Senato della Repubblica XVI LEGISLATURA

Giunte e Commissioni

RESOCONTO STENOGRAFICO n. 22

12ª COMMISSIONE PERMANENTE (Igiene e sanità)

AUDIZIONE DEL MINISTRO DELLA SALUTE FERRUCCIO FAZIO IN MERITO ALLE PROBLEMATICHE RELATIVE ALLE MATERIE PRIME ATIPICHE UTILIZZATE PER I FARMACI

186ª seduta: giovedì 22 luglio 2010

Presidenza del presidente TOMASSINI

AU 0846

TIPOGRAFIA DEL SENATO (170)

I N D I C E

Audizione del ministro della salute Ferruccio Fazio, in merito alle problematiche relative alle materie prime atipiche utilizzate per i farmaci

* PRESIDENTE . . . . . *Pag.* 3, 6, 9 e *passim*
CALABRÒ *(PdL)* 6
COSENTINO *(PD)* 5, 6, 9
D'AMBROSIO LETTIERI *(PdL)* 8
* FAZIO, *ministro della salute* 3, 6, 10
* *FERRAZIN* . . . . . *Pag.* 4, 7

N.B. L'asterisco accanto al nome riportato nell'indice della seduta indica che gli interventi sono stati rivisti dagli oratori.

Sigle dei Gruppi parlamentari: Italia dei Valori: IdV; Il Popolo della Libertà: PdL; Lega Nord Padania: LNP; Partito Democratico: PD; Unione di Centro, SVP e Autonomie (Union Valdôtaine, MAIE, Io Sud, Movimento Repubblicani Europei): UDC-SVP-Aut:UV-MAIE-IS-MRE; Misto: Misto; Misto-Alleanza per l'Italia: Misto-ApI; Misto-MPA-Movimento per le Autonomie-Alleati per il Sud: Misto-MPA-AS.

Interviene, ai sensi dell'articolo 46 del Regolamento, il ministro della salute Ferruccio Fazio, accompagnato dalla dottoressa Fernanda Ferrazin, coordinatore dell'area vigilanza post-marketing *e dirigente dell'Ufficio di farmacovigilanza.*

I lavori hanno inizio alle ore 8,35.

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione del ministro della salute Ferruccio Fazio, in merito alle problematiche relative alle materie prime atipiche utilizzate per i farmaci

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca l'audizione, ai sensi dell'articolo 46, comma 1, del Regolamento, del ministro della salute Ferruccio Fazio, in merito alle problematiche relative alle materie prime atipiche utilizzate per i farmaci.

Comunico che, ai sensi dell'articolo 33, comma 4, del Regolamento, è stata chiesta sia l'attivazione dell'impianto audiovisivo a circuito chiuso, sia la trasmissione radiofonica e che la Presidenza del Senato ha già preventivamente fatto conoscere il proprio assenso. Se non si fanno osservazioni, tale forma di pubblicità è dunque adottata per il prosieguo dei lavori.

Desidero in primo luogo rivolgere il saluto della Commissione al ministro della salute Ferruccio Fazio ed alla dottoressa Fernanda Ferrazin, coordinatore dell'area vigilanza *post-marketing* e dirigente dell'Ufficio di farmacovigilanza dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) che lo accompagna. Ringrazio i nostri ospiti per la loro presenza e gli lascio immediatamente la parola.

FAZIO, *ministro della salute*. Signor Presidente, in via preliminare desidero osservare che la questione sottoposta riveste carattere tecnico; pertanto, per le valutazioni di dettaglio, mi rimetterò agli approfondimenti che il Direttore generale dell'AIFA ha già reso a questa Commissione sull'argomento.

Dal punto di vista generale ritengo invece utile, ai fini del lavoro della Commissione, effettuare una valutazione sul contesto e sul presupposto che è alla base della norma in esame. Il disegno di legge n. 2243 deve essere visto come un'ulteriore misura di snellimento e di semplificazione dei rapporti tra Pubblica amministrazione e cittadini, quindi nell'ambito della semplificazione normativa.

