

GPGs: criticità rilevate ed elementi
di miglioramento.

Le soluzioni organizzative degli
Accordi Interregionali per la
produzione di MPD.

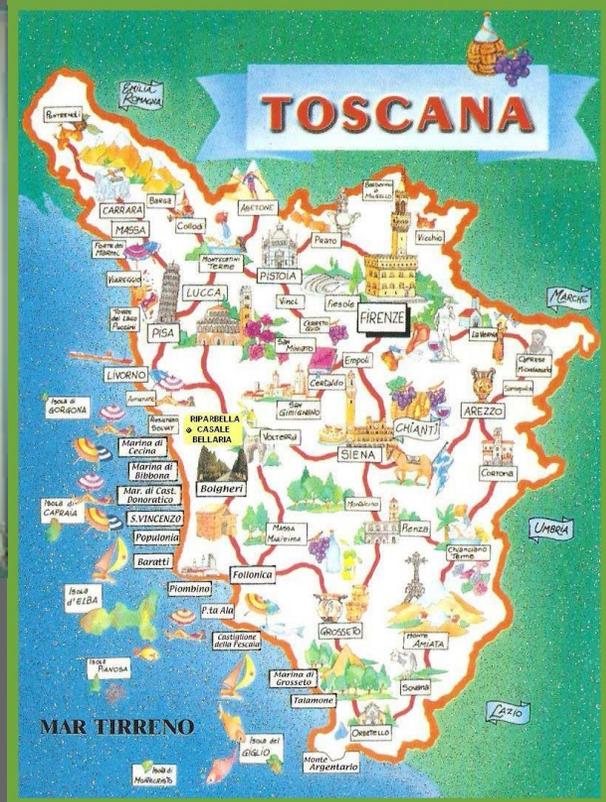
Accordo PLA.net

Giovanna Salvoni
Responsabile
CRS Regione Marche

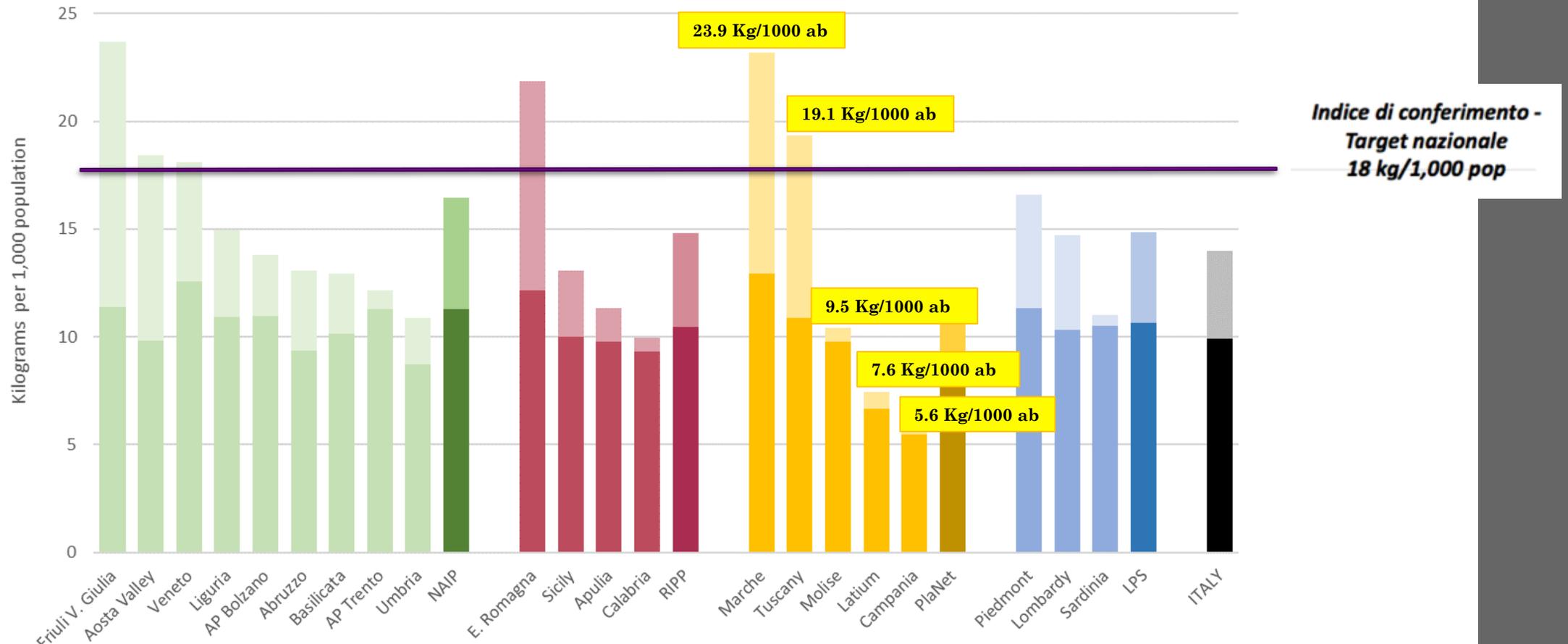
Napoli, 24-25 Maggio 2022



Accordo PLA.net



Plasma conferito dalle Regioni e PPAA 2021



Data sources: Adapted by the Italian National Blood Centre on data from Fractionation industries. March 2022

DELIBERAZIONE 1 agosto 2016, n. 796

Accordo interregionale per l'espletamento di una gara aggregata finalizzata all'acquisizione del servizio relativo al ritiro, trasferimento nello stabilimento di lavorazione, trasformazione del plasma prodotto dalle strutture trasfusionali delle regioni aderenti e produzione, stoccaggio, consegna di farmaci plasma-derivati e gestione attività successive all'aggiudicazione della gara.

LA GIUNTA REGIONALE

Richiamato l'articolo 15 della legge 241/90, in base al quale le amministrazioni pubbliche possono sempre concludere tra loro accordi per disciplinare lo svolgimento in collaborazione di attività di interesse comune.

Visti:

- la legge 21 ottobre 2005, n. 225, (che disciplina per le attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati), ed in particolare l'articolo 15, produzione di farmaci emoderivati e l'articolo 11, comma 1, che prevede che l'autosufficienza di sangue e derivati costituisce un interesse nazionale sovra regionale e sovra aziendale non frazionabile, per il cui raggiungimento è richiesto il concorso delle regioni e delle aziende sanitarie;

- il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, (Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE);

- il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 207, (Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi);

- il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, (Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali);

- il decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, (Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti);

- la legge 4 giugno 2010, n. 96, (Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee - Legge comunitaria 2009);

- la legge 26 febbraio 2011, n. 10, (Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 29 dicembre

