

CRONOLOGIA MINISTERIALE

Ritardi normativi non assumibili a scarico di responsabilità degli Immunotrasfusionisti dei Sanitari curanti e delle Aziende di produzione di ED. (V. nota sotto 25.8.84).

(

13 3 1958 L.n.296, istitutiva del Ministero della Sanità (Art.1, comma 1: a detta Amministrazione è demandata una competenza generale al fine di “provvedere alla tutela della salute pubblica”. Da tale competenza discende una specifica responsabilità del Ministero qualificata sotto il profilo degli artt .2043, 2050 e 2049 c.c. Cfr.sent.27 novembre 1998, causa n.21060 (**Avv. Lana**)

30.6.1963 D.P.R. n.1409 archiviazione della documentazione sanitaria (v. anche C.P., art.340; D.P.R. 27.3.1969 n. 128, art.7.)

16.1.1965 Circolare n. 7 lineamenti fondamentali della **Farmacovigilanza**. V. anche circolari n. 123 del 1.8.1967 e n.98 del 23.4.1969 **NORMATIVA FARMACOVIGILANZA**

26.1.1965 Direttiva della CEE art. 1 def. **“MEDICINALE”**: “ogni sostanza da somministrare all’uomo (...) allo scopo (...) di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell’uomo”. Tra queste “sostanze” lo stesso art. 1 prosegue individuando **il sangue umano ed i suoi derivati**. **NORMATIVA TRASFUSIONALE**

28.3.66 Circolare n. 50 paragrafo F) “Trasfusione di sangue e derivati.

Occorre indagare se nei precedenti dei donatori esistano manifestazioni di epatite virale e anche se essi siano stati in contatto con malati colpiti da questa affezione o in genere da ittero, nel corso dei sei mesi precedenti. Si eviterà di prelevare sangue dai soggetti che hanno ricevuto, a loro volta, una trasfusione nei sei mesi precedenti.

Non si conosce attualmente nessuna prova di laboratorio che permetta di mettere in evidenza con sicurezza tutti i portatori di virus epatitico. Tuttavia è da prescrivere la determinazione sistematica e periodica delle **transaminasi sieriche nei donatori**.

Su ciascun quantitativo di sangue prelevato dai singoli donatori dovranno essere praticate le predette determinazioni e nel caso di risultati abnormi (GOT superiore a 40 U.I. e **GPT superiore a 30 U.I.**), nel fondato sospetto che il donatore possa essere portatore di virus epatitico, il donatore stesso sarà sottoposto ad ulteriori accertamenti ed il quantitativo di **sangue prelevato sarà destinato esclusivamente alla produzione di gammaglobulina con il metodo di Cohn all’etanolo o di albumine**.

E’ superfluo ricordare che i derivati del sangue, sia allo stato liquido che liofilizzati (plasma, fibrinogeno, globulina antiemofilica, trombina, ecc.) ad eccezione delle gamma globuline preparate con il metodo predetto e delle albumine, sono stati riconosciuti come possibili veicoli del virus epatitico.

D’altra parte è noto che non esistono sistemi sicuri di risanamento del sangue e dei suoi derivati infetti.

Resta pertanto da prendere in considerazione l’adozione dei seguenti provvedimenti:

-limitazione del numero dei donatori partecipanti ai lotti di miscela di sangue: E’ consigliabile che il numero dei **donatori da comprendere in ciascun lotto di miscela non superi i dieci”**

NORMATIVA TRASFUSIONALE + NORMATIVA DIMENSIONE DEI LOTTI

14.7.1967 L. n. 592 Norme per la raccolta, preparazione, conservazione e distribuzione del sangue umano. L'art.1 attribuisce al Ministero della Sanità la potestà di emanare le direttive tecniche per la organizzazione ed il coordinamento dei servizi inerenti alla raccolta...nonché alla preparazione dei suoi derivati, con il correlativo obbligo di esercitare la necessaria vigilanza. **(Annullata dalla legge 107 /90)** **NORMATIVA TRASUSIONALE + NORMATIVA DIMENSIONE DEI LOTTI**

1.8.1967 Circolare n. 123 del Ministero della Sanità che indica i lineamenti della farmacovigilanza già indicati con circolare n. 7 del 16.1.65 **NORMATIVA FARMACOVIGILANZA**

5.8.1968 circolare n. 9003/1970 A.G.-464.: **“la documentazione sanitaria deve essere conservata per un periodo di tempo più lungo possibile e, comunque non inferiore ai 25 anni...”**
(min. 5 anni per la documentazione dei Centri Trasfusionali) ***da confermare

27.3.1969 D.P.R n. 128, art.7. archiviazione della documentazione sanitaria (V. anche C.P., art.340; D.P.R. 30.6.1963 n.1409)

23.9.1969 Circolare n.98 del Ministero della Sanità che indica i lineamenti della farmacovigilanza. **NORMATIVA FARMACOVIGILANZA**

18.6.1971 D.M. 179 artt. contenenti direttive tecniche sui requisiti del sangue umano e dei suoi derivati **NORMATIVA TRASFUSIONALE**

14.7.1971 nota prot.3354 Ministero della Sanità- Ufficio del Medico Provinciale di Firenze
“...In questi ultimi tempi la messa in commercio dei reattivi necessari (per la ricerca dell'antigene Australia) da parte di più di una ditta, ha reso possibile una più ampia diffusione della ricerca. In considerazione di ciò, nonché della gravità che la epatite virale può assumere nei trasfusi, il Ministero della Sanità, sentita la Commissione centrale per lo studio e il controllo dell'epatite virale, ritiene che sia non più procrastinabile l'esecuzione sistematica della ricerca in parola, su tutto il sangue destinato alla trasfusione ed ha deciso di richiederne quindi l'adozione da parte di tutti i centri trasfusionali.

...si prospettano, nel contempo, le responsabilità legate alla distribuzione di sangue sul quale non siano stati effettuati tutti gli accertamenti possibili.” **NORMATIVA TRASFUSIONALE+NORMATIVA HBV**

24.8.1971 DPR.n.1256.Regolamento per l'esecuzione della L. 592 / 67

10- 2- 1973 D.M. <- La competenza amministrativa della trasfusione del sangue e dei componenti è attribuita alla D.G. degli ospedali, salve le competenze della D.G. di Medicina Sociale, della D.G. dell'igiene (S.I.P.), dell'Istituto e del Consiglio Superiore di Sanità e della Commissione trasfusionale sangue istituita nel 1992 in esecuzione della legge n. 107/90 (v. lettera Prof. Poggiolini pubblicata dal Corriere della Sera il 28- 12- 1998. <)**NORMATIVA TRASFUSIONALE**

24- 7- 78 Circolare DG SF N.68 Ricerca RIA per **HBsAg** su ciascuna donazione, su plasma e sul prodotto finito, **esclusa l'albumina**. (NDR: CNTS- CRI e la maggior parte dei Centri Trasfusionali italiani già effettuavano tale screening dal 1972). "Nella preparazione del pool di partenza **dev'essere rigorosamente rispettato il limite del numero massimo di unità** che può entrare a far parte del pool, quale risulta fissato dalla F.U.") **NORMATIVA TRASUSIONALE + NORMATIVA DIMENSIONE DEI LOTTI**

NDR: L'autorizzazione al commercio di ED "concentrati e purificati", italiani o esteri, è stata concessa in **violazione di questa norma contenuta nei DPR** con cui è emanata la Farmacopea Ufficiale. (v.**All. 1**-divieto al CNTS di lavorare pool da 20 litri pari a 100 donazioni).

23-12-78 <Legge N. 833 Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale.> (I norma sul Consenso informato) v.**Art. 4 Trasfusione** (... con ulteriore provvedimento legislativo il Governo avrebbe dovuto dettare norme dirette ad assicurare condizioni e garanzie soprattutto in materia di raccolta...: il c.d."piano plasma"(varato dalla L.107/90 e poi attuato (ed ancora scarsamente finanziato) col primo Piano Sangue e plasma italiano del 1994.

Artt 6 e 9 competenza dello stato delle funzioni amministrative concernenti la produzione, registrazione, ricerca, sperimentazione, commercio e informazione di emoderivati (art. 6), le delega (art. 9) all'ISS

Artt. 29 e 30 viene prescritto che il farmaco non può essere commercializzato se non è sottoposto a specifici ed indicati controlli preventivi secondo le procedure del Ministero della Sanità.**NORMATIVA TRASFUSIONALE**

7- 7-83 < Direttiva del Consiglio d'Europa per i controlli su ED.

"AIDS in Europa status quo 1983"**NORMATIVA HIV**

3- 8- 83 Circolare DG SIP Div. II (dottssa Ballada) N. 64- Sindrome di immunodeficienza acquisita: nessun caso accertato finora a conoscenza del Ministero; richiesta di segnalazione di eventuali casi sospetti. Ipotesi di etiologia virale a trasmissione sessuale e parenterale simile a quella dell'epatite B.**NORMATIVA HIV**

19- 5- 84 Lettera- circolare DG Servizio Farmaceutico (SF- Prof. Poggiolini) alle ditte: "Rapporti tra sindrome AIDS e somministrazione di emoderivati". "La malattia definita come Immuno Deficienza acquisita, di cui risulta ancora non ben identificato l'agente responsabile, può essere trasmessa anche con la trasfusione di sangue e suoi derivati, **in particolare concentrati di fattore VIII e IX** (antiemofilici).Il **Consiglio di Europa** ha recentemente suggerito ...- **utilizzare pool di basso numero di donatori di sangue;**

• **escludere l'importazione di plasma e fattori della coagulazione da Paesi con popolazione a rischio e donatori a pagamento".** (NDR Gli USA hanno l'una e gli altri) "Si invitano le ditte importatrici a **far conoscere lo stato attuale delle ricerche** che risultano essere in corso in altri Paesi, allo scopo di mettere a punto tecnologie atte a garantire l'assenza di contaminazione a carico degli emoderivati" **NORMATIVA HIV+NORMATIVA DIMENSIONE LOTTI**

NDR: v. nota sotto circolare 17.7.85. La ditta Immuno ha comunicato nel dicembre 84 i migliori risultati ottenuti con il vapore umido, ma solo nel luglio 85 è stato reso obbligatorio il calore (non specificato se secco o umido) e solo il 27 maggio 1988 con decreto n. 188/ S il Ministero della Sanità rendeva **obbligatorio il trattamento con il calore umido).**

25- 6- 84 Circolare DG SIP Div.II - N. 48: fac simile di scheda di notifica di eventuali casi di AIDS.

"...ED: **specificare quali, p.e. fattore VIII; provenienza: specificare se Italia o altri Paesi**

NORMATIVA TRASFUSIONALE+HIV

NDR: come sempre: mai richiesta del nome del Produttore o dell'ED e men che mai richiesta del numero che consenta di risalire al lotto e di ritirarlo dal commercio.

25- 8- 84 Circolare DG SIP- Div. II- N. 65: viene formulata" l'ipotesi che l'AIDS sia sostenuta da un agente infettivo, presumibilmente di natura virale, che può essere trasmesso attraverso sangue infetto, derivati del sangue (ad es.concentrati del fattore VIII), secrezioni infette (ad es. il liquido seminale)".**NORMATIVA HIV**

NDR: Il primo caso di AIDS è stato registrato in Italia nel **1982**. L'agente virale è stato identificato nel **1983** da Luc Montagnier dell'Istituto Pasteur di Parigi ed è stato indicato con l'acronimo LAV, (Virus Associato a Linfopatia).

Nel **1984** R.C. Gallo isolava lo stesso virus e lo indicava con l'acronimo HTLV-III (Virus Linfotropico delle cellule T Umane tipo III). Questo virus sarà in seguito definitivamente indicato con l'acronimo **HIV** (Virus dell'Immunodeficienza Umana).

Questi tempi di latenza sistematica del Ministero, in questo caso non finalizzati ma solo segno dei "tempi tecnici" della burocrazia, rende inaccettabile la tesi della Difesa per cui l'obbligo dei controlli discende dalla normativa e non dalla diligenza del buon padre di famiglia.

13- 11- 1984-< DG Serv. Med. Sociale- Richiesta parere CSS su prevenzione AIDS. **N.HIV**

14/12/1984-< richiesta da parte della Ditta Immuno di commercializzazione di ED trattati con il metodo Steam Treatment (v. **ALL.2**) **N.CALORE**

NDR 1: STEAM= vapore; TIM 2: calore umido; TIM 3: vapore surriscaldato= sotto pressione.

“ **2:** Con circolare n.28 del 17 luglio '85 è stato disposto dal Ministero il trattamento con calore non specificato; con DM n. 188 / S del 27.5.88 è stato disposto il trattamento con calore umido.

27- 2- 85- <Bozza di circolare (DG?)"AIDS- Profilassi nei sottoposti a trasfusioni di sangue o a trattamento con emoderivati. Si fa seguito alle precedenti circolari (n. 64 del 3- 8- 83, n. 48 del 25- 6- 84 e n. 65 del 25- 8- 84)"... "...l'attenzione va posta sulla utilizzazione del fattore VIII. In merito si ritiene che **debba darsi la preferenza, in tutti i casi in cui sia possibile, ai preparati crioprecipitati**. Sarebbe quanto mai opportuno che i Centri emotrasfusionali , **in collaborazione con le Ditte produttrici italiane destinino** quanta più parte del sangue prelevato ad una produzione di **fattore VIII da fonte "nazionale"**, certamente più al riparo da rischi rispetto alle preparazioni da pool importati. **N.HIV+N.TRASFUSIONALE**

NDR v. Hemofil della Ditta Baxter-naturalizzata a Trieste da molti anni; necessita controllo altre aziende italiane nello stesso periodo- distribuito in epoca precedente alla data di produzione in anni 83- 84; v. id. Immuno 87- 88. **Tra gli anni 84 e 87** avviene la **conversione all'internazionalismo:** dispersione dei crioprecipitati italiani in quanto antieconomici per l'industria, importazione di prodotti da megalotti di plasma (2000 litri dopo rifiuto da parte dell'ISS di autorizzare lotti da 20 litri al CNTS), dilazione dall'85 all'88 dell'obbligo di trattamento con calore umido, dilazione dall'89 al novembre 93 per i prodotti da sangue non testato per HCV...

Luglio '85 telegramma della Direzione Generale del Servizio Farmaceutico a tutti i Produttori di emoderivati che invitava ad avanzare domanda per ottenere di variare la procedura di produzione trattando i preparati di fattore VIII e IX con calore (senza specificare se secco, con vapore o con vapore sotto pressione) **N.CALORE**

NDR: “alcuni mesi dopo” il dicembre 1984: v. sopra 14.12.84 e v.< memoria difensiva Immuno in causa Larini/ Immuno, Ministero e USL 5 di Pisa presso Sez. I Civile Tribunale di Firenze 1998) (v. **All. 2**).

17.7.'85 Circolare D.G. Serv.Igiene Pubblica Div. II n 28 Prot. 400.2 / 30.H / 2087

Infezioni da LAV/HTLV- Misure di sorveglianza e profilassi **N.HIV+N.CALORE-N.TRASFUSIONALE**

AIDS: “ Le forme cliniche vanno dalla mera presenza di anticorpi nel siero “

NDR: La sola sieropositività per HIV anche se clinicamente silente comporta obbligo di denuncia, per la quale è allegato alla Circolare un fac-simile di scheda informativa.

"Non sono stati registrati casi legati a somministrazione di immunoglobuline umane, albumina, soluzioni di proteine plasmatiche stabilizzate, vaccino antiepatite..."

..."Il donatore deve essere avvertito che, in presenza di indici anamnestici e clinici di rischio di infezione il sangue sarà destinato a scopi trasfusionali. (sic, manca la negazione ndr)

..."Sull'unità di sangue verranno eseguite indagini tendenti al momento attuale al riconoscimento della presenza di anticorpi anti LAV/HTLV III. **Si raccomanda che tali indagini siano introdotte appena possibile sotto il profilo organizzativo** e siano eseguite su ogni unità di sangue donato.

EMODERIVATI I preparati di fattore VIII e IX per il trattamento degli emofilici sono stati individuati come veicoli di LAV/HTLV III che peraltro si è dimostrato molto sensibile al calore; pertanto **debbono essere** utilizzati preparati **trattati con il calore** e possibilmente derivati da sangue di provenienza nazionale."

NDR 1: questa è la **prima disposizione ministeriale per lo screening dell'HIV**, sia pure attenuata dalla "compatibilità organizzativa."

(**NDR 2:** nella relazione al CSS del 12-12- 1987 (v.) il DG del Servizio Farmaceutico attribuisce alla sua D. G. questa circolare che dal testo risulta invece proveniente dalla DG SIP; è probabile che sia stato indicato come circolare il telegramma dello stesso mese inviato dalla DG SF)

All. 1 Criteri per la sorveglianza e la diagnosi di AIDS (dal CDC di Atlanta riportato nel WHO Bull. n.62 del 1984).

All. 2 Scheda informativa per la registrazione dei casi da sindrome di immunodeficienza acquisita (A. I. D. S.) A) B) C)...(omissis)

D) NOTIZIE EPIDEMIOLOGICHE

"Il paziente ha soggiornato in Paesi stranieri? Se sì indicare i periodi di permanenza: dal g...mese... anno... al gg....m.... a. ...

"Il paziente ha ricevuto o riceve trasfusioni di emoderivati? Se sì specificare quali, **p. e. fattore VIII.** Qual'è la provenienza degli emoderivati trasfusi? **Specificare se Italia o altri Paesi.**

(NDR:già **inizia l'anonimato:** se dopo l'epidemia si identificherà solo il 20% degli ED responsabili di contagio, si potrà sostenere che la dimostrata reticenza dei medici è stata anche formalmente istigata dal Ministero e successivamente anche dall'Istituto Superiore di Sanità che ha aggiunto del suo, sopprimendo anche le due domande generiche sugli ED. Non appare rilevante il nome commerciale, il numero di lotto e la ditta produttrice, mentre sembra esserlo l'anno, il mese e persino il giorno di permanenza in Paesi stranieri.)

1985 (senza data)- < DG Servizio Farmaceutico- Bozza di relazione al Consiglio Superiore di Sanità. "Tests effettuati da un anno su preparati di immunoglobuline ad uso endovenoso hanno evidenziato in alcuni di essi la presenza di anticorpi anti HTLV III.

Publicazioni scientifiche sull'argomento (all. 1- non reperito) **sembrano** non attribuire alla presenza di anticorpi anti HTLV III in immunoglobuline il significato di trasmissione dell'infezione, tuttavia si ritiene di dover acquisire al riguardo il parere del CSS."

"Questa DG ha imposto alle ditte produttrici l'adozione di una fase di trattamento al calore nella produzione di prodotti contenenti i fattori della coagulazione VIII e IX" **N.HIV**

6.8.85 Circolare N..... **Il termotrattamento**, (non precisato se secco o umido), è **imposto** a tutte le ditte produttrici di emoderivati (v. citata lettera di Poggiolini 28.2.98 Corsera **ALL. 4** e v. assenza di questa circolare nella raccolta della Farindustria). **Ricercare il testo. N.CALORE**
Non è stato disposto, conseguentemente, il ritiro dei farmaci non trattati, compresa la stragrande maggioranza in circolazione (80%) che proveniva incontrollatamente dall'estero. Il ritiro fu disposto solo nel 1988. (p 36 Sentenza cit. 27.11.98 Forum)

13.3.86 DPR n. 128 Obbligo di screening per gli anticorpi anti HIV. **N.HIV**

(PRIMA CIRCOLARE SU HIV per ED (e rich.data presum.esaurim.scorte)

30- 4- 86- < DG SF "Alla ditta"..."Viene dibattuto nelle pubblicazioni scientifiche il problema del significato della presenza di anticorpi anti- HTLV III negli emoderivati."

"Per quanto non venga attribuito a tale fatto il significato di trasmissione della infezione, questo Ministero a titolo cautelativo dispone che codesta ditta debba attenersi, a partire dalla data di ricezione della presente nota, alle seguenti disposizioni:

- gli emoderivati a lunga conservazione e i derivati ottenuti per frazionamento del plasma **devono essere preparati** esclusivamente a partire **da sangue o plasma** che siano risultati **negativi** alla ricerca degli **anticorpi anti HTLV III**.

Per le preparazioni per le quali **la F.U. ed. IX prescrive il numero massimo delle unità** che può contribuire alla formazione del pool di partenza, questo limite va **rigorosamente rispettato.**" 2), 3), 4) omissis

"Inoltre codesta ditta con sollecitudine dovrà fornire a questa DG, per ogni singolo emoderivato finora prodotto e ancora presente nel ciclo commerciale, le seguenti notizie:

il numero dei lotti

data di scadenza degli stessi

presumibile **data di esaurimento nel ciclo commerciale.** Omissis. <**N.HIV+ N.LOTTI+ N.RITIRO DAL COMMERCIO**

NDR: Questo appare come il testo più dimostrativo della subordinazione dell'Autorità amministrativa sugli ED, rispetto agli interessi privati.

All'epoca, conoscendo tali rapporti, fu ragionevole e premonitrice l'ipotesi che il ritiro sarebbe stato disposto dopo la scadenza quanto meno del maggior numero di lotti e di semilavorati in giacenza.

Di fatto con la formula della "disponibilità territoriale" adottata dopo 2 e poi 8 mesi di proroga, **tutti i lotti sono stati lasciati nel circuito distributivo fino alla scadenza ufficiale**, cui va aggiunto il periodo pre data di produzione. (v. appresso).

3.6.86 DGSF seguito nota 30.4.86.Telegramma alle aziende... Viene affermato che:

- il metodo da usare per la ricerca degli anticorpi anti HIV sia il Western Blot o "test competitivo";
- i lotti positivi non devono essere messi in commercio;
- **fino al 27.6.1986** i lotti di Ig (immunoglobuline umane) per via **endovenosa** già immessi in commercio possono essere utilizzati **solo in ospedale**; successivamente, in ospedale e fuori, solo lotti negativi;
- i fogli illustrativi dovranno avere l'avvertenza che le unità di plasma usate sono risultate negative e che il procedimento di produzione in ogni caso riduce il rischio di infezioni virali, anche se nessun procedimento ha dimostrato di essere totalmente efficace allo scopo.

N.HIV+N.RITIRO DAL COMMERCIO

DG SF seguito nota 3 corrente mese. Telegramma alle aziende (DG?) Il Ministero, preso atto del parere del Consiglio Superiore di Sanità ("accettabile grado di sicurezza delle Ig i.m. e tempi tecnici necessari alle ditte per l'esecuzione dei controlli nelle Ig i.m. in commercio e per il ritiro delle preparazioni positive"), concede proroga, per la comunicazione dei controlli effettuati sui lotti in commercio, **fino al 27 12 1986** (dal 27.6.86, v. sopra; 15 mesi dopo la commercializzazione dei kit), solo per le Ig i.m., restando fermo quanto già disposto per gli altri prodotti. Prevede la necessità di un ulteriore approfondimento della problematica a cura di esperti ed aggiorna il testo dell'avvertenza da inserire nei fogli illustrativi. (sunto Farindustria). Testo ministeriale: "...fino al 27.12..86, in attesa che intera materia sia ulteriormente approfondita in corso di riunione cui parteciperanno anche ditte produttrici, prevista per prossimo mese di settembre e di nuova eventuale consultazione del CSS". **N.RITIRO DAL COMMERCIO**

12.8.86 DGSF Telegramma "**riscontrata presenza di anticorpi anti HTLV III** in due lotti ("22 A 21" e "23 A21" della specialità medicinale "IG Tetano" della Società Sclavo e in un lotto della specialità medicinale "Aunativ" della Società svedese Kabi (oggi rappresentata in Italia dalla Società Pierrel). **N.HIV+N.RITIRO DAL COMMERCIO**

DGSF Telegramma (parte seconda) alle aziende TM 53. Il Ministero precisa che la non utilizzazione di lotti di Ig i.m. contenenti anticorpi anti HTLV III costituisce una misura cautelativa in quanto "a tutt'oggi non esiste alcuna documentazione epidemiologica o virologica, anche secondo l'OMS, attestante che le immunoglobuline in cui siano presenti anticorpi anti HTLV III siano in grado di trasmettere l'infezione"; in considerazione quindi che la disponibilità di alcune immunoglobuline è irrinunciabile, autorizza per le Ig tetano i.m. il loro "ritiro" dal commercio quando si avranno i nuovi lotti. (Testo del sunto Farindustria op.cit. p.167). **N.RITIRO DAL COMMERCIO+N.HIV**

Testo ministeriale: "Est stata segnalata **presenza di anticorpi anti Htlv III** anche in altri lotti di immunoglobuline per via intramuscolare, che vengono di seguito raggruppati in base alla ditta produttrice:

1) Istituto Berna:	Globuman	3 lotti
	Tosuman	"
	Paruman	1 lotto
	Moruman	2 lotti
	Tetuman	5 lotti
	Rhesuman	2 "
	Hepuman B	1 lotto
2) Istituto Behring	Rhesogamma	1 lotto
3) Ditta Biagini	-Uman Big	4 lotti
	-Tetanus Gamma	1 lotto
4) " Immuno	-Partobulin	2 lotti
	-Tetabulin	2 "
5) " ISI	Immunotetan	1 lotto
6) " Sclavo	- IGTetano	4 lotti
	- IGGamma	1 lotto
	- IGParetite	1 "

...La non utilizzazione dei lotti di Ig i.m. contenenti anticorpi anti HTLV III costituisce una misura del tutto precauzionale, in quanto, come riconosciuto dal CSS, a tutt'oggi non esiste alcuna documentazione epidemiologica o virologica, anche secondo quanto riferito dall'OMS, attestante che immunoglobuline in cui siano presenti anticorpi anti HTLV III siano in grado di trasmettere l'infezione. Va inoltre rilevato che stesso CSS, nel successivo parere del 20 giugno 1986, habet richiamato "**l'accettabile sicurezza** dei prodotti di Ig i.m. attualmente in commercio" e habet

sottolineato la necessità di tener conto che la disponibilità di alcune immunoglobuline specifiche di rilevante interesse per la salute pubblica, come l'immunoglobulina antitetanica, est irrinunciabile.

