

PLASMA SUPPLY AND PLASMA-DERIVED MEDICINAL PRODUCTS MANUFACTURING: EXPERIENCES FROM FRACTIONATION INDUSTRIES AND SOME EUROPEAN COUNTRIES - ITALY

DOTT. CORRADO SARDELLA ULSS 7 PEDEMONTANA – VENETO REGION

The supply of plasma-derived medicinal products in the future of Europe

28-29 April 2022 - Rome, Italy



in collaboration with  FIOFDS

Aim of Italian Blood System

- ▶ **Availability of :**
 - ▶ Whole Blood
 - ▶ Blood Components
 - ▶ Plasma-derived medicinal products
from
 - ▶ Responsible, non remunerated periodic donors
to guarantee
 - ▶ Sufficient products for clinical use
 - ▶ Maximum quality for optimum efficacy and therapeutic use
 - ▶ Available for everyone

ITALIAN BLOOD SYSTEM

ITALIAN POPULATION (01/01/2020) 60.224.639

BLOOD ESTABLISHMENTS	277
BLOOD ESTABLISHMENT PERIPHERAL ORGANIZATIONAL SITES	849
BLOOD COLLECTION SITES*	189
BLOOD COLLECTION SITES PERIPHERAL ORGANIZATIONAL SITES*	1280

*In Italy, all Blood Collection Sites and Peripheral organization Sites are run by Voluntary Blood Donor Associations and Federations. Updated CNS data 2020

BLOOD COMPONENT PRODUCTION (2020)

RED BLOOD CELLS	2 406 222
PLATELETS FROM SINGLE DONOR	16 006
PLATELETS POOL	206 334
PLATELETS BY APHERISIS	66 300
PLASMA	
<i>RECOVERED PLASMA</i>	2 403 200
<i>SOURCE PLASMA</i>	392 033
<i>PLASMA FROM MULTICOMPONENTS</i>	60 594
TOTAL PLASMA PRODUCTION	2 855 827
TOTAL	5 550 689

Updated CNS data 2020

THE ROAD TO QUALITY

EU Directive 2005/62/EC and Annex, defined standards and specifications necessary for all blood establishments to comply

State – Region Agreement 2021 was **UPDATED** for Minimal Structural, Technological and Organizational Requirements for Blood Establishments according to the Directive **2016/2014** needing to comply to **GPGs**

State – Region Agreement 2012 defined the Guidelines for Accreditation of all Blood establishments

Ministerial Decree 2015 – defined the Requirements for quality and safety of blood and blood components

Legislative Decree 2018 – implemented the Directive (EU) 2016/2014 requiring that blood establishments comply with GPGs

European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion & European Commission

Good Practice Guidelines for Blood Establishment Required to Comply with Directive 2005/62/EC

This text in force by 15/02/2018
Per Commission Directive (EU) 2016/1214



European Committee
(Partial Agreement)
on Blood Transfusion
(CD-P-TS)

EDQM
20th Edition
2020



PLASMA TOLL FRACTIONATION ¹

In Italy, plasma toll fractionation is an arrangement in which a ***licensed pharmaceutical company*** processes human plasma collected by Italian public transfusion services into medicinal products for the use of the Country;

This is ***the only possible way*** in Italy to fractionate plasma collected and tested from voluntary ***non remunerated donors*** by blood establishments, which are not allowed to sell plasma to fractionators; into medicinal products.

