

CAMERA DEI DEPUTATI N. 1366

PROPOSTA DI LEGGE

d'iniziativa del deputato COLUCCI

Presentata il 5 marzo 1984

Norme in materia di donazione di plasma e di plasmaferesi per la produzione di farmaci emoderivati

ONOREVOLI COLLEGHI! — 1. — È certamente noto a tutti voi che molte malattie si prevengono e si curano con l'uso di derivati di plasma umano prodotti dall'industria farmaceutica: l'albumina, le plasma-proteine, le gamma-globuline, i fattori della coagulazione.

Si prevengono e si curano, ad esempio, con le gamma-globuline tutte le malattie infettive in genere e con le gamma-globuline specifiche in particolare il tetano, la rosolia, la pertosse, il morbillo, la parotite, la rabbia, la malattia emolitica del neonato da incompatibilità Rh, ed altre.

Si curano, ad esempio, con l'albumina gli stati di *shock* in genere, le ustioni, le cirrosi epatiche, i trattamenti pre e post-operatori.

Si curano con i concentrati antiemofili di fattore VIII e IX liofilizzati l'emofilia e le malattie similemofiliche, e si previene con esse l'artropatia emofilica; con

il fibrinogeno ed i concentrati di complesso protrombinico, si curano tutte le malattie emorragiche da carenza di tali fattori.

Orbene, oggi in Italia non vi è produzione farmaceutica di derivati di sangue umano ed il nostro paese è costretto ad approvvigionarsi all'estero dei prodotti necessari, con gravi rischi per la normale disponibilità necessaria agli ammalati e con sensibili effetti sulla bilancia dei pagamenti del nostro paese.

Condizione assolutamente necessaria per poter fare una produzione di farmaci emoderivati, è la disponibilità in adeguate quantità e soprattutto in adeguate qualità della materia prima necessaria costituita da « plasma umano fresco congelato ».

È bene chiarire che, com'è ormai universalmente noto nei corretti ambienti tecnico-scientifici, solo questo tipo di plasma, congelato entro quattro ore (meglio due) dal prelievo può essere considerato

plasma di produzione di emoderivati e non, come equivocamente ancora taluno ritiene, il plasma di esubero dai flaconi di sangue non utilizzati e giunti a termine di validità per impiego trasfusionale.

Il plasma di questo secondo tipo non soltanto è assolutamente inutile per la preparazione di fattori della coagulazione e di immunoglobuline specifiche, ma da esso è possibile ricavare solo albumina di scarsa qualità e taluni emoderivati che proprio per tale condizione di estrazione comporterebbero il grave rischio di coagulazione intravascolare disseminata in impiego clinico.

2. — Com'è noto, il sangue è uno dei tessuti dell'organismo umano, in cui svolge il ruolo di trasporto e distribuzione di elementi e sostanze fondamentali (quali ossigeno, sostanze nutritive, ormoni, anticorpi, fattori della coagulazione) a tutte le cellule del corpo, provvedendo nel contempo alla rimozione dei prodotti di scarto del metabolismo cellulare che vengono convogliati verso gli organi deputati alla loro eliminazione. Il sangue funge da fondamentale meccanismo di coordinazione fra le singole unità cellulari che costituiscono il corpo. Nessun altro materiale è stato trovato che possa svolgere le funzioni del sangue. La sua parziale sostituzione con sostanze chimiche non si è mai dimostrata efficace a lungo termine e neppure il sangue di altri animali è utilizzabile a questo scopo, poiché reazioni di incompatibilità (tipo rigetto) si verificano tra i tessuti (e quindi anche il sangue) di esseri viventi appartenenti a specie diverse.

Quando una parte consistente del sangue viene persa dall'organismo o alcuni dei suoi componenti fondamentali risultano, per processi morbosi, diminuiti oltre un certo limite, è indispensabile instaurare una terapia sostitutiva con derivati del sangue umano normale, per evitare il verificarsi di serie conseguenze che possono giungere sino alla morte.