Ciò premesso e con riserva di ulteriori comunicazioni che saranno diramate sulla base delle valutazioni che verranno fornite dall'ISS, già interessato al riguardo, nonché degli elementi scaturenti dall'apposita riunione prevista per il giorno 11 settembre presso questa D.G., si precisa quanto segue:

i lotti di immunoglobuline antitetaniche in cui sia stata riscontrata la presenza di anticorpi anti HTLV III compresi, naturalmente, quelli della società Sclavo, oggetto della precedente comunicazione telegrafica del 12 agosto saranno **ritirati** dalle aziende titolari della registrazione dei prodotti, **quando risultino disponibili, nei vari ambiti territoriali, (?- ndr) altri lotti di Ig antitetaniche** riscontrati negativi alla ricerca di anticorpi anti HTLV III effettuati con metodo Western Blot aut test competitivo.(NDR: le Ig **antitetaniche** costituiscono **oltre la metà del fatturato** per Ig specifiche e standard (2 ml. al 16%)

B)...richiesta alle ditte di **segnalare i numeri dei lotti risultati negativi** alla ricerca di anticorpi anti HTLV III **alla scrivente DG** ed agli Assessorati Regionali alla Sanità.

I lotti di Ig antitetaniche positivi saranno utilizzati, in ciascun ambito territoriale, soltanto se non risultino disponibili lotti testati con esito favorevole;

...i lotti di tutte le altre Ig (diverse dalle antitetaniche) risultate positive...devono essere ritirati dalle aziende...

Gli Assessorati Regionali alla Sanità sunt pregati di comunicare a questa Amministrazione eventuali carenze di Ig specifiche (diverse dalle antitetaniche) che si registrassero at seguito ritiro detti prodotti.

Le aziende responsabili della immissione sul mercato delle Ig comprese nell'elenco sopra riportato dovranno comunicare alla scrivente DG **quali altri lotti** siano stati eventualmente prodotti at partire **dalle stesse partite di sangue** utilizzate per la produzione dei lotti specificati nel presente telegramma.(NDR "altri lotti": non si chiede quali altri prodotti ed in particolare quali lotti di Fattore VIII e IX)

Tutto quanto sopra precisato riguarda esclusivamente immunoglobuline umane per uso intramuscolare. Per Ig e. v. restano ferme le istruzioni telegrafiche diramate il 3 giugno ed il 4 luglio corrente anno." Firmato: il vice D.G. S.F. Prof. Maurizio Marconi

28.8.86 Termine incarico Ministro Degan

29.8.86 fino al 21.7.89 Ministro Donat Cattin (Tre incarichi)

15 9 86 Telegramma (DGSF) prot. 665/5272 parte prima

:"In riunione tenutasi 11 settembre presso questa DG con partecipazione di qualificati rappresentanti ISS nonché di esperti universitari et esperti stranieri est stata approfondita problematica della segnalata presenza di anticorpi anti HTLV III di Ig in commercio. Seguendo indirizzo at suo tempo espresso da CSS, si est concordemente rilevato che alla luce dei più recenti dati tecnico-scientifici risulta **dimostrato che i preparati di Ig** prodotti con il metodo di frazionamento alcoolico di Cohn **non trasmettono l'infezione virale anche se contengono anticorpi anti HTLV III**, come riconosciuto anche dall'OMS". Le Ig in commercio, sia i.m. che e.v. non presentano pericoli per la salute pubblica, purché risultino preparate con metodica idonea"....."esiti di controlli effettuati sulle Ig- anche perché eseguiti con kits progettati per controlli sul plasma e non sul prodotto finito- potrebbero non essere attendibili".

"Conseguentemente viene sospeso il ritiro delle Ig i.m."

15.9. ore 17.17 firmato DG Poggiolini.

N.HIV+N.RITIRO DAL COMMERCIO

(NDR -1: si sa, e si sapeva all'epoca, che il test enzimatico ha la stessa sensibilità e specificità sul plasma e sul prodotto finito portato a pari concentrazione di proteine.-2: la metodica PCR (SAIKI 1985) era già praticata nell'86).

15.9.86 Prot 5272/1 -Telegramma alle ditte-parte seconda. "In relazione at problematica riscontrata presenza di anticorpi anti HTLV III in immunoglobuline in commercio et at seguito riunione tenutasi presso questa DG giorno 11 settembre, invitasi codesta Società at documentare dettagliatamente, entro 15 giorni, metodo frazionamento utilizzato per ciascuna propria immunoglobulina, dichiarando sotto la propria responsabilità at partire da quale data et da quali lotti metodo attualmente utilizzato sia stato effettivamente impiegato. data 15.9 ore 16.14 firmato DG Poggiolini **N.HIV+N.RITIRO DAL COMMERCIO**

Prot. 5272 Bis Telegramma alle aziende DG SF

Questa Amministrazione, interpellato ulteriormente il CSS in merito misure cautelative da adottare nell'impiego immunoglobuline, dispone quanto segue:

- per le immunoglobuline e.v., resta ferma la non utilizzabilità dei lotti risultati positivi at ricerca anticorpi **anti HIV** (NDR primo uso in documenti ministeriali della sigla HIV in sostituzione di HTLV III) (i quali, pertanto, se ancora giacenti presso ospedali, dovranno essere ritirati dalle ditte produttrici per distruzione).

immunoglobuline per uso endovenoso risultate negative at predetta ricerca possono essere, invece, nuovamente utilizzate anche fuori dall'ambiente ospedaliero;

sui fogli illustrativi di tutti i lotti di Ig i.m. risultati positivi alla ricerca degli anticorpi anti HIV, dovrà essere aggiunta, entro trenta giorni dalla data del presente telegramma, la seguente frase: "l'eventuale presenza dell'anticorpo anti HTLV III nella preparazione non è indice **né di presenza di virus, né di rischio di trasmissione dell'infezione.**

Gli anticorpi eventualmente trasferiti passivamente al ricevente possono portare, in caso di esame sierologico, ad un risultato provvisoriamente positivo per la presenza dell'anticorpo che non deve essere considerato quindi come indice di infezione";(sic)

- purché conformi alle prescrizioni, le confezioni delle **Ig i.m. normali (prodotte prima del 30 aprile 1986)** et appartenenti at **lotti positivi** potranno essere mantenute in commercio **fino at 30 giugno 1987; le Ig i.m. con indicazioni specifiche** (ad esempio antitetano, anti D, anti morbillo ...), prodotte prima del 30 aprile 1986 et risultate positive alla ricerca di anticorpi anti HIV, potranno essere mantenute **in commercio fino alla data della scadenza**, tenuto conto del carattere di **emergenza et urgenza** del loro impiego;
- confermasi assoluta necessità che immunoglobuline siano prodotte, con il metodo di frazionamento alcoolico di Cohn, at partire da campioni di plasma negativi alla ricerca di anticorpi anti HIV.

Disposizioni et istruzioni di cui at presente telegramma sostituiscono integralmente quelle diramate con precedenti comunicazioni telegrafiche.

data 10/11 ore 17,29 Firmato DG Poggiolini **N.HIV+N.RITIRO DAL COMMERCIO**

(NDR: 1) Dal 30 aprile al 10 novembre, in 6 mesi, erano state prodotte Ig (solo antitetaniche) per un valore commerciale di oltre 6 miliardi di lire.L'emergenza e l'urgenza sono pretestuose. (v.p.20 i tempi dell'FDA nella nota del 3.3.1995: 7giorni per gli esami, 2 giorni per il ritiro)

(NDR: 2) E' nota la sovrapproduzione di Ig (3- 4 mln. di fiale l'anno solo intramuscolari(IMIG, v. ISS), determinata dal dimensionamento della produzione sull'albumina e sui fattori della coagulazione. Il CNTS-CRI, nei cui compiti era compreso il N.O. all'esportazione in quanto accertata la copertura del fabbisogno nazionale, ha sempre rilasciato ad horas tale N.O. per le immunoglobuline, a differenza degli altri emoderivati per i quali l'eventuale N.O. doveva essere fatto precedere da indagine quantitativa del mercato interno.

In dettaglio, da un lotto di 2000 litri di plasma di partenza (pari, come noto, a 14.000 sacche) l'ordine di grandezza della produzione- almeno un lotto la settimana- è la seguente:

F. VIII- F. IX: n. 800 flaconi da 40 ml contenenti cad. n. 1000 (mille) U.I. Totale litri 32
Albumina n. 4.600 " " 50 " al 20% (10 g / 1 flacone 50ml) totale litri 230
Immunoglobuline i.m.(IMIG) n. 25.000 fiale da 2 ml. al 16 %" (=0,32 g= 500 U.I.) totale litri 50
volume della massa liquida in prodotti commerciabili totale litri 312

Rispetto al volume di 2000 litri del pool di partenza, ai fini del calcolo dell'effetto diluizione del prodotto finito, va tenuto conto di una ulteriore diluizione fino a 5000 litri e di una successiva concentrazione in corso di lavorazione per cui l'ordine di grandezza del pool rimane praticamente lo stesso.

2) Per poter risultare positivi per l'anti HIV (ovviamente se vi sia presente una sacca di plasma inquinato) i lotti di Ig debbono provenire da lotti di plasma composti da meno di 1000 Unità, pari a circa 140 litri (titolo dell'anticorpo 1:1000, una sacca inquinata su 1000).

Un lotto usuale da 2000 litri = 14.000 Unità, se positivo dimostra la presenza di almeno 14 sacche di plasma positivo per l'anticorpo anti HIV (titolo 1:1000) o almeno 7 sacche se il titolo medio dell'anticorpo è di 1:2000)

Questo calcolo non è trasferibile tal quale al prodotto finito.

3) Il **10 novembre 1986** emerge dalla letteratura ministeriale come la data di resa incondizionata di svolta nei rapporti tra l'Amministrazione pubblica e la lobby di almeno una parte dei produttori-importatori di ED, superando la fase dialettica e contraddittoria già riscontrabile:

- nel ritardo dell'imposizione del termotrattamento- secco nel 1985, umido nel 1988- dei Fattori antiemofilici, benché nel dicembre 1984 l'Immuno avesse chiesto al Ministero l'autorizzazione ad usare il calore umido dimostratosi migliorativo rispetto al calore secco.(v sopra);
- nel continuo ricorso alla riassicurazione presso il Consiglio e l'Istituto Superiore di Sanità ed a commissioni di studio e di consultazione cui partecipavano i Tecnici delle ditte;
- negli ordini, precisazioni e contrordini susseguiti dal luglio 85 al novembre 86

Nella valutazione complessiva deve essere tenuto presente anche il saldo convincimento, caratterialmente travolgente, dell'allora Ministro Donat Cattin che sentiva come suo dovere sdrammatizzare l'AIDS. Esempi di tale posizione sono il suo slogan:"l'AIDS se lo prende chi se lo vuole prendere" e la reprimenda alla Direzione del CNTS-CRI per aver fatto uscire nelle piazze un camper attrezzato per fare informazione, offrendo anche il test gratuito (anonimo e volontario) finalizzato soprattutto ad allontanare le persone a rischio dai Centri trasfusionali, utilizzati come efficienti strutture per effettuare il test.

28- 11- 86- D.M. "Inserimento nell'elenco delle malattie infettive e diffusive sottoposte a notifica obbligatoria, dell'AIDS (SIDA)...e delle forme di epatite virale acuta distinte in base alla loro etiologia: epatite A, Epatite B, Epatite non A non B". **N.HIV+N.HBV+N.HCV**

9-12- 1986-prot. 665 bis- Circolare DG SF (Conferma telex 10.11.86) "**oggetto: Misure cautelative** adottate al fine di evitare possibilità di trasmissione di infezione da virus HIV con gli emoderivati". **N.HIV+N.RITIRO DAL COMMERCIO**

(NDR titolo contrastante con la permissività del testo; in ogni caso più modestamente, ma più appropriato: ridurre)

Sunto p. 168 Vol. I Farmind.: "circolare in cui si consentiva di mantenere **in commercio fino alla scadenza** le immunoglobuline i. m. **anche se risultate positive agli anticorpi anti HIV.**" (*)

Testo ministeriale:"Questo Ministero il 30 aprile 1986 (NDR:13 mesi dopo la commercializzazione del KIT) ha disposto che tutti gli emoderivati devono essere preparati a partire da sangue o plasma risultato negativo alla ricerca degli anticorpi anti HIV eseguita su ogni singola donazione e che l'importazione degli stessi sia consentita esclusivamente da quei paesi che adottano analoghe misure cautelative.

Tuttavia **tenuto conto che molti lotti di immunoglobuline circolanti sul mercato possono essere state preparate in data anteriore al 30 aprile 1986**, il Ministero della Sanità, dopo aver ricevuto conferma, dalla consultazione dei propri organi tecnici, che la presenza di anticorpi anti HIV nelle

immunoglobuline preparate con il metodo di frazionamento di Cohn non rappresenta alcun rischio di trasmissione dell'infezione da HIV, ma considerato che la somministrazione delle stesse può determinare una transitoria positività per anticorpi anti HIV passivamente indotta, ha stabilito quanto segue:

Le immunoglobuline normali per uso intramuscolare in commercio **devono risultare negative**, alla ricerca degli anticorpi anti HIV **entro e non oltre il 30 giugno 1987**. Entro tale data tutti i lotti eventualmente risultati positivi debbono essere ritirati dal mercato;

le **Ig i.m.** con indicazioni **specifiche** possono essere mantenute in commercio fino alla data di scadenza (e quindi **anche oltre il 30 giugno 1987**) anche se risultate positive alla ricerca degli anticorpi anti HIV, in considerazione del carattere di emergenza ed urgenza del loro impiego;

i fogli illustrativi...(V sopra);

le ditte interessate devono richiamare con idonee modalità, l'attenzione dei medici sulla necessità che gli stessi forniscano ai pazienti adeguate informazioni sul significato dell'avvertenza riferita al punto 3).

86- 87 <Bozza di decreto del Ministro della Sanità di concerto con il Ministro dell'industria.

Art. 1 "Gli insiemi di reagenti (kit di reagenti) pronti per l'uso per la rilevazione di anticorpi anti HIV sono sottoposti alla disciplina dei presidi medico chirurgici. **N.HIV**

19-2- 87- DG SF prot. 665/1134- Circolare n. 5 esplicativa del D.M. 28- 11- 86.(v.) e conferma del telegramma del 10.11.1986.

“At seguito ripetute disposizioni di questo Ministero su adempimenti concernenti produzione emoderivati con particolare riferimento all'impiego di plasma proveniente da singole donazioni risultate negative alla ricerca degli anticorpi anti HTLV III disponesi che **entro 30 giorni** dalla data di ricevimento presente telegramma **per tutte le partite** di emoderivati **immesse in commercio dopo il 30 aprile 1986** le ditte produttrici ed importatrici anche se in possesso di certificazioni che fanno riferimento a singole documentazioni presenti presso centri di prelievo assicurino la **disponibilità presso ditta stessa di certificazioni** relative ad ogni **singolo donatore** e corrispondente singolo prelievo impiegato nella produzione. Dette certificazioni qualora non già in possesso aziende interessate dovranno essere richieste a ditte o centri fornitori di plasma in Italia o all'estero. Presente telegramma est diretto per conoscenza a Istituto Superiore di Sanità.

Prof. Duilio Poggiolini **N.HIV**

3.3.1987-D.M. 3.3.87 n. 133- (disposizioni sui controlli, citato nella circolare 6.7.87)

6.7.87-prot. 665/1233-DG SF- Circolare alle ditte: "EMODERIVATI" invio del testo di dichiarazione del Direttore tecnico da far pervenire entro 10 giorni per tutti i lotti immessi sul mercato italiano:

- a) il lotto è preparato da pool di plasma proveniente da prelievi risultati negativi alla ricerca degli anticorpi anti HIV. "Il controllo è stato eseguito su ogni singolo prelievo, con sistemi conformi a quanto previsto dal D.M. 3.3.1987 n.133.
- b) i risultati dello screening dei prelievi sono presso gli Atti della ditta produttrice.
- c) La registrazione di tali dati è fatta in modo che, in qualunque momento, dietro specifica richiesta, dal numero di lotto di un prodotto presente sul mercato, è possibile risalire in tempi brevi (per i lotti preparati a partire dal 30.4.86 fino al 30.4.87) oppure in 5 giorni (per i lotti preparati successivamente al 30.4.87)

N.HIV

•(NDR: imposizione utile solo per il plasma raccolto in Italia-10%-; per quello di importazione ha valore burocratico di scarico di responsabilità. Se avessero fatto i controlli avrebbero notato che

neppure una sola Unità era dichiarata proveniente da zone a rischio. Apparente eccezione il lotto di Albumina inquinata dove peraltro tutte le dichiarazioni all'origine erano "a posto". Impossibilità di controllare le dichiarazioni estere. (Anche perché non venivano controllate neppure quelle italiane).

•6.11.87 Circolare DG SF alle Aziende "Metodiche di inattivazione virale" Per i fattori della coagulazione viene richiesta entro il 31.12.1987 la seguente documentazione:

indicazione e descrizione del metodo e descrizione dettagliata del provvedimento (di inattivazione virale) impiegato specificando ogni notizia utile alla valutazione del metodo stesso. Nel caso di impiego di calore devono essere specificati particolarmente:

- temperatura
- durata
- **contenuto di umidità all'inizio** del termotrattamento
- indicazione di eventuali stabilizzanti utilizzati
- altri fattori che possono influenzare il procedimento.

N.CALORE

•(NDR: l'evenienza implicita in queste richieste, che ogni ditta possa aver apportato modifiche di lavorazione senza l'autorizzazione ministeriale (motivo della richiesta il 14.12.84 da parte dell'Immuno ?), presuppone necessariamente che **le modifiche** siano state **adottate senza variazione** del numero di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (**codice AIC**). (v. Supplemento n° 2 alla CTU depositata il 18-12-'98 ELABORATO N° 24)

•

Dati sulla cinetica di inattivazione dell'HIV nelle condizioni prescelte.

3) Dati sulla determinazione dell'attività biologica prima e dopo il trattamento, possibilmente a confronto con gli standard internazionali.

4) Qualora disponibili, **risultati di studi di follow-up di pazienti trattati con i prodotti considerati dal punto di vista della sierconversione per Hiv e per epatiti virali.**

(NDR:Con la farmacovigilanza che conosciamo e che è stata smentita e surrogata dalle richieste di indennizzo previsto dalla L.210/92)

12- 12- 1987- <D.G. del Servizio Farmaceutico- Relazione al Ministro per il Consiglio Superiore di Sanità. Assegnato alla Sezione IV.

N.HCV+N.CALORE+N.RITIRO DAL COMMERCIO

"Nel **luglio 1985** questa DG" (N. 28 DG S.I.P. del 17- 7- 85 ndr) "ha stabilito **l'obbligo del termotrattamento** per i preparati antiemofilici contenenti fattori VIII e IX...Quattro casi di sier conversione (per HIV) in G.B. lasciavano dubbi sulla sicurezza di tutti i procedimenti di termotrattamento noti." (...) L'ISS, anche sulla base della documentazione inviata da alcune ditte riguardante prove di inattivazione virale in vitro e prove cliniche di convalida (? Ndr), ha ritenuto accettabili metodi di termotrattamento proposti, **sia con calore secco che umido.**

"Secondo il parere dell'ISS non tutti i metodi sarebbero ugualmente efficaci ai fini di prevenire la trasmissione dell'epatite NANB, ritenendo a questo proposito più valido il termotrattamento al calore umido."

"SCHEMA delle metodiche di termotrattamento dei prodotti contenenti F VIII attualmente in commercio:

Koate- Sclavo	calore secco	68°C per 72 ore
Kryobulin TIM 2- Immuno	" umido	60°C " 1 ora
Hemofil T- Travenol	" secco	60°C " 72 ore

Uman Cry- Farma Biagini " " 61°C " 48 "

Ai metodi sopra indicati si aggiunge il trattamento chimico impiegato dalle ditte AIMA e Farma Biagini che prevede l'impiego di una miscela di tensioattivi e che, ritenuto *indoneo (sic)* dall'ISS sia ai fini dell'inattivazione dell'HIV sia dell'epatite B e dell'epatite NANB è stato autorizzato nel gennaio 1987. La situazione si è tuttavia successivamente evoluta in quanto recentemente sono state introdotte nuove metodiche in seguito schematizzate:

Liocrio- Belfanti	calore umido in soluz.	60°C per 10 h
Haemate P- Ist. Behring	" " "	" " "
Kryobulin Tim 3- Immuno	" " in sosp. inumidita	" " "
Profilate- Alfa	" " " "	60 " 20 "

Quesito al CSS: quali debbono essere i termini per il **ritiro dal commercio dei prodotti a calore secco** in rapporto all'esigenza sia di assicurare il miglior grado possibile di sicurezza che di disponibilità dei prodotti stessi.

(NDR: Data della relazione: 12- 12- 87; prot. arrivo CSS 21- 1- ' 88; **obbligo di trattamento con vapore sotto pressione v. Decreto 188/S del 27- 5- '88:**

cinque mesi e mezzo di ritardo, per tempi tecnici burocratici dopo la proposta già tardiva di tre anni- v. dicembre 84- la cui responsabilità non è facilmente attribuibile per eccessiva parcellizzazione)

Per le partite di ED immesse in commercio dopo il 30 aprile 1986 le ditte produttrici ed importatrici, anche se in possesso di certificazioni che fanno riferimento a singole documentazioni presenti presso Centri di prelievo, assicurino la disponibilità presso ditta stessa di certificazioni relative ad ogni singolo donatore e corrispondente singolo prelievo impiegato nella produzione".

NDR: merita rilievo l'equivocità indotta dall'errore di battitura che si stenta a ritenere casuale: "*indoneo*", al IV comma; se è sfuggita una "n" in più o se manca una "i", i significati sono uno l'opposto dell'altro. A scelta.

L. 29 dicemdre 1987 n.531

30 ottobre 1987 D.L.n. 433 coordinato con la legge di conversione **29 dicembre 1987 n.531** recante "disposizioni urgenti in materia sanitaria" **Art 5** comma 7:..."Le USL devono assicurare l'esecuzione dei test sierologici per la diagnosi dell'infezione HTLV III-LAV sulle unità di sangue raccolte, destinando alla trasfusione diretta o alla produzione di emoderivati e di plasmaderivati le unità risultate sierologicamente negative". **Art. 9 "i medicinali"** sono sottoposti a **farmacovigilanza** secondo le disposizioni dello stesso articolo. (I lineamenti della farmacovigilanza erano già indicati nelle circolari del Ministro della Sanità n.7 del 16.1.1965, n. 123 del 1.8.1967 e n.98 del 23.9.1969. **N.TRASFUSIONALE+N.HIV+N.FARMACOVIGILANZA**)

15- 1- 88- D.M. N. 14 (G.U.n. 20 del 26- 1- 88)."Disposizioni dirette ad escludere il rischio di infezioni da virus HIV, dettate anche in attuazione di quanto previsto dall'art. 5 comma 7 del D.L.30.10.1987..." vengono ribadite le prescrizioni già dettate con le circolari..."

Obbligo di controllo di tutte le donazioni per HBsAg. **N.HIV+N.HBV**

NDR.scoperta (Blumberg, 1966) dell'antigene Australia (Antigene Au e successivamente HBsAg) e la conseguente classificazione come "tipo B" delle epatiti Au positive e per esclusione come "tipo A"quelle Au negative. Test per screening HBsAg disponibile dal 1972.

