

DI REZIONE GENERALE PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA
FARMACOVIGILANZA

Agli Assessorati alla Sanità
delle Regioni e Province Autonome

Circolare n. 800.5/1 del 12/04/2001

Raccomandazioni per fronteggiare la parziale carenza di mercato di fattore VIII ricombinante.

A seguito di problemi tecnici presso l'officina Bayer di Berkeley (USA), si prevede, per tutto il corrente anno, una parziale carenza di fattore VIII ricombinante, per ridotta produzione delle specialità Kogenate - Kogenate Bayer - Helixate - Helixate Nexgen.

Sono stati recentemente convocati, presso questa Direzione Generale, i responsabili di tutte le industrie farmaceutiche produttrici di fattore VIII ricombinante (Aventis Behring - Baxter - Bayer - Wyeth Lederle) per valutare la possibilità di aumentare la produzione o importare da altri paesi.

Nel corso della riunione, con il personale delle suddette industrie farmaceutiche, è emerso che la carenza di fattore VIII ricombinante è diffusa in quasi tutti i paesi del mondo e, pertanto, non sono attuabili, nell'immediato, né aumenti di produzione né importazioni da altri paesi.

La problematica è stata sottoposta alla valutazione della Commissione Unica del Farmaco, nella seduta del 4 aprile 2001, alla quale hanno altresì partecipato, in qualità di esperto, il Prof. P.M. Mannucci e il Direttore del laboratorio di immunologia dell'Istituto Superiore di Sanità - Dr. C. Pini. La Commissione ha esaminato le proposte formulate dal Prof. P.M. Mannucci dirette a riservare come priorità il fattore VIII ricombinante ai bambini e a tutti gli emofilici che non hanno mai ricevuto emoderivati, a sospendere i programmi di profilassi con fattore VIII ricombinante, a non utilizzare il fattore ricombinante per protocolli di immunotolleranza e sostituirli con prodotti plasma derivati e, infine, a convertire al trattamento con concentrati di plasma-derivati coloro che già nel passato hanno eseguito terapie con questi farmaci.

Nella stessa seduta CUF, il Dr. C. Pini ha concordato con le proposte del Prof. P.M. Mannucci e, per quanto attiene alla sicurezza, ha precisato riportando la posizione del responsabile del laboratorio di biochimica clinica dell'Istituto Superiore di Sanità, che l'unica sostanziale differenza tra i concentrati antiemofilici ricombinanti e plasma-derivati è la possibilità, da parte di questi ultimi, di trasmettere il parvovirus B19.

Il Prof. P.M. Mannucci ha rappresentato, inoltre, che il parvovirus B19 non ha provocato finora gravi conseguenze ematologiche negli emofilici, mentre nei bambini, a volte, può causare

una malattia esantematica benigna nota come 5^a malattia o eritema multiforme e negli adulti, che raramente sono suscettibili a questa infezione, perché immunizzati da bambini, il succitato agente eziologico può, in qualche caso, causare anemie iporigenerative.

La Commissione Unica del Farmaco si è dichiarata all'unanimità concorde con quanto rappresentato dal Prof. P.M. Mannucci e dal Dr. C. Pini e, premesso che nessun prodotto biologico, ricombinante o estrattivo plasmatico, può considerarsi assolutamente sicuro sulla base delle attuali conoscenze scientifiche, ha raccomandato le seguenti misure atte a fronteggiare la carenza di fattore VIII ricombinante:

- a) riservare come prima priorità il fattore VIII ricombinante ai bambini recentemente diagnosticati e comunque a tutti gli emofilici che non hanno mai ricevuto emoderivati e/o sono negativi ai marker dei virus HCV, HBV e HIV;
- b) sospendere o annullare tutti i protocolli terapeutici redatti per i prodotti ricombinanti e redigere nuovi protocolli terapeutici non superiori a 3 mesi con dosaggio mensile, al fine di evitare fenomeni di accumulo o eccessive e ingiustificate scorte;
- c) dove è possibile, centralizzare la distribuzione dei prodotti ai Centri Emofilia o alle ASL di appartenenza dei pazienti;
- d) controllare l'utilizzo di concentrato ricombinante e ridurre il dosaggio allo stretto indispensabile;
- e) rimandare la chirurgia elettiva di qualsiasi tipo, o eseguirla con plasma derivati;
- f) eseguire gli interventi di chirurgia d'urgenza utilizzando plasma-derivati (dato il possibile se non probabile concomitante uso di altri derivati del sangue);
- g) rimandare l'inizio dei protocolli di immunotolleranza, se non eseguibili con plasma-derivati. In pazienti già in immunotolleranza con prodotti ricombinanti, verificare la possibilità di ridurre il dosaggio o di passare a plasma-derivati;
- h) ridurre, rimandare o sospendere la profilassi primaria in bambini trattati con ricombinante, o sostituire con plasma-derivati;
- i) se fosse strettamente necessario, convertire temporaneamente a trattamenti con concentrati plasma-derivati coloro che nel passato hanno già eseguito il trattamento con questi prodotti e comunque senza storia di inibitore.

La Commissione Unica del Farmaco ha fatto presente, inoltre, che la carenza di mercato necessita di particolare adattamento da parte degli emofilici e sottolinea il livello elevato di sicurezza e purezza raggiunto oggi dai prodotti plasma-derivati.

La CUF ha raccomandato, anche, un costante contatto con tutte le Aziende produttrici dei farmaci per gli emofilici ed un'azione concertata per assicurare il minore disagio possibile ai pazienti.

Per completezza di informazione, si ritiene utile far presente che, per quanto attiene alla sicurezza da infezione virale nell'impiego di fattore VIII estrattivo, l'Istituto Superiore di Sanità, con nota del 12/04/2001, ha precisato che negli ultimi anni sono stati ottenuti notevoli progressi attraverso le modificazioni dei processi di produzione e attraverso l'inclusione obbligatoria di almeno due stadi di inattivazione/rimozione virale relativi ad un ampio spettro di possibili virus contaminanti.

L'Istituto Superiore di Sanità ha ritenuto che il massimo livello di sicurezza, corrispondentemente allo stato dell'arte delle conoscenze, è stato raggiunto per quanto concerne le possibili contaminazioni da virus provvisti di "envelope" ivi inclusi HIV, HCV, e HBV, mentre, per quanto concerne i virus sprovvisti di "envelope" - Virus dell'epatite A (HAV)

Parvovirus B19 -, considerevoli progressi sono stati ottenuti con l'aggiunta degli ulteriori stadi di inattivazione/rimozione virale.

Il succitato Istituto ha sottolineato infine che il possibile impatto clinico postrasfusionale del virus dell'epatite A (HAV) e parvovirus B19 è estremamente limitato poiché la possibile presenza di viremia nelle singole donazioni di sangue è molto rara per l'HAV. Per il parvovirus B19 è già presente un'ampia esposizione delle popolazioni generali all'infezione ed un'alta prevalenza di protezione anticorpale. Per tale infezione l'impatto può essere esclusivamente relativo ad individui riceventi che siano affetti da alterazioni del sistema immunitario ed, in considerazione della possibilità di infezione in utero, a donne in stato di gravidanza negative per la presenza di anticorpi specifici.

Si invitano gli Assessorati in indirizzo a diffondere la presente circolare a tutte le strutture sanitarie di competenza.

La presente circolare sarà pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale e sarà, altresì, disponibile nel sito internet del Ministero della Sanità www.sanita.it.

IL DIRETTORE GENERALE
(Dr. Nello Martini)