Il sangue è composto di numerose frazioni, ciascuna con un ruolo specifico nel mantenere le condizioni necessarie alla

vita; esso è costituito da una parte cellulare (45 per cento del volume) rappresentata da globuli rossi, globuli bianchi e piastrine, e da una parte liquida (55 per cento del volume) rappresentata dal plasma.

I componenti cellulari sono i più sensibili ai cambiamenti delle condizioni ambientali e perdono rapidamente vitalità, cessando di funzionare, quando si trovano al di fuori dell'organismo.

Il plasma rappresenta il veicolo fondamentale della maggior parte di sostanze indispensabili alla vita cellulare.

Esso contiene proteine come l'albumina, anticorpi che combattono le infezioni, fattori della coagulazione che intervengono nel meccanismo dell'emostasi, sostanze nutritive.

A differenza delle cellule, la maggior parte delle sostanze plasmatiche si mantiene attiva per lunghi periodi (anche anni) al di fuori del corpo, a condizione che la conservazione avvenga in adatte condizioni ambientali o dopo opportune trasformazioni.

Il sangue intero viene utilizzato come terapia sostitutiva globale in caso di gravi perdite emorragiche, oppure nei casi in cui sia necessario procedere a « scambi » di sangue, come: bambini con malattia emolitica del neonato, reni artificiali, circolazione extracorporea per macchina cuore-polmone.

In quasi tutte le situazioni cliniche, però, si tende oggi ad utilizzare una terapia sostitutiva mirata, tale, cioè, da trasfondere nel soggetto ricevente solo quei componenti del sangue di cui abbisogna. Così, nelle anemie non acute si trasfondono solo globuli rossi senza la componente plasmatica; nei soggetti leucemici solo plasma ricco di leucociti e/o piastrine; nei casi di carenza di qualche fattore plasmatico solo la frazione plasmatica contenente la sostanza necessaria.

La trasfusione di sangue intero, a parte i limitati casi cui già si è accennato, è da considerarsi non utile per chi la riceve e rappresenta un grave spreco di una risorsa estremamente preziosa e rara.

IX LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

In un paziente che abbia una carenza relativa di qualche fattore plasmatico, la trasfusione di sangue intero non consente di apportare una quantità adeguata del fattore carente, poiché questo si trova diluito a basse concentrazioni e frammisto a tutti gli altri costituenti ematici.

Sul sangue è però possibile operare un frazionamento, anzitutto separando la parte cellulare da quella plasmatica, e, successivamente, ricavando dal plasma diverse frazioni, ciascuna particolarmente ricca di alcuni fattori specifici componenti il plasma. È perciò possibile trasfondere nei soggetti carenti solamente le frazioni necessarie, in forma purificata e concentrata in modo che in un piccolo volume si trovi una quantità sufficiente della frazione carente.

I più importanti emoderivati preparati dal plasma sono:

- a) albumina umana normale;
- b) plasma-proteine;
- c) gamma globuline normali;
- d) gamma globuline iperimmuni (tetano, pertosse, rosolia, anti Rh);
- e) fattori della coagulazione: globulina antiemofilica A (fattore VIII); globulina antiemofilica B (fattore IX); concentrato di fattore II IX X, concentrato di fattore VII; fibrinogeno.

I componenti e le frazioni ricavabili da una singola donazione di sangue possono quindi servire a molti pazienti con diverse esigenze, mentre risultano sprecati tutti tranne il solo fattore necessario, se vengono globalmente trasfusi come sangue o plasma intero.

Valga, per tutti, l'esempio della emofilia A, cioè di quella anomalia ereditaria della coagulazione dovuta alla specifica carenza di una sola proteina plasmatica, nota come fattore VIII o globulina antiemofilica.

In un recente studio condotto in Italia (Mannucci e Ruggeri, 1976) si è calcolato che la terapia degli emofiliaci nel 1973 (curando solo il 50 per cento dei pazienti esistenti e non sempre in modo

adeguato) ha richiesto l'impiego di 3 milioni di unità di fattore VIII, corrispondenti alla quantità di fattore VIII presente in 3.000 litri di plasma; calcolando le rese industriali, per produrre una tale quantità di concentrati sarebbero stati necessari 20.000 litri di plasma. Se i pazienti fossero stati curati impiegando plasma intero, si sarebbero sprecati (tranne una sola proteina) tutti i preziosi componenti presenti in 3.000 litri di plasma.

