La produzione di plasma in aferesi

Emilio Serlenga

SIT Taranto

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale
La raccolta, la produzione, il controllo di qualità degli emocomponenti
Bari, 22 gennaio 2020

Il/La sottoscritto/a, in qualità di Relatore
dichiara che

nell’esercizio della Sua funzione e per l’evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.

SIMTI PRO

181519 – 012502
SACCA
HAEMONETICS CORPORATION
1000 mL
COMPONENT BAG
181519 – 012500
SACCA
1000 mL
COMPONENT BAG
181519 – 012518
SACCA
181519 – 012520
SACCA

Basi normative principali - 2

- EU Directive 2001/83/EC
- EU GMP Guidelines
- Annex 14 EU GMP Guide
- Annex 16 EU GMP Guide
- PIC/S PE 009-12 GMP Guide
- PIC/S PE 005-3 GMP Guide for Blood Establishments
- EU Directive 2002/98/EC
- EU Directive 2004/33/EC
- EU Directive 2005/61/EC
- EU Directive 2005/52/EC
- EU Directive 2016/1214/EC (D.lgs. 19/2018)
- European Pharmacopeia
- EMA/CHMP/BWP/702671/201 0 "Guideline on Plasma-Derived Medicinal Products"
- EDQM "Guide on Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components"

SIMTI PRO

Combinati disposti

- Legge 21 ottobre 2005 - **Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati**

art. 1.1.a …il raggiungimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati…

Art.11.1 …l'autosufficienza di sangue e derivati costituisce un interesse nazionale sovraregionale e sovraziendale non frazionabile…

Art. 15.4 … Gli emoderivati prodotti, … devono derivare da plasma raccolto esclusivamente sul territorio italiano, sia come materia prima sia come semilavorati intermedi…

- Decreto 2 dicembre 2016 - **Programma Nazionale Plasma e Medicinali Plasmaderivati Anni 2016-2020**

Il ruolo strategico dei MPD nel trattamento di molte patologie croniche è confermato dall'inserimento delle immunoglobuline umane o polivalenti (Ig) e dei fattori delle coagulazione (FVIII e FIX) nelle liste dei farmaci essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)25…

A livello internazionale, nell'ambito dei programmi di autosufficienza, le Ig possono essere quindi considerate i *driver* della raccolta di plasma.

- Decreto 8 agosto 2018 – **Programma di autosufficienza Nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2018**

DEFINIZIONE DI AUTOSUFFICIENZA

WHO

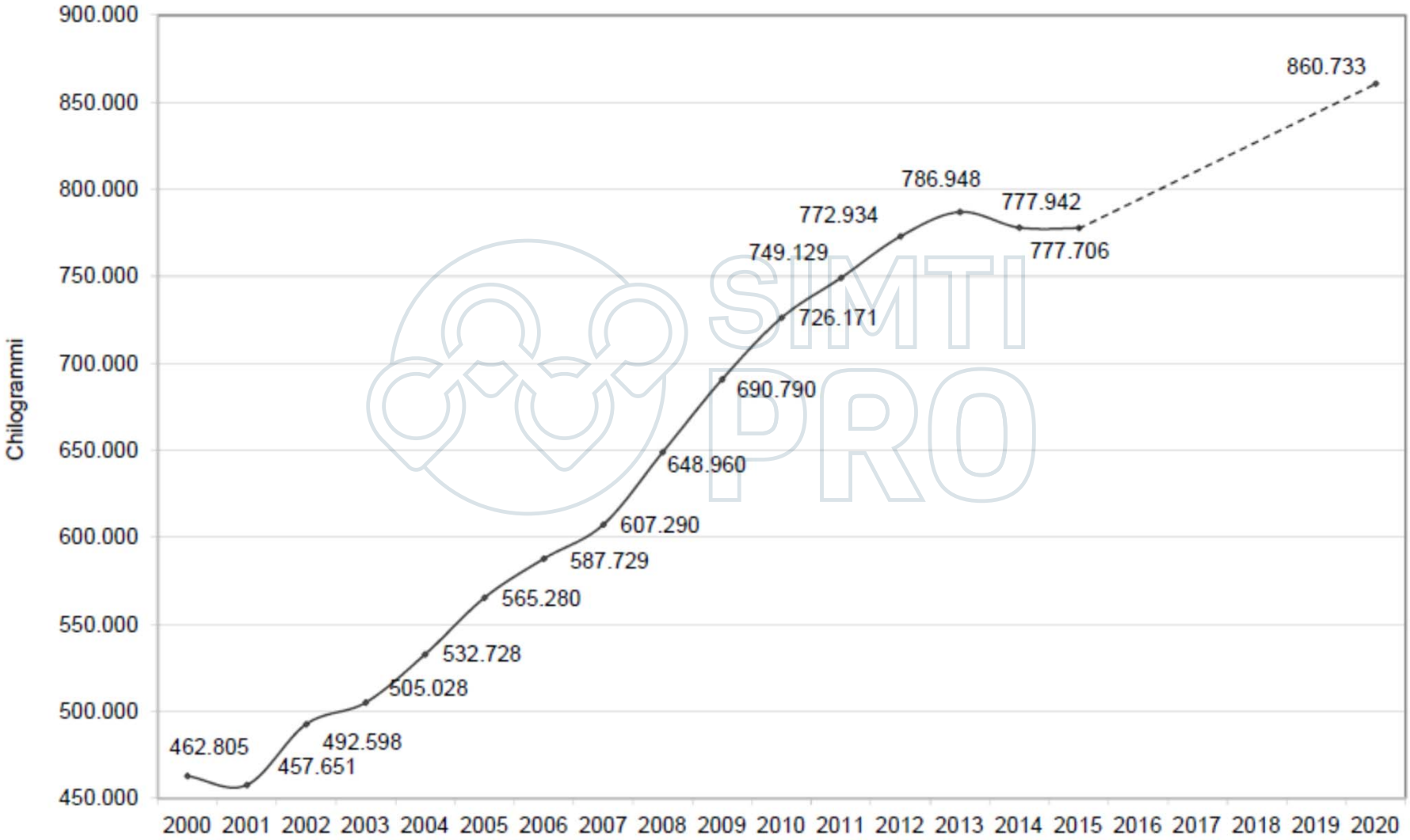
L’autosufficienza è concepita come «punto di equilibrio» tra elementi differenti, in relazione alla copertura dei fabbisogni appropriati e alla sostenibilità del sistema