13/2/88- DG S.I.P.-< Div. II- Circolare N. 14- (8 Allegati non esistenti in archivio pers.) Infezione da HIV. Misure di sorveglianza e controllo. Aggiornamento dei criteri di definizione di caso. (fine 87) (...) "Sono stati trasmessi fac simili di diverse schede di notifica, l'ultima delle quali è stata

inviata con circolare n. 5 del 13.2.87, circolare esplicativa del D.M. 28.11.86.”(mancante nella raccolta Farindustria.) **N.HIV**

24/5/88 < DPR n.224 di attuazione della direttiva CEE n. 85/374 del 25/7/85: in tema di responsabilità dei produttori non tutela i politrasfusi, in quanto le norme fissate in tale provvedimento non si applicano ai prodotti immessi sul mercato prima del 30 luglio 1988 (art. 16). (v. Medico e Paziente 8/1990; id. procedure di indennizzo in altri paesi).(mancante in raccolta Farmind.) **N.TRASFUSIONALE**

27 maggio 1988 con decreto. 188/ S il Ministero della Sanità rendeva **obbligatorio il trattamento con vapore sotto pressione**.(mancante in raccolta Farmind.) **N.CALORE**

27- 2- ‘ 89 <Poggiolini avrebbe dichiarato a “La Stampa” l’eliminazione di alcuni lotti di plasmaderivati non conformi alla legge “solo allorché ve ne fossero disponibili altri”. (v.* memoria Avv. Coccia alla Procura di Napoli- P. M. D’Avino- per 46 denunciati contagiati da ED). **N.RITIRO DAL COMMERCIO**

21.7.89 termine incarico Ministro Donat Cattin (Dal 29.8.86 tre incarichi)

Dal 22.7.89 al 20.2.93: Ministro De Lorenzo

1.10.89 DG SF Lettera- circolare alle Aziende: "Requisiti di sicurezza degli emoderivati"

" Recenti studi hanno dimostrato un'associazione tra elevato livello di alanin-amino transferasi (**ALT**) e epatite non-A non-B post trasfusionale.

In considerazione del fatto che l'epatite non-A non-B rappresenta la maggior parte di casi di epatite post trasfusionale o correlata alla somministrazione di plasma o emoderivati, si invita codesta ditta ad utilizzare **per la produzione di emoderivati solo plasma** derivante da donazioni **sottoposte a screening anche per il contenuto di ALT** (con eliminazione delle unità con alto livello di enzima).

Consequentemente le dichiarazioni che verranno inviate a questo Ministero in ottemperanza alla min. n.665/1233 del 6.7.87, successivamente al 31.3.90, dovranno essere integrate con l'indicazione dell'avvenuto screening per il contenuto di ALT." **N.HCV**

NDR: nel **Settembre '89** (un mese prima della circolare) è stato reso disponibile in Italia il test commerciale per la ricerca degli anticorpi **anti HCV**; **lo screening delle transaminasi** (AST e ALT) era **effettuato dal 1984** e si era raggiunto il consenso nella comunità scientifica per escludere le donazioni con ALT superiori al 20% oltre il normale, ossia per valore normale fino a 40 U.I.: inviate all'inceneritore le donazioni con ALT superiori a 48 U.I.) Questa circolare è quindi arretrata rispetto alle conoscenze dell'epoca, note anche al Ministero, sostitutiva della doverosa imposizione dello screening per anticorpi anti HCV e rispondente soltanto alle esigenze di *ut aliquid fieri*).

NDR. Ai fini dell'accertamento delle responsabilità personali il Direttore del singolo Servizio, per giustificare l'eventuale mancato invio della Circolare ai Centri Trasfusionali (CT) ed agli Assessorati Regionali alla Sanità, potrà eccepire che la sua competenza era limitata ai farmaci, fra cui gli emoderivati,

Altra motivazione potrebbe essere indicata nella consapevolezza che ormai tutti i CT avevano provveduto autonomamente sulla base di informazioni concordanti e confermate dalla letteratura mondiale del Settore.

4- 5- 90 L. n. 107/90 Trasfusione di sangue e di ED.(Ampiamente ispirata e sostenuta dall'industria privata per la parte relativa agli ED ed alla sottrazione di competenze al CNTS-CRI specie per il parere vincolante sull'esportazione di plasma e frazioni plasmatiche)

Art. 1 comma 6 (e decreto di attuazione 18 settembre 1991) **prezzo di cessione del sangue unico su tutto il territorio nazionale**

Art. 10 comma 3. I Centri di frazionamento degli emoderivati debbono avere “adeguate dimensioni” ed “elevata tecnologia”, ciò al fine di soddisfare l’esigenza di produzione nazionale.

(Citato dall'Avvocatura dello Stato in difesa del Ministero della Sanità) **N.TRASFUSIONALE+N.LOTTI**

luglio 1990 <N°. 689 emofilici sieropositivi per HIV. **N.HIV**

21.7.1990 D.M. G.U. del 22. 8. 1990 n. 195"Misure atte ad escludere il rischio di infezioni epatitiche da trasfusione di sangue"

Art. 1 I servizi trasfusionali... "hanno l'obbligo di effettuare su ogni singola unità di sangue e di plasma donato, oltre alla ricerca dell'**HbSAg (sic)** (antigene di superficie del virus dell'epatite di tipo B) e degli anticorpi **anti HIV**, già stabilita con precedenti disposizioni, anche la ricerca degli anticorpi **anti HCV** (virus dell'epatite di tipo C) e la determinazione del livello di **ALT(...)**.

Art. 2 Possono essere destinate alla trasfusione diretta di sangue e suoi componenti solo le unità risultate negative alla ricerca dell'**HbSAg(sic)**, degli anticorpi anti HIV, **e degli anticorpi anti HCV** e in cui siano stati riscontrati livelli di ALT non superiori a 1,5 volte il valore massimo dell'intervallo normale stabilito sulla propria popolazione di donatori da ciascun servizio o centro di cui all'art. 1.

Le Unità di sangue o plasma risultate positive ad una delle suddette analisi devono essere eliminate.

Firmato Il Ministro: De Lorenzo

N.HCV

- **NDR 1**:-Hb è la sigla dell'emoglobina; la sigla dell'Antigene di superficie del virus agente dell'Epatite B è **HbSAg**). Pur volendo attribuire alla formattazione automatica la sostituzione di **b** a **B** e di **S** ad **s**, resta la negligenza della correzione di bozze in un Decreto ministeriale.
- **NDR 2**: l'imposizione dello screening per l'**HCV** è in **ritardo di 11 mesi** sulla già avvenuta utilizzazione del test nei Servizi trasfusionali.
- **NDR 3**: il D.M. omette la regolamentazione del plasma e degli ED importati che costituiscono il 90% della lavorazione e della distribuzione in Italia)
- **NDR 4**: "atte ad escludere", "al fine di evitare" non sembrano dizioni appropriate; nella migliore delle ipotesi: "a ridurre")
- **NDR 5**: Il test delle transaminasi è stato messo a punto nel 1955 (Fernando De Ritis et Al.). La tolleranza di un aumento del 50% rispetto al valore normale consentiva di avviare alla trasfusione unità di sangue con ALT= 60 (v.n.fino a 40), valore a rischio di trasfondere sangue infetto, tenendo conto che l'epatite C può decorrere anche per anni con presenza del virus e con transaminasi basse e finanche nella norma.
- **18.10.90** DG SF lettera circolare alle Aziende "Ulteriori controlli atti ad evitare la trasmissione di infezioni virali tramite la somministrazione di plasmaderivati".
- "Al fine di evitare la trasmissione di infezioni epatitiche tramite la somministrazione di plasmaderivati, si ritiene opportuno che siano impiegate **nella preparazione di plasmaderivati** esclusivamente unità di sangue o **plasma controllate anche per la presenza degli anticorpi anti HCV** e in cui sia stato determinato il titolo di **ALT**".
- Pertanto codesta ditta, dalla data di ricevimento della presente, dovrà indicare i riferimenti relativi ai predetti ulteriori controlli sulla documentazione a firma del Direttore Tecnico presentata per il rilascio dei certificati di **importazione del plasma** o inviata **prima dell'immissione in commercio** di ogni lotto di plasmaderivati prodotti. **N.HCV**
- (NDR: a prescindere dal velleitarismo del termine "evitare", si osserva che l'obbligatorietà **del test per HCV** è in ritardo di circa 10 mesi rispetto alla disponibilità del Kit relativo (v. DM 21.7.'90) . Poiché negli USA, Paese a maggior quota di esportazione, non effettuavano ancora lo screening per HCV e le nostre Autorità sanitarie hanno lasciato in distribuzione ED da sangue non testato per HCV per altri tre anni, la circolare ha valore di "Grida" in quanto non seguita da controlli puntuali e ripetuti. Aggiungasi la rinuncia dell'ISS a "validare" e ad utilizzare la PCR e l'epidemia diverrà un fenomeno inevitabile.)

●**6.12.90** -DG SF- Lettera alla Farindustria "Controllo degli anticorpi anti HCV"

"si informa che questo Ministero **ritiene opportuno per il momento non imporre lo screening anti HCV sulle singole unità** di plasma importato, adeguandosi agli standard del FDA.

"Si raccomanda inoltre alle Aziende interessate di tenere sotto controllo il problema delle immunoglobuline e in particolare gli studi attualmente in corso sulla eventuale **azione protettiva degli anticorpi anti HCV** e di sviluppare parallelamente la ricerca tecnologica riguardante la messa a punto e validazione di appropriati metodi di inattivazione virale". **N.HCV**

●**NDR:** -ricomincia come per l'HIV il balletto avanti e indietro.

●- Lo screening per anticorpi, nel pool risulta positivo solo se la diluizione è minore di 1:1000, laddove i pool sono di 1.000-2.000 litri, anche se trasportati in recipienti di volume inferiore, con diluizione, pertanto, di una singola sacca infetta fra 1: 7.000 e 1: 14.000, 7-14 volte sotto il limite di rilevabilità del metodo.

●- Merita attenzione "sulle singole unità", evenienza rara ed antieconomica di trasporto, reso più conveniente se effettuato in pool che oltretutto ha il vantaggio di non consentire l'accertamento della provenienza vera. L'espressione è volutamente equivoca ed evidentemente frutto di un compromesso che consente di attribuire a "singole unità" il significato di "singole partite" o "singoli lotti", specie se non sono effettuati controlli e non si fa ricorso alla PCR, perché non validata dall'ISS.

●**15.1.1991- DM-** "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue ed emoderivati" **N.TRASFUSIONALE**

●Art. 1 a) compilazione di una scheda di accettazione e **firma di consenso su modulo allegato**

●Art.2- ... Dopo la compilazione della scheda **il donatore** deve firmare il modulo del **consenso** (allegato 1).

●Art.19... **Consenso informato del ricevente** (v. anche DM 1.9.95 Art. 7).

●Art. 26- **Il consenso del candidato donatore** deve essere dato per iscritto dopo che la procedura è stata spiegata in modo comprensibile per il donatore, ponendolo in condizioni di fare domande ed eventualmente rifiutare il consenso

●Art. 5- Esami obbligatori ad ogni donazione:

- determinazione dell'emoglobina (Hb v. art.13 non inferiore, D: g.12,5/dl; U: g. 13,5/dl) o dell'ematocrito(Ht rspt .38% e 41%) prima della donazione;
- ALT con metodo ottimizzato;
- sierodiagnosi per la lue;
- HIV Ab;
- HBsAg (Nel testo: "HbaAg")
- HCV Ab (" " : HCV ab)

●Art. 6- "Per **donatore periodico** si intende chi si presenta ad una struttura trasfusionale per la seconda volta e successive. Il donatore periodico deve essere sottoposto alla **seconda donazione e successivamente ogni tre donazioni** ai seguenti esami:

- Emocromo completo;
- VES;
- Azotemia;Creatininemia, glicemia,Proteinemia, Colesterolemia, Trigliceridemia;
- Ferritinemia o sideremia;
- ALT;
- Sierodiagnosi per la lue; HIV Ab; HBsAg ("HbaAb"); HCV Ab ("ab")

●Rx torace, ECG all'accettazione come donatore periodico (seconda donazione)... .

•NDR: v. DM 5 novembre 1996 regolante la stessa materia: sarebbe interessante accertare se questo DM è stato rispettato fino all'epoca del successivo (nov. '96).

DM- "Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità per uso umano, in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE." **N.TRASFUSIONALE**

NDR: la documentazione è sempre formalmente corretta, tanto più se vi sono illeciti; valgano ad esempio i referti negativi per presenze virali esibiti agli Ufficiali di PG all'inizio delle attuali indagini (1994) senza avvertire che la negatività era riferita alla ricerca di anticorpi dopo diluizione dell'unità infetta nel pool oltre il titolo dell'anticorpo, quindi con certezza del risultato negativo.

7.11.92 Telegramma DGSF 7/310 .."disponesi pertanto che a partire dall'1.1.1993 siano commercializzati solo emoderivati preparati da plasma controllato per anticorpi anti HCV." **N.HCV**

fto Poggiolini

28.11.92 Telegramma DGSF 7/310 bis..."si precisa che l'obbligo di ritiro entro il 31.12.92 degli ED preparati da plasma non controllato per anticorpi anti HCV deve riferirsi anche alle confezioni ancora presenti presso ospedali, case di cura et presso ogni altro centro interessato." **N.HCV+N.RITIRO DAL COMMERCIO**

Dir. Gen. Serv. Farm. Poggiolini

1.12. 92 Telegramma DGSF 7/ EM / 340..."disponesi pertanto che prodotti che debbono permanere ..., a partire dal 1.1.93... devono essere stati saggati con reattivi di II generazione". **N.HCV**

(NDR: il Test ELISA 2° generazione ORTHO per HCV è stato commercializzato dal 1.2.1991)

Tel. DGSF 7 / 340 bis ... "specificasi che i controlli stessi debbono riferirsi non ai prodotti bensì ad ogni singola donazione di plasma." **N.HCV**

NDR: v. nota alla lettera inviata in data 6.12.90 dalla DGSF a Farindustria.

29.12.92 Fax DGSF 7 / EM 360

"a) si conferma che dal 1.1.93 debbono essere immessi sul mercato solo emoderivati preparati da plasma controllato per HCV;

b) i fattori della coagulazione non in regola debbono essere **ritirati dal ciclo distributivo entro il 31.12.1992;**

c) tutti gli altri emoderivati già nel ciclo distributivo possono essere utilizzati fino al 31.3.1993;....

d) le aziende produttrici ed importatrici dovranno accertarsi che i reattivi impiegati per il controllo dell'HCV dell'unità di plasma siano **validati** e corrispondenti alle conoscenze scientifiche esistenti al momento della donazione dell'unità stessa" **N.HCV+N.RITIRO**

DAL COMMERCIO

NDR: questa è una delle tante occasioni in cui il ritardo di "validazione" della PCR da parte dell'Istituto è funzionale allo smaltimento delle scorte di plasma e di ED.

30/12/92 Telegramma Ministero della Sanità - Dir. Gen. Serv. Farmaceutico prot.800.7/EM.361

A Regioni, ISS, Federfarma, Fiamclaf ed altri

Con riferimento a precorsa corrispondenza relativa al controllo per HCV degli emoderivati, precisasi che a seguito di parere dell'Istituto Superiore della Sanità, è stato stabilito quanto segue:

1) si confermano le disposizioni già impartite che prevedono dal 01/01/93 l'immissione in commercio solo di emoderivati preparati da plasma controllato per HCV.

2) si conferma altresì che i fattori della coagulazione VIII e IX che non rispondono a tale requisito non devono essere più utilizzati a partire da tale data.

- 3) Gli emofiliaci possono restituire a farmacie, ospedali e centri per la cura dell'emofilia i prodotti non testati che risultino da essi conservati et possono ricevere in cambio prodotti rispondenti nuovi requisiti. Predette istituzioni ritorneranno preparati a ditte produttrici assicurando pronto scambio con prodotti screenati.
- 4) Tutti **gli altri emoderivati già presenti nel ciclo distributivo possono essere utilizzati fino al 31/03/93**. Ciò in quanto i dati epidemiologici disponibili per tali prodotti confermano che le metodiche di preparazione e di inattivazione virale impiegate offrono una sufficiente garanzia di sicurezza nei riguardi di trasmissione di epatite C.
- 5) E' responsabilità delle aziende produttrici o importatrici di emoderivati accertarsi che i reattivi impiegati per il controllo anti HCV dell'unità di plasma devono essere validati e corrispondenti alle conoscenze scientifiche esistenti al momento della donazione dell'unità stessa.

Le aziende interessate hanno fornito a questo Ministero i numeri dei lotti di fattori della coagulazione antiemofiliaci provenienti da plasma screenato per HCV, che saranno immessi nel ciclo distributivo dal 01/01/93 al 31/03/93:

...omissis...

Il quantitativo globale dell'intera produzione di fattori della coagulazione cui i lotti sopracitati si riferiscono è di:

- fattore VIII: 32.000.000 u.i.
- fattore IX: 4.186.000 u.i.

Per migliore informazione sarà data comunicazione settimanale dei lotti immessi sul mercato in ciascuna settimana.

Al 1° gennaio risultano già distribuiti i seguenti prodotti:

...omissis...

Le eventuali carenze dei succitati prodotti potrà essere segnalata a questo Ministero (tel.06/59943672 - 59943124 - 59943493) che solleciterà le aziende a provvedere con urgenza al fabbisogno. **N.HCV+N.R.dal COMMERCIO**

Il Direttore Generale Servizio Farmaceutico
Poggiolini

30 12 92 DM- Misure dirette ad escludere il rischio di infezione da HIV 2 da trasfusioni di sangue e somministrazione di emoderivati." **N.HIV**

12 2 93- DM- Individuazione dei centri di produzione di ED autorizzati alla stipulazione di convenzioni con i centri regionali di coordinamento e di compensazione per la lavorazione di plasma nazionale raccolto in Italia.

Art 1 "...i centri ... sono individuati sulla base dei requisiti di cui all'art.10, comma 3, della legge 4 maggio 1990, n. 107, nelle seguenti aziende:

-Sclavo,...

-Nuovi Laboratori_Farma Biagini... **N.TRASFUSIONALE**

f.to Il Ministro: De Lorenzo
(in carica dal 22.7.89 al 20.2.93)

(NDR: **art. 10- i centri** (*rectius: le Aziende ...debbono svolgere interamente i processi produttivi in impianti di frazionamento e lavorazione situati sul territorio nazionale, ...*(omissis)

"interamente": questo avverbio ha avuto un cospicuo valore commerciale. Per esempio il prezzo di cessione della Sclavo, più alto (di decine di miliardi di lire o di più vaste zone di influenza ottenute in cambio) se persiste l'avverbio, più basso se questo viene soppresso, come sancito con successiva legge. (v. **Legge n. 63** di conversione del D.L. n. 480 del 29.11.93 "**Modifica dell'art. 10 comma 3 della legge N.107 del 4.5.1990**")

E' opportuno controllare quando è avvenuta la vendita della Sclavo ed il prezzo di acquisto (dall'ENI Ente pubblico) e di vendita.

Dal 21.2.93 al 27.4.93: Ministro Costa

15 3 93 Lettera DGSF 7 / EM 129 alla Farindustria.

Il Ministero **conferma la data del 31.03.1993** quale termine ultimo per l'utilizzazione di prodotti non screenati ai fini dell'HCV. **N.R.dal COMMERCIO**

2.4.93 Telegramma alle Aziende prot. 7 / EM / **238**

Proroga al 31.12.93 della commercializzazione per l'albumina, le Ig i.m. antiepatite, per le Ig. anti- D e per le Ig. i.m. ed e.v. antitetaniche. **N.R.dal COMMERCIO**

F.to Ministro Sanità COSTA
(in carica: dal 21.2.93 al 27.4.93
e: dall'11.5.94 al 17.1.95)

3.4.93 id. prot. **238 bis** ..."precisasi che per immunoglobuline che alla data del 31.12.92 risultino controllate e ritenute idonee ad essere commercializzate debbono intendersi **le sole preparazioni sottoposte al controllo di Stato**" **N.R.dal COMMERCIO**

Fto Poggiolini

(NDR: da questo testo il controllo di Stato appare come un optional)

6 luglio 1993 Duilio Poggiolini lascia l'incarico di Direttore Generale del Servizio Farmaceutico (dal 14 giugno 1973)

5.11.93 Telegramma DGSF 7 / EM / 522

Pur considerando che i dati epidemiologici confermano che il processo produttivo delle Ig.e dell'albumina inattiva eventuali virus", a scopo cautelativo, con decorrenza immediata, viene **revocato quanto disposto eccezionalmente con telegramma del 2.4.93.** **N.R.dal COMMERCIO**

F.to Ministro Sanità GARAVAGLIA
(in carica dal 28.4.93 al 10.5.94)

NDR: merita accertamento l'informazione che ha indotto il Ministro Garavaglia ad effettuare questa revoca solo dopo 6 mesi dal suo insediamento e, se possibile la causa del ritardo.

6.11.93 Comunicato stampa dell' ISS.

.L'Istituto ribadisce fra l'altro che, indipendentemente dalle iniziative ministeriali, la data indicata dalla CEE per il ritiro degli emoderivati preparati da plasma non screenato per gli anticorpi anti HCV è il **31 -12 -1995** (sunto Farmind.).

."L'Istituto Superiore di Sanità a fronte della sospensione adottata in data 4.11.93 dall'On.le Ministro Garavaglia degli emoderivati preparati precedentemente al 31.12.92 e attualmente sul mercato, prende atto di tale decisione.

L'ISS ribadisce tuttavia la validità scientifica del parere, già espresso nella riunione tenutasi al Ministero della Sanità il 28.12.92 presieduta dal Capo di Gabinetto con la **partecipazione**

delle Associazioni degli emofilici e dei politrasfusi su - ritiro dal 1.1.93 di tutti i fattori della coagulazione prodotti da plasma non saggato per anticorpi anti HCV;

- possibilità di mantenimento dei preparati di albumina e di immunoglobuline, prodotti anteriormente al 31.12.92, non rappresentando tali preparati motivo di apprensione, **a condizione di essere stati sottoposti a procedimenti validati di rimozione e di inattivazione virale.**

L'ISS sottolinea che la data indicata dalla Comunità Europea per il ritiro degli emoderivati preparati da plasma non saggato per anticorpi anti-HCV è il 31-12-1995" F.to Vicari **N.R.dal COMMERCIO+N.CALORE**

(NDR: l'iniziativa del comunicato ed il relativo testo meritano particolare attenzione ed analisi nella considerazione del rapporto gerarchico dell'ISS rispetto al Ministero, di cui è organo tecnico, nonché della possibilità di lettura biunivoca:

A- iniziativa dovuta a favore delle Aziende esprimenti poteri più forti e soprattutto più duraturi di un ministro della Repubblica Italiana;

B- nessuna preoccupazione di apparire condizionati dal settore privato- perché non esistono rapporti collusivi- e quindi reazione impulsiva di difesa della propria autorità scientifica da cui in nessuna precedente occasione il Ministero aveva dissentito. Peraltro anche in questa occasione il Ministro, pur modificando la decisione, concede rispetto formale del parere dell'organo tecnico: "pur considerando" , "a scopo cautelativo"...

Parimenti va tenuto presente il parere, implicitamente asserito favorevole al mantenimento in distribuzione degli ED, delle Associazioni sia degli Emofilici, sia dei Politrasfusi.

7.12.93 Telegramma EM. AG.665 /555 a Farindustria.

Il Ministro della Sanità precisa che le disposizioni in merito ai controlli effettuati sugli emoderivati, tra cui il provvedimento cautelativo del 4.11.93, si riferiscono anche agli emoderivati impiegati come eccipiente nelle specialità medicinali. f.to GARAVAGLIA

N.R.dal COMMERCIO

Legge n.63 di conversione del **D.L.** n.480 del 29.11.93.

"Modifica dell'art. 10 comma 3 della legge N.107 del 4.5.1990"

Con tale legge si è inteso estendere la facoltà di stipulare convenzioni con le regioni a più *centri trasfusionali*, (rectius: più aziende, ndr) purché sul territorio nazionale e dotati di stabilimenti idonei a ricomprendere il ciclo completo di frazionamento e di produzione.(Sunto Farmind.) **N.TRASFUSIONALE**

MINISTRO GARAVAGLIA (in carica dal **28.4.93 al 10.5.94**)

NDR: - la situazione precedente era regolata dal DM 12.2.1993 attuativo dell'art. 10 della legge 4 maggio 1990 N.107.

- Il decreto legge 29 novembre 1993 n. 480 è stato pubblicato nella G.U.- serie generale- n.280 del 29 novembre 1993 e non compare nella raccolta Farindustria, così come il testo coordinato che è riportato nella G.U.n.22 del 28.1.1994 alla pagina 23.
- I lavori preparatori sono iniziati il 29 novembre 1993 e sono terminati il 27 gennaio 1994).
- La dizione "ciclo completo" ribadisce la scelta espressa da "interamente" di cui alla NDR al DM 12.2.93.

•
1994 DPR "Approvazione del (**primo**) piano per la razionalizzazione del sistema trasfusionale italiano per il triennio 1994- 1996. Fto Ministro Garavaglia **N.TRASFUSIONALE**

NDR I: anche se non di rilievo penale, purtuttavia utile per delineare il livello di diligenza e di rispetto delle leggi da parte di Istituzioni cui competono vigilanza e controllo, sarebbe opportuno verificare se ed in che misura siano stati assolti gli adempimenti affidati al Ministero ed all'ISS: corsi di istruzione, tenuta di registri...