2010, n. 225, recante proroga di termini previsti da disposizioni legislative e di interventi urgenti in materia tributaria e di sostegno alle imprese e alle famiglie);

- l'Accordo tra il Governo e le Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano sui "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e sul modello per le visite di verifica", sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano il 16 dicembre 2010 (Rep. Atti n. 242/CSR);

- il Decreto del Ministro della Salute 12 aprile 2012, (Schema tipo di convenzione tra le Regioni e le Province Autonome e le aziende produttrici di medicinali emoderivati per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale);

- il Decreto del Ministro della Salute 12 aprile 2012, (Modalità per la presentazione e valutazione delle istanze volte ad ottenere l'inserimento tra i centri e le aziende di produzione di medicinali emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le Regioni e le Province Autonome per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale);

- l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento concernente: "Linee guida per l'accreditamento dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti", sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano il 25 luglio 2012 (Rep. Atti n. 149/CSR);

- la legge 8 novembre 2012, n. 189, (Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute);

- il Decreto del Ministro della Salute 5 dicembre 2014, (Individuazione dei centri e aziende di frazionamento e di produzione di emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le regioni e le province autonome per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale);

- il decreto-legge 31 dicembre 2014, n. 192, coordinato con la legge di conversione 27 febbraio 2015, n. 11, (Proroga di termini previsti da disposizioni legislative);

- l'Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 1, lett. b) e 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281 tra Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente "Indicazioni in merito al prezzo unitario di cessione, tra aziende sanitarie e tra le Regioni e Province autonome, delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasma derivati prodotti in convenzione, nonché azioni di incentivazione