Applicando i moderni concetti di frazionamento del sangue, si attua la sola terapia corretta per il singolo paziente e si evita lo spreco di una risorsa già carente.

L'impiego terapeutico degli emoderivati ricavabili dal frazionamento industriale del plasma consente pertanto il trattamento di molteplici situazioni cliniche.

3. - Uno studio eseguito in America nel 1972 (*National Heart and Lung Institute's Blood Resource studies, Volume I*) afferma che nell'ambito del Programma nazionale sulle risorse di sangue, il settore dei centri trasfusionali dipendenti dagli ospedali è principalmente volto alla raccolta ed impiego del sangue intero, mentre il settore farmaceutico è principalmente volto alla raccolta e frazionamento del plasma.

Questa affermazione rispecchia la profonda differenza esistente tra la raccolta e l'uso della componente cellulare del sangue e la raccolta, frazionamento ed uso dei derivati del plasma.

I globuli rossi non possono essere conservati per più di 21 giorni, mentre i globuli bianchi e le piastrine devono essere trasfusi entro poche ore o giorni. Inoltre, la trasfusione dei componenti cellulari del sangue deve tener conto dell'esistenza dei diversi gruppi sanguigni e dei fenomeni di compatibilità tra donatore e ricevente.

Nel caso delle frazioni plasmatiche, invece, non esistono problemi di compatibilità fra soggetto e soggetto. Solo con metodiche di tipo industriale, inoltre, è possibile assicurare la produzione di emoderivati plasmatici dalle caratteristiche costanti.

IX LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

La raccolta di grande quantità di plasma, senza spreco di globuli rossi del donatore, è possibile mediante una procedura nota come plasmaferesi.

Il donatore di sangue intero, cioè colui al quale viene prelevato il sangue, come tale, può effettuare la donazione ogni 2-3 mesi e la quantità che può essergli prelevata in una seduta è necessariamente limitata (circa 400 millilitri) per evitare i rischi di anemia. Questi limiti sono dettati dal fatto che la ricostituzione da parte dell'organismo del patrimonio di globuli rossi sottratti, avviene con relativa lentezza.

Per contro, la parte plasmatica sottratta può essere reintegrata nel giro di pochi giorni.

Per plasmaferesi s'intende il prelievo di sangue da un soggetto, la sua immediata separazione (mediante centrifugazione) in globuli rossi e plasma, e la successiva reinfusione dei globuli rossi nel donatore.

Con tale procedura, la quantità di plasma che può essere prelevata da un donatore è (secondo le moderne norme in uso in USA ed in Europa) quella ricavabile da un litro di sangue ogni 48 ore, ovvero quella ricavabile da 2 litri di sangue ogni settimana. Questi limiti valgono anche per donatori periodici, che si sottopongono regolarmente alla plasmaferesi.

L'organizzazione della raccolta del sangue e del plasma, per i motivi già esposti, deve procedere separatamente.

La raccolta di plasma mediante plasmaferesi si effettua da donatori selezionati, che si sottopongono al prelievo una volta alla settimana.

La procedura della plasmaferesi richiede, complessivamente, circa un'ora, ed in ogni seduta viene ripetuta due volte, secondo l'ordine:

- prelievo del sangue;
- separazione del plasma;
- reinfusione dei globuli rossi;
- prelievo del sangue;
- separazione del plasma;
- reinfusione dei globuli rossi.

Il donatore di plasma, perciò, viene impegnato per due ore circa ogni settimana e, per tale dispendio di tempo e per il tempo e le spese del viaggio al e dal centro di plasmaferesi, viene per lo più rimborsato in danaro.

L'esperienza in numerosi paesi dimostra che solo in questo modo si possono ottenere i grandi volumi di plasma necessari a coprire il fabbisogno di emoderivati, impegnando, d'altro canto, un numero ridotto di donatori.