Sarebbe altresì interessante conoscere:

- se e di quanto siano eventualmente aumentate le donazioni nei tre anni di validità del piano, specie quelle da Donatori Associati, notoriamente a minor rischio di contagio;
- se e di quanto sia diminuita la dipendenza dall'estero in plasma e plasmaderivati;
- se l'ISS ha pubblicato dati statistici sul totale dei prelievi e delle trasfusioni nonché dei contagi da sangue o derivati con relativa indicazione del nome e del lotto del prodotto ed in caso di omessa pubblicazione se sia in possesso di tali dati e che uso ne abbia fatto. Questa carenza di informazioni è destinata a provocare danno all'erario allorché i

risarcimenti cui è stato condannato il ministero saranno richiesti dalla Corte dei Conti ai Produttori.

- NDR II: 19.3.99, del Sole 24 ore del 16-22 marzo 1999, pag. III dell'inserto II° Piano sangue e plasma 1998-2000. La bozza della proposta della Commissione nazionale per il servizio trasfusionale. - L'analisi dei risultati del precedente progetto 1994-1996.
 - (V. allegato n.3)
 - Omissis... "gli obiettivi previsti sono stati solo parzialmente conseguiti e in maniera difforme sul territorio nazionale, in conseguenza del fatto che molte delle previsioni in tali atti non hanno trovato una concreta applicazione.
 - In particolare le carenze di tipo attuativo si riscontrano... nella definizione chiara dei rapporti con le aziende di frazionamento del plasma...

1.03.94 p 12 comparsa di risposta integrativa Min San. nella causa civile R.G. 91742 promossa da 185 Attori: "i controlli della Sanità, quindi, avvengono- si ripete, sistematicamente- sui documenti che accompagnano il plasma e gli emoderivati, verificandone i certificati di origine". (v. sentenza Avv. Lana- Forum, p. 32: "erroneità della cennata argomentazione difensiva" **N.FARMACOVIGILANZA**)

Ministro Garavaglia in carica fino al 10.5.1994

• Dall'11.5.94 al 17.1.95: Ministro Costa II

• 26.9.1994 Lettera-circolare dell'ISS al Ministero ed alle Aziende prot. 37221 / IMM 22
PLASMA-POOL-TESTING

"Il documento CEE III / 5193 / 94, che si allega in copia, richiede che a partire dal 1° novembre 1994 venga esteso anche ai pool di plasma destinati alla produzione di emoderivati la ricerca di marcatori di infezione virale (HBsAg, anti HIV 1-2 e anti HCV)."

ALLEGATO 1 alla nota ISS 26.9.94

COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES

BRUSSELS, 16 marzo 1994

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (Commissione per i Farmaci UE ndr)

Omissis "Le attuali procedure applicate nella lavorazione di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano sono efficaci contro i virus delimitati da membrana quali HIV, epatite B, epatite C; recentemente è emerso che essi hanno una limitata capacità a rimuovere o inattivare i virus privi di membrana quali il virus dell'epatite A ed il parvovirus B 19". Omissis La Commissione raccomanda di consigliare una appropriata vaccinazione per i pazienti candidati all'infusione di emoderivati.

N.HIV+N.HCV+N.HBV

• **Dal 19.1.95 al 17.5.96: Ministro Guzzanti. VARIE**

23.3.95 Lettera- circolare dell'ISS alle aziende. Prot.11664 / IMM 22

PCR ed emoderivati. **N.HCV+N.PCR**

Durante il meeting di Helsinki del 23.11.94 è stata dibattuta a livello europeo l'opportunità di introdurre di routine la ricerca di HCV-DNA (rectius: "RNA" ndr) mediante PCR sugli emoderivati.

Tuttavia non sono ancora stati definiti i protocolli e i reagenti standard così come **non è chiara la correlazione tra una PCR positiva e la possibile infettività del prodotto stesso.**

Una recente lettera dell'FDA (ALLEGATO 1) (a questa circolare, v. appresso ndr) invita i produttori statunitensi a sottoporre a questo test tutte le immunoglobuline come misura precauzionale in attesa dell'introduzione di un processo di inattivazione virale specifico.

Nell'ambito di un progetto di standardizzazione della tecnica PCR sugli emoderivati, l'Istituto Superiore di Sanità sarebbe grato se le ditte potessero fornire 10 fiale di immunoglobuline per ciascuna specificità prodotta (per le i.v. 5 confezioni del dosaggio minimo). Si prega di fornire possibilmente l'ultimo lotto prodotto.

L'Istituto assicura che tali campioni saranno utilizzati solo per scopi di ricerca e standardizzazione mantenendo con le ditte interessate uno stretto rapporto confidenziale.

L'adesione a questa iniziativa e richiesta di eventuali ulteriori informazioni dovranno essere indirizzate al Dott. Gentili Giuliano, Reparto Prodotti Immunologici, Lab. di Immunologia...

Si resta in attesa di un sollecito riscontro. IL Direttore dell'Istituto F.to VICARI

NDR I: dopo 6 anni dall'automazione della PCR, il massimo organo di controllo sanitario, al termine di una accanita campagna di denigrazione della metodica PCR, va ancora cercando campioni, reagenti standard, protocolli...

La metodica PCR è stata messa a punto nel 1985 (Saiki) e dal 1989, grazie all'automazione, è stata tutta una fioritura di laboratori che, sia pure a più o meno elevato livello qualitativo, l'hanno applicata ai più vari fini e sui più disparati campioni.

Quella che è sembrata una pretestuosa proposta avveniristica nel '95, di fatto era già praticata di routine da molti studiosi: oltre Bergamo, Roma CNR e CRI, Napoli, noti per i procedimenti in corso di questa Procura; si noti inoltre la molteplicità e la facilità di reperimento di tecnici della Difesa ad alto livello di professionalità già nel '95.

Sul Corriere Medico n. 9 del 18.3.99 è riportata la notizia dell'introduzione negli USA da parte delle Banche del Sangue, che coprono il 50% del servizio, della PCR sul sangue prelevato con un aumento del prezzo del 5% (circa 12000 lire). Tale aumento è certamente superiore al maggior costo di produzione, in quanto è possibile effettuare la PCR su pool di 20-30 campioni di sangue.

NDR II: Dovrà essere accertato se la "confidenzialità" assicurata alle ditte dall'ISS sia arrivata fino al punto di lasciare nel circuito distributivo eventuali lotti riscontrati positivi per la presenza di virus.

NDR III: sarà necessario acquisire il parere dell'ISS sulla nota risibile tesi difensiva dell' "infetto non infettante" riservandosi il P.M. la decisione se fornire all'ISS, prima o dopo il richiesto parere, le prove cliniche dell'avvenuto contagio attraverso ED risultati positivi alla PCR per lo stesso virus.

ALLEGATO 1 alla lettera ISS del 23 marzo 1995

FOOD and DRUG ADMINISTRATION (FDA, USA, ndr)
3 Marzo 1995

Ai Produttori:

Come da nostra nota in data **27 dicembre 1994**, tutti i lotti di immunoglobuline umane...sottoposte al CBER (Centro per valutazioni biologiche e ricerche dell'FDA ndr) ed autorizzate dopo tale data, **sono state testate per HCV-RNA**. I Produttori sono stati richiesti di non mettere in distribuzione i lotti riscontrati ripetutamente positivi alla PCR.. In un incontro con i Produttori il 31 gennaio 1995, il CBER ha riferito che questa iniziativa era stata presa come misura precauzionale in attesa di miglioramenti delle procedure di inattivazione virale. I Produttori sono stati anche invitati, nella stessa riunione, a testare i lotti di immunoglobuline per HCV-RNA direttamente o in altri laboratori.

Benché non vi sia evidenza epidemiologica per la trasmissione dell'epatite C attraverso le immunoglobuline intramuscolari, appare prudente limitare la distribuzione ai lotti testati e riscontrati negativi per HCV-RNA, poiché è stato riscontrato che **HCV è stato trasmesso da un farmaco di immunoglobuline endovena prodotto dopo l'adozione dello screening dei donatori per gli anticorpi anti HCV con la metodica multiantigenica EIA**.

Nei due mesi da quando è stato istituito il test per HCV-RNA sui campioni dei lotti sottoposti a controllo, **meno del 10% di tutti i lotti** controllati per la distribuzione **contenevano HCV-RNA** evidenziabile. Pertanto, appare che vi sia un sufficiente quantitativo di prodotti testati per provvedere ai bisogni immediati e per consentire la sostituzione di eventuali prodotti positivi attualmente in distribuzione.

Per questi motivi raccomandiamo che i campioni di **tutti i lotti** in periodo di validità siano sottoposti al **test HCV-RNA entro una settimana** dal ricevimento della presente lettera. **I consegnatari** dei lotti riscontrati positivi per HCV-RNA dovranno essere **informati** di questi risultati **entro 48 ore**, per consentire il ritiro dalla distribuzione.

Parimenti, i consegnatari dovranno essere informati dei risultati negativi affinché i medici possano identificarli per l'uso preferenziale nei pazienti in trattamento.

I lotti positivi debbono essere posti in quarantena, ma non distrutti, poiché il materiale può essere necessario per l'uso d'emergenza per affrontare eventuale carenza del prodotto.

L'FDA raccomanda che i consegnatari ricevano istruzioni di **avvertire i medici sull'uso prudente dei lotti non ancora testati per HCV-RNA**. I lotti positivi o non testati debbono essere usati solo se non siano disponibili lotti di cui sia nota la negatività.

Lotti positivi o non testati non debbono essere usati, salvo casi di emergenza medica, dopo accurata valutazione ed approfondita discussione sui rischi-benefici fra medico e paziente

Vi ringraziamo per la vostra collaborazione e la vostra pronta risposta in questo importante problema di sanità pubblica.

Kathryn C. Zoon. Ph. D.

Direttore del Centro per i Controlli biologici e per la Ricerca

NDR 1: La lettera a ragione va considerata come documento dimostrativo della differenza fra l'azione tecnico-amministrativa di controllo efficace e tempestivo (USA-7 giorni per fare i controlli con PCR e 2 giorni per allertare farmacisti e medici prescrittori) e la parodia di controllo, intempestivo e carente, non solo italiano ma altresì in sede CEE, dove peraltro esiste l'attenuante della necessità del consenso dei Paesi membri, stante l'assenza di unità politica. Purtroppo la CEE viene utilizzata come alibi per l'inerzia istituzionale nazionale.

In ogni caso la sinergia delle due carenze- nazionale e comunitaria- determina oggettivamente una condizione di tipico neo-colonialismo non subito, ma colposamente autodeterminato.

Comunque, dato il noto culto della veridicità negli USA, potrebbe essere rassicurante avere conferma dalla FDA:

che i controlli dell'HCV-RNA sono effettuati su tutti i lotti prodotti e non soltanto su quelli distribuiti in ambito nazionale;

che sono effettuati controlli periodici sulla effettiva conservazione, in quarantena e per l'emergenza, dei lotti positivi;

che conseguentemente può essere data assicurazione che nessun lotto riscontrato positivo per HCV_RNA sia stato esportato;

che in caso contrario, nell'ambito della collaborazione contro la criminalità organizzata, l'FDA sia disponibile a fornire l'elenco dei lotti riscontrati positivi per consentire la ricerca di eventuali presenze nel nostro Paese. (Con tutte le riserve sui possibili accorgimenti per coprire questo illecito delittuoso).

NDR 2: questo documento dimostra che:

nel dicembre 1994 il CBER organo dell'FDA aveva già messo a punto la PCR sugli ED, come peraltro i succitati laboratori italiani senza pretese di primogeniture, per cui è pretestuosa la motivazione tecnica dei ritardi addotta dall'ISS: se fosse stata vera sarebbe stato sufficiente lo *stage* di un tecnico per due-tre mesi per allinearsi allo standard internazionale senza bisogno di perdere altro tempo in costosi "progetti di standardizzazione della tecnica"; è necessario presupporre- poiché dallo stesso 27 dicembre '94, giorno della comunicazione alle ditte da parte dell'FDA si è dato corso ai controlli con PCR di "tutti i lotti":

che il CBER, oltre ad essere già attrezzato tecnicamente, fosse anche in possesso dei campioni di tutti i lotti perché era seguita una prassi sistematica di controlli chimici ed immunologici (anticorpi);

che le ditte erano già attrezzate per eseguire la PCR sugli ED o che comunque non avrebbero incontrato difficoltà a rivolgersi ad altri laboratori in service.

21.4.95 Lettera- circolare dell'ISS al Ministero della Sanità ed alle Aziende.

"Immunoglobuline umane per uso i.m.. Richiesta di informazioni sui metodi aggiuntivi di inattivazione / rimozione virale." **N.CALORE**

In base a quanto emerso in occasione del meeting tenutosi a Londra il 6-7 aprile 1995, durante il quale è stata ribadita la necessità di introdurre nel processo produttivo metodi aggiuntivi di rimozione / inattivazione virale anche per le Ig. i.m., le Aziende sono invitate a fornire i programmi previsti per l'adozione e la validazione di tali misure (vedasi riferimento al documento CPMP (CEE ndr) del 16.3.1994 ed alla *guideline* 5544 /94). (Sunto Farmind.).

6.6.95 Lettera all'ISS del Ministero Dir. Gen. Serv. Soc. Ufficio speciale L. 210 / 92 prot. 500 U. S/L. 210/AG/3/1799 "sui rischi delle immuno- globuline antitetaniche" **TRASFUSIONALE**

13.6.95 - Lettera circolare ISS a Ministero e Aziende prot.22338 / IMM 22

"Oggetto: Plasma pool testing.

A partire dal 1° novembre 1995 questo Istituto, analogamente a quanto già praticato dal Paul Ehrlich Institute di Francoforte e dal National Institute for Biological Standards and controls di Londra, intende effettuare la ricerca di marcatori di infezione virale (HBsAg, **anti-HIV 1-2** e **anti HCV**) sui pool di plasma destinati alla produzione di emoderivati.

Pertanto, le ditte in indirizzo dovranno fornire un campione del pool del plasma di partenza unitamente ai campioni inviati per il Controllo di Stato.

f.to: Il Direttore dell'Istituto(Vicari). **N.HIV+HBV+HCV+FARMACOVIGILANZA**

NDR 1: siamo ancora alla ricerca dei soli anticorpi dopo 6 anni di PCR in automazione e dopo 6 mesi dal controllo sistematico dell'HCV-RNA in USA. E nell'aprile '99 siamo a tre anni e sei mesi di ritardo rispetto alla FDA-USA. **MANCA ANCORA IL TEST DELLA PCR.**

•NDR 2: sarebbe interessante sapere in che tipo di controllo consistesse il c. d. **Controllo di Stato** fino a questa decisione del Direttore dell'ISS.

•NDR 3: la scotomizzazione dell'effetto diluente oltre la soglia di rilevabilità degli anticorpi, con relativo referto di falsa negatività, come più volte descritto nelle CTU e negli Elaborati, è stato legittimato nel c.d."Decreto Guzzanti 96". Nonostante tale legittimazione, la decisione di ripetere la ricerca degli anticorpi su pool di 2000 litri non ha basi teoriche- salvo il caso di oltre sette sacche inquinate presenti nel pool- e non può che risolversi in un refertificio di negatività. Sarà interessante farsi mostrare i risultati di questo sedicente controllo deciso "ut aliquid fieri" e chiedere se veramente tutti fossero convinti di una qualche utilità di questo screening scelto con l'evidente intento di dimostrare l'avvenuto controllo sui Produttori.

1.9.1995- DM (1/4 ndr) "Disciplina dei rapporti tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private, accreditate e non accreditate, dotate di frigoemoteche".F.to: il Ministro Guzzanti (19.1.95>17.5.96) **N.TRASFUSIONALE**

NDR 1: v. questo DM, art.4 comma 2 c) e schema-tipo di convenzione art. 4 lettera c): è la prima norma che riserva a personale del Servizio pubblico **l'autotrasfusione.**

NDR 2: art. 7 **Consenso informato** del paziente (v. anche D.M. 15.1.1991)

1.9.1995- DM (2/4 ndr)"Linee guida per lo svolgimento di attività mirate di informazione e promozione della donazione di sangue nelle regioni che non hanno conseguito l'autosufficienza." **N.TRASFUSIONALE**

NDR: il DM affida al Ministero ("autorità centrale") la organizzazione di periodiche campagne informative per la donazione e per la prevenzione dell'AIDS "tramite le risorse finanziarie all'uopo destinate". Se ritenuto utile potrà essere richiesto un resoconto delle iniziative portate a termine, della variazione del numero e della qualità delle donazioni (minor rischio del sangue dei donatori periodici) nonché delle risorse finanziarie spese e non spese.

1.9.95 - DM (3/4 ndr)

schema tipo di convenzione tra le regioni e le imprese produttrici di dispositivi emodiagnostici per la cessione di sangue umano ed emocomponenti" **N.TRASFUSIONALE**

1.9.1995- DM (4/4ndr) : "Costituzione e compiti dei **comitati per il buon uso del sangue** presso i presidi ospedalieri".Allegati : "fac simile di **consenso informato** alla trasfusione ed al trattamento con emoderivati."

"Sono stato informato che per le mie condizioni cliniche **devo** essere sottoposto ad un trattamento terapeutico con emoderivati, che tale pratica terapeutica non è completamente esente da rischi (inclusa la trasmissione di virus dell'immunodeficienza, dell'epatite, ecc.). **N.TRASFUSIONALE**

NDR: Il consenso informato non solleva da alcuna responsabilità nel caso in cui non sia dimostrabile la indispensabilità del trattamento con sangue o ED (v. "devo"), configurandosi inoltre l'ipotesi di falsità ideologica prevista dagli artt. 480 e 481 C.P

La nostra esperienza (v. CTU dep.18.12.1998 e precedenti.) riguarda il 90% di trasfusioni con emoglobina superiore ad 8 (otto) grammi /dl e con frequente ritardo nel trattamento medico o chirurgico dell'emostasi e per gli ED, specie per i fattori della coagulazione, una prassi sistematica di iperprescrizione e di anonimato dei prodotti infusi e dei relativi lotti.

22.09.1995 MINISTERO DELLA SANITA'- DGSF -FARMACOVIGILANZA
prot.N:800.3/RIA/15838 Lettera-circolare alle Aziende ed all'ISS.

Si invita codesta Ditta ad inviare con urgenza all'ISS 2 campioni di ogni lotto di immunoglobuline, per le quali è in corso il controllo RIA (Radio Immuno Assay, saggio radioimmunologico tuttora usato per l'HBsAg, interpretazione corrente di questo acronimo, fatta salva eventuale altra interpretazione criptica ministeriale-ndr) e comunque per tutti i lotti per i quali le Aziende non hanno ricevuto, a tutt'oggi, comunicazione di parere favorevole alla immissione in commercio.

Tale richiesta è motivata dalla necessità dell'effettuazione, da parte dell'ISS, di un controllo degli anticorpi eritrocitari anti D come stabilito dalla CUF nella seduta del 10.07.95.

L'Azienda è invitata a presentare inoltre la documentazione attestante l'avvenuto analogo controllo da parte del Laboratorio di Produzione.

In occasione di ogni successiva richiesta di immissione in commercio di un lotto di immunoglobuline le Aziende dovranno inviare al Ministero della Sanità la documentazione attestante l'effettuazione del controllo RIA e del controllo degli anticorpi eritrocitari anti D, ed inviare direttamente all'ISS 2 campioni del lotto stesso.

Il Ministero comunicherà alle Aziende l'esito del controllo, ai fini della immissione in commercio del lotto. Il Direttore Generale (firma illeggibile) **N.FARMACOVIGILANZA**

NDR: dal testo si capisce: che fino a tutto settembre '95 l'**AIC** (Autorizzazione alla Immissione in Commercio v. supplemento n. 2 CTU dep 18.10.98. elaborato n.24) ed il **CdS** (Controllo di Stato v. suppl. n. 3 stessa CTU, elab. n 25) prescindevano anche dalla sola disponibilità del campione da controllare.

Non si capisce invece:

a quale marker sia riferito il RIA (test radioimmunologico): se all'HBsAg, come nella prassi corrente in molti laboratori che non hanno adottato il metodo enzimatico, non è pertinente al problema sollevato dalla CUF; se ad altri analiti quali ormoni, droghe od altro era necessario specificare in un documento pubblico. Nel settembre '95 la trasparenza era già un'esigenza sentita.

perché non siano stati richiesti i campioni con la effettiva motivazione di controlli virologici accurati, ad esempio per esperienze finalizzate alla validazione della PCR;

perché tanta enfasi sull'anticorpo eritrocitario anti D. Salvo l'uso di possibili neologismi in sigla, la lettera D indica il tipo gruppo ematico Rh positivo (si scrive infatti Rh D) corrispondente ad un antigene esistente sulla superficie dei globuli rossi dei soggetti c.d. "Rh positivi": il relativo anticorpo (anti D) non è naturale ma immune, ossia prodotto attraverso la stimolazione del sistema immunitario di un soggetto Rh D negativo con globuli rossi Rh D positivi, il che avviene sia con la trasfusione, o accidentale o a fini produttivi, di globuli rossi Rh positivi in soggetto Rh negativo, sia dopo una gravidanza in donna Rh negativa con feto Rh positivo.

La preoccupazione per questo anticorpo, quindi, sarebbe ragionevole solo nel caso in cui il plasma del pool provenisse in gran parte da sangue placentare di donne immunizzate. in tal caso sarebbe sufficiente l'analisi chimica, sul pool o sul prodotto finito, per accertare l'assenza di plasma di origine placentare, secondo quanto prescrive la vigente Farmacopea Ufficiale, come peraltro praticato dal CTU con il lotto di albumina inquinato.

L'altra ipotesi, teoricamente possibile, che il plasma provenga da donatori Rh negativi cui siano stati trasfusi globuli rossi Rh D positivi ("sensibilizzati per l'Rh") e quindi portatori di anticorpi anti Rh D, è altamente improbabile.

Sarà opportuno che qualcuno chiarisca- quanto meno allo scrivente se per gli altri è chiaro- il significato recondito di questa circolare e soprattutto che dimostri convincentemente **la reale effettuazione di controlli** puntuali ed efficaci quale premessa delle autorizzazioni alla immissione in commercio, non riducibili a mera attività cartolare.

5.10.95 Lettera al Ministero da ISS prot. 022111/BCL 12 VIR. IMM. In risposta alla nota di richiesta del 6.6.95.

“in conclusione è possibile affermare, in base allo stato attuale delle conoscenze sulle caratteristiche biologiche dei differenti virus, che dopo la recente introduzione di multipli trattamenti di inattivazione, le immunoglobuline in commercio, a somministrazione intramuscolare ed endovenosa, sono ragionevolmente sicure. Tuttavia casi di trasmissione di virus HBV ed HCV sono stati descritti per alcune preparazioni prima dell'applicazione di trattamenti di inattivazione/rimozione virale multipli. Inoltre la natura stessa dei meccanismi e processi biologici non permette in nessun caso di affermare l'assoluta nullità del rischio per quanto concerne la trasmissione di agenti virali noti, o tuttora sconosciuti, da parte di prodotti derivati del sangue.” **N.HCV+HBV+CALORE**

07.02.1996 - Ministero della Sanità- Dipartimento Prevenzione e Farmaci (ex Divisione III) prot. 1413. Nota all'ISS.

" Richiesta sull'opportunità di comprendere la PCR tra i controlli previsti per gli emoderivati" (sunto Farmind.) **N.PCR**

NDR: è opportuno accertare se il sollecito sia stato indotto dai primi risultati della Procura di Trento o da altre informazioni provenienti da farmacovigilanza seria quale ad es. FDA USA, peraltro risalente ai primi del '95. (v. all. nota ISS 23.3.95)

21.2.96- ISS al Ministero (riscontro nota 1413 del 7.2.96) prot.4667/IMM.22-VIR)

“Questa tecnica, pur utilissima, presenta alcuni limiti e il suo utilizzo per preparazioni particolari quali sono gli emoderivati deve essere ancora standardizzato.

Va inoltre sottolineato che **non è ancora chiara la correlazione di un risultato positivo con la infettività**, dal momento che **la PCR non fornisce indicazioni sull'integrità del virus**. Analogamente un risultato negativo non esclude del tutto l'assenza di particelle virali (rectius: "non esclude la **presenza**" ndr), sia perché il numero di queste potrebbe essere al di sotto della sensibilità del metodo, sia perché nel prodotto potrebbero essere presenti inibitori della reazione di amplificazione.... **N.PCR**

Nella riunione del 13- 14 luglio 1994, il "Committee for Proprietary Medicinal Products- CPMP- (CEE ndr) aveva considerato l'uso della PCR per saggiare pool di plasma o prodotti finiti prematuro poiché a quel tempo lo stato dell'arte non ne consentiva l'uso routinario né forniva una chiave d'interpretazione univoca.

Una posizione differente era stata presa dalla FDA (Food and Drug Administration, USA) che con lettera del 3 marzo 1995 (v. sopra, allegato alla nota ISS 23.3.95) invitava tutti i produttori statunitensi a non commercializzare immunoglobuline ad uso intramuscolare, non sottoposte a specifici trattamenti di inattivazione virale, risultate positive al test della PCR per l'RNA. ...

In questo contesto L'Istituto Superiore di Sanità ha introdotto il test della PCR per il rilevamento di HCV RNA nelle immunoglobuline antitetaniche, che sono l'unico emoderivato sottoposto al controllo serie per serie, invitando al contempo le Ditte produttrici di emoderivati ad introdurre, nel processo produttivo delle immunoglobuline intramuscolari, specifici metodi aggiuntivi di rimozione/inattivazione virale.

