italia è che da oltre 10 anni non vi sono evidenze di trasmissioni virali attraverso i medicinali emoderivati.

Infine, per rispondere in particolare all'ultimo punto dell'onorevole Palagiano, inerente presunte anomalie relative a ruoli istituzionali, è il Governo che chiede all'interrogante cosa intenda per «ruolo anomalo», visto che esistono le leggi dello Stato italiano a definire ciò che è concesso e ciò che non è concesso fare.

Colgo l'occasione invece per invitare l'onorevole interrogante e l'intera Commissione a fare una riflessione serena sul problema della responsabilità collettiva di chi, come le Istituzioni e la stampa, si occupa di sanità, al fine di non ingenerare allarmi palesemente infondati nella popolazione e in particolare negli ammalati su temi così delicati.