SIMTI PRO

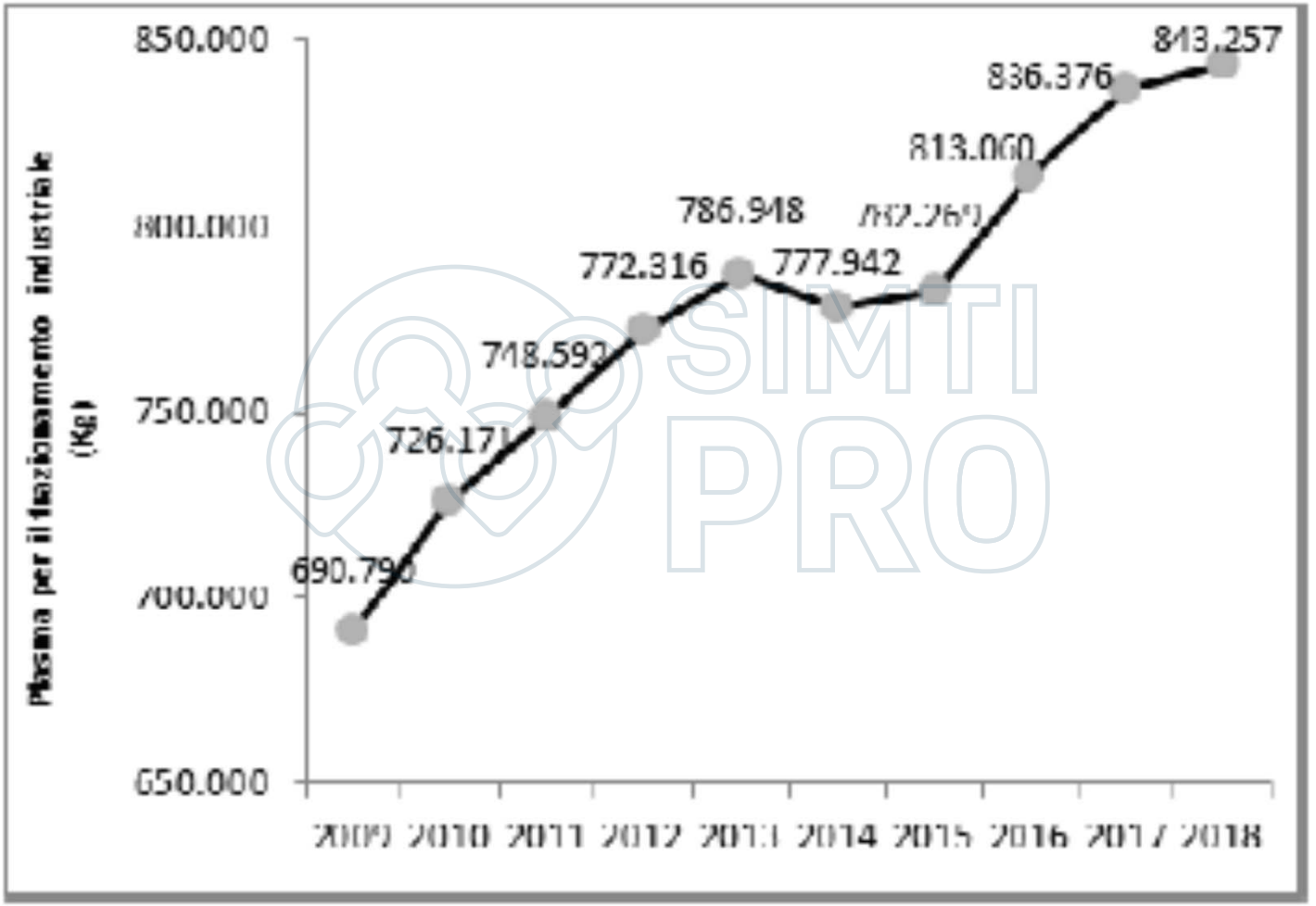
Drivers dell'autosufficienza per sangue ed emoderivati (WHO)

- Sangue intero e concentrati eritrocitari
- Concentrati piastrinici
- Plasma fresco congelato

- Fattore VIII
- Ig polivalenti
- Albumina


Chilogrammi
900.000
850.000
800.000
750.000
700.000
650.000
600.000
550.000
500.000
450.000
462.805
457.651
492.598
505.028
532.728
565.280
587.729
607.290
648.960
690.790
726.171
749.129
772.934
786.948
777.942
777.706
860.733
2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020