In mancanza di una posizione ufficiale e definitiva a livello comunitario e visto il rapido evolversi della problematica, non sembra opportuno includere la PCR fra i controlli previsti nei decreti sugli emoderivati, che al contrario riflettono le linee-guida sul batch-release (rilascio del lotto, ndr), già approvate e codificate a livello europeo.

Infine questo Istituto sottoporrà al più presto a codesto Dipartimento una proposta operativa da inviare a tutte le ditte operanti sul territorio nazionale, con le indicazioni tecniche per la realizzazione del test PCR per HCV sui pool di plasma destinati al frazionamento, in analogia a quanto già introdotto in Francia. Il Direttore dell'Istituto

NDR: La dizione "In mancanza di una posizione ufficiale e definitiva a livello comunitario" è tutta una storia ed un programma di alibi.

In realtà l'ISS ha effettuato retrospettivamente il test della PCR per il rilevamento di HCV RNA nelle **immunoglobuline antitetaniche**, "invitando al contempo le ditte produttrici di emoderivati ad **introdurre**, nel processo produttivo delle immunoglobuline intramuscolari, specifici **metodi aggiuntivi di rimozione/inattivazione virale**". Il motivo di questo invito deriva dal **riscontro del 100% di campioni positivi per HCV prodotti fino a tutto il '93**.(V.cit. Gentili G. et al, Transfusion 1997).

22.4.1996- DM (c.d. Decreto Guzzanti '96 ndr) "Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue e plasma umani contenenti albumina." N.TRASFUSIONALE+N.FARMACOVIGILANZA+HCV+HIV

•Supplemento ordinario della G.U. n. 199 del 26.8.1996- erroneamente scritto sulla stessa G.U.: "26.8.1966"e così riportato nella premessa del D.M. 29 marzo 1999.

Art. 1

"Sono sottoposti a controllo di Stato, partita per partita, prima dell'immissione in commercio, le specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani contenenti i fattori della coagulazione del sangue.

L'Istituto superiore di sanità- ai sensi dell'articolo 1, secondo comma, lettera e) del decreto legislativo 30 giugno 1993, n.267- effettua i relativi controlli.

•"Procedure tecniche di controllo

Per ciascun lotto debbono essere effettuati i seguenti saggi **sulla miscela** di plasma originale.

Ricerca dei marcatori di infezione virale previsti dalla normativa vigente (Anticorpi per HCV e per HIV, ndr) per lo screening delle donazioni. (nelle quali il plasma non è diluito ndr)

Il saggio deve essere eseguito secondo le seguenti norme:

Il materiale che deve essere saggiato è la miscela di plasma o il supernatante dopo separazione del crioprecipitato.

I saggi usati devono essere quelli più aggiornati e **convalidati** per specificità e sensibilità."...

Il Ministro: Guzzanti (19.1.95>17.5.96)

N.B. Il primo dei tre decreti in data 22 aprile 1996 concerne l'albumina, il secondo i fattori della coagulazione, il terzo le immunoglobuline normali e specifiche.

Sunto Farindustria: "Con i suddetti tre decreti **viene disposto l'obbligo del controllo di stato, partita per partita** a cura dell'Istituto Superiore di Sanità, prima della immissione in commercio..."

NDR 1: c.d. **Decreto Guzzanti '96** (v. precedenti reiterate segnalazioni e commenti in CTU ed in elaborati per la prescritta inutile ricerca di anticorpi diluiti oltre il loro titolo) non ancora revocato né- quale soluzione di copertura dell'errore, concesso come non intenzionale- fatto oggetto di interpretazione autentica nel senso della sottintesa prescrizione di minilotti (100 litri) su cui effettuare i controlli prima di formare il lotto di lavorazione (2000 litri).

NDR 2: Dovrà essere condotta ricerca accurata di eventuali norme precedenti, disattese per quanto riguarda l'effettuazione delle analisi su ciascun lotto di ED, per il quale però è rilasciato anche un numero di riferimento regolarmente stampato sul contenitore. (cfr. il DL 29 maggio 1991, n. 178, art. 22, recante norme di recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali, citato in premessa del D.M.Guzzanti 96)

Nel caso, improbabile, che non esista alcuna norma che prescriva esplicitamente l'analisi, non si comprende il motivo per il quale il Controllo di Stato sia affidato all'ISS e non al Ministero come per l'AIC. Inoltre il rilascio di un particolare numero del Controllo di Stato induce il falso convincimento che tale indicazione corrisponda ad una serie di analisi effettuate su quel determinato lotto.

NDR 3: Sarà opportuno verificare l'ipotesi che ad ogni ditta fosse assegnata una serie di numeri di CdS da utilizzare autonomamente.

Questa ipotesi, se confermata, renderebbe ragione della possibilità di immissione in commercio in tempi anteriori alla data di produzione regolarmente stampata sulla scatola come riscontrato in molti casi documentati, concentrati peraltro "a grappolo" in periodi particolari per ciascuna ditta. (V. Elaborati 24 e 24 bis.)

Qualora i numeri della stessa ditta fossero consecutivi, perciò indipendenti dalla data dell'eventuale invio dei campioni, saremmo di fronte ad un fatto che confermerebbe il sospetto. Nel caso invece che i numeri del CdS non siano consecutivi dovrà essere controllata la corrispondenza cronologica della progressione numerica.

22.4.1996 altri due **DM** (identici al precedente anche per gli allegati fac-simili dei protocolli di lavorazione) riguardanti i fattori della coagulazione nonché le immunoglobuline normali e specifiche.

N.TRASFUSIONALE+N.FARMACOVIGILANZA+HCV+HIV

13.5.96- DM- (G. U. n. 114 del 17-5-96) "Disposizioni in materia di aggiornamento dei metodi di produzione e di validazione di specialità medicinali costituite da emoderivati". **N.TRASFUSIONALE**

Le ditte sono invitate a trasmettere al Ministero "entro 45 giorni dalla pubblicazione del presente decreto" (ndr) una relazione per ogni specialità riportante in dettaglio le misure adottate al riguardo. (Sunto Farmind.)

NDR: più che una disposizione è una richiesta di informazioni. Inoltre, dopo aver preso visione dei tempi della FDA (v. allegato alla nota ISS del 23.3.1995: 7 giorni compresi i tempi per l'esecuzione delle PCR), suscita quanto meno perplessità il termine concesso- 45 giorni dalla pubblicazione avvenuta il 17.5.95- per la presentazione di documenti di lavorazione certamente esistenti presso ciascuna azienda, peraltro già richiesti dall'ISS il 21 aprile 1995. (v. sopra). Da tale data il termine effettivamente concesso è stato quindi di due mesi e mezzo, utilizzando lo strumento del decreto ministeriale.

Laddove l'FDA attribuisce la competenza per la firma ad un direttore di laboratorio in Italia non si ritiene sufficiente una richiesta del Direttore dell'ISS o di un DG del Ministero o dello stesso Ministro: è necessario un Decreto Ministeriale.

2.7.96- ISS prot.25306/IMM 22. Lettera circolare al Ministero e alle Aziende "Controlli di sicurezza su plasma pool" N.PCR

Le ditte vengono invitate ad introdurre nel controllo dei pool di plasma impiegati per la produzione delle Ig i.m. anche il test PCR per la ricerca di HCV- RNA a partire dal 1.9.1996, contemporaneamente , per un periodo transitorio, al controllo mediante PCR del prodotto finito.(sunto Farmind.)

"Con lettera del 21.2.1996 (v.sopra, ndr) questo Istituto comunicava tra l'altro di aver introdotto, accogliendo i suggerimenti della FDA (v. sopra, lettera 3 marzo 1995: dopo un anno ndr), il saggio di **PCR** per il rilevamento di HCV RNA **nelle immunoglobuline antitetaniche** intramuscolari non sottoposte a specifiche fasi di rimozione / inattivazione virale. omissis.

Come suggerito dal CPMP (CEE, ndr), questo Istituto ritiene ora opportuno introdurre questo test nel controllo dei pool di plasma impiegati per la produzione delle immunoglobuline i.m. di cui sopra. Si intende **iniziare tali controlli a partire dal 1° settembre 1996**. Si ritiene inoltre opportuno **continuare per un periodo transitorio anche il controllo mediante PCR del prodotto finito**. omissis.

Si ribadisce che la ricerca di HCV RNA mediante l'esecuzione di un saggio quale **la PCR** rappresenta al momento una **misura transitoria** in attesa di una sollecita adozione, nei procedimenti produttivi delle immunoglobuline intramuscolari, di specifiche e validate fasi di rimozione / inattivazione virale, come già richiesto alle Ditte con lettera 15617 / IMM.22 del 21 aprile 1995" (v. sopra, ndr).

NDR: è opportuno accertare se da tale data tutti i lotti sono stati sottoposti a controllo con la metodica PCR ed in caso di controllo sistematico, quanti lotti siano risultati positivi e quindi inviati all'inceneritore.

In ogni caso la prescrizione appare, quanto meno nelle intenzioni dichiarate, limitata nel tempo e ristretta alle sole Ig. antitetaniche i.m., benché il rischio di inquinamento sia di molto maggiore nei fattori della coagulazione- fattore VIII, F. IX, complesso protrombinico...-.

La pervicace difesa del precedente atteggiamento anti PCR dell'ISS, per non dover riconoscere i ritardi e rispondere dei danni provocati, è sotteso dalla seguente tesi:

"premesse che non esistono motivi di preoccupazione per tutte le altre frazioni plasmatiche, in quanto sottoposte a trattamenti chimici (solventi, detergenti) o fisici

(calore), adottiamo temporaneamente la PCR soltanto per le Ig che non sono sottoposte ad alcun trattamento di rimozione/inattivazione."

Coerentemente sarebbe stato sufficiente sottoporre alla PCR le sole Immunoglobuline. Invece si prescrive la PCR sul pool di partenza e sul prodotto finito: è auspicabile che, a prescindere dall'amore di tesi di sistematica denigrazione di questa metodica, l'ISS prosegua con questi controlli sia pure adottati con 10 anni di ritardo. Lo stesso ritardo nella validazione della metodica che ha fornito ai Produttori l'alibi per non inserire la PCR, preferendo la ricerca degli anticorpi previa diluizione oltre il titolo. (v. D.M.22.4.96).

Dovrà essere accertato se la PCR sul prodotto finito è limitato alle Ig, mentre è necessario che sia prescritto e ricontrollato su tutti i lotti di tutte le specialità.

5.11.96 DM "Integrazione al decreto ministeriale 1° Settembre 1995, concernente la costituzione e compiti dei Comitati per il buon uso del sangue presso i Presidi ospedalieri" **N.TRASFUSIONALE**

5.11.1996 DM "Indicazioni per l'istituzione del registro del sangue e del plasma in ciascuna regione e provincia autonoma" **N.TRASFUSIONALE**

Art. 1

comma 4. L'Istituto superiore di sanità, con i dati raccolti dal registro, prepara annualmente un rapporto che trasmette entro il 30 giugno dello stesso anno al Ministero della sanità.

comma 5. L'Istituto **diffonde** i dati inerenti la pratica trasfusionale secondo le direttive del Ministero della sanità

Il Ministro: Bindi (dal **18.5.96**)

NDR: sarebbe utile acquisire questi dati che dovrebbero essere disponibili per il 1997 e per il 1998 in attuazione di questo DM, mentre secondo la legge 4 maggio 1990 n. 107 dal 1991, e secondo il decreto ministeriale 18 giugno 91 fin dal 1992.

5.11.96 DM "Aggiornamento del prezzo unitario di cessione del sangue e degli emocomponenti tra Servizi sanitari pubblici e privati, uniforme per tutto il territorio nazionale" **N.TRASFUSIONALE**

NDR: l'ottenimento del prezzo unico nazionale- legge 4 maggio 1990, art. 1 comma 6 e decreto di attuazione 18 settembre 1991- ha teoricamente posto fine al commercio fra centri trasfusionali in zone carenti con prezzi più alti che acquistavano a bassi prezzi dalle zone del Nord e rivendevano a prezzi più alti agli ospedali della propria regione o delle regioni limitrofe. Il fenomeno Acerra era considerato paradigmatico d'attività commerciale più conveniente rispetto alla raccolta di sangue da donatori volontari, le cui spese per materiali e personale, specie nei periodi che precedevano l'aggiornamento del prezzo- e quindi più lontani dalla precedente fissazione - non erano coperte dal prezzo di cessione agli ospedali.

29 marzo 1999 D.M. "Introduzione della ricerca di acido nucleico del virus dell'epatite C mediante la tecnica di amplificazione genica nel pool di plasma umano utilizzati per la produzione di emoderivati. (PCR o NAT-Nucleic Acid Amplification Technology ndr) **N.HIV+N.PCR**

Lettera del Ministero alla Farindustria relativa al:

DM 22.4.1999: "Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue e plasma umani contenenti albumina, Fattori della coagulazione ed immunoglobuline normali e specifiche". **N.TRASFUSIONALE**

Vengono fornite indicazioni circa le modalità di presentazione dei certificati esteri, con particolare riferimento alle *guidelines* europee 3859 / 92 e rispettivamente 3008 / 93, 3009 / 93 e 3010 / 93. (sunto Farmind.).

(V. sotto PCR Italia 1999)

NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TECHNOLOGY (NAT)

Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Medicinali
Unità di valutazione dei prodotti umani

Londra 24 marzo 1998

COMMISSIONE PER PRODOTTI DI SPECIALITA' FARMACEUTICHE (CPMP)

L'INTRODUZIONE DELLA TECNOLOGIA DI AMPLIFICAZIONE DELL'ACIDO NUCLEICO (NAT) PER LA RIVELAZIONE DELL'RNA DEL VIRUS DELL'EPATITE C NEI POOL DI PLASMA (1997)

AGGIUNTA ALLA NOTA PER ISTRUZIONI SUI PRODOTTI MEDICINALI PLASMA DERIVATI (1995)

INTRODUZIONE

La sicurezza virale dei PLASMA- DERIVATI (ED), nei riguardi della epatite C è assicurata dalle seguenti misure: selezione dei donatori, screening delle singole donazioni e del materiale di partenza per gli anticorpi dell'epatite C, e l'inserimento di fasi di inattivazione-rimozione virale nei processi di lavorazione. La metodica di amplificazione dell'acido nucleico (NAT = PCR ndr) è una tecnica altamente sensibile capace di evidenziare i genomi virali anche se i test sierologici sono negativi ed ha quindi la potenzialità di ridurre ulteriormente la carica virale di cui un processo di lavorazione può essere gravato.

La somma delle esperienze nell'uso della NAT per la rivelazione dell'RNA dell'HCV nei pool di plasma ha ora raggiunto un livello in cui l'inserimento in routine può essere proposto.

L'introduzione della NAT per la rivelazione dell'acido nucleico è uno sviluppo dello "stato dell'arte che può essere considerato un altro passo nel continuo processo di evoluzione per assicurare la qualità dei prodotti medicinali plasma derivati.

RACCOMANDAZIONE

1. Per questi motivi, CPMP (la Commissione per le specialità medicinali) raccomanda che dal 1 luglio 1999 soltanto i lotti ottenuti da pool di plasma testati e trovati non reattivi per HCV RNA con la NAT, usando metodi di test validati di adeguata sensibilità e specificità, può essere rilasciato dai possessori di autorizzazione al commercio. Nel caso di prodotti plasma- derivati usati come eccipienti, la data del 1

luglio 1999 sarà applicata all'inserimento nel prodotto intermedio o nel prodotto finale. Una strategia di pre- test di lavorazione di "mini pools" (di donazioni o di campioni rappresentativi di donazioni) è incoraggiato per evitare la perdita di un intero lotto di lavorazione e per risalire al donatore nel caso di un risultato positivo del test.

2. In aderenza ai principi su cennati, e particolarmente al fine di assicurare la sterilità per HCV dei prodotti già in commercio, e tenendo presente che le donazioni individuali e **i pool di plasma sono già screenati per l'anticorpo di HCV**, nonché la necessità di continuità di forniture, la Commissione per le specialità medicinali (CPMP) conferma che non esistono ragioni scientifiche o concernenti la sicurezza che possano giustificare il ritiro dei lotti autorizzati alla immissione al commercio prima del 1 luglio 1999 e che siano stati ottenuti da pool di plasma che non siano stati testati per HCV RNA con NAT. In casi eccezionali, p. es. nei casi di stoccaggio di un prodotto essenziale, il rilascio di un lotto ottenuto da pool non testati con NAT deve essere valutato caso per caso dalla competente autorità nazionale.
3. Le informazioni sulla metodologia del test ed i dati sulla validazione dovranno essere sottoposti alle autorità competenti per la valutazione e la approvazione. La capacità del metodo ad evidenziare differenti genotipi di HCV dovrà altresì essere indirizzata attraverso appropriati studi di validazione.
4. Ciascuna fase di una metodica validata deve includere un affidabile reattivo di lavorazione (p. es. controllo positivo). Il livello di HCV RNA nel controllo deve essere equivalente in contenuto di HCV RNA a 100 U.I./ml. Un pool non reattivo è definito come un pool riscontrato non reattivo con un test che evidenzia la positività del test positivo.

Consiglio d'Europa sett.98.

Cber nov 99

D.M29 marzo99 PCR su lotti di plasma (v. sopra)

30 ott.2000 circolare PCR sul sangue (inserire estratto)

All. 4

Lettera del Prof. Poggiolini al Corriere della Sera pubblicata il 28.12.98: **N.CALORE+HIV+R.dal COMMERCIO**

Non competenza per trasfusioni della DG Servizio Farmaceutico (SF) (v. DM 10- 2- 1973 in questo elenco)

"in materia di commercializzazione di emoderivati, la competenza non è esclusiva della DG SF, ma altresì e soprattutto dell'Istituto e Consiglio Superiore di Sanità. I provvedimenti assunti per quanto di competenza del S.F.,escludono qualsiasi responsabilità anche omissiva per l'eventualità di contaminazione dei prodotti emoderivati da anticorpi e virus Hcv e Hiv: infatti con circolare n. 28 del 17- 7- 86" ('85 ndr) "si stabilì che i preparati di fattore antiemofilico VIII e IX dovevano essere sottoposti a trattamento termico "(non precisato se secco o umido; precisato umido nell'88 ndr.), "che riducendo la contaminazione da agenti

infettivi era in grado di ridurre anche il rischio di infezione Hiv; con circolare del 30- 4-85 l'adozione di tale termotrattamento fu imposto a tutte le ditte produttrici di emoderivati; con circolare 30- 4- 86, "(13 mesi dopo la commercializzazione del Kit ndr) "si impose che ogni singola donazione di sangue o plasma, destinata alla produzione di emoderivati, dovesse essere sottoposta a screening per escludere la presenza tra i donatori di portatori di infezione HIV. I prodotti non più conformi, furono sempre sollecitamente ritirati dal mercato. nessuna contestazione ho ricevuto al riguardo dall'Autorità giudiziaria" (28- 12- 98 ndr)

NORMATIVA GENERALE

13.3.1958 L.n.296, istitutiva del Ministero della Sanità (Art.1, comma 1: a detta Amministrazione è demandata una competenza generale al fine di “provvedere alla tutela della salute pubblica”. Da tale competenza discende una specifica responsabilità del Ministero qualificata sotto il profilo degli artt .2043, 2050 e 2049 c.c. Cfr.sent.27 novembre 1998, causa n.21060 (**Avv. Lana**)

30.6.1963 D.P.R. n.1409 archiviazione della documentazione sanitaria (v. anche C.P., art.340; D.P.R. 27.3.1969 n. 128, art.7.)

5.8.1968 circolare n. 9003/1970 A.G-.464.: **“la documentazione sanitaria deve essere conservata per un periodo di tempo più lungo possibile e, comunque non inferiore ai 25 anni..”**
(min. 5 anni per la documentazione dei Centri Trasfusionali) ***da confermare

27.3.1969 D.P.R n. 128, art.7. archiviazione della documentazione sanitaria (V. anche C.P., art.340; D.P.R. 30.6.1963 n.1409)

24.8.1971 DPR.n.1256.Regolamento per l’esecuzione della L. 592 / 67

28.8,86 Termine incarico Ministro Degan

29.8.86 fino al 21.7.89 Ministro Donat Cattin (Tre incarichi)

3.3.1987-D.M. 3.3.87 n. 133- (disposizioni sui controlli, citato nella circolare 6.7.87)

L. 29 dicemdre 1987 n.531

21.7.89 termine incarico Ministro Donat Cattin (Dal 29.8.86 tre incarichi)

Dal 22.7.89 al 20.2.93: Ministro De Lorenzo

Dal 21.2.93 al 27.4.93: Ministro Costa

luglio 1993 Duilio Poggiolini lascia l’incarico di Direttore Generale del Servizio Farmaceutico (dal 14 giugno 1973)

Ministro Garavaglia in carica fino al 10.5.1994

Dall'11.5.94 al 17.1.95: Ministro Costa II

Dal 19.1.95 al 17.5.96: Ministro Guzzanti

NORMATIVA TRASFUSIONALE

26.1.1965 Direttiva della CEE art. 1 def. "MEDICINALE": "ogni sostanza da somministrare all'uomo (...) allo scopo (...) di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo". Tra queste "sostanze" lo stesso art. 1 prosegue individuando **il sangue umano ed i suoi derivati.**

28.3.66 Circolare n. 50 paragrafo F) "Trasfusione di sangue e derivati.

Occorre indagare se nei precedenti dei donatori esistano manifestazioni di epatite virale e anche se essi siano stati in contatto con malati colpiti da questa affezione o in genere da ittero, nel corso dei sei mesi precedenti. Si eviterà di prelevare sangue dai soggetti che hanno ricevuto, a loro volta, una trasfusione nei sei mesi precedenti.

(...) nel fondato sospetto che il donatore possa essere portatore di virus epatitico, il donatore stesso sarà sottoposto ad ulteriori accertamenti ed il quantitativo di **sangue prelevato sarà destinato esclusivamente alla produzione di gammaglobulina con il metodo di Cohn all'etanolo o di albumine.**

E' superfluo ricordare che i derivati del sangue, sia allo stato liquido che liofilizzati (plasma, fibrinogeno, globulina antiemofilica, trombina, ecc.) ad eccezione delle gamma globuline preparate con il metodo predetto e delle albumine, sono stati riconosciuti come possibili veicoli del virus epatitico.

D'altra parte è noto che non esistono sistemi sicuri di risanamento del sangue e dei suoi derivati infetti.

14.7.1967 L. n. 592 Norme per la raccolta, preparazione, conservazione e distribuzione del sangue umano. L'art.1 attribuisce al Ministero della Sanità la potestà di emanare le direttive tecniche per la organizzazione ed il coordinamento dei servizi inerenti alla raccolta...nonché alla preparazione dei suoi derivati, con il correlativo obbligo di esercitare la necessaria vigilanza. **(Annullata dalla legge 107 /90)**

18.6.1971 D.M. 179 artt. contenenti direttive tecniche sui requisiti del sangue umano e dei suoi derivati

24.8.1971 DPR.n.1256.Regolamento per l'esecuzione della L. 592 / 67

10- 2- 1973 D.M. <- La competenza amministrativa della trasfusione del sangue e dei componenti è attribuita alla D.G. degli ospedali, salve le competenze della D.G. di Medicina Sociale, della D.G. dell'igiene (S.I.P.), dell'Istituto e del Consiglio Superiore di Sanità e della Commissione trasfusionale sangue istituita nel 1992 in esecuzione della legge n. 107/90 (v. lettera Prof. Poggiolini pubblicata dal Corriere della Sera il 28- 12- 1998.

23-12-78 <Legge N. 833 Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale.< (I norma sul Consenso informato) v.**Art. 4 Trasfusione** (... con ulteriore provvedimento legislativo il Governo avrebbe dovuto dettare norme dirette ad assicurare condizioni e garanzie soprattutto in materia di raccolta...: il c.d."piano plasma"(varato dalla L.107/90 e poi attuato (ed ancora scarsamente finanziato) col primo Piano Sangue e plasma italiano del 1994.

Artt 6 e 9 competenza dello stato delle funzioni amministrative concernenti la produzione, registrazione, ricerca, sperimentazione, commercio e informazione di emoderivati (art. 6), le delega (art. 9) all'ISS

Artt. 29 e 30 viene prescritto che il farmaco non può essere commercializzato se non è sottoposto a specifici ed indicati controlli preventivi secondo le procedure del Ministero della Sanità.

25- 6- 84 Circolare DG SIP Div.II - N. 48: fac simile di scheda di notifica di eventuali casi di AIDS.

"...ED: specificare quali, p.e. fattore VIII; provenienza: specificare se Italia o altri Paesi

NDR: come sempre: mai richiesta del nome del Produttore o dell'ED e men che mai richiesta del numero che consenta di risalire al lotto e di ritirarlo dal commercio.