L'articolo 8 del suddetto disegno di legge, al primo comma, dispone che per le materie prime atipiche per la produzione dei medicinali la cer-

tificazione di qualità sia sostituita dalla dichiarazione di conformità alle norme di buona fabbricazione.

Il secondo comma detta invece le procedure che devono essere osservate per la produzione di materie prime farmacologicamente attive, da impiegare nella produzione di medicinali nelle sperimentazioni di fase 1.

Il terzo comma prevede che l'AIFA stabilisca anche i termini per lo smaltimento delle scorte di medicinali.

Infine, il quarto comma conferisce alle comunicazioni in materia di farmacovigilanza valore di notifica nei confronti delle aziende farmaceutiche.

Da quanto detto emerge una considerazione e cioè che il dettato normativo dell'articolo 8 è di fatto coerente con il disegno di legge in esame ed è finalizzato a semplificare e snellire le procedure già in essere. Ciò deve essere evidenziato preliminarmente perché, ferme restando tutte le attribuzioni di sicurezza che devono chiaramente essere mantenute e che sono oggetto dell'odierna audizione, è proprio la finalità della legge che va in direzione della semplificazione.

Vorrei aggiungere che per materie prime atipiche come, per esempio, glicerolo, canfora, artemisina e altre, che possono essere usate – vorrei ricordarlo – in contesto anche non farmacologico, è di fatto più razionale, da un punto di vista generale, prevedere un regime diverso rispetto alle norme di buona fabbricazione specifiche e necessarie per i farmaci.

La norma in esame, infatti, prevede – e personalmente ritengo che sia ragionevole – la dichiarazione di qualità da parte del produttore ai fini della certificazione, fatta salva la possibilità per l'AIFA di effettuare *ex post* ispezioni dirette a verificare la conformità delle materie prime. Ricordo che ci stiamo riferendo a sale da cucina, glicerolo, canfora e artemisina, e non a principi attivi che hanno attività farmacologica importante.

Cedo ora la parola alla dottoressa Ferrazin per un'integrazione sugli ulteriori profili di dettaglio della materia.

FERRAZIN. Signor Presidente, vorrei sottolineare che anche noi, come tecnici dell'AIFA, riteniamo che sia assolutamente accettabile questo tipo di semplificazione che, tra l'altro, eviterebbe una discriminazione tra i produttori esteri e quelli italiani, i quali dovrebbero essere sottoposti a visite ispettive biennali, con la necessità del rispetto di norme molto più restrittive rispetto a quelle richieste negli altri Paesi europei per gli stessi prodotti. Per la produzione di principi attivi importanti, per i quali possono sussistere gravi rischi per la salute pubblica nel caso di potenziale contaminazione crociata con altri principi attivi, fabbricati in aziende in cui si producono varie tipologie di prodotti. È chiaro che in questo caso deve essere effettuata una valutazione critica molto approfondita e devono essere eseguite comunque le ispezioni preliminari. Nella fattispecie in esame, invece dei principi attivi «atipici» si fa riferimento ad un contesto relativo alla produzione, per esempio, di glucosio (in zuccherifici) o di sale da cucina (cloruro di sodio, in saline o in miniere di salgemma), in

cui, in realtà, il prodotto fabbricato è uno solo e quindi la contaminazione crociata è impossibile.

Si tratta, appunto, della fabbricazione di un unico prodotto, prevalentemente utilizzato in altre tipologie di industrie: il 99,99 per cento della produzione di tali materie prime è infatti destinata ad un impiego industriale diverso da quello farmaceutico. Queste materie prime hanno tuttavia una rilevanza anche nel settore farmaceutico, seppur di nicchia, considerato che, ad esempio, tutte le soluzioni saline infusionali, come la soluzione fisiologica, contengono il sale (cloruro di sodio), mentre altre soluzioni infusionali, come la soluzione glucosata, contengono il glucosio.

Naturalmente come AIFA rivolgiamo attenzione a questo tipo di medicinali, purtuttavia occorre considerare che principi attivi come il glucosio così come il cloruro di sodio non presentano sicuramente i problemi che possono avere antibiotici di sintesi o antitumorali; prodotti in officine in cui si producono molti tipi di sostanze, anche molto tossiche e con effetti diversi.