PLASMA TOLL FRACTIONATION ₂

Until **2015** in Italy only one pharmaceutical company was allowed to sign contracts with Italian Regions:

This meant the lack of competition and was a limit for the vitality of toll manufacturing, due to the lack of possibility to access to other technologies and products from different companies,

The exchange of products among Regions was restricted to few surplus products and there was no price competition for the service

At the end of 2014, a Ministerial Decree gave way to identify new companies as competitive fractionators, and this led to having today the following companies been able of fractionating plasma in Italy:

CSL Behring

Kedrion

Octapharma

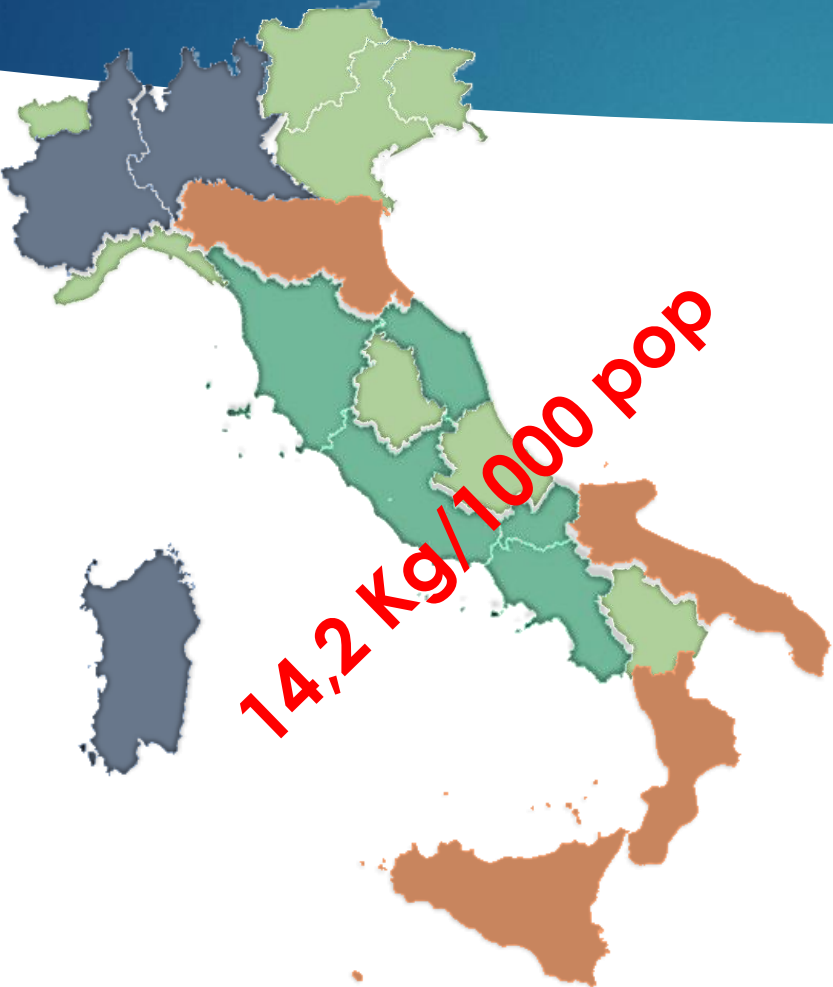
Takeda

Grifols

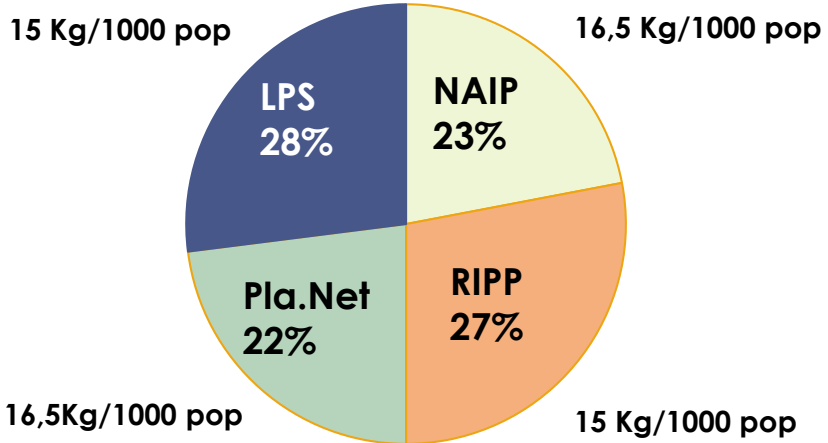
ADVANTAGES FOR THE SYSTEM