24 Aprile 2018

DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE DI AREA

N° 575 del 24/04/2018

Il Direttore di Area
AREA DIVISIONE FARMACI, DIAGNOSTICI E DISPO

adotta il seguente atto avente ad oggetto

Oggetto: NOMINA COMMISSIONE GIUDICATRICE P.A. PER LA CONVENZIONE DEL SERVIZIO PER LA TRASFORMAZIONE IN PLASMA PRODOTTO DALLE STRUTTURE TRASFUSIONALI DEL LAZIO, CAMPANIA, MARCHE E ISPETTORATO SANITÀ MILITARE

Struttura Proponente: FARMACI E DIAGNOSTICI

Direttore di area: Donella Racheli

Dirigente: Ferrara Antonietta

Responsabile del Procedimento: Ferrara Antonietta

Proposta di determina: 1100 **Del:** 24/04/2018

Hash documento proposta formato .pdf (SHA256):
d341e58f9dcbfae7057fc6ad60c03a7df573cadb004107f6c38cc87

Hash documento proposta formato .p7m (SHA256):
0705e318f59ccaa5215119eb2a85279ba6c735d83fddf24ddee25

ESTAR - Sede legale provvisoria via di San Salvi 12, palazzina 14, 50135 Firenze - telefono 055 6937453/7328 - fax 055 6937547 - direzione@estar.toscana.it - estar@postacert.toscana.it

* Documento sottoscritto con firma digitale dal responsabile o dal sostituto

19 Luglio 2018

Il Direttore Area Divisione Farmaci, Diagnostici e Dispositivi Medici

Su proposta del Direttore dell'U.O.C. Farmaci e Diagnostici, in riferimento alla procedura in oggetto, che ne attesta la regolarità amministrativa e la legittimità degli atti;

Visto il Decreto Legislativo n. 502/92 e s.m.i. e la L.R.T. n. 40/2005 così come modificata dalle Leggi Regionali n. 26/2014 e n. 86/2014;

Visti:

- gli art 100 e ss della L.R.T. n. 40/2005 e s.m.i. di istituzione e funzionamento dell'Ente unico di Supporto Amministrativo Regionale (ESTAR) che, dal 01/01/2015, subentra ai tre ESTAV del S.S.R., con successione dei rapporti e riallocazione delle effettive risorse umane e strumentali;
- gli art. 16 e 17 del D. Lgs. n. 165/2001 che delineano le modalità con le quali la pubblica amministrazione attribuisce i compiti ai dirigenti attraverso la delega di funzioni;

Richiamate le Deliberazioni del Direttore Generale di ESTAR, esecutive ai sensi di legge:

- n. 166 del 25/05/2015 con cui è stato adottato il Regolamento Generale di Organizzazione di ESTAR;
- n. 450 del 28/12/2017, di approvazione del "Regolamento Attività Contrattuale Estar";
- n. 39 del 1/02/2018 di conferma del Sistema Deleghe Dirigenziali attualmente operanti in Estar, come riviste con Delibera 285/2017;

Richiamate altresì le procedure: PA/02/2015 rev. 3, PA 5/2015, PA/4/2016 rev. 1, PA/03/2017, PA 7/2017 e PA 11/2017 applicate alla procedura di cui al presente atto;

Premesso che con Delibera n. 275 del 25/07/2017 è stata revisionata la Delibera n. 466 del 06/12/2016 di programma dell'attività contrattuale di competenza del Dipartimento Acquisizione Beni e Servizi anni 2017-2018 procedendo all'integrazione dello stesso con l'indicazione di una Procedura Aperta per l'affidamento in convenzione del servizio per la trasformazione industriale del plasma prodotto dalle strutture trasfusionali delle Regioni Toscana, Lazio, Campania, Marche e Ispettorato Sanità Militare e la produzione di medicinali plasma derivati - Numero progressivo 82 - CUI non indicato;

Richiamati i seguenti provvedimenti:

- Determina del Direttore Area Divisione Farmaci, Diagnostici e Dispositivi Medici n. 1509 del 29/09/2017 con la quale si è proceduto alla chiusura della consultazione preliminare di mercato per la predisposizione del capitolato per la gara;
- Determina del Direttore del Dipartimento Acquisizione Beni e Servizi n. 1709 del 07/11/2017, immediatamente eseguibile, con la quale è stata indetta, ai sensi del D. Lgs 50/2016, una Procedura Aperta per l'affidamento in convenzione del servizio per la trasformazione industriale del plasma prodotto dalle strutture trasfusionali delle Regioni Toscana, Lazio, Campania, Marche e Ispettorato Sanità Militare e la produzione di medicinali plasma derivati, per un quadro economico complessivo di € 278.250.000,00 IVA esclusa, prorogabile fino ad un massimo di 6 mesi;
- Determina del Direttore Area Divisione Farmaci, Diagnostici e Dispositivi Medici n. 575 del 24/04/2018 con la quale è stata nominata la Commissione Giudicatrice;