27- 2- 85- <Bozza di circolare (DG?)>"AIDS- Profilassi nei sottoposti a trasfusioni di sangue o a trattamento con emoderivati. Si fa seguito alle precedenti circolari (n. 64 del 3- 8- 83, n. 48 del 25- 6- 84 e n. 65 del 25- 8- 84)"... "...l'attenzione va posta sulla utilizzazione del fattore VIII. In merito si ritiene che **debba darsi la preferenza, in tutti i casi in cui sia possibile, ai preparati crioprecipitati. Sarebbe quanto mai opportuno che i Centri emotrasfusionali , **in collaborazione con le Ditte produttrici italiane destinino** quanta più parte del sangue prelevato ad una produzione di **fattore VIII da fonte "nazionale"**, certamente più al riparo da rischi rispetto alle preparazioni da pool importati.**

NDR v. Hemofil della Ditta Baxter-naturalizzata a Trieste da molti anni; necessita controllo altre aziende italiane nello stesso periodo- distribuito in epoca precedente alla data di produzione in anni 83- 84; v. id. Immuno 87- 88. **Tra gli anni 84 e 87** avviene la **conversione all'internazionalismo:** dispersione dei crioprecipitati italiani in quanto antieconomici per l'industria, importazione di prodotti da megalotti di plasma (2000 litri dopo rifiuto da parte dell'ISS di autorizzare lotti da 20 litri al CNTS), dilazione dall'85 all'88 dell'obbligo di trattamento con calore umido, dilazione dall'89 al novembre 93 per i prodotti da sangue non testato per HCV...

17.7.'85 Circolare D.G. Serv.Igiene Pubblica Div. II n 28 Prot. 400.2 / 30.H / 2087

Infezioni da LAV/HTLV- Misure di sorveglianza e profilassi

AIDS: “ Le forme cliniche vanno dalla mera presenza di anticorpi nel siero “

NDR: La sola sieropositività per HIV anche se clinicamente silente comporta obbligo di denuncia, per la quale è allegato alla Circolare un fac-simile di scheda informativa.

"Non sono stati registrati casi legati a somministrazione di immunoglobuline umane, albumina, soluzioni di proteine plasmatiche stabilizzate, vaccino antiepatite..."

..."Il donatore deve essere avvertito che, in presenza di indici anamnestici e clinici di rischio di infezione il sangue sarà destinato a scopi trasfusionali. (sic, manca la negazione ndr)

..."Sull'unità di sangue verranno eseguite indagini tendenti al momento attuale al riconoscimento della presenza di anticorpi anti LAV/HTLV III. **Si raccomanda che tali indagini siano introdotte appena possibile sotto il profilo organizzativo** e siano eseguite su ogni unità di sangue donato.

EMODERIVATI I preparati di fattore VIII e IX per il trattamento degli emofilici sono stati individuati come veicoli di LAV/HTLV III che peraltro si è dimostrato molto sensibile al calore; pertanto **debbono essere** utilizzati preparati **trattati con il calore** e possibilmente derivati da sangue di provenienza nazionale."

NDR 1: questa è la **prima disposizione ministeriale per lo screening dell'HIV**, sia pure attenuata dalla “compatibilità organizzativa.”

(NDR 2: nella relazione al CSS del 12-12- 1987 (v.) il DG del Servizio Farmaceutico attribuisce alla sua D. G. questa circolare che dal testo risulta invece proveniente dalla DG SIP; è probabile che sia stato indicato come circolare il telegramma dello stesso mese inviato dalla DG SF)

All. 1 Criteri per la sorveglianza e la diagnosi di AIDS (dal CDC di Atlanta riportato nel WHO Bull. n.62 del 1984).

All. 2 Scheda informativa per la registrazione dei casi da sindrome di immunodeficienza acquisita (A. I. D. S.) A) B) C)...(omissis)

D) NOTIZIE EPIDEMIOLOGICHE

"Il paziente ha soggiornato in Paesi stranieri? Se sì indicare i periodi di permanenza: dal g...mese... anno... al gg....m.... a. ...

"Il paziente ha ricevuto o riceve trasfusioni di emoderivati? Se sì specificare quali, **p. e. fattore VIII**. Qual'è la provenienza degli emoderivati trasfusi? **Specificare se Italia o altri Paesi**.

(NDR:già **inizia l'anonimato**: se dopo l'epidemia si identificherà solo il 20% degli ED responsabili di contagio, si potrà sostenere che la dimostrata reticenza dei medici è stata anche formalmente istigata dal Ministero e successivamente anche dall'Istituto Superiore di Sanità che ha aggiunto del suo, sopprimendo anche le due domande generiche sugli ED. Non appare rilevante il nome commerciale, il numero di lotto e la ditta produttrice, mentre sembra esserlo l'anno, il mese e persino il giorno di permanenza in Paesi stranieri.)

30 ottobre 1987 D.L.n. 433 coordinato con la legge di conversione **29 dicembre 1987 n.531** recante "disposizioni urgenti in materia sanitaria" **Art 5** comma 7:..."Le USL devono assicurare l'esecuzione dei test sierologici per la diagnosi dell'infezione HTLV III-LAV sulle unità di sangue raccolte, destinando alla trasfusione diretta o alla produzione di emoderivati e di plasmaderivati le unità risultate sierologicamente negative". **Art. 9 "i medicinali"** sono sottoposti a **farmacovigilanza** secondo le disposizioni dello stesso articolo. (I lineamenti della farmacovigilanza erano già indicati nelle circolari del Ministro della Sanità n.7 del 16.1.1965, n. 123 del 1.8.1967 e n.98 del 23.9.1969.

24/5/88 < DPR n.224 di attuazione della direttiva CEE n. 85/374 del 25/7/85: in tema di responsabilità dei produttori non tutela i politrasmusi, in quanto le norme fissate in tale provvedimento non si applicano ai prodotti immessi sul mercato prima del 30 luglio 1988 (art. 16). (v. Medico e Paziente 8/1990; id. procedure di indennizzo in altri paesi).(mancante in raccolta Farmind.)

4- 5- 90 L. n. 107/90 Trasfusione di sangue e di ED.(Ampiamente ispirata e sostenuta dall'industria privata per la parte relativa agli ED ed alla sottrazione di competenze al CNTS-CRI specie per il parere vincolante sull'esportazione di plasma e frazioni plasmatiche)

Art. 1 comma 6 (e decreto di attuazione 18 settembre 1991) **prezzo di cessione del sangue unico su tutto il territorio nazionale**

Art. 10 comma 3. I Centri di frazionamento degli emoderivati debbono avere "adeguate dimensioni" ed "elevata tecnologia", ciò al fine di soddisfare l'esigenza di produzione nazionale. (Citato dall'Avvocatura dello Stato in difesa del Ministero della Sanità)

DM- "Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità per uso umano, in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE."

NDR: la documentazione è sempre formalmente corretta, tanto più se vi sono illeciti; valgono ad esempio i referti negativi per presenze virali esibiti agli Ufficiali di PG all'inizio delle attuali indagini (1994) senza avvertire che la negatività era riferita alla ricerca di anticorpi dopo diluizione dell'unità infetta nel pool oltre il titolo dell'anticorpo, quindi con certezza del risultato negativo.

12 2 93- DM- Individuazione dei centri di produzione di ED autorizzati alla stipulazione di convenzioni con i centri regionali di coordinamento e di compensazione per la lavorazione di plasma nazionale raccolto in Italia.

Art 1 "...i centri ... sono individuati sulla base dei requisiti di cui all'art.10, comma 3, della legge 4 maggio 1990, n. 107, nelle seguenti aziende:

-Sclavo,...

-Nuovi Laboratori_Farma Biagini...

f.to Il Ministro: De Lorenzo

(in carica dal 22.7.89 al 20.2.93)

(**NDR: art. 10- i centri** (*rectius: le Aziende ...***debbono svolgere interamente i processi produttivi in impianti di frazionamento e lavorazione situati sul territorio nazionale, ...**(omissis)

"interamente": questo avverbio ha avuto un cospicuo valore commerciale. Per esempio il prezzo di cessione della Sclavo, più alto (di decine di miliardi di lire o di più vaste zone di influenza ottenute in cambio) se persiste l'avverbio, più basso se questo viene soppresso, come sancito con successiva legge. (v. **Legge n. 63** di conversione del D.L. n. 480 del 29.11.93 "**Modifica dell'art. 10 comma 3 della legge N.107 del 4.5.1990**")

E' opportuno controllare quando è avvenuta la vendita della Sclavo ed il prezzo di acquisto (dall'ENI Ente pubblico) e di vendita.

Legge n.63 di conversione del **D.L.** n.480 del 29.11.93.

"Modifica dell'art. 10 comma 3 della legge N.107 del 4.5.1990"

Con tale legge si è inteso estendere la facoltà di stipulare convenzioni con le regioni a più *centri trasfusionali*, (*rectius: più aziende, ndr*) purché sul territorio nazionale e dotati di stabilimenti idonei a ricomprendere il ciclo completo di frazionamento e di produzione.(Sunto Farmind.)

MINISTRO GARAVAGLIA (in carica dal **28.4.93 al 10.5.94**)

NDR: - la situazione precedente era regolata dal DM 12.2.1993 attuativo dell'art. 10 della legge 4 maggio 1990 N.107.

- Il decreto legge 29 novembre 1993 n. 480 è stato pubblicato nella G.U.- serie generale- n.280 del 29 novembre 1993 e non compare nella raccolta Farminindustria, così come il testo coordinato che è riportato nella G.U.n.22 del 28.1.1994 alla pagina 23.
- I lavori preparatori sono iniziati il 29 novembre 1993 e sono terminati il 27 gennaio 1994).
- La dizione "ciclo completo" ribadisce la scelta espressa da "interamente" di cui alla NDR al DM 12.2.93.

1994 DPR "Approvazione del (**primo**) piano per la razionalizzazione del sistema trasfusionale italiano per il triennio 1994- 1996. Fto Ministro Garavaglia

NDR I: anche se non di rilievo penale, purtuttavia utile per delineare il livello di diligenza e di rispetto delle leggi da parte di Istituzioni cui competono vigilanza e controllo, sarebbe opportuno verificare se ed in che misura siano stati assolti gli adempimenti affidati al Ministero ed all'ISS: corsi di istruzione, tenuta di registri...

Sarebbe altresì interessante conoscere:

- se e di quanto siano eventualmente aumentate le donazioni nei tre anni di validità del piano, specie quelle da Donatori Associati, notoriamente a minor rischio di contagio;
- se e di quanto sia diminuita la dipendenza dall'estero in plasma e plasmaderivati;
- se l'ISS ha pubblicato dati statistici sul totale dei prelievi e delle trasfusioni nonché dei contagi da sangue o derivati con relativa indicazione del nome e del lotto del prodotto ed in caso di omessa pubblicazione se sia in possesso di tali dati e che uso ne abbia fatto. Questa carenza di informazioni è destinata a provocare danno all'erario allorché i risarcimenti cui è stato condannato il ministero saranno richiesti dalla Corte dei Conti ai Produttori.
- **NDR II:** 19.3.99, del Sole 24 ore del 16-22 marzo 1999, pag. III dell'inserto II° Piano sangue e plasma 1998-2000. La bozza della proposta della Commissione nazionale per il servizio trasfusionale. - L'analisi dei risultati del precedente progetto 1994-1996.
 - (V. allegato n.3)
 - Omissis... "gli obiettivi previsti sono stati solo parzialmente conseguiti e in maniera difforme sul territorio nazionale, in conseguenza del fatto che molte delle previsioni in tali atti non hanno trovato una concreta applicazione.
 - In particolare le carenze di tipo attuativo si riscontrano... nella definizione chiara dei rapporti con le aziende di frazionamento del plasma...

6.6.95 Lettera all'ISS del Ministero Dir. Gen. Serv. Soc. Ufficio speciale L. 210 / 92 prot. 500 U. S/L. 210/AG/3/1799 "sui rischi delle immuno- globuline antitetaniche"

1.9.1995- DM (1/4 ndr) "Disciplina dei rapporti tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private, accreditate e non accreditate, dotate di frigoemoteche". F.to: il Ministro Guzzanti (19.1.95 > 17.5.96)

NDR 1: v. questo DM, art.4 comma 2 c) e schema-tipo di convenzione art. 4 lettera c): è la prima norma che riserva a personale del Servizio pubblico **l'autotrasfusione**.

NDR 2: art. 7 **Consenso informato** del paziente (v. anche D.M. 15.1.1991)

1.9.1995- DM (2/4 ndr) "Linee guida per lo svolgimento di attività mirate di informazione e promozione della donazione di sangue nelle regioni che non hanno conseguito l'autosufficienza."

NDR: il DM affida al Ministero ("autorità centrale") la organizzazione di periodiche campagne informative per la donazione e per la prevenzione dell'AIDS "tramite le risorse finanziarie all'uopo destinate". Se ritenuto utile potrà essere richiesto un resoconto delle iniziative portate a termine, della variazione del numero e della qualità delle donazioni (minor rischio del sangue dei donatori periodici) nonché delle risorse finanziarie spese e non spese.

1.9.95 - DM (3/4 ndr)

schema tipo di convenzione tra le regioni e le imprese produttrici di dispositivi emodiagnostici per la cessione di sangue umano ed emocomponenti"

1.9.1995- DM (4/4ndr) : "Costituzione e compiti dei **comitati per il buon uso del sangue** presso i presidi ospedalieri".Allegati : "fac simile di **consenso informato** alla trasfusione ed al trattamento con emoderivati."

"Sono stato informato che per le mie condizioni cliniche **devo** essere sottoposto ad un trattamento terapeutico con emoderivati, che tale pratica terapeutica non è completamente esente da rischi (inclusa la trasmissione di virus dell'immunodeficienza, dell'epatite, ecc.).

NDR: Il consenso informato non solleva da alcuna responsabilità nel caso in cui non sia dimostrabile la indispensabilità del trattamento con sangue o ED (v. "devo"), configurandosi inoltre l'ipotesi di falsità ideologica prevista dagli artt. 480 e 481 C.P

La nostra esperienza (v. CTU dep.18.12.1998 e precedenti.) riguarda il 90% di trasfusioni con emoglobina superiore ad 8 (otto) grammi /dl e con frequente ritardo nel trattamento medico o chirurgico dell'emostasi e per gli ED, specie per i fattori della coagulazione, una prassi sistematica di iperprescrizione e di anonimato dei prodotti infusi e dei relativi lotti.

22.4.1996- DM (c.d. Decreto Guzzanti '96 ndr) "Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue e plasma umani contenenti albumina"

•Supplemento ordinario della G.U. n. 199 del 26.8.1996- erroneamente scritto sulla stessa G.U.: "26.8.1966"e così riportato nella premessa del D.M. 29 marzo 1999.

Art. 1

“Sono sottoposti a controllo di Stato, partita per partita, prima dell’immissione in commercio, le specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani contenenti i fattori della coagulazione del sangue.

L’Istituto superiore di sanità- ai sensi dell’articolo 1, secondo comma, lettera e) del decreto legislativo 30 giugno 1993, n.267- effettua i relativi controlli.

•"Procedure tecniche di controllo

Per ciascun lotto debbono essere effettuati i seguenti saggi **sulla miscela** di plasma originale.

Ricerca dei marcatori di infezione virale previsti dalla normativa vigente (Anticorpi per HCV e per HIV, ndr) **per lo screening delle donazioni.** (nelle quali il plasma non è diluito ndr)

Il saggio deve essere eseguito secondo le seguenti norme:

Il materiale che deve essere saggiato è la miscela di plasma o il supernatante dopo separazione del crioprecipitato.

I saggi usati devono essere quelli più aggiornati **e convalidati** per specificità e sensibilità."...

Il Ministro: Guzzanti (19.1.95>17.5.96)

N.B. Il primo dei tre decreti in data 22 aprile 1996 concerne l’albumina, il secondo i fattori della coagulazione, il terzo le immunoglobuline normali e specifiche.

Sunto Farindustria: "Con i suddetti tre decreti **viene disposto l’obbligo del controllo di stato, partita per partita** a cura dell’Istituto Superiore di Sanità, prima della immissione in commercio..."

NDR 1: c.d. **Decreto Guzzanti '96** (v. precedenti reiterate segnalazioni e commenti in CTU ed in elaborati per la prescritta inutile ricerca di anticorpi diluiti oltre il loro titolo) non ancora revocato né quale soluzione di copertura dell'errore, concesso come non intenzionale- fatto oggetto di interpretazione autentica nel senso della sottintesa prescrizione di minilotti (100 litri) su cui effettuare i controlli prima di formare il lotto di lavorazione (2000 litri).

NDR 2: Dovrà essere condotta ricerca accurata di eventuali norme precedenti, disattese per quanto riguarda l'effettuazione delle analisi su ciascun lotto di ED, per il quale però è rilasciato anche un numero di riferimento regolarmente stampato sul contenitore. (cfr. il DL 29 maggio 1991, n. 178, art. 22, recante norme di recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali, citato in premessa del D.M.Guzzanti 96)

Nel caso, improbabile, che non esista alcuna norma che prescriva esplicitamente l'analisi, non si comprende il motivo per il quale il Controllo di Stato sia affidato all'ISS e non al Ministero come per l'AIC. Inoltre il rilascio di un particolare numero del Controllo di Stato induce il falso convincimento che tale indicazione corrisponda ad una serie di analisi effettuate su quel determinato lotto.

NDR 3: Sarà opportuno verificare l'ipotesi che ad ogni ditta fosse assegnata una serie di numeri di CdS da utilizzare autonomamente.

Questa ipotesi, se confermata, renderebbe ragione della possibilità di immissione in commercio in tempi anteriori alla data di produzione regolarmente stampata sulla scatola come riscontrato in molti casi documentati, concentrati peraltro "a grappolo" in periodi particolari per ciascuna ditta. (V. Elaborati 24 e 24 bis.)

Qualora i numeri della stessa ditta fossero consecutivi, perciò indipendenti dalla data dell'eventuale invio dei campioni, saremmo di fronte ad un fatto che confermerebbe il sospetto. Nel caso invece che i numeri del CdS non siano consecutivi dovrà essere controllata la corrispondenza cronologica della progressione numerica.

22.4.1996 altri due **DM** (identici al precedente anche per gli allegati fac-simili dei protocolli di lavorazione) riguardanti i fattori della coagulazione nonché le immunoglobuline normali e specifiche.

13.5.96- DM- (G. U. n. 114 del 17-5-96) "Disposizioni in materia di aggiornamento dei metodi di produzione e di validazione di specialità medicinali costituite da emoderivati".

Le ditte sono invitate a trasmettere al Ministero "entro 45 giorni dalla pubblicazione del presente decreto" (ndr) una relazione per ogni specialità riportante in dettaglio le misure adottate al riguardo. (Sunto Farmind.)

NDR: più che una disposizione è una richiesta di informazioni. Inoltre, dopo aver preso visione dei tempi della FDA (v. allegato alla nota ISS del 23.3.1995: 7 giorni compresi i tempi per l'esecuzione delle PCR), suscita quanto meno perplessità il termine concesso- 45 giorni dalla pubblicazione avvenuta il 17.5.95- per la presentazione di documenti di lavorazione certamente esistenti presso ciascuna azienda, peraltro già richiesti dall'ISS il 21 aprile 1995. (v. sopra). Da tale data il termine effettivamente concesso è stato quindi di due mesi e mezzo, utilizzando lo strumento del decreto ministeriale.

Laddove l'FDA attribuisce la competenza per la firma ad un direttore di laboratorio in Italia non si ritiene sufficiente una richiesta del Direttore dell'ISS o di un DG del Ministero o dello stesso Ministro: è necessario un Decreto Ministeriale.

5.11.96 DM "Integrazione al decreto ministeriale 1° Settembre 1995, concernente la costituzione e compiti dei Comitati per il buon uso del sangue presso i Presidi ospedalieri"

5.11.1996 DM "Indicazioni per l'istituzione del registro del sangue e del plasma in ciascuna regione e provincia autonoma"

Art. 1

comma 4. L'Istituto superiore di sanità, con i dati raccolti dal registro, prepara annualmente un rapporto che trasmette entro il 30 giugno dello stesso anno al Ministero della sanità.

comma 5. L'Istituto **diffonde** i dati inerenti la pratica trasfusionale secondo le direttive del Ministero della sanità

Il Ministro: Bindi (dal **18.5.96**)

NDR: sarebbe utile acquisire questi dati che dovrebbero essere disponibili per il 1997 e per il 1998 in attuazione di questo DM, mentre secondo la legge 4 maggio 1990 n. 107 dal 1991, e secondo il decreto ministeriale 18 giugno 91 fin dal 1992.

5.11.96 DM "Aggiornamento del prezzo unitario di cessione del sangue e degli emocomponenti tra Servizi sanitari pubblici e privati, uniforme per tutto il territorio nazionale"

NDR: l'ottenimento del prezzo unico nazionale- legge 4 maggio 1990, art. 1 comma 6 e decreto di attuazione 18 settembre 1991- ha teoricamente posto fine al commercio fra centri trasfusionali in zone carenti con prezzi più alti che acquistavano a bassi prezzi dalle zone del Nord e rivendevano a prezzi più alti agli ospedali della propria regione o delle regioni limitrofe. Il fenomeno Acerra era considerato paradigmatico d'attività commerciale più conveniente rispetto alla raccolta di sangue da donatori volontari, le cui spese per materiali e personale, specie nei periodi che precedevano l'aggiornamento del prezzo- e quindi più lontani dalla precedente fissazione - non erano coperte dal prezzo di cessione agli ospedali.

Lettera del Ministero alla Farindustria relativa al:

DM 22.4.1999: "Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue e plasma umani contenenti albumina, Fattori della coagulazione ed immunoglobuline normali e specifiche".

Vengono fornite indicazioni circa le modalità di presentazione dei certificati esteri, con particolare riferimento alle *guidelines* europee 3859 / 92 e rispettivamente 3008 / 93, 3009 / 93 e 3010 / 93. (sunto Farmind.).

NORMATIVA HCV

28- 11- 86- D.M. "Inserimento nell'elenco delle malattie infettive e diffuse sottoposte a notifica obbligatoria, dell'AIDS (SIDA)...e delle forme di epatite virale acuta distinte in base alla loro etiologia: epatite A, Epatite B, Epatite non A non B".

6.11.87 Circolare DG SF alle Aziende "Metodiche di inattivazione virale" Per i fattori della coagulazione viene richiesta entro il 31.12.1987 la seguente documentazione:

indicazione e descrizione del metodo e descrizione dettagliata del provvedimento (di inattivazione virale) impiegato specificando ogni notizia utile alla valutazione del metodo stesso. Nel caso di impiego di calore devono essere specificati particolarmente:

- temperatura
- durata
- **contenuto di umidità all'inizio** del termotrattamento
- indicazione di eventuali stabilizzanti utilizzati
- altri fattori che possono influenzare il procedimento.

(NDR: l'evenienza implicita in queste richieste, che ogni ditta possa aver apportato modifiche di lavorazione senza l'autorizzazione ministeriale (motivo della richiesta il 14.12.84 da parte dell'Immuno ?), presuppone necessariamente che **le modifiche** siano state **adottate senza variazione** del numero di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (**codice AIC**).

Dati sulla cinetica di inattivazione dell'HIV nelle condizioni prescelte.

Dati sulla determinazione dell'attività biologica prima e dopo il trattamento, possibilmente a confronto con gli standard internazionali.

Qualora disponibili, **risultati di studi di follow-up di pazienti trattati con i prodotti considerati dal punto di vista della sierconversione per Hiv e per epatiti virali.**

(NDR:Con la farmacovigilanza che conosciamo e che è stata smentita e surrogata dalle richieste di indennizzo previsto dalla L.210/92)

12- 12- 1987- <D.G. del Servizio Farmaceutico- Relazione al Ministro per il Consiglio Superiore di Sanità. Assegnato alla Sezione IV.

"Nel **luglio 1985** questa DG" (N. 28 DG S.I.P. del 17- 7- 85 ndr) "ha stabilito **l'obbligo del termotrattamento** per i preparati antiemofilici contenenti fattori VIII e IX...Quattro casi di sier conversione (per HIV) in G.B. lasciavano dubbi sulla sicurezza di tutti i procedimenti di termotrattamento noti." (...) L'ISS, anche sulla base della documentazione inviata da alcune ditte riguardante prove di inattivazione virale in vitro e prove cliniche di convalida (? Ndr), ha ritenuto accettabili metodi di termotrattamento proposti, **sia con calore secco che umido.**

"Secondo il parere dell'ISS non tutti i metodi sarebbero ugualmente efficaci ai fini di prevenire la trasmissione dell'epatite NANB, ritenendo a questo proposito più valido il termotrattamento al calore umido."

"SCHEMA delle metodiche di termotrattamento dei prodotti contenenti F VIII attualmente in commercio:

Koate- Sclavo	calore secco	68°C per 72 ore
Kryobulin TIM 2- Immuno	" umido	60°C " 1 ora
Hemofil T- Travenol	" secco	60°C " 72 ore

Uman Cry- Farma Biagini " " 61°C " 48 "

Ai metodi sopra indicati si aggiunge il trattamento chimico impiegato dalle ditte AIMA e Farma Biagini che prevede l'impiego di una miscela di tensioattivi e che, ritenuto *indoneo (sic)* dall'ISS sia ai fini dell'inattivazione dell'HIV sia dell'epatite B e dell'epatite NANB è stato autorizzato nel gennaio 1987. La situazione si è tuttavia successivamente evoluta in quanto recentemente sono state introdotte nuove metodiche in seguito schematizzate:

Liocrio- Belfanti	calore umido in soluz.	60°C per 10 h
Haemate P- Ist. Behring	" " "	" " "
Kryobulin Tim 3- Immuno	" " in sosp. inumidita	" " "
Profilate- Alfa	" " " "	60 " 20 "

Quesito al CSS: quali debbono essere i termini per il **ritiro dal commercio dei prodotti a calore secco** in rapporto all'esigenza sia di assicurare il miglior grado possibile di sicurezza che di disponibilità dei prodotti stessi.