- ▶ Agreements are intended to achieve a critical mass of plasma to be fractionated estimated between 150.000 and 250.000 kg of plasma per year, in order to guarantee a continuous production and distribution of PDMPs
- ▶ More and better technologies for fractionation available
- ▶ Increase in yield of some proteins (in particular Ig)
- ▶ Increase portfolio of products coming from national plasma
- ▶ Tenders should permit each partnership of Regions to lower the cost of the service
- ▶ Fractionating larger volumes (around 200.000 kg/year) restrict the number of companies with sufficient capacity and require contingency plans to reduce risks of product shortage in case of problems at the fractionation plant
- ▶ Improve quality requirements

Italian Regional Consortia: Actual Status



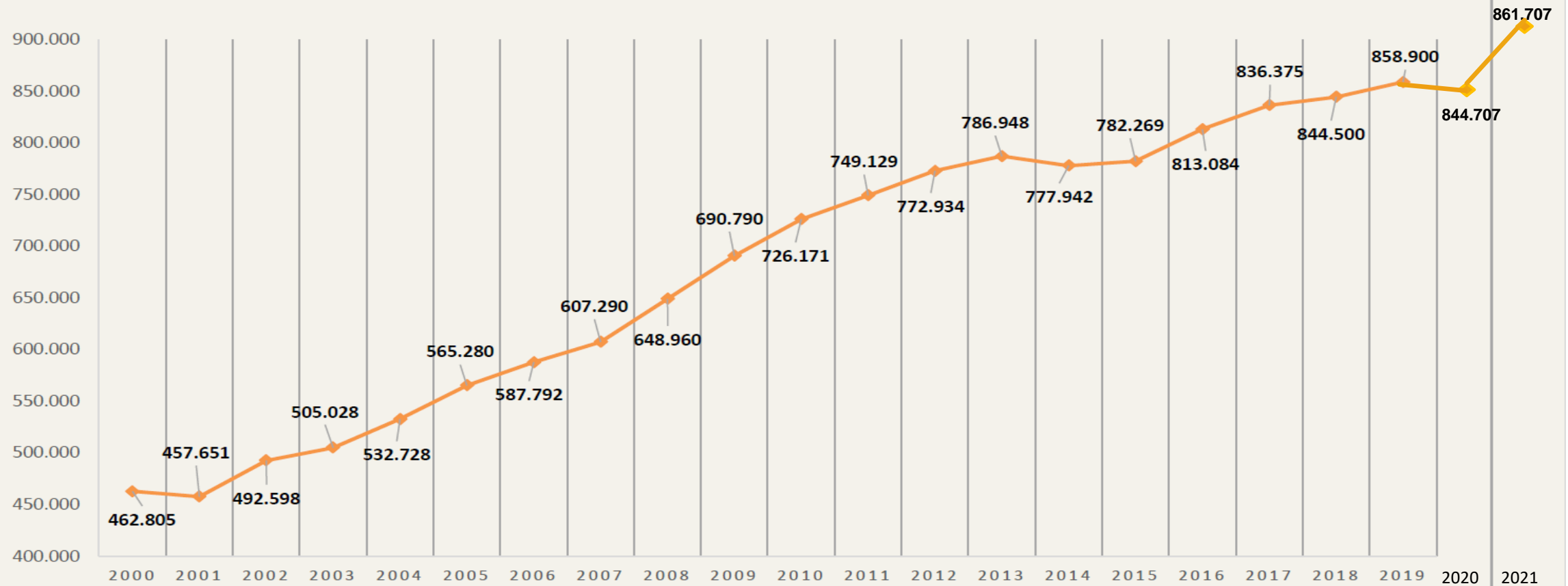
Consortia	Company	±Volume plasma Kg
NAIP	CSL Behring	190 000
RIPP	Kedrion - Grifols	230 000
Pla.Net	Takeda	187 500
LPS	Kedrion	238 000