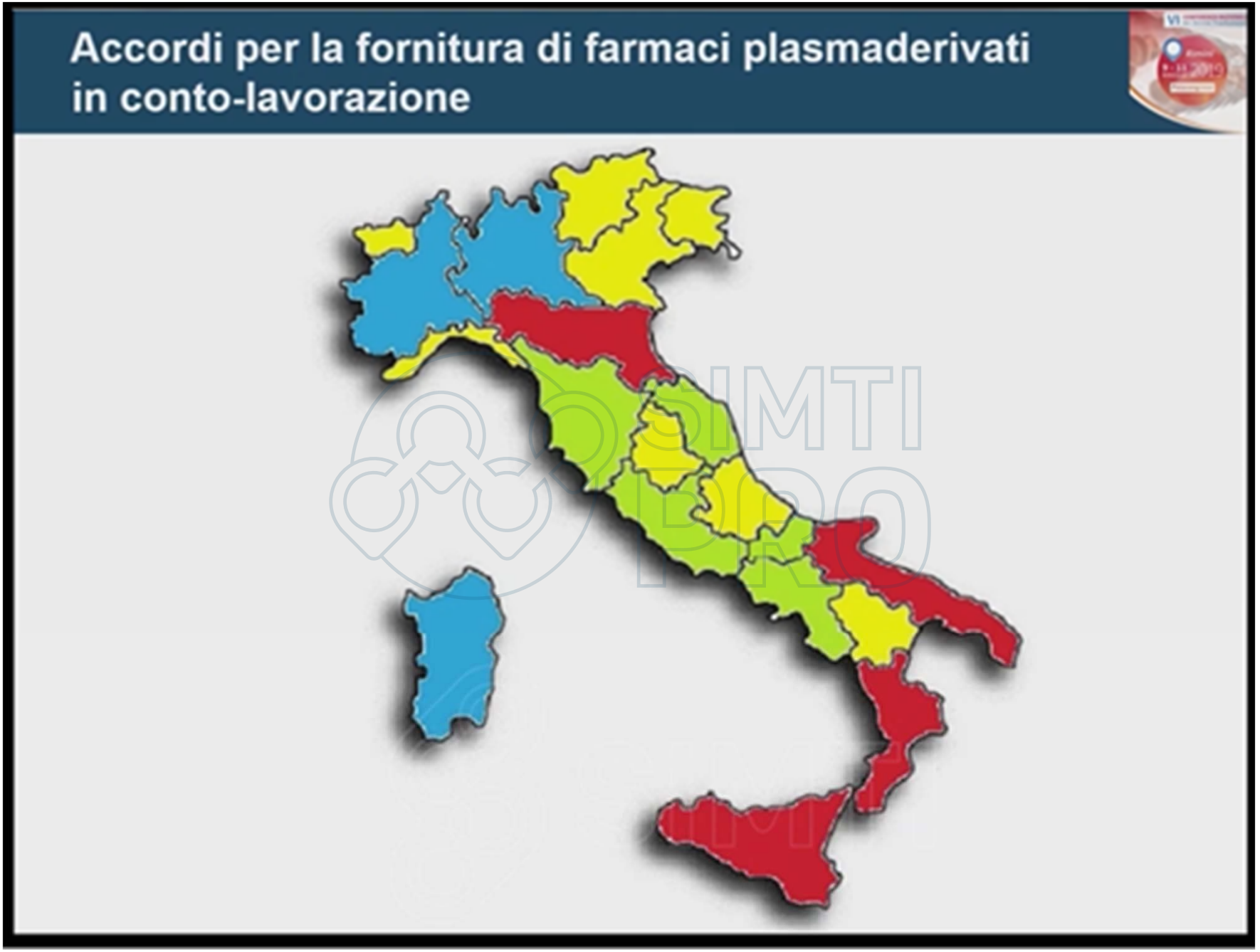
Dettaglio della plasmaproduzione nazionale degli anni 2009-18



Accordi in conto-lavorazione

Nel corso del 2015 e del 2016, si sono costituiti tre nuovi accordi interregionali in aggiunta all'Accordo Lombardia-Piemonte-Sardegna (LPS) già operante:
il Nuovo Accordo Interregionale per la plasmaderivazione, (NAIP), a cui aderiscono Abruzzo, Basilicata, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, PA di Bolzano, PA di Trento, Umbria, Veneto (capofila), Valle d'Aosta;
il Raggruppamento Interregionale Plasma/Plasmaderivati (RIPP) a cui aderiscono Calabria, Emilia-Romagna (Regione capofila), Puglia e Sicilia,
il Plasma Network (Planet) a cui aderiscono Campania, Lazio (comprendente l'Ispettorato Generale della Sanità Militare), Marche, Molise e Toscana (Regione capofila).

Accordi per la fornitura di farmaci plasmaderivati in conto-lavorazione

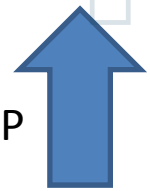


Dott. Pierluigi Berti VI Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali - Rimini, 9-11 maggio 2019

Albumina
Immunoglobuline polivalenti per uso IV
Fattore VIII
Fattore IX
Concentrati di complesso protrombinico
Antitrombina

Dati 2014

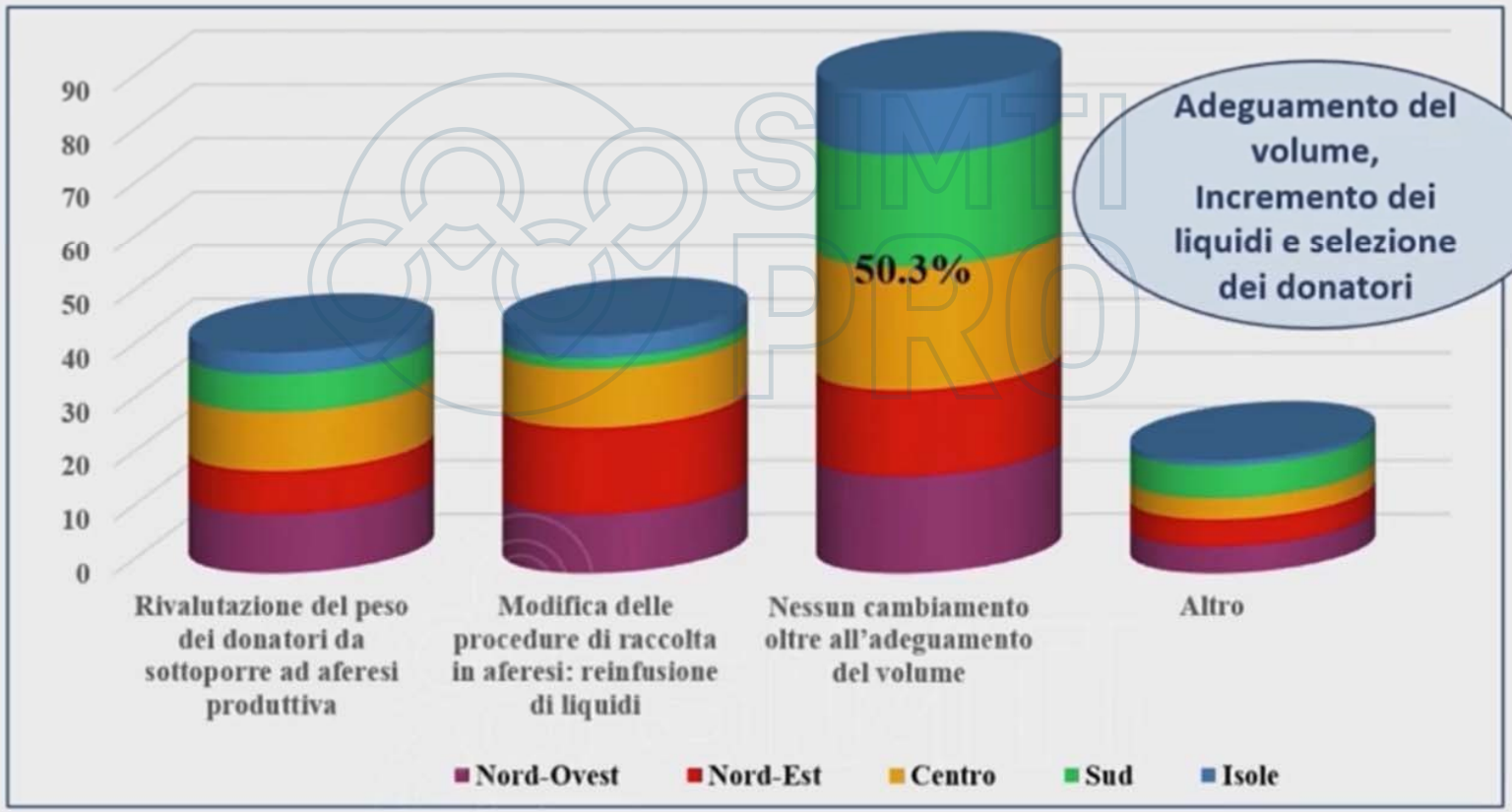
Consumo albumina
Consumo Fattore VIII e CCP