(NDR: Data della relazione: 12- 12- 87; prot. arrivo CSS 21- 1- ' 88; **obbligo di trattamento con vapore sotto pressione v. Decreto 188/S del 27- 5- '88:**

cinque mesi e mezzo di ritardo, per tempi tecnici burocratici dopo la proposta già tardiva di tre anni- v. dicembre 84- la cui responsabilità non è facilmente attribuibile per eccessiva parcellizzazione)

Per le partite di ED immesse in commercio dopo il 30 aprile 1986 le ditte produttrici ed importatrici, anche se in possesso di certificazioni che fanno riferimento a singole documentazioni presenti presso Centri di prelievo, assicurino la disponibilità presso ditta stessa di certificazioni relative ad ogni singolo donatore e corrispondente singolo prelievo impiegato nella produzione".

NDR: merita rilievo l'equivocità indotta dall'errore di battitura che si stenta a ritenere casuale: "*indoneo*", al IV comma; se è sfuggita una "n" in più o se manca una "i", i significati sono uno l'opposto dell'altro. A scelta.

1.10.89 DG SF Lettera- circolare alle Aziende: "Requisiti di sicurezza degli emoderivati"

" Recenti studi hanno dimostrato un'associazione tra elevato livello di alanin-amino transferasi (ALT) e epatite non-A non-B post trasfusionale.

In considerazione del fatto che l'epatite non-A non-B rappresenta la maggior parte di casi di epatite post trasfusionale o correlata alla somministrazione di plasma o emoderivati, si invita codesta ditta ad utilizzare **per la produzione di emoderivati solo plasma** derivante da donazioni sottoposte a screening anche per il contenuto di ALT (con eliminazione delle unità con alto livello di enzima).

Conseguentemente le dichiarazioni che verranno inviate a questo Ministero in ottemperanza alla min. n.665/1233 del 6.7.87, successivamente al 31.3.90, dovranno essere integrate con l'indicazione dell'avvenuto screening per il contenuto di ALT.

NDR: nel **Settembre '89** (un mese prima della circolare) è stato reso disponibile in Italia il test commerciale per la ricerca degli anticorpi **anti HCV; lo screening delle transaminasi** (AST e ALT) era **effettuato dal 1984** e si era raggiunto il consenso nella comunità scientifica per escludere le donazioni con ALT superiori al 20% oltre il normale, ossia per valore normale fino a 40 U.I.: inviate all'inceneritore le donazioni con ALT superiori a 48 U.I.) Questa circolare è quindi arretrata rispetto alle conoscenze dell'epoca, note anche al Ministero, sostitutiva della doverosa imposizione dello screening per anticorpi anti HCV e rispondente soltanto alle esigenze di *ut aliquid fieri*.

NDR. Ai fini dell'accertamento delle responsabilità personali il Direttore del singolo Servizio, per giustificare l'eventuale mancato invio della Circolare ai Centri Trasfusionali (CT) ed agli Assessorati Regionali alla Sanità, potrà eccepire che la sua competenza era limitata ai farmaci, fra cui gli emoderivati,

Altra motivazione potrebbe essere indicata nella consapevolezza che ormai tutti i CT avevano provveduto autonomamente sulla base di informazioni concordanti e confermate dalla letteratura mondiale del Settore.

21.7.1990 D.M. G.U. del 22. 8. 1990 n. 195"Misure atte ad escludere il rischio di infezioni epatiche da trasfusione di sangue"

Art. 1 I servizi trasfusionali..."hanno l'obbligo di effettuare su ogni singola unità di sangue e di plasma donato, oltre alla ricerca dell'**HbSAg (sic)** (antigene di superficie del virus dell'epatite di tipo B) e degli anticorpi **anti HIV**, già stabilita con precedenti disposizioni, anche la ricerca degli anticorpi **anti HCV** (virus dell'epatite di tipo C) e la determinazione del livello di **ALT(...)**.

Art. 2 Possono essere destinate alla trasfusione diretta di sangue e suoi componenti solo le unità risultate negative alla ricerca dell'**HbSAg(sic)**, degli anticorpi anti HIV, **e degli anticorpi anti HCV** e in cui siano stati riscontrati livelli di ALT non superiori a 1,5 volte il valore massimo dell'intervallo normale stabilito sulla propria popolazione di donatori da ciascun servizio o centro di cui all'art. 1.

Le Unità di sangue o plasma risultate positive ad una delle suddette analisi devono essere eliminate.

Firmato Il Ministro: De Lorenzo

- **NDR 1**:-Hb è la sigla dell'emoglobina; la sigla dell'Antigene di superficie del virus agente dell'Epatite B è **HBsAg**). Pur volendo attribuire alla formattazione automatica la sostituzione di **b** a **B** e di **S** ad **s**, resta la negligenza della correzione di bozze in un Decreto ministeriale.
- **NDR 2**: l'imposizione dello screening per l'**HCV** è in **ritardo di 11 mesi** sulla già avvenuta utilizzazione del test nei Servizi trasfusionali.
- **NDR 3**: il D.M. omette la regolamentazione del plasma e degli ED importati che costituiscono il 90% della lavorazione e della distribuzione in Italia)
- **NDR 4**: "atte ad escludere", "al fine di evitare" non sembrano dizioni appropriate; nella migliore delle ipotesi: "a ridurre")
- **NDR 5**: Il test delle transaminasi è stato messo a punto nel 1955 (Fernando De Ritis et Al.). La tolleranza di un aumento del 50% rispetto al valore normale consentiva di avviare alla trasfusione unità di sangue con ALT= 60 (v.n.fino a 40), valore a rischio di trasfondere sangue infetto, tenendo conto che l'epatite C può decorrere anche per anni con presenza del virus e con transaminasi basse e finanche nella norma.

•**18.10.90** DG SF lettera circolare alle Aziende "Ulteriori controlli atti ad evitare la trasmissione di infezioni virali tramite la somministrazione di plasmaderivati".

•"Al fine di evitare la trasmissione di infezioni epatiche tramite la somministrazione di plasmaderivati, si ritiene opportuno che siano impiegate **nella preparazione di plasmaderivati** esclusivamente unità di sangue o **plasma controllate anche per la presenza degli anticorpi anti HCV** e in cui sia stato determinato il titolo di **ALT**".

• Pertanto codesta ditta, dalla data di ricevimento della presente, dovrà indicare i riferimenti relativi ai predetti ulteriori controlli sulla documentazione a firma del Direttore Tecnico presentata per il rilascio dei certificati di **importazione del plasma** o inviata **prima dell'immissione in commercio** di ogni lotto di plasmaderivati prodotti.

•(NDR: a prescindere dal velleitarismo del termine "evitare", si osserva che l'obbligatorietà **del test per HCV** è in ritardo di circa 10 mesi rispetto alla disponibilità del Kit relativo (v. DM 21.7.'90) . Poiché negli USA, Paese a maggior quota di esportazione, non effettuavano ancora lo screening per HCV e le nostre Autorità sanitarie hanno lasciato in distribuzione ED da sangue non testato per HCV per altri tre anni, la circolare ha valore di "Grida" in quanto non seguita da controlli puntuali e ripetuti. Aggiungasi la rinuncia dell'ISS a "validare" e ad utilizzare la PCR e l'epidemia diverrà un fenomeno inevitabile.)

6.12.90 -DG SF- Lettera alla Farindustria "Controllo degli anticorpi anti HCV"

"si informa che questo Ministero **ritiene opportuno per il momento non imporre lo screening anti HCV sulle singole unità** di plasma importato, adeguandosi agli standard del FDA.

"Si raccomanda inoltre alle Aziende interessate di tenere sotto controllo il problema delle immunoglobuline e in particolare gli studi attualmente in corso sulla eventuale **azione protettiva degli anticorpi anti HCV** e di sviluppare parallelamente la ricerca tecnologica riguardante la messa a punto e validazione di appropriati metodi di inattivazione virale".

●**NDR:** -ricomincia come per l'HIV il balletto avanti e indietro.

●- Lo screening per anticorpi, nel pool risulta positivo solo se la diluizione è minore di 1:1000, laddove i pool sono di 1.000-2.000 litri, anche se trasportati in recipienti di volume inferiore, con diluizione, pertanto, di una singola sacca infetta fra 1: 7.000 e 1: 14.000, 7-14 volte sotto il limite di rilevabilità del metodo.

●- Merita attenzione "sulle singole unità", evenienza rara ed antieconomica di trasporto, reso più conveniente se effettuato in pool che oltretutto ha il vantaggio di non consentire l'accertamento della provenienza vera. L'espressione è volutamente equivoca ed evidentemente frutto di un compromesso che consente di attribuire a "singole unità" il significato di "singole partite" o "singoli lotti", specie se non sono effettuati controlli e non si fa ricorso alla PCR, perché non validata dall'ISS.

●**15.1.1991- DM-** "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue ed emoderivati"

●Art. 1 a) compilazione di una scheda di accettazione e **firma di consenso su modulo allegato**

●Art.2- ... Dopo la compilazione della scheda **il donatore** deve firmare il modulo del **consenso** (allegato 1).

●Art.19... **Consenso informato del ricevente** (v. anche DM 1.9.95 Art. 7).

●Art. 26- **Il consenso del candidato donatore** deve essere dato per iscritto dopo che la procedura è stata spiegata in modo comprensibile per il donatore, ponendolo in condizioni di fare domande ed eventualmente rifiutare il consenso

●Art. 5- Esami obbligatori ad ogni donazione:

- determinazione dell'emoglobina (Hb v. art.13 non inferiore, D: g.12,5/dl; U: g. 13,5/dl) o dell'ematocrito(Ht rspt .38% e 41%) prima della donazione;
- ALT con metodo ottimizzato;
- sierodiagnosi per la lue;
- HIV Ab;
- HBsAg (Nel testo: "HbaAg")
- HCV Ab (" " : HCV ab)

●Art. 6- "Per **donatore periodico** si intende chi si presenta ad una struttura trasfusionale per la seconda volta e successive. Il donatore periodico deve essere sottoposto alla **seconda donazione e successivamente ogni tre donazioni** ai seguenti esami:

- Emocromo completo;
- VES;
- Azotemia;Creatininemia, glicemia,Proteinemia, Colesterolemia, Trigliceridemia;
- Ferritinemia o sideremia;
- ALT;
- Sierodiagnosi per la lue; HIV Ab; HBsAg ("HbaAb"); HCV Ab ("ab")

●Rx torace, ECG all'accettazione come donatore periodico (seconda donazione)... .

7.11.92 Telegramma DGSF 7/310 ..".disponesi pertanto che at partire dall'1.1.1993 siano commercializzati solo emoderivati preparati da plasma controllato per anticorpi anti HCV."

fto Poggiolini

28.11.92 Telegramma DGSF 7/310 bis..."si precisa che l'obbligo di ritiro entro il 31.12.92 degli ED preparati da plasma non controllato per anticorpi anti HCV deve riferirsi anche alle confezioni ancora presenti presso ospedali, case di cura et presso ogni altro centro interessato.

Dir. Gen. Serv. Farm. Poggiolini

1.12. 92 Telegramma DGSF 7/ EM / 340..."disponesi pertanto che prodotti che debbono permanere ..., a partire dal 1.1.93... devono essere stati saggiati con reattivi di II generazione".

(NDR: il Test ELISA 2° generazione ORTHO per HCV è stato commercializzato dal 1.2.1991)

Tel. DGSF 7 / 340 bis ... "specificasi che i controlli stessi debbono riferirsi non ai prodotti bensì ad ogni singola donazione di plasma."

NDR: v. nota alla lettera inviata in data 6.12.90 dalla DGSF a Farminindustria.

29.12.92 Fax DGSF 7 / EM 360

"a) si conferma che dal 1.1.93 debbono essere immessi sul mercato solo emoderivati preparati da plasma controllato per HCV;

b) i fattori della coagulazione non in regola debbono essere **ritirati dal ciclo distributivo entro il 31.12.1992;**

c) tutti gli altri emoderivati già nel ciclo distributivo possono essere utilizzati fino al 31.3.1993;....

d) le aziende produttrici ed importatrici dovranno accertarsi che i reattivi impiegati per il controllo dell'HCV dell'unità di plasma siano **validati** e corrispondenti alle conoscenze scientifiche esistenti al momento della donazione dell'unità stessa"

NDR: questa è una delle tante occasioni in cui il ritardo di "validazione" della PCR da parte dell'Istituto è funzionale allo smaltimento delle scorte di plasma e di ED.

30/12/92 Telegramma Ministero della Sanità - Dir. Gen. Serv. Farmaceutico prot.800.7/EM.361

A Regioni, ISS, Federfarma, Flamclaf ed altri

Con riferimento a precorsa corrispondenza relativa at controllo per HCV degli emoderivati, precisasi che a seguito di parere dell'Istituto Superiore della Sanità, è stato stabilito quanto segue:

6) si confermano le disposizioni già impartite che prevedono dal 01/01/93 l'immissione in commercio solo di emoderivati preparati da plasma controllato per HCV.

7) si conferma altresì che i fattori della coagulazione VIII e IX che non rispondono a tale requisito non devono essere più utilizzati a partire da tale data.

8) Gli emofiliaci possono restituire a farmacie, ospedali e centri per la cura dell'emofilia i prodotti non testati che risultino da essi conservati et possono ricevere in cambio prodotti rispondenti nuovi requisiti. Predette istituzioni ritorneranno preparati a ditte produttrici assicurando pronto scambio con prodotti screenati.

9) Tutti **gli altri emoderivati già presenti nel ciclo distributivo possono essere utilizzati fino al 31/03/93.** Ciò in quanto i dati epidemiologici disponibili per tali prodotti confermano che le metodiche di preparazione e di inattivazione virale impiegate offrono una sufficiente garanzia di sicurezza nei riguardi di trasmissione di epatite C.

10)E' responsabilità delle aziende produttrici o importatrici di emoderivati accertarsi che i reattivi impiegati per il controllo anti HCV dell'unità di plasma devono essere validati e corrispondenti alle conoscenze scientifiche esistenti al momento della donazione dell'unità stessa.

Le aziende interessate hanno fornito a questo Ministero i numeri dei lotti di fattori della coagulazione antiemofilici provenienti da plasma screenato per HCV, che saranno immessi nel ciclo distributivo dal 01/01/93 al 31/03/93:

...omissis...

Il quantitativo globale dell'intera produzione di fattori della coagulazione cui i lotti sopraccitati si riferiscono è di:

- fattore VIII: 32.000.000 u.i.

- fattore IX: 4.186.000 u.i.

Per migliore informazione sarà data comunicazione settimanale dei lotti immessi sul mercato in ciascuna settimana.

Al 1° gennaio risultano già distribuiti i seguenti prodotti:

...omissis...

Le eventuali carenze dei succitati prodotti potrà essere segnalata a questo Ministero (tel.06/59943672 - 59943124 - 59943493) che solleciterà le aziende a provvedere con urgenza al fabbisogno.

Il Direttore Generale Servizio Farmaceutico
Poggiolini

15 3 93 Lettera DGSF 7 / EM 129 alla Farindustria.

Il Ministero **conferma la data del 31.03.1993** quale termine ultimo per l'utilizzazione di prodotti non screenati ai fini dell'HCV.

2.4.93 Telegramma alle Aziende prot. 7 / EM / **238**

Proroga al 31.12.93 della commercializzazione per l'albumina, le Ig i.m. antiepatite, per le Ig. anti- D e per le Ig. i.m. ed e.v. antitetaniche.

F.to Ministro Sanità COSTA
(in carica: dal**21.2.93** al **27.4.93**
e: dall'**11.5.94** al **17.1.95**)

3.4.93 id. prot.**238 bis** ..."precisasi che per immunoglobuline che alla data del 31.12.92 risultino controllate e ritenute idonee ad essere commercializzate debbono intendersi **le sole preparazioni sottoposte al controllo di Stato**"

Fto Poggiolini

(NDR: da questo testo il controllo di Stato appare come un optional)

5.11.94 Telegramma DGSF 7 / EM / 522

Pur considerando che i dati epidemiologici confermano che il processo produttivo delle Ig.e dell'albumina inattiva eventuali virus", a scopo cautelativo, con decorrenza immediata, viene **revocato quanto disposto eccezionalmente con telegramma del 2.4.93.**

F.to Ministro Sanità GARAVAGLIA
(in carica dal **28.4.93** al **10.5.94**)

NDR: merita accertamento l'informazione che ha indotto il Ministro Garavaglia ad effettuare questa revoca solo dopo 6 mesi dal suo insediamento e,se possibile la causa del ritardo.

6.11.93 Comunicato stampa dell' ISS.

.L'Istituto ribadisce fra l'altro che, indipendentemente dalle iniziative ministeriali, la data indicata dalla CEE per il ritiro degli emoderivati preparati da plasma non screenato per gli anticorpi anti HCV è il **31 -12 -1995** (sunto Farmind.).

."L'Istituto Superiore di Sanità a fronte della sospensione adottata in data 4.11.93 dall'On.le Ministro Garavaglia degli emoderivati preparati precedentemente al 31.12.92 e attualmente sul mercato, prende atto di tale decisione.

L'ISS ribadisce tuttavia la validità scientifica del parere, già espresso nella riunione tenutasi al Ministero della Sanità il 28.12.92 presieduta dal Capo diGabinetto con la **partecipazione delle Associazioni degli emofilici e dei politrasfusi** su - ritiro dal 1.1.93 di tutti i fattori della coagulazione prodotti da plasma non saggiato per anticorpi anti HCV;
- possibilità di mantenimento dei preparati di albumina e di immunoglobuline, prodotti anteriormente al 31.12.92, non rappresentando tali preparati motivo di apprensione, **a condizione di essere stati sottoposti a procedimenti validati di rimozione e di inattivazione virale.**

L'ISS sottolinea che la data indicata dalla Comunità Europea per il ritiro degli emoderivati preparati da plasma non saggiato per anticorpi anti-HCV è il 31-12-1995" F.to Vicari

(NDR: l'iniziativa del comunicato ed il relativo testo meritano particolare attenzione ed analisi nella considerazione del rapporto gerarchico dell'ISS rispetto al Ministero, di cui è organo tecnico, nonché della possibilità di lettura biunivoca:

A- iniziativa dovuta a favore delle Aziende esprimenti poteri più forti e soprattutto più duraturi di un ministro della Repubblica Italiana;

B- nessuna preoccupazione di apparire condizionati dal settore privato- perché non esistono rapporti collusivi- e quindi reazione impulsiva di difesa della propria autorità scientifica da cui in nessuna precedente occasione il Ministero aveva dissentito. Peraltro anche in questa occasione il Ministro, pur modificando la decisione, concede rispetto formale del parere dell'organo tecnico: "pur considerando" ,"a scopo cautelativo"...

Parimenti va tenuto presente il parere, implicitamente asserito favorevole al mantenimento in distribuzione degli ED, delle Associazioni sia degli Emofilici, sia dei Politrasfusi.

7.12.93 Telegramma EM. AG.665 /555 a Farindustria.

Il Ministro della Sanità precisa che le disposizioni in merito ai controlli effettuati sugli emoderivati, tra cui il provvedimento cautelativo del 4.11.93, si riferiscono anche agli emoderivati impiegati come eccipiente nelle specialità medicinali. f.to GARAVAGLIA

26.9.1994 Lettera-circolare dell'ISS al Ministero ed alle Aziende prot.37221 / IMM 22 PLASMA-POOL-TESTING

"Il documento CEE III / 5193 / 94, che si allega in copia, richiede che a partire dal 1° novembre 1994 venga esteso anche ai pool di plasma destinati alla produzione di emoderivati la ricerca di marcatori di infezione virale (HBsAg, anti HIV 1-2 e anti HCV)."

ALLEGATO 1 alla nota ISS 26.9.94

COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES

BRUSSELS, 16 marzo 1994

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (Commissione per i Farmaci UE ndr)

Omissis "Le attuali procedure applicate nella lavorazione di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano sono efficaci contro i virus delimitati da membrana quali HIV, epatite B, epatite C; recentemente è emerso che essi hanno una limitata capacità

a rimuovere o inattivare i virus privi di membrana quali il virus dell'epatite A ed il parvovirus B 19". Omissis La Commissione raccomanda di consigliare una appropriata vaccinazione per i pazienti candidati all'infusione di emoderivati.

23.3.95 Lettera- circolare dell'ISS alle aziende. Prot.11664 / IMM 22PCR ed emoderivati.

Durante il meeting di Helsinki del 23.11.94 è stata dibattuta a livello europeo l'opportunità di introdurre di routine la ricerca di HCV-DNA (rectius: "RNA" ndr) mediante PCR sugli emoderivati.

Tuttavia non sono ancora stati definiti i protocolli e i reagenti standard così come **non è chiara la correlazione tra una PCR positiva e la possibile infettività del prodotto stesso.**

Una recente lettera dell'FDA (ALLEGATO 1) (a questa circolare, v. appresso ndr) invita i produttori statunitensi a sottoporre a questo test tutte le immunoglobuline come misura precauzionale in attesa dell'introduzione di un processo di inattivazione virale specifico.

Nell'ambito di un progetto di standardizzazione della tecnica PCR sugli emoderivati, l'Istituto Superiore di Sanità sarebbe grato se le ditte potessero fornire 10 fiale di immunoglobuline per ciascuna specificità prodotta (per le i.v. 5 confezioni del dosaggio minimo). Si prega di fornire possibilmente l'ultimo lotto prodotto.

L'Istituto assicura che tali campioni saranno utilizzati solo per scopi di ricerca e standardizzazione mantenendo con le ditte interessate uno stretto rapporto confidenziale.

L'adesione a questa iniziativa e richiesta di eventuali ulteriori informazioni dovranno essere indirizzate al Dott. Gentili Giuliano, Reparto Prodotti Immunologici, Lab. di Immunologia...

Si resta in attesa di un sollecito riscontro. IL Direttore dell'Istituto F.to VICARI

NDR I: dopo 6 anni dall'automazione della PCR, il massimo organo di controllo sanitario, al termine di una accanita campagna di denigrazione della metodica PCR, va ancora cercando campioni, reagenti standard, protocolli...

La metodica PCR è stata messa a punto nel 1985 (Saiki) e dal 1989, grazie all'automazione, è stata tutta una fioritura di laboratori che, sia pure a più o meno elevato livello qualitativo, l'hanno applicata ai più vari fini e sui più disparati campioni.

Quella che è sembrata una pretestuosa proposta avveniristica nel '95, di fatto era già praticata di routine da molti studiosi: oltre Bergamo, Roma CNR e CRI, Napoli, noti per i procedimenti in corso di questa Procura; si noti inoltre la molteplicità e la facilità di reperimento di tecnici della Difesa ad alto livello di professionalità già nel '95.

Sul Corriere Medico n. 9 del 18.3.99 è riportata la notizia dell'introduzione negli USA da parte delle Banche del Sangue, che coprono il 50% del servizio, della PCR sul sangue prelevato con un aumento del prezzo del 5% (circa 12000 lire). Tale aumento è certamente superiore al maggior costo di produzione, in quanto è possibile effettuare la PCR su pool di 20-30 campioni di sangue.

NDR II: Dovrà essere accertato se la "confidenzialità" assicurata alle ditte dall'ISS sia arrivata fino al punto di lasciare nel circuito distributivo eventuali lotti riscontrati positivi per la presenza di virus.

NDR III: sarà necessario acquisire il parere dell'ISS sulla nota risibile tesi difensiva dell' "infetto non infettante" riservandosi il P.M. la decisione se fornire all'ISS, prima o dopo il richiesto parere, le prove cliniche dell'avvenuto contagio attraverso ED risultati positivi alla PCR per lo stesso virus.

ALLEGATO 1 alla lettera ISS del 23 marzo 1995

FOOD and DRUG ADMINISTRATION (FDA, USA, ndr)

3 Marzo 1995

Ai Produttori:

Come da nostra nota in data **27 dicembre 1994**, tutti i lotti di immunoglobuline umane...sottoposte al CBER (Centro per valutazioni biologiche e ricerche dell'FDA ndr) ed autorizzate dopo tale data, **sono state testate per HCV-RNA**. I Produttori sono stati richiesti di non mettere in distribuzione i lotti riscontrati ripetutamente positivi alla PCR.. In un incontro con i Produttori il 31 gennaio 1995, il CBER ha riferito che questa iniziativa era stata presa come misura precauzionale in attesa di miglioramenti delle procedure di inattivazione virale. I Produttori sono stati anche invitati, nella stessa riunione, a testare i lotti di immunoglobuline per HCV-RNA direttamente o in altri laboratori.