Pertanto, dopo accurata valutazione del rischio, si ritiene che sia più congruo dedicare le forze ispettive dell'AIFA – già abbastanza ridotte – all'ispezione dei siti produttivi fonte di maggiore rischio e lasciare queste produzioni «atipiche», di nicchia, ai circuiti di controllo quali ad esempio quello alimentare HACCP o di altri tipi di industrie che vengono regolati dalle normative di qualità ISO che garantiscono parimenti la qualità del prodotto, sia al fine di evitare la *cross contamination*, sia in termini di rispetto dei requisiti stabiliti.

Il responsabile della produzione del farmaco è comunque tenuto a verificare, sia di persona, tramite *audit* ispettivi in loco, sia analizzando la materia prima che gli perviene, che sulla base dei dati storici, che non vi siano difetti o non corrispondenze delle materie prime atipiche rispetto a quanto previsto dalla farmacopea europea ed italiana o dal *dossier* di registrazione del medicinale.

Si ritiene, quindi, che questa semplificazione riallinei i produttori di materie prime italiani a quelli europei e ponga i produttori di farmaci nella condizione di potersi rifornire presso i produttori italiani, senza doversi rivolgere a quelli di altri Paesi europei o extraeuropei, tra l'altro non soggetti al controllo GMP.

COSENTINO *(PD)*. Signor Presidente, quanto è stato osservato è senz'altro condivisibile, rilevo tuttavia una contraddizione che forse è possibile risolvere.

Nel momento in cui prevediamo l'autocertificazione non possiamo non prevedere anche la possibilità di controllare la veridicità di quanto il soggetto che autocertifica afferma. Occorre cioè che un soggetto dell'amministrazione pubblica sia incaricato ed abbia il potere di verificare tale veridicità, e del resto questo corrisponde ad un principio generale acquisito. Dobbiamo pertanto trovare il modo, nel momento in cui richiediamo un'autocertificazione, di indicare anche il soggetto che poi (magari non obbligatoriamente, non ogni tre mesi, ma saltuariamente, e quando lo

ritiene opportuno) abbia la possibilità di verificarne la veridicità. Questo ovviamente non può farlo l'imprenditore privato che acquista il prodotto, perché egli ha l'obbligo di controllarne la qualità, ma non ha il potere istituzionale di ispezionare il sito produttivo che produce l'elemento base ai fini della verifica dell'autocertificazione della quale è perciò chiamato ad occuparsi l'ente pubblico, che potrebbe essere anche l'AIFA, in base ad una normativa che preveda soltanto la possibilità, e non l'obbligo, di effettuare controlli, così come peraltro affermato dallo stesso Ministro.

FAZIO, *ministro della salute*. Ma è già previsto che l'AIFA possa effettuare questi controlli.

COSENTINO *(PD)*. Allora si potrebbe in tal senso fornire un indirizzo – secondo la formula che il Governo ritiene più opportuna – per specificare e quantificare la funzione di controllo sulle autocertificazioni. Questa credo che potrebbe essere una soluzione per superare il problema.

Ripeto, non voglio imporre sistemi vincolanti, perché comprendo benissimo quanto in proposito segnalato dalla dirigente dell'AIFA, ma mi sembra importante che chi autocertifica sappia che c'è la probabilità che quanto ha autocertificato venga effettivamente controllato, ciò ovviamente a garanzia dei cittadini.

Se tale competenza può essere ricondotta, anche in sede tecnica, alla responsabilità del Ministero o dell'AIFA, secondo me si risolverebbe il problema.

CALABRÒ *(PdL)*. Personalmente, mi ritengo pienamente soddisfatto delle spiegazioni precedentemente fornite dal Ministro.

La normativa al riguardo mi sembra abbastanza chiara in quanto essa prevede che l'AIFA possa effettuare questi controlli.

Si era ingenerata nella Commissione una qualche perplessità, di fronte ad una nota dell'AIFA che dichiarava la non opportunità, forse da un punto di vista di ordine commerciale più che regolamentare, di svolgere o non svolgere le verifiche.