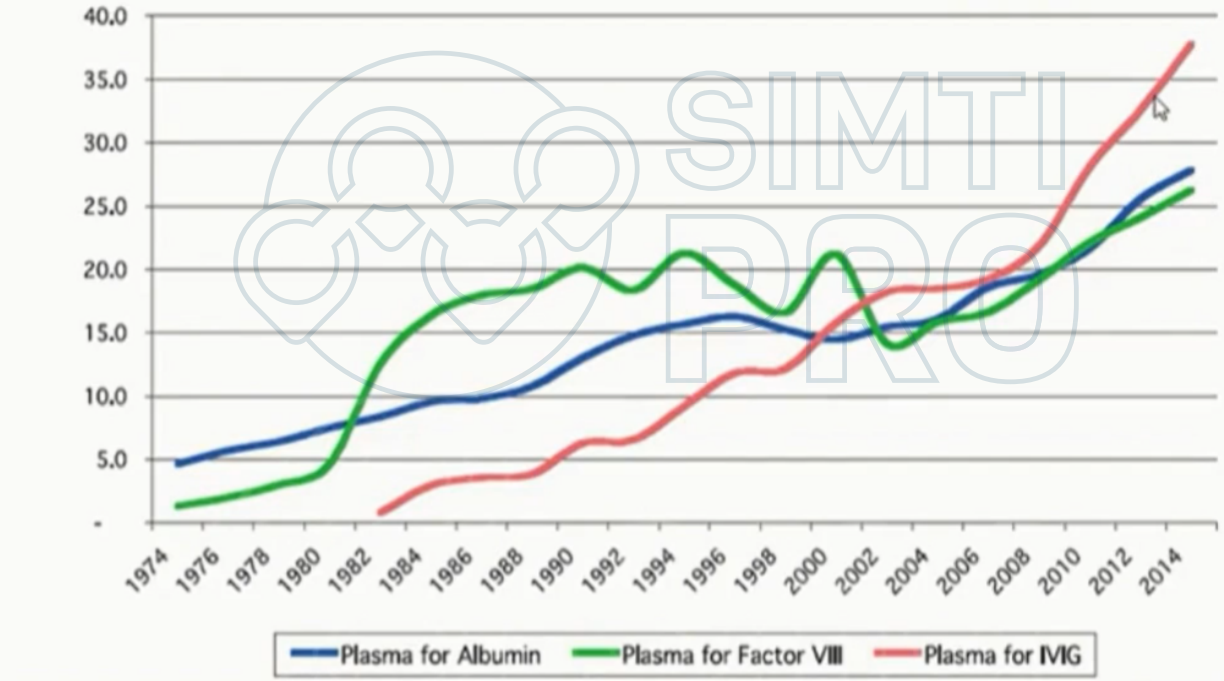
Consumo AT

Il Decreto del 02/11/2015

I cambiamenti indotti nella selezione del Donatore di Plasma da Aferesi



Disallineamento tra domanda dei principali MPD e fabbisogno di plasma da destinare al frazionamento



SIMTI PRO

MRB

Dott. Pasquale Colamartino VI Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali - Rimini, 9-11 maggio 2019

DOMANDA TOTALE STANDARDIZZATA, ESPRESSA IN GRAMMI PER MILLE RESIDENTI, DI ALBUMINA E DI IMMUNOGLOBULINE POLIVALENTI REGISTRATA IN ALCUNI PAESI EUROPEI ED EXTRA-EUROPEI

Albumina *g per mille abitanti*		**Immunoglobuline polivalenti** *g per mille abitanti*	
ITALIA"	597,5	**Stati Uniti^**	187,9
Grecia*	591,6	**Canada°^**	168,2
Stati Uniti^	472,3	**Francia***	107,8
Spagna*	299,8	**Austria***	91,8
Canada°^	282,9	**Germania°**	76,9
Giappone°	279,9	**ITALIA"**	73,1
Austria*	274,1	**Spagna***	63,1
Francia*	270,9	**Grecia***	34,2
Germania°	246,2	**Giappone°**	33,2
Cina°	152,2	**Repubblica Ceca***	28,1
Repubblica Ceca*	106	**Brasile^**	17
Messico^	102	**Cina°**	11,1
Brasile^	69,9	**Messico^**	9
Russia*	51,8	**Russia***	4
India°	14,1	**India°**	1,1