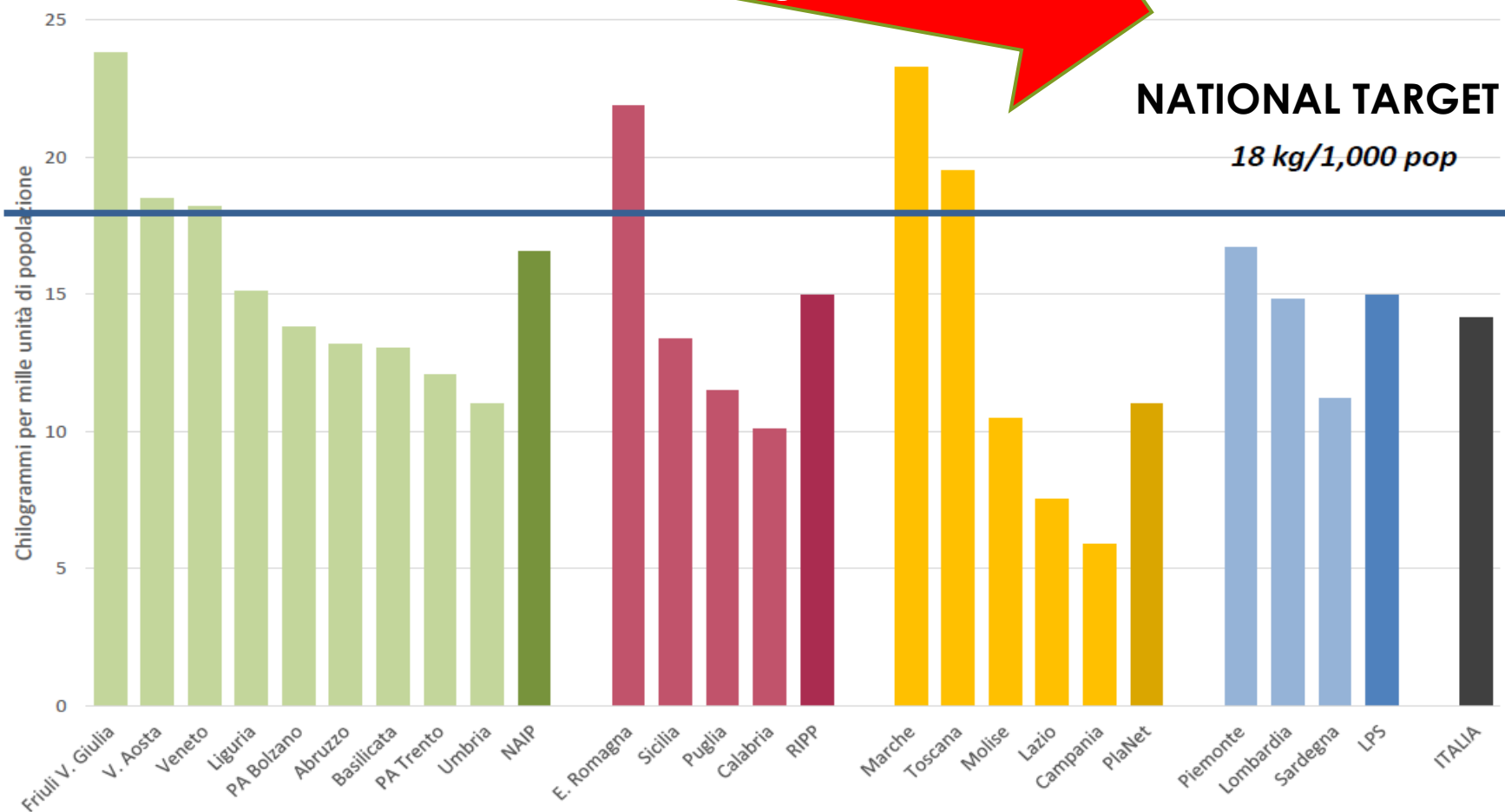
PLASMA DERIVED MEDICINAL PRODUCTS

MDP	LPS	NAIP	RIPP	PlaNet
IV Immunoglobulins	*	*	*	*
Albumin	*	*	*	*
Plasmaderived Factor VIII	*	*	*	*
SC Immunoglobulins	*	*	*	*
Antithrombin	*		*	
Prothrombin Complex (3 factors)	*		*	*
Prothrombin Complex (4 factors)				*
Plasmaderived Factor IX	*		*	*
Plasmaderived Factor VIII/vWF		*	*	*
Fibrinogen		*		
Alfa 1 antithrypsin			*	
C1 esterase inhibitor				
Fibrin glue			*	
Protein C				*

TREND IN Kg PLASMA FOR TOLL FRACTIONATION ITALY 2000-2021

