

Premessa

Spiegare e contestualizzare è doveroso. L'associazione Corvelva ha inviato già tra luglio ed agosto 2018, le prime analisi su 7 vaccini, a tutti gli organi interessati. Abbiamo, a nostro avviso, fatto ciò che ogni cittadino dovrebbe fare nel caso in cui fosse a conoscenza di una possibile non conformità di alcuni prodotti farmaceutici, nel nostro caso vaccini.

AIFA, assieme a Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità ed EMA, sono stati continuamente aggiornati su tutti gli step delle analisi.

AIFA ha risposto solo il 18 gennaio alle ultime domande poste, cioè quelle sulle analisi chimiche sul campione Priorix Tetra, ma mai sulle metagenomiche del medesimo vaccino e mai su tutti gli altri vaccini che, secondo le nostre analisi, presentano problematiche di sicurezza e non conformità.

La nostra risposta, che troverete sotto la email di AIFA, supera molto la loro missiva, appunto perché le domande poste sono state disattese per 5 mesi. Ad oggi ancora non abbiamo risposta per la maggior parte delle domande poste e anche le poche risposte ricevute sono carenti di dati ed elementi scientificamente certi.

Questa risposta verrà inviata per conoscenza agli organi di informazione e a tutta la politica.

Per noi l'ente controllore AIFA non ha assolutamente adempiuto alla propria mission. Il silenzio del Ministero della Salute, invece, è oggettivamente imbarazzante.

Corvelva - Email inviata all'AIFA il 22 novembre 2018

Direttore dell'Area Vigilanza Post-Marketing

Oggetto: Richiesta di informazioni Studio sul profilo di composizione chimica Priorix Tetra

Alla cortese attenzione della persona responsabile,

In aggiornamento ai nostri dati precedentemente inviati (<https://goo.gl/HxzqLX>) sull'analisi metagenomiche sui vaccini attualmente in commercio (<https://goo.gl/qBCMi7>), sottoponiamo alla vostra attenzione i risultati preliminari delle analisi dei contaminanti e delle impurezze chimiche e proteiche del vaccino Priorix Tetra, reperito nel territorio italiano.

Tale vaccino, come da report tecnico preliminare in allegato, presenta un numero significativo di contaminazioni e impurezze di composti parzialmente identificati tramite le banche dati.

Poiché il vaccino è registrato a livello nazionale, ma sottostà alla normativa europea, chiediamo di poter visionare le linee guida adottate per il controllo delle contaminazioni chimiche e proteiche nel prodotto finito e di conoscere il criterio in base al quale vengono definite le specifiche per i limiti residuali delle sostanze riscontrate (note e non note).

Distinti Saluti Ferdinando Donolato, Presidente Corvelva

AIFA - Risposta alla nostra email del 22 novembre 2018

Gentile sig. Ferdinando Donolato,

in relazione alla sua mail del 22/11, Le rappresentiamo quanto segue:

- Il vaccino Priorix Tetra è autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento, una procedura autorizzativa di tipo comunitario che consente l'estensione di una autorizzazione all'immissione in commercio da uno Stato Membro che agisce come paese di riferimento (reference member state; nel caso del Priorix Tetra: Germania) a uno o più paesi dell'Unione Europea che agiscono come paesi interessati (concerned member state; nel caso del Priorix Tetra, 28 nazioni europee compresa l'Italia);
- Nell'ambito di tale procedura, il paese di riferimento è competente per la valutazione amministrativa e tecnico-scientifica della documentazione relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio, alle variazioni, alle valutazioni periodiche di sicurezza e ai



rinnovi dell'autorizzazione, con il supporto dei paesi interessati;

- Gli aspetti clinici e non clinici dei vaccini (compresi gli aspetti di qualità delle sostanze attive e del prodotto finito) sono descritti in una serie di linee guida disponibili pubblicamente sul sito dell'Agenzia Europea dei Medicinali – EMA al seguente indirizzo: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-vaccines> e rappresentano le linee di indirizzo per lo sviluppo dei vaccini da parte delle Aziende e per la valutazione da parte delle Agenzie Regolatorie;
- Le specifiche dei vaccini in termini di materie prime e prodotto finito sono riportate nella Farmacopea Europea (Eur. Pharm.), disponibile sul sito del Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali – EDQM, organo della Commissione Europea deputato allo sviluppo e al monitoraggio degli standard di qualità di tutti i prodotti medicinali, compresi i vaccini, al seguente indirizzo: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>, dove sono anche definiti i test riconosciuti come più idonei e specifici per la determinazione delle sostanze di varia natura e relativi limiti di concentrazione nel prodotto (monografia generale sui vaccini e specifiche sui singoli vaccini);
- La Farmacopea Europea è legalmente vincolante su tutto il territorio europeo ed in continuo aggiornamento e confronto con altre farmacopee, in relazione ad un processo di standardizzazione ed armonizzazione globale.