* 2011, ° 2012, ^ 2013, “ 2014

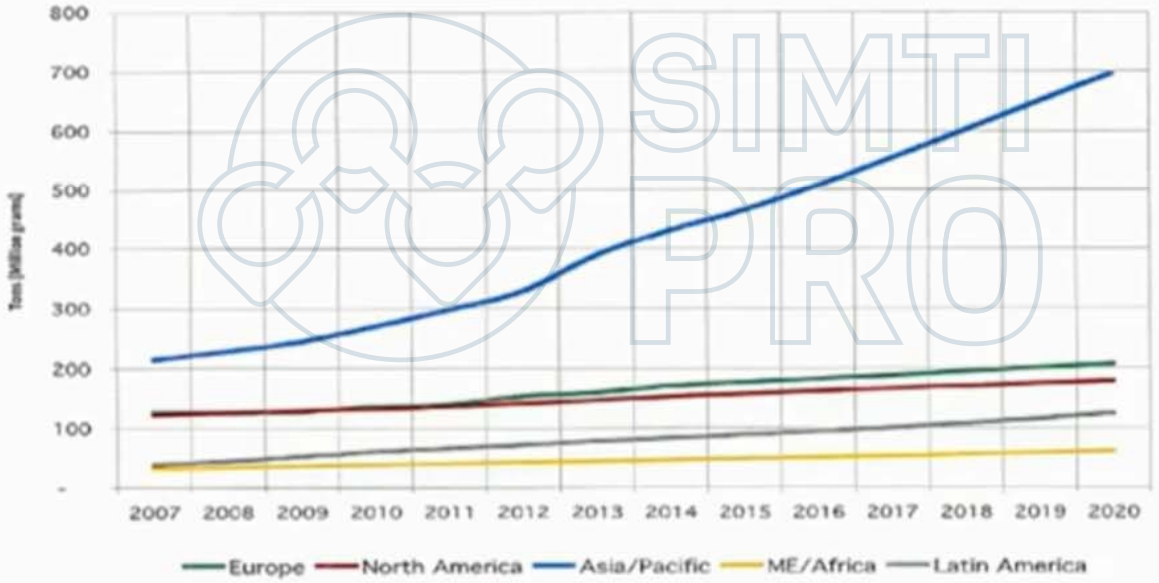
CONTESTO : Domanda vs. Offerta - 4

DOMANDA Albumina

REGIONE DEL VENETO AZIENDA ZERO

La domanda internazionale di altri MPD cd. «driver»

The Worldwide Albumin Demand From 2007 to 2020
(Metric Tons)

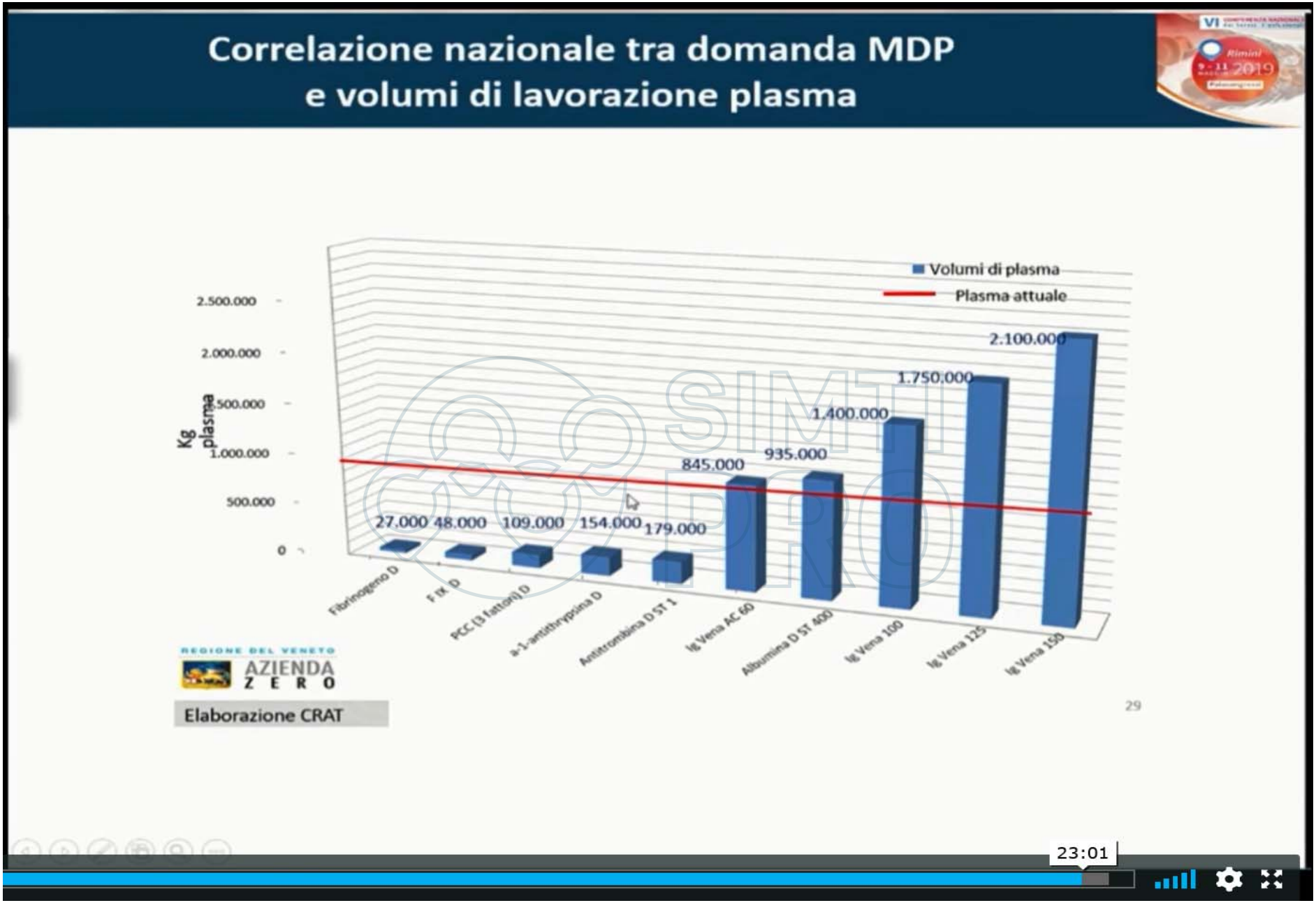


The Marketing Research Bureau, Inc.