Capitolato Normativo e Tecnico Gara Accordo PLA.net

- **Kg plasma:** 185.500 → **10.9 Kg/1000 ab**
- **Criterio:** 70% Qualità - 30% Prezzo;
- **3 Prodotti Obbligatori:** Albumina, Ig, Fattore VIII;
- **Durata:** 5 anni + 2 rinnovo + 6 mesi proroga;
- **Valore economico:** 167 mln € + 111 mln € per estensione 100%.





Road Map attività propedeutiche avvio Convenzione

Inizio conferimento

Revisione e sottoscrizione
Quality Agreement

Plasma Master File

Audit Takeda

Allineamento Sist.
Gestionali ai
requisiti Takeda

Dummy Shipment





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Amsterdam, 30 April 2020
EMA/CHMP/BWP/227030/2020
PMF Certificate no: EMEA/H/PMF/000003/04/AU/025/G

EMA Plasma Master File (PMF) CERTIFICATE of compliance with Community legislation

This certificate is valid together with its Evaluation report and Annexes.

After positive evaluation of the information provided on the PMF:

The Agency certifies that the PMF (EMEA/H/PMF/000003/04/AU/025/G) submitted for certification is considered to be in accordance with the specific requirements as laid down in Part III, section 1.1 of Annex I to the Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use, as amended.

PMF Certificate Holder	Baxter AG Industriestrasse 67 A-1221 Vienna Austria
Period of Epidemiological data collection	01 January - 31 December 2018 ¹
List of Products	As annexed
List of Centres	As annexed
Specific conditions of Certificate	none
Next PMF annual update start date ²	November

This certificate shall be valid throughout the European Community.

The PMF dossier shall be updated and re-certified on an annual basis³ or after any significant modification of the dossier. The existing certificate remains valid until the evaluation of the re-certification is determined.

Failure to comply with these provisions will render this certificate void.

Signed:

Francesco Pignatti
Head of Office of oncology and haematology
Human Medicines Division

Note: PMF Holders and Marketing Authorisation Holders are reminded that the 2nd step is applicable to all medicinal products / medical devices for which the PMF is valid, in accordance with the specific requirements as laid

¹ This period refers to collection of data for the initial certificate, or, where applicable, for the most recent PMF annual update.

² For submission deadline please look on EMA Website, Plasma Master File, submission dates

³ The application for this re-certification of the PMF shall be submitted at the agreed "birth date" of the PMF and yearly thereafter.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Plasma Master File

**Sottomesso ad EMA il
12 Novembre 2019**

**Approvato/Rilasciato il
30 Aprile 2020**



REGIONE TOSCANA
Giunta Regionale

Direzione Diritti di cittadinanza
e coesione sociale

Il Direttore

31 Agosto 2020

Spett.le TAKEDA
SEDE

Non avendo ad oggi, 31 agosto 2020, condiviso in modo definitivo e firmato il Quality Agreement e definite quindi le successive specifiche tecniche, ci troviamo costretti, nostro malgrado, a disporre una dilazione della partenza del servizio per la trasformazione del plasma e per la produzione di medicinali plasmaderivati di quindici giorni. Peraltro si segnala anche la necessità di ulteriori approfondimenti relativi agli aspetti rilevati e sollecitati dalla nota del Presidente Nazionale AVIS che si allega.

Cordiali saluti,

Il Direttore

Dr Carlo Rinaldo Tomassini



DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE DI AREA *

N° 577 del 30/04/2020

**Il Direttore di Area
AREA FARMACI, DIAGNOSTICI E DISPOSITIVI MEDICI**

adotta il seguente atto avente ad oggetto:

Oggetto: VARIAZIONI A DIVERSI TITOLI DI CONTRATTI IN ESSERE NEL SETTORE SERVICE E REATTIVI EXTRA SERVICE DI LABORATORIO (1° VARIAZIONE ANNO 2020).