Benché non vi sia evidenza epidemiologica per la trasmissione dell'epatite C attraverso le immunoglobuline intramuscolari, appare prudente limitare la distribuzione ai lotti testati e riscontrati negativi per HCV-RNA, poiché è stato riscontrato che **HCV è stato trasmesso da un farmaco di immunoglobuline endovena prodotto dopo l'adozione dello screening dei donatori per gli anticorpi anti HCV con la metodica multiantigenica EIA**.

Nei due mesi da quando è stato istituito il test per HCV-RNA sui campioni dei lotti sottoposti a controllo, **meno del 10% di tutti i lotti** controllati per la distribuzione **contenevano HCV-RNA** evidenziabile. Pertanto, appare che vi sia un sufficiente quantitativo di prodotti testati per provvedere ai bisogni immediati e per consentire la sostituzione di eventuali prodotti positivi attualmente in distribuzione.

Per questi motivi raccomandiamo che i campioni di **tutti i lotti** in periodo di validità siano sottoposti al **test HCV-RNA entro una settimana** dal ricevimento della presente lettera. **I consegnatari** dei lotti riscontrati positivi per HCV-RNA dovranno essere **informati** di questi risultati **entro 48 ore**, per consentire il ritiro dalla distribuzione.

Parimenti, i consegnatari dovranno essere informati dei risultati negativi affinché i medici possano identificarli per l'uso preferenziale nei pazienti in trattamento.

I lotti positivi debbono essere posti in quarantena, ma non distrutti, poiché il materiale può essere necessario per l'uso d'emergenza per affrontare eventuale carenza del prodotto.

L'FDA raccomanda che i consegnatari ricevano istruzioni di **avvertire i medici sull'uso prudente dei lotti non ancora testati per HCV-RNA**. I lotti positivi o non testati debbono essere usati solo se non siano disponibili lotti di cui sia nota la negatività.

Lotti positivi o non testati non debbono essere usati, salvo casi di emergenza medica, dopo accurata valutazione ed approfondita discussione sui rischi-benefici fra medico e paziente

Vi ringraziamo per la vostra collaborazione e la vostra pronta risposta in questo importante problema di sanità pubblica.

Kathryn C. Zoon. Ph. D.

Direttore del Centro per i Controlli biologici e per la Ricerca

NDR 1: La lettera a ragione va considerata come documento dimostrativo della differenza fra l'azione tecnico-amministrativa di controllo efficace e tempestivo (USA-7 giorni per fare i controlli con PCR e 2 giorni per allertare farmacisti e medici prescrittori) e la parodia di controllo, intempestivo e carente, non solo italiano ma altresì in sede CEE, dove peraltro esiste l'attenuante della necessità del consenso dei Paesi membri, stante l'assenza di unità politica. Purtroppo la CEE viene utilizzata come alibi per l'inerzia istituzionale nazionale.

In ogni caso la sinergia delle due carenze- nazionale e comunitaria- determina oggettivamente una condizione di tipico neo-colonialismo non subito, ma colposamente autodeterminato.

Comunque, dato il noto culto della veridicità negli USA, potrebbe essere rassicurante avere conferma dalla FDA:

che i controlli dell'HCV-RNA sono effettuati su tutti i lotti prodotti e non soltanto su quelli distribuiti in ambito nazionale;

che sono effettuati controlli periodici sulla effettiva conservazione, in quarantena e per l'emergenza, dei lotti positivi;

che conseguentemente può essere data assicurazione che nessun lotto riscontrato positivo per HCV_RNA sia stato esportato;

che in caso contrario, nell'ambito della collaborazione contro la criminalità organizzata, l'FDA sia disponibile a fornire l'elenco dei lotti riscontrati positivi per consentire la ricerca di eventuali presenze nel nostro Paese. (Con tutte le riserve sui possibili accorgimenti per coprire questo illecito delittuoso).

NDR 2: questo documento dimostra che:

nel dicembre 1994 il CBER organo dell'FDA aveva già messo a punto la PCR sugli ED, come peraltro i succitati laboratori italiani senza pretese di primogeniture, per cui è pretestuosa la motivazione tecnica dei ritardi addotta dall'ISS: se fosse stata vera sarebbe stato sufficiente lo *stage* di un tecnico per due-tre mesi per allinearsi allo standard internazionale senza bisogno di perdere altro tempo in costosi "progetti di standardizzazione della tecnica"; è necessario presupporre- poiché dallo stesso 27 dicembre '94, giorno della comunicazione alle ditte da parte dell'FDA si è dato corso ai controlli con PCR di "tutti i lotti":

che il CBER, oltre ad essere già attrezzato tecnicamente, fosse anche in possesso dei campioni di tutti i lotti perché era seguita una prassi sistematica di controlli chimici ed immunologici (anticorpi);

che le ditte erano già attrezzate per eseguire la PCR sugli ED o che comunque non avrebbero incontrato difficoltà a rivolgersi ad altri laboratori in service.

13.6.95 - Lettera circolare ISS a Ministero e Aziende prot.22338 / IMM 22

"Oggetto: Plasma pool testing.

A partire dal 1° novembre 1995 questo Istituto, analogamente a quanto già praticato dal Paul Ehrlich Institute di Francoforte e dal National Institute for Biological Standards and controls di Londra, intende effettuare la ricerca di marcatori di infezione virale (HBsAg, **anti-HIV 1-2** e **anti HCV**) sui pool di plasma destinati alla produzione di emoderivati.

Pertanto, le ditte in indirizzo dovranno fornire un campione del pool del plasma di partenza unitamente ai campioni inviati per il Controllo di Stato.

f.to: Il Direttore dell'Istituto(Vicari).

NDR 1: siamo ancora alla ricerca dei soli anticorpi dopo 6 anni di PCR in automazione e dopo 6 mesi dal controllo sistematico dell'HCV-RNA in USA. E nell'aprile '99 siamo a tre anni e sei mesi di ritardo rispetto alla FDA-USA. **MANCA ANCORA IL TEST DELLA PCR.**

•NDR 2: sarebbe interessante sapere in che tipo di controllo consistesse il c. d. **Controllo di Stato** fino a questa decisione del Direttore dell'ISS.

•NDR 3: la scotomizzazione dell'effetto diluente oltre la soglia di rilevabilità degli anticorpi, con relativo referto di falsa negatività, come più volte descritto nelle CTU e

negli Elaborati, è stato legittimato nel c.d."Decreto Guzzanti 96". Nonostante tale legittimazione, la decisione di ripetere la ricerca degli anticorpi su pool di 2000 litri non ha basi teoriche- salvo il caso di oltre sette sacche inquinate presenti nel pool- e non può che risolversi in un refertificio di negatività. Sarà interessante farsi mostrare i risultati di questo sedicente controllo deciso "ut aliquid fieri" e chiedere se veramente tutti fossero convinti di una qualche utilità di questo screening scelto con l'evidente intento di dimostrare l'avvenuto controllo sui Produttori.

1.9.1995- DM (4/4ndr) : "Costituzione e compiti dei **comitati per il buon uso del sangue** presso i presidi ospedalieri".Allegati : "fac simile di **consenso informato** alla trasfusione ed al trattamento con emoderivati."

"Sono stato informato che per le mie condizioni cliniche **devo** essere sottoposto ad un trattamento terapeutico con emoderivati, che tale pratica terapeutica non è completamente esente da rischi (inclusa la trasmissione di virus dell'immunodeficienza, dell'**epatite**, ecc.).

5.10.95 Lettera al Ministero da ISS prot. 022111/BCL 12 VIR. IMM. In risposta alla nota di richiesta del 6.6.95.

"in conclusione è possibile affermare, in base allo stato attuale delle conoscenze sulle caratteristiche biologiche dei differenti virus, che dopo la recente introduzione di multipli trattamenti di inattivazione, le immunoglobuline in commercio, a somministrazione intramuscolare ed endovenosa, sono ragionevolmente sicure. Tuttavia casi di trasmissione di virus HBV ed HCV sono stati descritti per alcune preparazioni prima dell'applicazione di trattamenti di inattivazione/rimozione virale multipli. Inoltre la natura stessa dei meccanismi e processi biologici non permette in nessun caso di affermare l'assoluta nullità del rischio per quanto concerne la trasmissione di agenti virali noti, o tuttora sconosciuti, da parte di prodotti derivati del sangue."

07.02.1996 - Ministero della Sanità- Dipartimento Prevenzione e Farmaci (ex Divisione III) prot. 1413. Nota all'ISS.

" Richiesta sull'opportunità di comprendere la PCR tra i controlli previsti per gli emoderivati" (sunto Farmind.)

NDR: è opportuno accertare se il sollecito sia stato indotto dai primi risultati della Procura di Trento o da altre informazioni provenienti da farmacovigilanza seria quale ad es. FDA USA, peraltro risalente ai primi del '95. (v. all. nota ISS 23.3.95)

21.2.96- ISS al Ministero (riscontro nota 1413 del 7.2.96) prot.4667/IMM.22-VIR)

"Questa tecnica, pur utilissima, presenta alcuni limiti e il suo utilizzo per preparazioni particolari quali sono gli emoderivati deve essere ancora standardizzato.

Va inoltre sottolineato che **non è ancora chiara la correlazione di un risultato positivo con la infettività**, dal momento che **la PCR non fornisce indicazioni sull'integrità del virus**. Analogamente un risultato negativo non esclude del tutto l'assenza di particelle virali (rectius:"non esclude la **presenza**" ndr), sia perché il numero di queste potrebbe essere al di sotto della sensibilità del metodo, sia perché nel prodotto potrebbero essere presenti inibitori della reazione di amplificazione....

Nella riunione del 13- 14 luglio 1994, il "Committee for Proprietary Medicinal Products- CPMP- (CEE ndr) aveva considerato l'uso della PCR per saggiare pool di plasma

o prodotti finiti prematuro poiché a quel tempo lo stato dell'arte non ne consentiva l'uso routinario né forniva una chiave d'interpretazione univoca.

Una posizione differente era stata presa dalla FDA (Food and Drug Administration, USA) che con lettera del 3 marzo 1995 (v. sopra, allegato alla nota ISS 23.3.95) invitava tutti i produttori statunitensi a non commercializzare immunoglobuline ad uso intramuscolare, non sottoposte a specifici trattamenti di inattivazione virale, risultate **positive al test della PCR per l'RNA. ...**

In questo contesto L'Istituto Superiore di Sanità ha introdotto il test della PCR per il rilevamento di HCV RNA nelle immunoglobuline antitetaniche, che sono l'unico emoderivato sottoposto al controllo serie per serie, invitando al contempo le Ditte produttrici di emoderivati ad introdurre, nel processo produttivo delle immunoglobuline intramuscolari, specifici metodi aggiuntivi di rimozione/inattivazione virale.

In mancanza di una posizione ufficiale e definitiva a livello comunitario e visto il rapido evolversi della problematica, non sembra opportuno includere la PCR fra i controlli previsti nei decreti sugli emoderivati, che al contrario riflettono le linee-guida sul batch-release (rilascio del lotto, ndr), già approvate e codificate a livello europeo.

Infine questo Istituto sottoporrà al più presto a codesto Dipartimento una proposta operativa da inviare a tutte le ditte operanti sul territorio nazionale, con le indicazioni tecniche per la realizzazione del test PCR per HCV sui pool di plasma destinati al frazionamento, in analogia a quanto già introdotto in Francia. Il Direttore dell'Istituto

NDR: La dizione "In mancanza di una posizione ufficiale e definitiva a livello comunitario" è tutta una storia ed un programma di alibi.

In realtà l'ISS ha effettuato retrospettivamente il test della PCR per il rilevamento di HCV RNA nelle **immunoglobuline antitetaniche**, "invitando al contempo le ditte produttrici di emoderivati ad **introdurre**, nel processo produttivo delle immunoglobuline intramuscolari, specifici **metodi aggiuntivi di rimozione/inattivazione virale**". Il motivo di questo invito deriva dal **riscontro del 100% di campioni positivi per HCV prodotti fino a tutto il '93.**(V.cit. Gentili G. et al, Transfusion 1997).

22.4.1996- DM (c.d. Decreto Guzzanti '96 ndr) "Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue e plasma umani contenenti albumina."

•Supplemento ordinario della G.U. n. 199 del 26.8.1996- erroneamente scritto sulla stessa G.U.: "26.8.1966"e così riportato nella premessa del D.M. 29 marzo 1999.

Art. 1

"Sono sottoposti a controllo di Stato, partita per partita, prima dell'immissione in commercio, le specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani contenenti i fattori della coagulazione del sangue.

L'Istituto superiore di sanità- ai sensi dell'articolo 1, secondo comma, lettera e) del decreto legislativo 30 giugno 1993, n.267- effettua i relativi controlli.

•"Procedure tecniche di controllo

Per ciascun lotto debbono essere effettuati i seguenti saggi **sulla miscela** di plasma originale.

Ricerca dei marcatori di infezione virale previsti dalla normativa vigente (Anticorpi per HCV e per HIV, ndr) per lo screening delle donazioni. (nelle quali il plasma non è diluito ndr)

Il saggio deve essere eseguito secondo le seguenti norme:

Il materiale che deve essere saggiato è la miscela di plasma o il supernatante dopo separazione del crioprecipitato.

I saggi usati devono essere quelli più aggiornati e **convalidati** per specificità e sensibilità."...

Il Ministro: Guzzanti (19.1.95>17.5.96)

N.B. Il primo dei tre decreti in data 22 aprile 1996 concerne l'albumina, il secondo i fattori della coagulazione, il terzo le immunoglobuline normali e specifiche.

Sunto Farindustria: "Con i suddetti tre decreti **viene disposto l'obbligo del controllo di stato, partita per partita** a cura dell'Istituto Superiore di Sanità, prima della immissione in commercio..."

NDR 1: c.d. **Decreto Guzzanti '96** (v. precedenti reiterate segnalazioni e commenti in CTU ed in elaborati per la prescritta inutile ricerca di anticorpi diluiti oltre il loro titolo) non ancora revocato né- quale soluzione di copertura dell'errore, concesso come non intenzionale- fatto oggetto di interpretazione autentica nel senso della sottintesa prescrizione di minilotti (100 litri) su cui effettuare i controlli prima di formare il lotto di lavorazione (2000 litri).

NDR 2: Dovrà essere condotta ricerca accurata di eventuali norme precedenti, disattese per quanto riguarda l'effettuazione delle analisi su ciascun lotto di ED, per il quale però è rilasciato anche un numero di riferimento regolarmente stampato sul contenitore. (cfr. il DL 29 maggio 1991, n. 178, art. 22, recante norme di recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali, citato in premessa del D.M.Guzzanti 96)

Nel caso, improbabile, che non esista alcuna norma che prescriva esplicitamente l'analisi, non si comprende il motivo per il quale il Controllo di Stato sia affidato all'ISS e non al Ministero come per l'AIC. Inoltre il rilascio di un particolare numero del Controllo di Stato induce il falso convincimento che tale indicazione corrisponda ad una serie di analisi effettuate su quel determinato lotto.

NDR 3: Sarà opportuno verificare l'ipotesi che ad ogni ditta fosse assegnata una serie di numeri di CdS da utilizzare autonomamente.

Questa ipotesi, se confermata, renderebbe ragione della possibilità di immissione in commercio in tempi anteriori alla data di produzione regolarmente stampata sulla scatola come riscontrato in molti casi documentati, concentrati peraltro "a grappolo" in periodi particolari per ciascuna ditta. (V. Elaborati 24 e 24 bis.)

Qualora i numeri della stessa ditta fossero consecutivi, perciò indipendenti dalla data dell'eventuale invio dei campioni, saremmo di fronte ad un fatto che confermerebbe il sospetto. Nel caso invece che i numeri del CdS non siano consecutivi dovrà essere controllata la corrispondenza cronologica della progressione numerica.

22.4.1996 altri due **DM** (identici al precedente anche per gli allegati fac-simili dei protocolli di lavorazione) riguardanti i fattori della coagulazione nonché le immunoglobuline normali e specifiche.

13.5.96- DM- (G. U. n. 114 del 17-5-96) "Disposizioni in materia di aggiornamento dei metodi di produzione e di validazione di specialità medicinali costituite da emoderivati".

Le ditte sono invitate a trasmettere al Ministero "entro 45 giorni dalla pubblicazione del presente decreto" (ndr) una relazione per ogni specialità riportante in dettaglio le misure adottate al riguardo. (Sunto Farmind.)

NDR: più che una disposizione è una richiesta di informazioni. Inoltre, dopo aver preso visione dei tempi della FDA (v. allegato alla nota ISS del 23.3.1995: 7 giorni compresi i tempi per l'esecuzione delle PCR), suscita quanto meno perplessità il termine concesso- 45 giorni dalla pubblicazione avvenuta il 17.5.95- per la presentazione di documenti di lavorazione certamente esistenti presso ciascuna azienda, peraltro già richiesti dall'ISS il 21 aprile 1995. (v. sopra). Da tale data il termine effettivamente concesso è stato quindi di due mesi e mezzo, utilizzando lo strumento del decreto ministeriale.

Laddove l'FDA attribuisce la competenza per la firma ad un direttore di laboratorio in Italia non si ritiene sufficiente una richiesta del Direttore dell'ISS o di un DG del Ministero o dello stesso Ministro: è necessario un Decreto Ministeriale.

2.7.96- ISS prot.25306/IMM 22. Lettera circolare al Ministero e alle Aziende "Controlli di sicurezza su plasma pool"

Le ditte vengono invitate ad introdurre nel controllo dei pool di plasma impiegati per la produzione delle Ig i.m. anche il test PCR per la ricerca di HCV- RNA a partire dal 1.9.1996, contemporaneamente , per un periodo transitorio, al controllo mediante PCR del prodotto finito.(sunto Farmind.)

"Con lettera del 21.2.1996 (v.sopra, ndr) questo Istituto comunicava tra l'altro di aver introdotto, accogliendo i suggerimenti della FDA (v. sopra, lettera 3 marzo 1995: dopo un anno ndr), il saggio di **PCR** per il rilevamento di HCV RNA **nelle immunoglobuline antitetaniche** intramuscolari non sottoposte a specifiche fasi di rimozione / inattivazione virale. omissis.

Come suggerito dal CPMP (CEE, ndr), questo Istituto ritiene ora opportuno introdurre questo test nel controllo dei pool di plasma impiegati per la produzione delle immunoglobuline i.m. di cui sopra. Si intende **iniziare tali controlli a partire dal 1° settembre 1996**. Si ritiene inoltre opportuno **continuare per un periodo transitorio anche il controllo mediante PCR del prodotto finito**. omissis.

Si ribadisce che la ricerca di HCV RNA mediante l'esecuzione di un saggio quale **la PCR** rappresenta al momento una **misura transitoria** in attesa di una sollecita adozione, nei procedimenti produttivi delle immunoglobuline intramuscolari, di specifiche e validate fasi di rimozione / inattivazione virale, come già richiesto alle Ditte con lettera 15617 / IMM.22 del 21 aprile 1995" (v. sopra, ndr).

NDR: è opportuno accertare se da tale data tutti i lotti sono stati sottoposti a controllo con la metodica PCR ed in caso di controllo sistematico, quanti lotti siano risultati positivi e quindi inviati all'inceneritore.

In ogni caso la prescrizione appare, quanto meno nelle intenzioni dichiarate, limitata nel tempo e ristretta alle sole Ig. antitetaniche i.m., benché il rischio di inquinamento sia di molto maggiore nei fattori della coagulazione- fattore VIII, F. IX, complesso protrombinico...-.

La pervicace difesa del precedente atteggiamento anti PCR dell'ISS, per non dover riconoscere i ritardi e rispondere dei danni provocati, è sotteso dalla seguente tesi:

"premesse che non esistono motivi di preoccupazione per tutte le altre frazioni plasmatiche, in quanto sottoposte a trattamenti chimici (solventi, detergenti) o fisici

(calore), adottiamo temporaneamente la PCR soltanto per le Ig che non sono sottoposte ad alcun trattamento di rimozione/inattivazione."

Coerentemente sarebbe stato sufficiente sottoporre alla PCR le sole Immunoglobuline. Invece si prescrive la PCR sul pool di partenza e sul prodotto finito: è auspicabile che, a prescindere dall'amore di tesi di sistematica denigrazione di questa metodica, l'ISS prosegua con questi controlli sia pure adottati con 10 anni di ritardo. Lo stesso ritardo nella validazione della metodica che ha fornito ai Produttori l'alibi per non inserire la PCR, preferendo la ricerca degli anticorpi previa diluizione oltre il titolo. (v. D.M.22.4.96).

Dovrà essere accertato se la PCR sul prodotto finito è limitato alle Ig, mentre è necessario che sia prescritto e ricontrollato su tutti i lotti di tutte le specialità.

29 marzo 1999 D.M. "Introduzione della ricerca di acido nucleico del virus dell'epatite C mediante la tecnica di amplificazione genica nel pool di plasma umano utilizzati per la produzione di emoderivati. (**PCR** o **NAT**-Nucleic Acid Amplification Technology ndr)

NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TECHNOLOGY (NAT)

Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Medicinali
Unità di valutazione dei prodotti umani

Londra 24 marzo 1998

COMMISSIONE PER PRODOTTI DI SPECIALITA' FARMACEUTICHE (CPMP)

L'INTRODUZIONE DELLA TECNOLOGIA DI AMPLIFICAZIONE DELL'ACIDO NUCLEICO (NAT) PER LA RIVELAZIONE DELL'RNA DEL VIRUS DELL'EPATITE C NEI POOL DI PLASMA (1997)

AGGIUNTA ALLA NOTA PER ISTRUZIONI SUI PRODOTTI MEDICINALI PLASMA DERIVATI (1995)

INTRODUZIONE

La sicurezza virale dei PLASMA- DERIVATI (ED), nei riguardi della epatite C è assicurata dalle seguenti misure: selezione dei donatori, screening delle singole donazioni e del materiale di partenza per gli anticorpi dell'epatite C, e l'inserimento di fasi di inattivazione-rimozione virale nei processi di lavorazione. La metodica di amplificazione dell'acido nucleico (NAT = PCR ndr) è una tecnica altamente sensibile capace di evidenziare i genomi virali anche se i test sierologici sono negativi ed ha quindi la potenzialità di ridurre ulteriormente la carica virale di cui un processo di lavorazione può essere gravato.

La somma delle esperienze nell'uso della NAT per la rivelazione dell'RNA dell'HCV nei pool di plasma ha ora raggiunto un livello in cui l'inserimento in routine può essere proposto.

L'introduzione della NAT per la rivelazione dell'acido nucleico è uno sviluppo dello "stato dell'arte che può essere considerato un altro passo nel continuo processo di evoluzione per assicurare la qualità dei prodotti medicinali plasma derivati.

RACCOMANDAZIONE

5. Per questi motivi, CPMP (la Commissione per le specialità medicinali) raccomanda che dal 1 luglio 1999 soltanto i lotti ottenuti da pool di plasma testati e trovati non reattivi per HCV RNA con la NAT, usando metodi di test validati di adeguata sensibilità e specificità, può essere rilasciato dai possessori di autorizzazione al commercio. Nel caso di prodotti plasma-derivati usati come eccipienti, la data del 1 luglio 1999 sarà applicata all'inserimento nel prodotto intermedio o nel prodotto finale. Una strategia di pre-test di lavorazione di "mini pools" (di donazioni o di campioni rappresentativi di donazioni) è incoraggiato per evitare la perdita di un intero lotto di lavorazione e per risalire al donatore nel caso di un risultato positivo del test.
6. In aderenza ai principi su cennati, e particolarmente al fine di assicurare la sterilità per HCV dei prodotti già in commercio, e tenendo presente che le donazioni individuali e **i pool di plasma sono già screenati per l'anticorpo di HCV**, nonché la necessità di continuità di forniture, la Commissione per le specialità medicinali (CPMP) conferma che non esistono ragioni scientifiche o concernenti la sicurezza che possano giustificare il ritiro dei lotti autorizzati alla immissione al commercio prima del 1 luglio 1999 e che siano stati ottenuti da pool di plasma che non siano stati testati per HCV RNA con NAT. In casi eccezionali, p. es. nei casi di stoccaggio di un prodotto essenziale, il rilascio di un lotto ottenuto da pool non testati con NAT deve essere valutato caso per caso dalla competente autorità nazionale.
7. Le informazioni sulla metodologia del test ed i dati sulla validazione dovranno essere sottoposti alle autorità competenti per la valutazione e la approvazione. La capacità del metodo ad evidenziare differenti genotipi di HCV dovrà altresì essere indirizzata attraverso appropriati studi di validazione.
8. Ciascuna fase di una metodica validata deve includere un affidabile reattivo di lavorazione (p. es. controllo positivo). Il livello di HCV RNA nel controllo deve essere equivalente in contenuto di HCV RNA a 100 U.I./ml. Un pool non reattivo è definito come un pool riscontrato non reattivo con un test che evidenzia la positività del test positivo.

Consiglio d'Europa sett.98.

Cber nov 99

D.M29 marzo99 PCR su lotti di plasma (v. sopra)

30 ott.2000 circolare PCR sul sangue (inserire estratto)