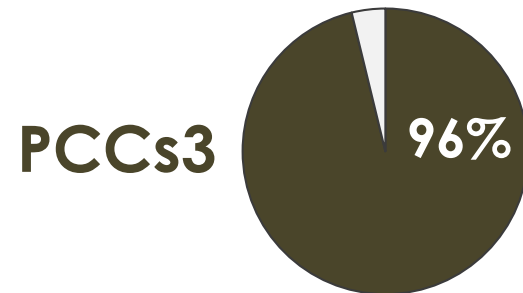
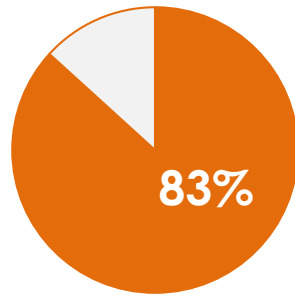
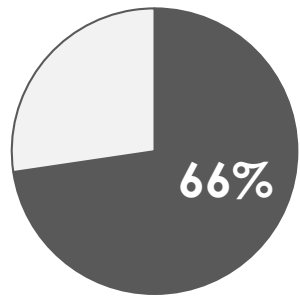


Annual Self-sufficiency Programme



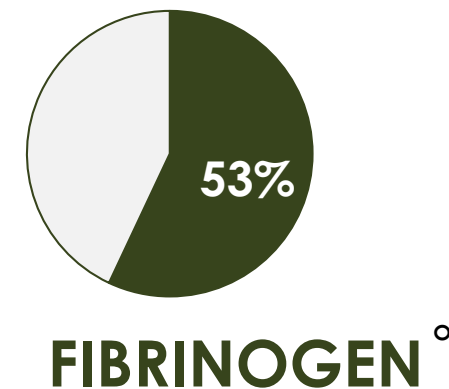
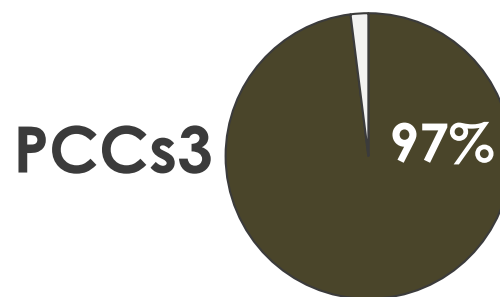
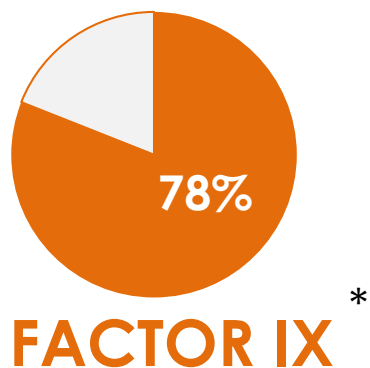
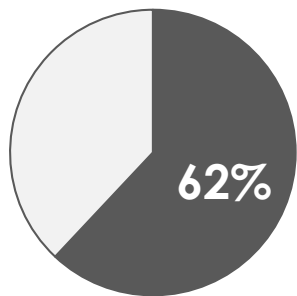
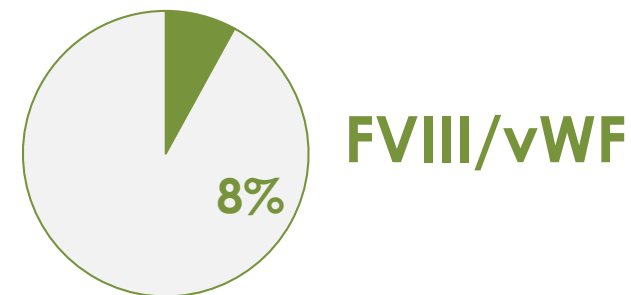
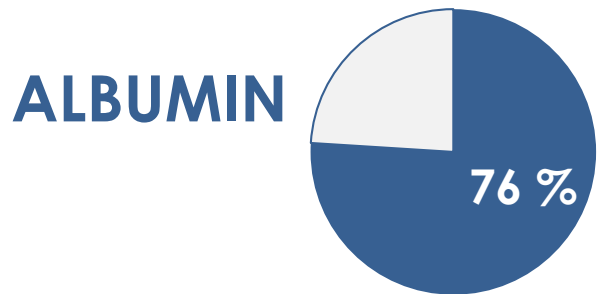
Fonte: Elaborazione CNS su dati Aziende di frazionamento convenzionate al 31/12/2020 (agg. Luglio 2021)