CRAT

19

25



Dott.ssa Rosa Chianese- VI Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali - Rimini, 9-11 maggio 2019

In un sistema di produzione in cui il plasma da frazionamento copre circa il 75% della produzione di plasma da inviare all'industria, ogni possibile incremento dei quantitativi da conferire dovrà obbligatoriamente passare attraverso la plasmaproduzione da aferesi

Il CNS, in sinergia con gli attori del sistema, promuove, ai fini del conseguimento degli obiettivi del presente programma, un ***piano di formazione e aggiornamento****, con riferimento ai seguenti ambiti:*

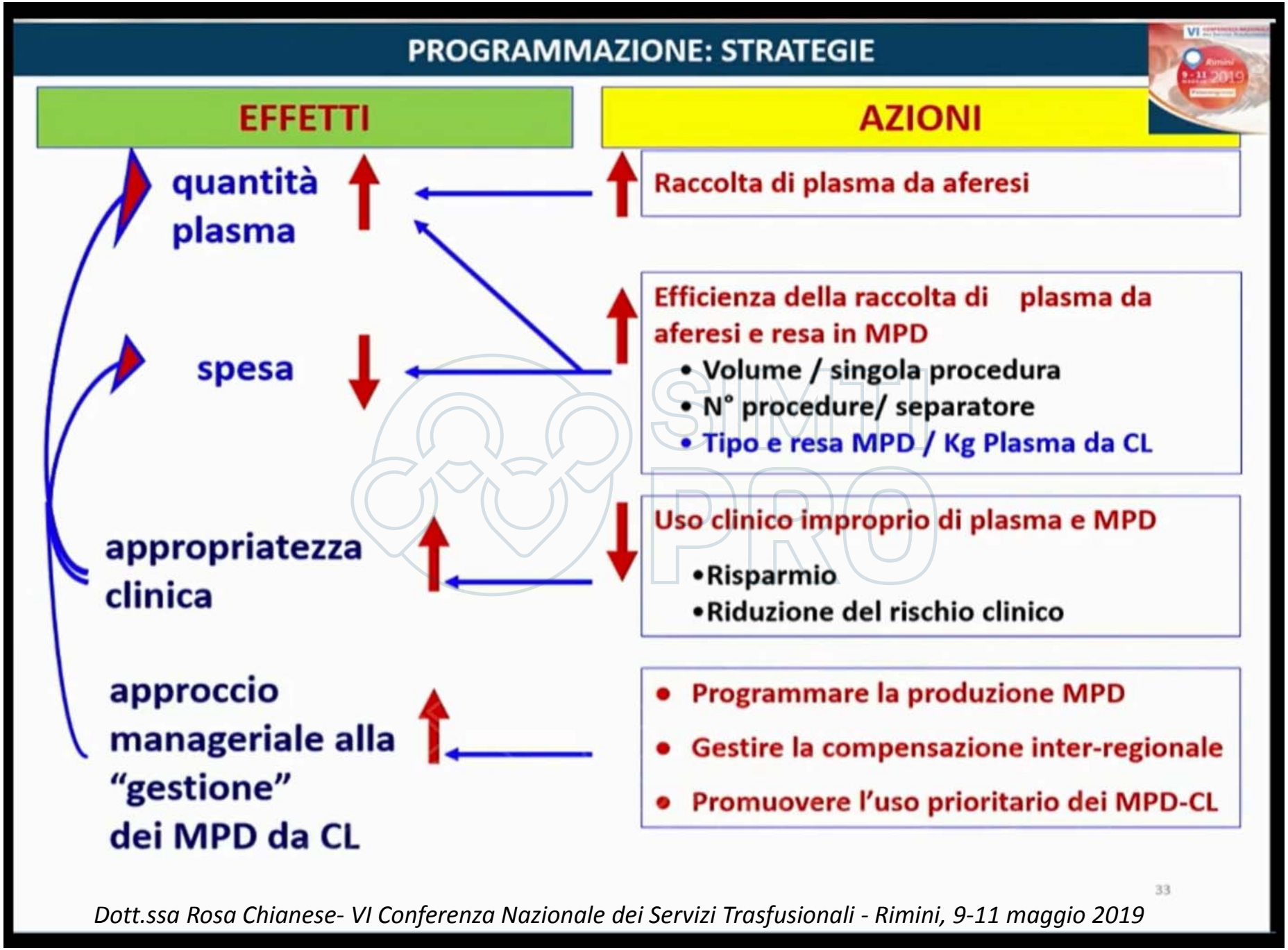
- *governo dell'****appropriatezza*** *dell'utilizzo dei principali MPD;*
- *promozione della raccolta del plasma, con particolare riferimento alle procedure di aferesi;*
- *miglioramento dell'efficienza e della sostenibilità nella produzione di plasma.*

Spesa totale per acquisto sul mercato di MPD non coperti dalla lavorazione industriale (dati 2014)
€ 125.417.292

Ai fini della diffusione e del recepimento degli indirizzi e delle misure previste dal presente *Programma*, il CNS, nell'ambito dei compiti assegnati dalla legge e in accordo con il MdS, provvede allo sviluppo di un **piano di comunicazione** e di un **piano di formazione**, le cui attività saranno declinate nell'ambito del *Programma annuale di autosufficienza nazionale.*

Il **piano di comunicazione** conterrà indicazioni in relazione a:

- i contenuti della comunicazione, focalizzata sulla promozione della raccolta di plasma, sulle misure e gli interventi a favore dell'efficienza, sulle misure di appropriatezza, sulle sperimentazioni gestionali
- e sul ruolo esercitato dai diversi attori (Associazioni e Federazione dei donatori, professionisti dei ST, clinici, Associazioni dei pazienti ecc.) nell'implementazione del *Programma*;
- i destinatari della comunicazione interni al Sistema trasfusionale ed esterni allo stesso (servizi farmaceutici regionali, medici prescrittori, ecc.);
- le modalità e gli strumenti della comunicazione (spazio web, eventi territoriali, procedure reticolari di condivisione delle informazioni, ecc.);
- la valutazione e il monitoraggio dell'efficacia della comunicazione



Dott.ssa Rosa Chianese- VI Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali - Rimini, 9-11 maggio 2019

Indici di inappropriatezza

Una domanda di albumina superiore a 400 grammi per mille unità di popolazione, in assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche;
una domanda di AT superiore a 1 UI pro capite, in assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche;
una domanda di PFC superiore a 1.600 millilitri per mille unità di popolazione, in assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche.