Tuttavia, ripeto, la normativa prevede specificatamente la possibilità di effettuare questi controlli. Oggi il Ministro ci ha detto – e questo è confermato anche dai tecnici dell'AIFA – che non solo esiste la possibilità di svolgere le verifiche, ma anche che, di fronte a determinate esigenze, è doveroso effettuarle, così come richiesto dal senatore Cosentino e come del resto già previsto dalla normativa esistente.

PRESIDENTE. Anch'io vorrei svolgere un breve intervento, in tal senso stimolato dalle considerazioni effettuate dal senatore Cosentino.

Innanzitutto, mi è sembrata molto opportuna la distinzione che è stata fatta all'inizio della seduta tra materie prime attive tipiche e atipiche su cui si è poi dipanato il dibattito.

Con riferimento alla domanda effettuata dal senatore Cosentino, fermo restando che è sempre possibile procedere ad un'ispezione a cam-

pione, ricordo due casi specifici in cui, come Presidente della Commissione di inchiesta sull'efficacia e l'efficienza del Servizio sanitario nazionale, avevo invitato i NAS a condurre ispezioni su stabilimenti che poi a seguito di tali controlli sono stati chiusi, in quanto la materia prima, che doveva essere importata in piccole quantità per motivi di sperimentazione, non rispondeva ai requisiti previsti ed era presente in quantitativi assai più elevati.

Secondo me il problema centrale, che sottopongo al Ministro e agli organi tecnici, è che la stessa EMEA (Agenzia europea per i medicinali) si basa esclusivamente su *dossier* autocertificati, non avendo una propria capacità di indagine. Considerato che i principali produttori ed esportatori di materia prima sono le industrie italiane, ciò le espone al rischio di una concorrenzialità pericolosa, sia perché non c'è la possibilità di inserire propri nuclei di valutazione negli altri Stati – lo ha fatto solo la Food and Drug Administration (FDA) in alcuni Stati asiatici – sia perché cominciano a crearsi percorsi pericolosi nell'ambito della Unione europea, poiché grazie alla libertà di circolazione queste materie prime possono arrivare in Italia.

Purtroppo i regolamenti dell'EMEA sono carenti in questo senso, laddove sarebbe quanto mai opportuno colmare queste lacune, poiché in un grosso mercato le materie prime possono avere – nell'ambito della stessa etichetta – qualità molto diverse.

Il Ministro chiede che alle questioni poste risponda in prima battuta la dottoressa Ferrazin.

FERRAZIN. Desidero in primo luogo assicurare che un controllo viene comunque effettuato con una frequenza biennale, tramite le ispezioni sui produttori del prodotto finito che utilizzano materie prime atipiche. Quindi, quando ogni due anni – secondo quanto previsto dalla legge comunitaria anche in materia di mutuo riconoscimento – procediamo all'ispezione presso i produttori di soluzione fisiologica o glucosata, verifichiamo che i fornitori dei principi attivi in particolare quelli atipici siano in regola in termini di certificati e di analisi eseguite, effettuando controlli sui dati grezzi e sulle eventuali non corrispondenze con quanto previsto dalla farmacopea sia europea che italiana, ovviamente a tutela della salute pubblica.

In base alla nostra attività ormai pluriennale (questo genere di ispezioni biennali sono ormai giunte mediamente alla sesta edizione), abbiamo constatato che i problemi maggiori derivano non da queste materie prime, ma da quelle che vengono fabbricate in stabilimenti *multipurpose*, ove vengono trattate varie tipologie di prodotti e quindi può verificarsi una *cross contamination*, a causa della non corretta pulizia dei recipienti che contengono il principio attivo, dello scambio di etichettatura o per altri fattori di tipo ambientale.