PDMPs self-sufficiency in Italy in 2017



*100% of total demand for contract-manufactured products

PDMPs self-sufficiency in Italy in 2020



^oon the total demand for contract-manufactured products

*100% of total demand for contract-manufactured products

Candura F, et al. Analysis of the demand of the plasma-derived medicinal products in Italy 2020. Rome, National Institute of Health.

INITIATIVES FOR ACHIEVING SELF SUFFICIENCY

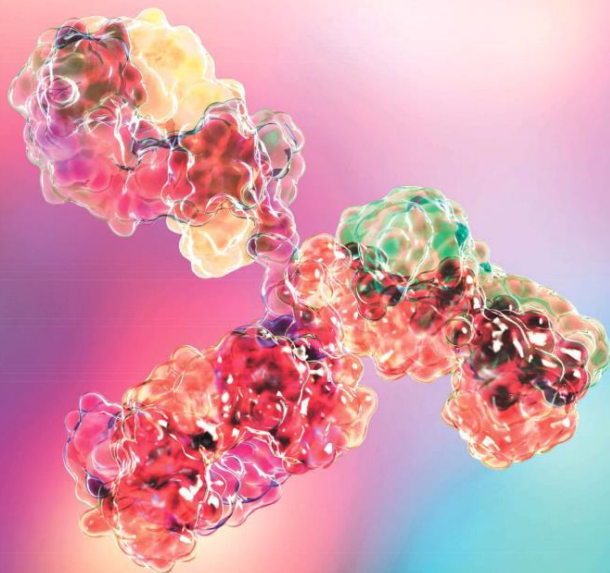
Cooperation between National Blood Centres (CNS), Coordinators for the Agreements and Donor Associations at planning of PDMPs production, promoting the use of PDMPs from contract manufacturing and interregional compensation

**Self
sufficiency**

Share strategies between all stakeholders (CNS, AIFA, Regional Coordinators, Donor Associations, Patient Organisations) on appropriate use of PDMPs and management of possible shortages

Workgroups CNS, AIFA, Regional Coordinators, Donor Associations, Patient Organisations, Scientific Societies on defining new methodologies in annual planning for national self sufficiency

DOCUMENTO DI INDIRIZZO SULL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE IN CONDIZIONI DI CARENZA



CRITERI DI ALLOCAZIONE E STRATEGIE DA IMPLEMENTARE IN RELAZIONE ALLA DIFFERENTE DISPONIBILITÀ DI IMMUNOGLOBULINE UMANE

Nella Tabella seguente sono riportati i criteri di gestione delle IG in base al livello di disponibilità.