Struttura Proponente: FARMACI E DIAGNOSTICI

Direttore di area: Donella Racheli

Dirigente: Ferrara Antonietta

Responsabile del Procedimento: Ferrara Antonietta

Proposta di determina: 1036

Del: 27/04/2020

Hash documento proposta formato .pdf (SHA256):

ba62fd0a09bd1c8761952b69fe61219de4efe60485bc507d6e70286fd97cf4a2

Hash documento proposta formato .p7m (SHA256):

87f1cd9ff8ee4c257a68c1bb45732b01a24e786514cf954dd8725c47c1de9f75

Posticipata al 16 Settembre 2020
data 1° ritiro del plasma presso le
Regioni dell'Accordo PLA.net

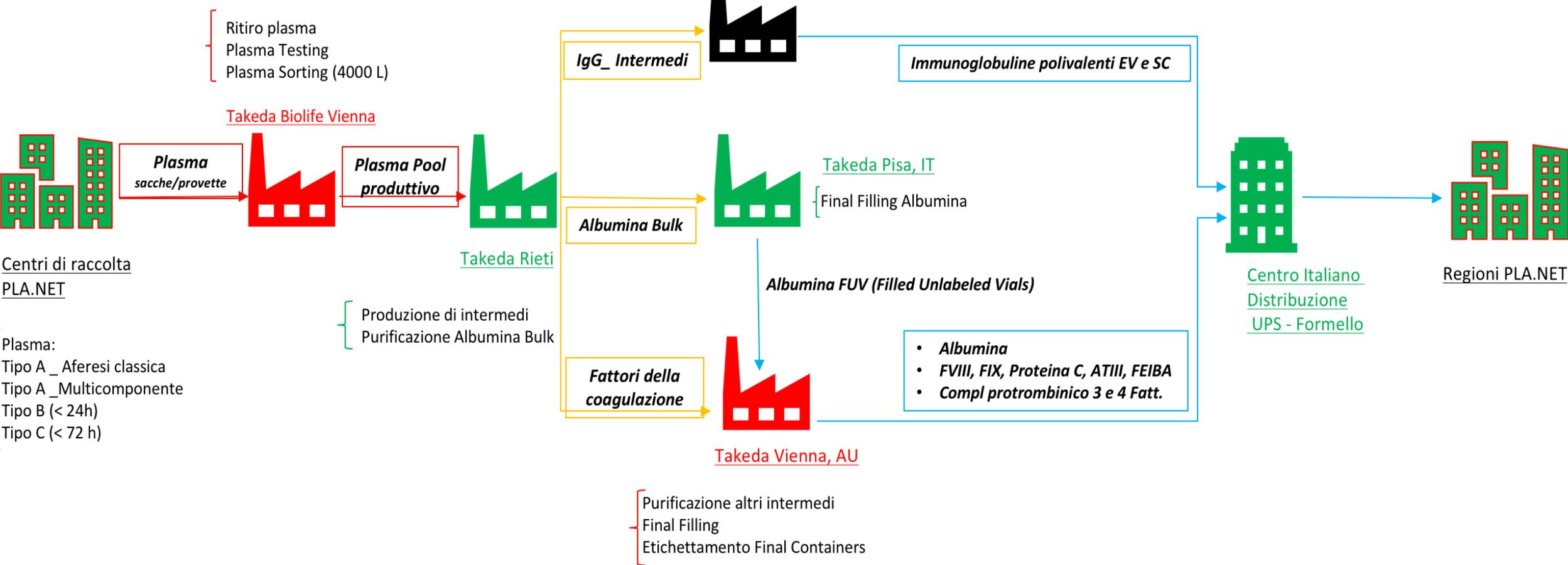




29 Settembre 2020



Aspetti Logistici: dal Plasma ai medicinali plasma derivati, passando per gli Intermedi



Applicazione delle GPGs nei SS.TT e UdR Regioni Accordo PLA.net: disallineamenti

- Da settembre 2020 ad oggi: Errata/mancata compilazione della documentazione di trasporto (Certificato di Qualità, Documento di Trasporto e Shipment Summary);
- Mancato invio dello shipment file elettronico (problematica ancora presente in alcuni SS.TT in quanto i sistemi gestionali non comunicano correttamente con i sistemi IT dell'Azienda di frazionamento).