Si precisa inoltre che la verifica di conformità dei lotti agli standard richiesti dalla Farmacopea Europea è di competenza di un laboratorio di stato indipendente, certificato nell'ambito della rete europea dei laboratori ufficiali per il controllo dei medicinali (Official Medicines Control Laboratories – OMCL). Tali Laboratori devono essere accreditati presso l'EDQM (General European OMCL Network - GEON). La distribuzione dei lotti che ottengono il certificato di rilascio non è necessariamente nazionale e può coinvolgere più Stati membri in cui lo specifico vaccino è autorizzato.

Per quanto riguarda i "risultati preliminari delle analisi dei contaminanti e delle impurezze chimiche e proteiche del vaccino Priorix Tetra", da Lei inviati alla nostra attenzione, si specifica che non risultano sostanzialmente valutabili così come presentati, in quanto carenti di informazioni fondamentali, quali ad esempio le caratteristiche di accreditamento ISO o GLP del laboratorio responsabile delle analisi, i dettagli metodologici relativi alla gestione dei campioni, i controlli utilizzati, la procedura analitica in sé, la validazione del metodo ecc, informazioni necessarie per un corretto inquadramento scientifico dei risultati sommariamente riassunti nel documento inviato.

Cordiali saluti,
Anna Rosa Marra

Corvelva - Risposta alla email di AIFA del 18 gennaio 2019

Gentile d.ssa. Anna Rosa Marra

in relazione alla sua mail del 18 gennaio 2019, Le rappresentiamo quanto segue: la missiva a cui lei, per conto dell'ente che rappresenta,, risponde è solamente l'ultima in ordine di tempo. La prima email è stata inviata a tutti gli organi nazionali ed internazionali preposti, Ministero, Aifa, ISS, EMA, già nell'agosto 2018. Nel ringraziarla della cortese risposta, siamo altresì obbligati a definirla perlomeno incompleta, se non inadeguata alla problematica.

A prescindere dal fatto che Priorix Tetra sia riconosciuto con "procedura di mutuo riconoscimento", come da voi riportato, ciò non toglie che la vostra Agenzia faccia da punto di riferimento per quanto riguarda le autorizzazioni dei medicinali in commercio nel territorio nazionale, pertanto riteniamo fuori luogo rispondere che le analisi vengono effettuate da altro Paese membro. Quantunque sia previsto che le analisi svolte in un determinato paese possano essere rese a riferimento per le autorizzazioni in altri Paesi, ciò non toglie che la responsabilità dell'autorizzazione sia in capo all'agenzia regolatoria del singolo Paese in cui il medicinale viene commercializzato.

Le poniamo la seguente domanda: **Aifa come ente territorialmente competente per l'autorizzazione di un determinato prodotto, deve essere al corrente di tutte le procedure che lo riguardano ed essere in grado in qualsiasi momento di dare pronta valutazione e risposta rispetto ad eventuali segnalazioni derivanti da operatori sanitari o cittadini?**

Riteniamo poi che la vostra risposta concernente la validità delle nostre analisi, "si specifica che non risultano sostanzialmente valutabili così come presentati" non dia la giusta rilevanza alla gravità di quanto evidenziato: noi vi abbiamo notificato la presenza di possibili contaminazioni che possono costituire un rischio per la salute, e di segnali di composto chimici non identificabili (per limitarci solo all'ultimo report, quello a cui state rispondendo, ma in altri vaccini vi è stata notificata la presenza di Dna in quantità importanti e/o Dna che non dovrebbe essere presente, mancanza di uno o più antigeni, e molto altro per cui siamo tuttora in attesa di risposte).

Se anche uno solo degli elementi tossici che sono risultati come potenziali composti associati alla formula brutta identificata fosse confermato come contaminante all'interno del vaccino, questo costituirebbe un problema di sicurezza e di conformità.

Pertanto, limitarsi a rispondere che le analisi da noi commissionate non corrispondano a quelle identificate come "idonee" dalle agenzie regolatorie per l'autorizzazione del farmaco o del vaccino, non ha secondo noi alcun senso: stiamo segnalandovi una potenziale problematica per un prodotto in uso nella popolazione pediatrica italiana, prodotto che, tra l'altro, è utilizzato di routine per adempiere ad un obbligo di legge



introdotto nel 2017; alla luce di tutto ciò è per noi sconcertante che la vostra agenzia si limiti a “scaricare” il problema liquidando come “non conformi” le nostre analisi!