Tabella 2. Criteri di allocazione e strategie da implementare in relazione alla differente disponibilità di immunoglobuline umane (tradotta e adattata da: Canadian Blood Services and National Advisory Committee on Blood and Blood Products. The National Plan of Management of Shortages of Immunoglobulin Products – Interim Guidance. 2020-07-27).

Livello di disponibilità	Descrizione e attività
Verde	<p>Approvvigionamento/scorte di IG soddisfano la domanda.</p> <ul style="list-style-type: none"> Seguire le raccomandazioni di <i>best practice</i> per l'utilizzo delle IG (indicazioni, guide sull'uso ottimale, modalità di somministrazione e dosaggi). Utilizzare il dosaggio di IG più basso per il periodo strettamente necessario a raggiungere l'obiettivo stabilito. Per la terapia in corso, assicurarsi di conseguire esiti clinici misurabili; la terapia con IG non deve proseguire nei pazienti senza benefici dimostrabili. Prima di iniziare il trattamento a base di IG, prendere in considerazione tutte le altre alternative terapeutiche sicure, efficaci e accessibili. Qualora ne sia indicato l'uso, confermare che esso rispetta gli obiettivi di cura del paziente. Calcolare la dose in base al peso corporeo ideale e tenere traccia dei livelli di IG per correggere la dose, se del caso.
Verde – Allerta	<p>I livelli di approvvigionamento /scorte di IG sono ridotti o è possibile che la domanda a breve termine superi le capacità. Ridurre l'uso del 10-20%.</p> <ul style="list-style-type: none"> Continuare a seguire tutte le azioni delineate nella fase Verde. Arrotondare per difetto il dosaggio e la frequenza del trattamento con IG. Rivalutare tutti i pazienti che sono già in trattamento per individuare la dose minima efficace e ottimizzare il trattamento per ciascun soggetto. Riesaminare le pratiche di approvvigionamento e mantenere il livello di scorte minimo richiesto. Ridurre il volume di ricarica per i pazienti in trattamento con prodotti per infusione domiciliare. Prendere in considerazione il ricorso a terapie alternative. Prendere in considerazione la possibilità di aumentare la disponibilità di terapie alternative. Intraprendere azioni per prepararsi al potenziale passaggio alla fase <i>Giallo</i> o <i>Rossa</i>: <ul style="list-style-type: none"> individuando i pazienti che possono passare alle IGSC (in caso di carenza di IGIV) o alle IGIV (in caso di carenza di IGSC) o a terapie alternative; avviare procedure a livello locale per favorire un processo di assegnazione in caso di passaggio alla fase <i>Rossa</i>.
Giallo	<p>I livelli di approvvigionamento /scorte di IG risultano bassi per un periodo di tempo breve o prolungato. Ridurre l'uso del 20-50%.</p> <ul style="list-style-type: none"> Continuare a seguire tutte le azioni delineate nella fase Verde o Verde-Allerta. Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche quando: <ul style="list-style-type: none"> non esistono alternative fattibili <i>e/o</i> la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti. Utilizzare il dosaggio di IG più basso per il periodo strettamente necessario a raggiungere l'obiettivo stabilito. Avviare lo screening di tutti gli ordini di IG all'interno del servizio trasfusionale.
Rosso	<p>La carenza di IG è critica e prolungata. Ridurre l'uso di oltre il 50%.</p> <ul style="list-style-type: none"> Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche nelle quali: <ul style="list-style-type: none"> non esistono alternative fattibili <i>e/o</i> la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti. Far approvare ciascun caso e dose da un comitato paritetico formalmente istituito secondo gli orientamenti giurisdizionali locali. Conservare una copia scritta della decisione nella cartella clinica del paziente e inviare un'altra copia al servizio trasfusionale.

Grazie