Alla luce del costante aumento dei consumi di Ig registrato nel corso degli ultimi anni, l'utilizzo di Ig richiede, in tutte le Regioni, un attento monitoraggio e una valutazione dell'efficacia clinica, in linea con quanto indicato dalle LG e dalle posizioni degli organismi nazionali e internazionali. In assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche, sono da ritenersi in ogni caso inappropriati utilizzi superiori a 110 grammi per mille unità di popolazione, fermi restando i livelli anche inferiori di domanda registrati in molte Regioni.

Fonte: Piano Sangue e Plasma 2015-2020

Plasma Conferito nel 2019 e differenziale con obiettivi

	2019	Atteso 2019	Diff.
Valle D'Aosta	2327	2700	-373
Piemonte	73496	69003	4493
Liguria	24008	23780	228
Lombardia	153776	149737	4039
PA Trento	7312	7393	-81
PA Bolzano	7295	7000	295
Friuli V. Giulia	28663	27177	1486
Veneto	92410	89400	3010
Emilia Romagna	93036	88000	5036
Toscana	72066	72000	66
Umbria	10560	11426	-866
Marche	35033	35000	33
Lazio	44832	44238	594
Sardegna	19573	19153	420
Abruzzo	18221	18100	121
Campania	34337	31884	2453
Molise	4565	4800	-235
Puglia	45385	46000	-615
Basilicata	7347	8692	-1345
Calabria	17765	19923	-2158
Sicilia	63524	62000	1524
M. Difesa	491	380	111
Italia	856023	837786	18237

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 28 giugno 2016 .

Misure per lo sviluppo della produzione e dell'utilizzazione dei prodotti derivati dal sangue o dal plasma umani provenienti da donazioni volontarie e non remunerate.

Art. 1.

1. Il presente decreto è emanato, in coerenza con i principi di cui all'art. 136 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e alla legge 21 ottobre 2005, n. 219, al fine di incoraggiare la donazione volontaria, periodica, responsabile, anonima e gratuita del sangue umano e dei suoi componenti nonché di sviluppare la produzione e l'utilizzazione dei prodotti derivati dal sangue o dal plasma umani provenienti dalle predette donazioni, quale concorso al perseguimento dell'interesse nazionale del raggiungimento dell'autosufficienza di sangue e dei suoi prodotti.

2. I titolari di A.I.C. di prodotti derivati dal sangue o da plasma umani raccolti sul territorio nazionale e destinati all'esclusivo utilizzo sul medesimo, su base volontaria, possono apporre sul confezionamento esterno dei menzionati prodotti un pittogramma conforme a quello riportato nell'allegato al presente decreto

Le competenze regionali

Le Regioni adottano tutte le misure idonee al perseguimento dei sopraelencati obiettivi, tra cui:

a) la diffusione e il monitoraggio dell'implementazione di LG multi-professionali cliniche e organizzative;
b) la promozione di audit clinici, con la partecipazione di tutti gli specialisti interessati;
c) la promozione delle attività dei Comitati ospedalieri per il buon uso del sangue;
d) la valutazione da parte degli specialisti di medicina trasfusionale dell'appropriatezza delle richieste di MPD.

Dati regionali

TABELLA 9. MODELLO PER LA PRODUZIONE DI PLASMA PER IL CONFERIMENTO INDUSTRIALE NEL 2020.

	Plasma atteso EFFETTIVO anno 2020 (chilogrammi)	Plasma atteso EFFETTIVO anno 2020 (chilogrammi / mille abitanti)	Differenza plasma conferito anni 2020 – 2015 (chilogrammi)	Differenza plasma conferito anni 2020 – 2015 (%)
Abruzzo	18.410	13,7	938	5%
Basilicata	8.911	15,3	548	7%
Calabria	22.500	11,3	6.442	40%
Campania	36.000	6,1	10.290	40%
Emilia-Romagna	86.552	19,3	3.873	5%
Friuli-Venezia Giulia	27.829	22,5	1.630	6%
Lazio	50.000	8,5	14.404	40%
Liguria	23.889	14,9	273	1%
Lombardia	151.491	15,1	4.384	3%
Marche	33.557	21,5	1.696	5%
Molise	4.050	12,8	287	8%
Piemonte	69.551	15,6	1.371	2%
Provincia Autonoma di Bolzano	6.933	13,4	4	0%
Provincia Autonoma di Trento	7.404	13,7	28	0%
Puglia	49.500	12	14.218	40%
Sardegna	21.500	12,8	6.114	40%
Sicilia	65.569	12,8	9.774	18%
Toscana	73.891	19,6	4.891	7%
Umbria	11.541	12,8	288	3%
Valle d'Aosta	2.749	21,2	144	6%
Veneto	88.905	17,9	1.428	2%
ITALIA	860.733	14,1	83.027	11%