Corvelva NON sta facendo un controllo per il rilascio del lotto e NON ha richiesto di utilizzare metodiche validate per le analisi dei lotti, come invece devono fare i produttori, i laboratori accreditati e l'ISS. Quella che si sta conducendo è una semplice indagine che si fa nella fase iniziale dello sviluppo di un vaccino, cioè di screening. Come può dunque AIFA richiedere metodi che sono accreditati per il rilascio del lotto, per i quali sarebbero necessari anni per la validazione? Il nostro proposito non è quello di diventare un ente certificatore del rilascio dei lotti, ed infatti non vengono utilizzate le metodiche previste in farmacopea europea per le analisi dei vaccini, ma metodiche di ultima generazione, non ancora acquisite in farmacopea per questo scopo. Riteniamo del tutto evasiva ai nostri quesiti la gravissima affermazione di non prendere in considerazione i risultati presentati perché non revisionati dalla comunità scientifica: **i metodi sono già riportati nella letteratura allegata ai report, e comunque qui stiamo parlando di non conformità che esulano dalla valutazione come ricerca scientifica perché hanno un impatto sulla salute pubblica. Spesso vengono ritirati medicinali dal mercato perché non conformi e non ci risulta che sia richiesta alcuna pubblicazione, si ritirano i campioni e si analizzano.**

A tal proposito un esempio per tutti lo riprendiamo dalle pagine del vostro sito, dove leggiamo che alcuni lotti del vaccino Meningitec furono ritirati (<http://www.aifa.gov.it/content/ritiro-vaccino-meningitec-13102014>) **SU SEGNALAZIONE DELLA CASA PRODUTTRICE** (come ci risulta avvenire nel quasi 100% dei casi di ritiri di farmaci degli ultimi 3 anni) per via di “una colorazione rossastra”. Ora, volete dirci che se un cittadino avesse notato la colorazione insolitamente rossastra di un farmaco iniettabile e ve lo avesse segnalato, la vostra agenzia non avrebbe dato seguito alla segnalazione perché l'analisi ad occhio nudo da parte di un essere umano non “risulta sostanzialmente valutabile così come presentata”?

Inoltre, a seguito di segnalazioni così gravi e importanti, vorremmo avere risposta ad un semplice quesito: **perché non ritirate alcuni campioni ed eseguite dei controlli utilizzando metodiche approfondite per determinare la sussistenza di un rischio?**

Noi, Associazione di cittadini, visto il “Piano di Attività per l'anno 2018” approvato dalla vostra agenzia con Delibera n. 22 del 18 giugno 2018, visto il Decreto 27 febbraio 2001 “Disposizioni da applicare in caso di rinvenimento di medicinali con difetti o contenenti corpi estranei”, visto il Dlgs 219/2006 “Attuazione della direttiva 2001/83/CE” e visto il “Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information” ci chiediamo: **in che modo la vostra agenzia ritenga di intervenire in caso di segnalazione di una possibilità di difetto di qualità di un medicinale?**

Non intervenire a seguito di segnalazioni di possibili contaminazioni o non conformità espone l'Ente che rappresenta ad implicazioni rilevanti. Voi, inteso come Agenzia Italiana del Farmaco, siete stati messi a conoscenza dei primi risultati già ad agosto 2018, data in cui vi abbiamo sottoposto problematiche che a nostro avviso possono compromettere la qualità di diversi campioni vaccini. Vi abbiamo anche anticipato che tutte le certificazioni di analisi erano state allegate ad un esposto presso la Procura della Repubblica di Roma in data 16 agosto 2018 e la metodica delle analisi metagenomiche, con in chiaro il nome del laboratorio.

Noi siamo cittadini che hanno sottoposto a tutte le autorità competenti, AIFA compresa, una presunta difformità rispetto alle schede tecniche di molti farmaci, e non avete ritenuto opportuno in 5 mesi chiederci tali dati (che siamo disponibili a presentare anche domani con accordo di riservatezza)?

Visti gli articoli 443 e 445 del codice penale non è stato opportuno considerare la rilevanza dei nostri risultati in riferimento anche alle possibili implicazioni?

Infine, riteniamo che in qualità di Agenzia Italiana del Farmaco abbiate il dover dettare disposizioni, a tutela della salute pubblica, da applicare in caso di rinvenimento di medicinali con difetti o contenenti corpi estranei, ma anche quello di rilevare la gravità di una segnalazione da parte della cittadinanza che può presupporre, se corretta, enormi implicazioni sulla salute pubblica. Vi ricordiamo, con enorme gentilezza, che ci avete risposto solo sul vaccino Priorix Tetra e non sugli altri vaccini analizzati.

Chiediamo con la presente di poter avere, per questioni legali, tutti i riferimenti dei controlli effettuati dalla vostra agenzia prima dell'immissione in commercio di tutti i vaccini da noi analizzati finora e la documentazione sulla valutazioni periodiche di sicurezza e ai rinnovi dell'autorizzazione pregressi.

Corvelva Staff