Conseguenza:

Blocco temporaneo del plasma inviato

Azioni da intraprendere

Allineare le procedure dei SS.TT alla procedura prevista dall'Azienda (ed allegata al *Quality Agreement*) per le spedizioni del plasma destinato al frazionamento e dei campioni per i test NAT, al fine di consentire all'Azienda di prendere in carico tempestivamente il plasma ed associarlo ad una anagrafica IT



Linea Guida operativa per la corretta compilazione dei documenti di spedizione del plasma a Takeda

Documento di Trasporto:

TARA COLLI CARTONE/ carton box tare weight	=	kg
TARA CONTENITORE DONAZIONE CAT. A/ Donation Container tare CAT A/	=	grammogram
TARA CONTENITORE DONAZIONE CAT. B /C / Donation container tare CAT B/C	=	grammogram
TARA CONTENITORE DONAZIONE CAT. D / Donation container tare CAT D /	=	grammogram

* a seconda della tipologia afferisce/separazione/ depending on the type of afferisce/separation

Aspetto esteriore dei beni/ Outwards appearance of the goods: **CARTONE/ cartons**

Non si è verificato alcuno scostamento di temperatura. La temperatura era sempre <= 20°C / No temperature deviation occurred. The temperature was always <= 20°C.

Una deviazione di temperatura entro i limiti consentiti di Farmacopea Ufficiale si è verificata. La documentazione è allegata. (A temperature deviation within the permitted limits of European Pharmacopoeia occurred. Documentation is attached)

DATA RITIRO/Pick-up Date	ORA RITIRO/Pick-up Time	Nome e firma del personale CTST/IST/ Name and signature of CTST/IST staff
		Nome e firma conducente/ Name and signature of leader

Apporre la spunta ✓ nella sezione inerente al controllo della temperatura

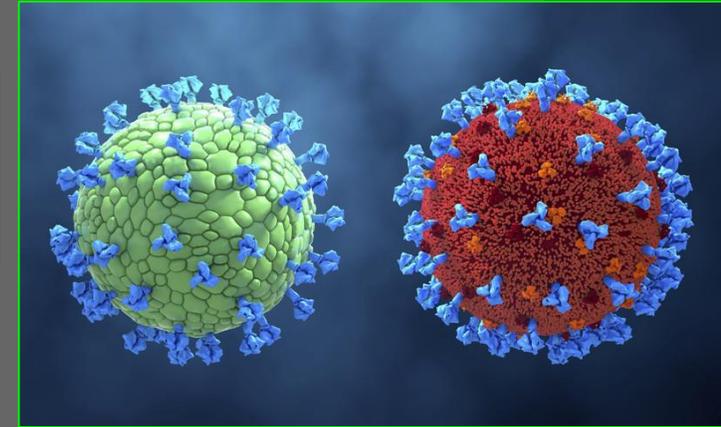
Inserire il nome e la firma del personale del centro che effettua la spedizione

Compilare con la data e l'ora del ritiro (è responsabilità del personale del centro da cui viene consegnato il plasma)

Questo campo è di competenza del trasportatore, dove dovrà apporre la propria firma

Applicazione delle GPGs nei SS.TT e UdR Regioni Accordo PLA.net: disallineamenti

- Da Settembre 2020 a Giugno 2021: il trend dei dati epidemiologici ha evidenziato un superamento dei limiti di controllo esterni stabiliti dal PPTA per 5 anni consecutivi



Conseguenza:

Blocco completo plasma; ritardo approvazione PMF da parte dell'Autorità Regulatoria Europea-EMA

Azioni da intraprendere

- Sottomissione dei dati epidemiologici 2020 “center-based” entro la fine di Aprile 2021;
- allineamento dei criteri di selezione del donatore a quanto previsto dalla normativa nazionale.

Applicazione delle GPGs nei SS.TT e UdR Regioni Accordo PLA.net: disallineamenti

- Settembre 2021: mancata notifica a Takeda dell'attivazione di nuove UdR associative. Le unità di plasma sono state conferite e utilizzate all'interno di pool produttivi.

Conseguenza:

Blocco temporaneo del plasma e dei relativi prodotti intermedi ottenuti (fino ad approvazione del PMF) e scarto di un intermedio semilavorato di Fattore IX eluato (153 Kg), scaduto prima dell'approvazione del PMF.