La nostra proposta è quindi quella di mantenere comunque la possibilità di effettuare valutazioni a posteriori, nei casi in cui si verifichino eventuali discostamenti rispetto alle garanzie previste in materia di qualità,

senza però imporre per questo tipo di produzioni, che sono così peculiari e che nel resto d'Europa non sono soggette a norme così severe, situazioni che potrebbero risultare penalizzanti, o causare distorsioni nel mercato. Potrebbe infatti accadere che si acquistino magari in un altro Paese europeo principi attivi che non sono garantiti dall'autorità locale e che non possono nemmeno essere ispezionati da noi perché, per mutuo riconoscimento, non possiamo effettuare dei controlli di queste produzioni, in quanto già soggette ai controlli nazionali.

Possiamo garantire, in qualità di ispettori GMP, che i controlli su questo genere di medicinali sono estremamente accurati e avvengono comunque ogni biennio sul produttore finale. Se ci fosse una dichiarazione mendace da parte della *qualified person* responsabile della fabbricazione del prodotto finito, scatterebbe comunque la denuncia, i lotti di prodotto sarebbero ritirati dal mercato e chi ha realizzato il prodotto in modo irregolare verrebbe perseguito per legge.

Teniamo comunque a ribadire che in oltre sei tornate di ispezione che abbiamo condotto sulle officine, non abbiamo mai riscontrato discostamenti tali da provocare reazioni di questo tipo, mentre per altri principi attivi, purtroppo, questo problema esiste.

D'AMBROSIO LETTIERI *(PdL).* Mi soffermerò su un argomento che forse per gli addetti ai lavori è iscritto nel capitolo delle ovvietà, dal momento che si tratta di considerazioni accettate *de plano*.

Vorrei però esprimere apprezzamento per l'attenzione che al problema hanno dedicato in precedenza la senatrice Bassoli ed oggi il senatore Cosentino a dimostrazione dell'interesse che il legislatore italiano rivolge ad una materia delicatissima, che è comunque disciplinata da normative di rango sia legislativo, sia regolatorio, che «blindano» sul piano della sicurezza il comparto farmaceutico del nostro Paese, così come emerge in tutti i *summit* nazionali ed internazionali. Questo aspetto è stato sottolineato anche a proposito dell'*e-commerce,* un settore che in Italia è rigorosamente regolamentato attraverso norme che «palettano» un percorso a piena tutela e garanzia della salute pubblica.

Le disposizioni contemplate dall'articolo 8 del disegno di legge n. 2243 si pongono senz'altro in linea con questa *ratio* e le giuste perplessità manifestate derivano dal fatto che, quando si parla di materie prime atipiche, i non addetti ai lavori naturalmente si allertano per poi però scoprire, grazie al lodevole intervento dell'AIFA che ha al riguardo emanato due note, ed alla puntuale, efficace e dettagliata precisazione effettuata prima dal Ministro, intanto che si tratta di sostanze che in termini percentuali hanno un utilizzo assolutamente residuale e, in seconda istanza, che ci si riferisce a cloruro di sodio, a glicerolo e a glucosio, cioè a principi attivi che, anche sul versante dell'incidenza nel rapporto rischio-beneficio, risultano assolutamente sicuri e garantiti. Inoltre, nel nostro Paese il produttore ha l'obbligo di assicurare il rispetto in primo luogo della farmacopea sia di quella italiana che di quella europea, in secondo luogo della

normativa ISO e delle norme di buona fabbricazione cui è sottoposto il produttore.

Ritengo, quindi, che il rapporto tra profili di sicurezza e tutela dei fattori economici – considerato anche l'attuale scenario che vede una competitività internazionale sempre più agguerrita – cui il legislatore deve porre attenzione sia anche quello che può indurci ragionevolmente a confermare la validità della proposta su cui siamo chiamati ad esprimere il parere, ferma restando la possibilità per le competenti autorità – che rimane impregiudicata – di effettuare verifiche in qualsiasi momento. In tal senso, ritengo sia giusto ricordare a tutti i soggetti produttori, anche attraverso un'apposita nota ministeriale, che a norma di legge possono essere in qualsiasi momento sottoposti alla verifica tanto dell'attività produttiva, quanto della veridicità delle autocertificazioni emesse.