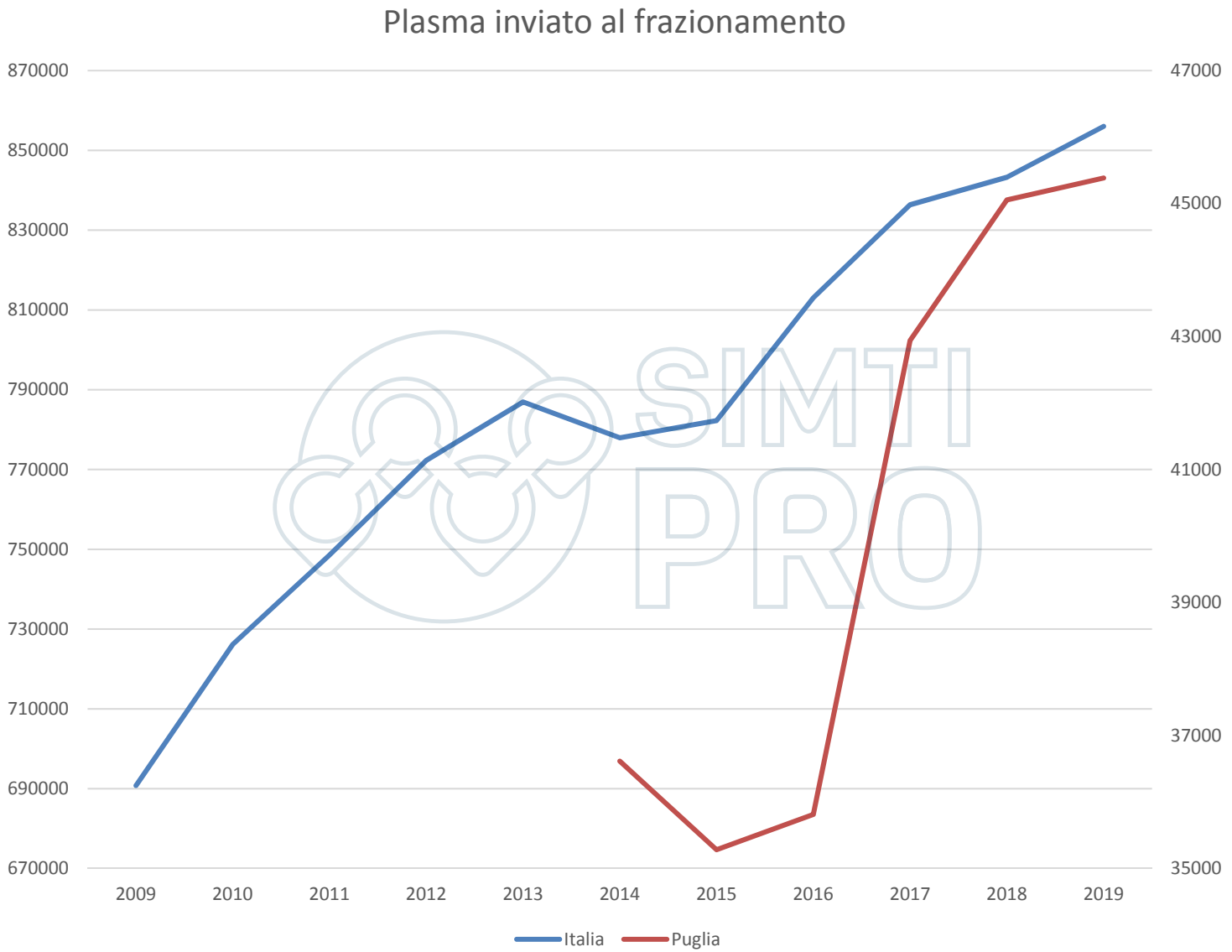
* Dato aggiornato a gennaio 2016

SIMTI PRO

Quanto spazio c’è per gli incrementi di produzione di plasma in Puglia?

	2013	2014	2018	2019
Italia	25,4%	25,61%		
Puglia			12,9%	13,2%

SIMTI PRO


Plasma inviato al frazionamento
870000
850000
830000
810000
790000
770000
750000
730000
710000
690000
670000
47000
45000
43000
41000
39000
37000
35000
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
Italia
Puglia

Realtà e obiettivi

Kg	Produzione stimata	Obiettivo plasmaproduzione	Produzione a novembre	Stima 2019
Anno 2018	40969	43000		
Anno 2019	43813	46000	42451 (92,2%)	46310
Anno 2020		49500		

g/1000 ab	2017	2018 (ob)	2019 (ob)
Albumina	514	535	490
Ig	94,4	95	100,7
PFC (ml/1000)	1152	1115	1115

TOTALE UNITÀ RACCOLTE E ELIMINATE, PER CAUSA DI ELIMINAZIONE, ANNO 2014 E OBIETTIVO 2020. (DATI PUGLIA

Procedure di aferesi			Eliminate					Eliminate per cause tecniche sul totale procedure - %
Monocomponente	**Multicomponente**	**Totale**	**Cause Sanitarie**	**Cause tecniche**	**Controllo qualità**	**Scadenza**	**Totale Eliminate**	
9.464	5.824	15.288	118	1.678	147	54	**1.997**	**11,0%**
								3,5%
Puglia (dati gennaio-novembre 2019)								
7.125	2.254	9.379						
Taranto (2014)								
549	324	873	4	9	0	37	50	**1%**
Taranto (2019)								
554	268	822	5	26	0	3	34	**3,4%**

SIMTI PRO

Parametri di qualità

	GR residui	GB residui	Plt residue	Fatt. VIII UI
DM 2/11/15	< 6 x 10^9/L	< 0.1x 10^9/L	< 50 x 10^9/L	70 UI x 100 ml
SIT ASL TA	0	0,01 ± 0,01	28 ± 16	100 ± 30

SIMTI PRO

Prospettive future

Il raggiungimento della completa autosufficienza in MPD, pur alla portata del sistema trasfusionale italiano, è da ritenersi come piuttosto difficile da raggiungere omogeneamente, atteso che presuppone un incremento differenziato delle quantità di raccolta del plasma nelle varie regioni italiane.

Purtuttavia, alla luce delle dinamiche della richiesta di MPD a livello italiano e mondiale, e in considerazione della ancora incerta espressione del mercato dell'Estremo Oriente, che potrebbe portare a una decisa esplosione delle richieste di albumina e di Ig, risulta di estrema importanza stimolare la produzione di plasma da aferesi, quantomeno per mantenere i livelli di autosufficienza raggiunti.

Grazie per l’attenzione

Quale è la legge quadro del sistema trasfusionale italiano?

1. DM 2 novembre 2015
2. L 107/90
3. **L 219/2005**
4. DM 8 agosto 2018

Quale fra i driver recentemente aggiunti dal WHO va tenuto in conto per garantire l'autosufficienza nazionale in MPD?

1. Albumina
2. Fattore VIII
3. **Ig SC e IV**
4. AT III

Nel DM 28 giugno 2016 le ditte produttrici di plasmaderivati prodotti sul territorio nazionale cosa possono inserire, nel confezionamento di tali prodotti:

1. Il costo di trasformazione del plasma
2. La percentuale di autosufficienza per quel prodotto
3. **Un pittogramma**
4. Il riferimento al Programma di autosufficienza nazionale