I donatori di plasma rappresentano non più del 5 per cento dei donatori di sangue, per cui l'attività dei centri di plasmaferesi non interferisce con l'attività di raccolta del sangue da parte dei centri trasfusionali. In linea di principio, poi, è possibile per un donatore di plasma offrire la normale donazione di sangue nei limiti già precisati, per cui i due tipi di donazione non si escludono a vicenda.

Dal punto di vista medico, la raccolta di plasma da donatori regolari, che cioè si sottopongono al prelievo a scadenze regolari, offre la possibilità di avere sempre sotto controllo lo stato della salute fisica del donatore, offrendo una garanzia in più ai destinatari degli emoderivati per quanto riguarda il rischio di trasmissione di eventuali malattie.

Non esistono particolari rischi per il donatore di plasma rispetto al normale donatore di sangue: le norme già previste nella nostra legislazione vigente, cui la presente proposta di legge si richiama, prevedono già ogni adatta misura di tutela.

Per quanto riguarda gli effetti a distanza sull'organismo di una ripetuta sottrazione di plasma, statistiche americane ed europee affermano che vi sono donatori che da più di 10-15 anni si sottopongono alla plasmaferesi, senza alcun effetto nocivo.

In Italia, attualmente la produzione di emoderivati è praticamente inesistente; per soddisfare il nostro fabbisogno di questi preziosi prodotti dipendiamo esclusivamente dall'estero.

La insostituibilità di questi « farmaci » emoderivati fa ritenere che solo una pro-

IX LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

duzione industriale nazionale, sotto il controllo delle competenti autorità sanitarie, possa risolvere il problema della costante disponibilità di prodotti sicuri a costi più contenuti.

Ove si consideri, a titolo di esempio, che un emofilico necessita in un anno, in media, di 15.000 unità del fattore carente e che in Italia vi sono almeno 5.000 emofilici gravi, si potrà comprendere che le dimensioni del problema impongono uno sforzo nazionale.

L'importazione di emoderivati di produzione estera, possibile in Italia da alcuni anni, ha avviato una nuova era per la vita di questi pazienti che, se opportunamente trattati, s'inseriscono produttivamente nella società. Per estendere a tutti questi vantaggi, a costi industriali più ridotti e senza perdita di valuta per gli acquisti dall'estero, è indispensabile avviare una produzione nazionale.

Quello della emofilia non è che un esempio limitato delle dimensioni del problema.

In Italia l'uso degli emoderivati è già in atto, pur fra innumerevoli difficoltà di approvvigionamento, perché la medicina moderna non può fare a meno di questi farmaci indispensabili ed insostituibili per garantire interventi essenziali.

Quanto questo costi in termini economici, e senza garanzie di rifornimento al fabbisogno nazionale, è intuibile in base a quanto esposto nella presente relazione.

Solo l'approvazione di una legge, che consenta di iniziare una produzione nazionale da plasma di nostri donatori applicando le moderne tecniche di plasmaferesi, può avviare a soluzione questo grave problema di assistenza medica pubblica e portare il nostro paese a più avanzati livelli sociali.

PROPOSTA DI LEGGE

ART. 1.

Le regioni promuovono ed incentivano nel loro territorio e nel quadro delle iniziative coordinate dal Ministero della sanità, la donazione del plasma mediante plasmaferesi al fine della produzione di emoderivati.

ART. 2.

I donatori di plasma mediante plasmaferesi possono essere accettati solo previa visita di idoneità e devono essere sottoposti a controlli periodici, secondo quanto richiamato al titolo III, capo IV, del regolamento di cui al decreto del Presidente della Repubblica 24 agosto 1971, n. 1256, tenuto conto di tutti gli aggiornamenti suggeriti dal progresso scientifico.

ART. 3.

A ciascun donatore per plasmaferesi deve essere rilasciata a cura del centro di plasmaferesi una carta sanitaria a firma del medico responsabile del centro con fotografia e dati anagrafici, sulla quale siano registrati i risultati delle visite mediche di controllo periodico e le quantità di plasma prelevate.