COSENTINO *(PD)*. Le considerazioni svolte dai colleghi sono nel merito convincenti, purtuttavia non posso che confermare le perplessità prima espresse. Per quanto riguarda il processo di autocertificazione il ministro Fazio e successivamente il collega Calabrò hanno sottolineato come vi sia sempre la possibilità di effettuare dei controlli sulla veridicità di una autocertificazione, al contempo però l'AIFA ha affermato per iscritto e oggi attraverso la ragionevoli dichiarazioni della dottoressa Ferrazin, di ritenere di non doversi avvalere di tale possibilità, dal momento che esercita già il controllo attraverso la valutazione del prodotto finale.

Sotto questo profilo credo dunque che si stiano chiudendo gli occhi di fronte ad una contraddizione. Basti in tal senso considerare che in un qualunque momento un deputato o un senatore dell'opposizione potrebbero richiedere con un'interrogazione parlamentare di sapere quante ispezioni siano state effettuate proprio in considerazione della succitata possibilità, per sentirsi però rispondere che non ne è stata effettuata alcuna.

Non vi è quindi ancora soluzione per questo problema, a meno che il Governo non emani un atto o una nota che preveda espressamente l'effettuazione di controlli da parte dell'AIFA, pur se nei limiti delle sue possibilità, non obbligatoriamente ogni due anni e magari solo a campione. Credo che una iniziativa del genere dal punto di vista giuridico potrebbe chiudere il cerchio, dato che, da un lato, si prevede la possibilità dell'autocertificazione e, dall'altro, si individua l'organo competente in materia di controllo. Se poi si ritiene che tale organo non debba essere l'AIFA, ma le ASL, oppure i NAS, non vi sono problemi, basta però che si decida in un senso o nell'altro. Diversamente, il rischio è quello di produrre una norma che presenta una evidente lacuna, che è certamente più di carattere giuridico che tecnico, ma che comunque esiste.

PRESIDENTE. Al riguardo occorre osservare che rispetto ad altri ambiti per i quali si potrebbero ovviamente muovere lo stesso genere di obiezione – basti in tal senso pensare alle procedure relative al riconoscimento delle invalidità che contemplano le autocertificazioni per le quali non si prevede però neppure una revisione periodica – nel caso in esame

è quantomeno previsto un obbligo ispettivo biennale, oltre a questo vi è inoltre la possibilità di controlli che, pur se effettuati più a richiesta che a campione, non sono però a quota zero, dal momento che vengono realmente effettuati.

A fronte di questo quadro – su cui immagino vorrà soffermarsi anche il Ministro – che a mio avviso si caratterizza anche per una certa puntigliosità ispettiva che in taluni casi ritengo possa anche creare qualche problema alle nostre produzioni, vorrei però evidenziare un ulteriore aspetto.

Nell'ambito di questa attività ispettiva, che come ha ricordato la dottoressa Ferrazin è estremamente rigorosa, a fronte del riscontro di irregolarità viene automaticamente effettuato il blocco della produzione il cui *iter* deve quindi ripartire da zero e tengo a precisare che questa è una procedura che si innesca anche quando si riscontrano problemi transitori e del tutto rimediabili.

Personalmente ritengo che sarebbe invece opportuno adottare un meccanismo di sospensione transitoria – attualmente non previsto – al termine del quale effettuare il controllo per poi, una volta verificato il superamento dei problemi riscontrati, riavviare la produzione, laddove oggi si è costretti invece a riprendere la produzione dall'inizio.

FAZIO, *ministro della salute*. Signor Presidente, poiché in questo caso è possibile procedere senza necessariamente addivenire alla definizione di una norma, ritengo che le considerazioni emerse nel corso dell'odierna audizione, con particolare riferimento ai suggerimenti indicati sia da lei che dal senatore Cosentino, potrebbero utilmente essere inserite in una mozione sulla quale il Governo si dichiara fin d'ora disponibile ad una positiva valutazione.

PRESIDENTE. Ringrazio il Ministro e la dottoressa Ferrazzin per i chiarimenti forniti alla Commissione e dichiaro conclusa l'audizione in titolo.

I lavori terminano alle ore 9.

€ 1,00