ART. 4.

A ciascun donatore non può essere rilasciata che una sola carta sanitaria di donatore di plasma. Ogni centro di plasmaferesi deve notificare all'assessorato alla sanità della regione i dati anagrafici completi di ogni suo donatore, entro 72 ore dal rilascio della carta sanitaria nonché i risultati dei controlli periodici di idoneità effettuati su ogni donatore.

ART. 5.

L'assessorato alla sanità della regione accerta che uno stesso donatore di plasmaferesi non sia schedato presso due o più centri nell'ambito della stessa regione.

ART. 6.

È consentito che un donatore di plasma mediante plasmaferesi periodica regolare, doni anche sangue intero, purché siano osservate le norme riguardanti l'intervallo tra le donazioni di sangue intero e trascorrano almeno 6 giorni fra la donazione di sangue e la precedente o seguente donazione di plasma.

ART. 7.

Tutti i centri trasfusionali funzionanti possono essere autorizzati ad istituire centri di plasmaferesi, purché rispondenti ai requisiti richiesti. Detti centri sono posti sotto il diretto controllo del Ministero della sanità tramite l'Istituto superiore di sanità. Il controllo delle misure atte a tutelare l'integrità dei donatori è affidato alle regioni nelle quali i centri di plasmaferesi operano.

ART. 8.

La plasmaferesi per emoderivati può essere attuata effettuando un prelievo di una plasmaferesi doppia una volta la settimana. In ogni modo, la quantità di plasma prelevabile e l'intervallo fra le sedute di plasmaferesi saranno stabilite dal medico direttore del centro di prelievo sotto sua diretta responsabilità, secondo le direttive dell'Organizzazione mondiale della sanità.

ART. 9.

La immunizzazione del donatore di plasma, avente per scopo l'ottenimento di immunoglobuline specifiche, può essere effettuata solo previa dichiarazione scritta del donatore esprime il suo consenso informato sulle finalità e gli eventuali effetti collaterali della immunizzazione stessa. Tale dichiarazione deve essere controfirmata dal medico direttore responsabile del centro di plasmaferesi, ad assunzione della piena responsabilità della pratica di

immunizzazione e della completezza delle informazioni previamente fornite al donatore sulla pratica medesima.

ART. 10.

Il plasma raccolto mediante plasmaferesi in centri trasfusionali ed istituti pubblici analoghi debitamente autorizzati, può essere ceduto nell'ambito di apposita convenzione alle industrie farmaceutiche autorizzate alla produzione di farmaci emoderivati.

ART. 11.

La produzione ed il commercio dei derivati del sangue umano a lunga conservazione, per uso terapeutico, profilattico e diagnostico destinati alla vendita, sono soggetti alle disposizioni del capo V del titolo II del testo unico delle leggi sanitarie, approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, e relativo regolamento. Le officine farmaceutiche rispondenti a tali disposizioni sono autorizzate dal Ministero della sanità alla preparazione, a scopo di vendita, di detti farmaci emoderivati. Nell'ambito delle competenze riservate allo Stato dall'articolo 6, lettera c) della legge 23 dicembre 1978, n. 833, ed in attuazione del piano sanitario nazionale, il Ministro della sanità, sentito il Consiglio sanitario nazionale, su proposta delle regioni, può autorizzare l'istituzione di centri regionali di produzione di emoderivati purché la loro dislocazione, le dimensioni e le tecnologie applicate garantiscano adeguati livelli di qualità e di economicità nella produzione. L'autorizzazione dovrà sancire che gli emoderivati prodotti dal frazionamento del plasma proveniente da altre articolazioni del servizio sanitario nazionale siano integralmente usati nel territorio nazionale, salvo esigenze di solidarietà internazionale. Essi, inoltre, devono corrispondere a tutti i requisiti di tecnica e di qualità delle specialità farmaceutiche, e devono essere sottoposti agli stessi esami di approvazione prima di essere autorizzati alla distribuzione a terzi.