Azioni da intraprendere

Comunicare il "Supplier Notification of Changes" come previsto dal Quality Agreement al fine di richiedere l'inserimento nel PMF dopo approvazione da parte dell'Autorità Regolatoria Europea.

Plasma Master File
PMF

Certification

Image source: freepik

Applicazione delle GPGs nei SS.TT e UdR Regioni Accordo PLA.net: disallineamenti

- Agosto/Settembre 2021- Gennaio 2022: Attacco Hacker ai sistemi IT in alcune Regioni

Conseguenza:

Blocco temporaneo del plasma

Azioni da intraprendere

- Rafforzare i criteri di sicurezza della rete informatica;
- Effettuare manutenzione periodica dei supporti di memorizzazione dati (*back up* sia incrementale che storico);
- Effettuare periodicamente procedure per la verifica dell'efficacia sia del *back up* che del ripristino in caso di eventi che lo rendano temporaneamente inutilizzabile;
- Verificare periodicamente le procedure di *Data Recovery*;
- Sottoporre il sistema IT a controlli regolari di affidabilità e a manutenzione periodica;



Applicazione delle GPGs nei SS.TT e UdR Regioni Accordo PLA.net: disallineamenti

- Agosto 2021-Febbraio 2022: Cambio dei kit utilizzati nei CQB per la qualificazione biologica delle donazioni di sangue ed emocomponenti

Conseguenza:

Blocco temporaneo del plasma

Azioni da intraprendere

- Comunicare il “Supplier Notification of Changes” come previsto dal Quality Agreement;
- Comunicare il cambiamento ai SS.TT e UdR afferenti per conseguente aggiornamento Certificato di Qualità;
- Effettuare il change control con l’analisi e la valutazione dei rischi associati al cambiamento in linea con il proprio SGC, riconvalidare il processo interessato.



Applicazione delle GPGs nei SS.TT e UdR Regioni Accordo PLA.net: disallineamenti

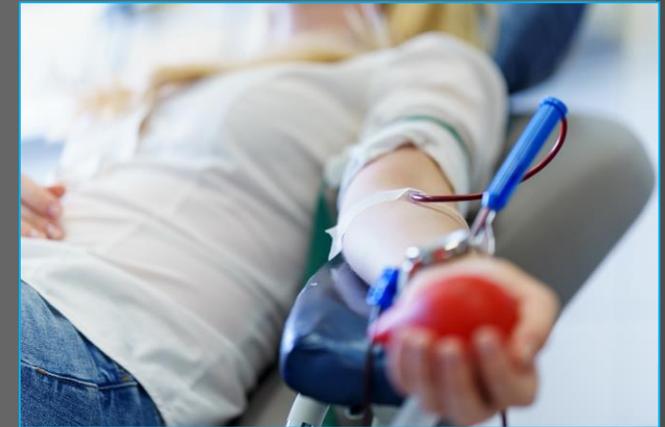
- Settembre 2021: segnalazione all'Azienda Takeda e alle Autorità Competenti di presunte irregolarità nel processo di donazione effettuato presso una UdR associativa

Conseguenza:

Blocco temporaneo del plasma proveniente da tre SS.TT

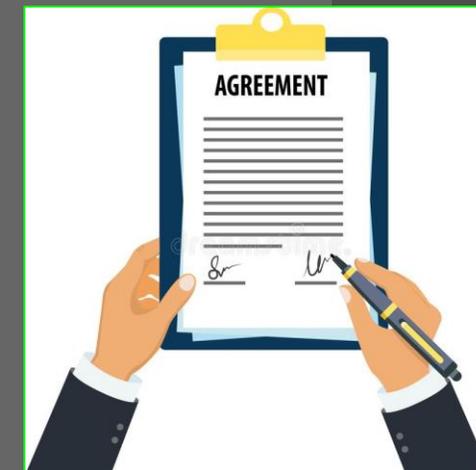
Azioni da intraprendere

- Visita Ispettiva da parte delle Autorità Competenti;
- Audit on site da parte di Takeda;



Applicazione delle GPGs nei SS.TT e UdR Regioni Accordo PLA.net: disallineamenti

- Aprile 2022: Recepimento del nuovo Accordo Stato-Regioni “Accordo...omissis...per la “definizione dei criteri e dei principi generali per la regolamentazione delle convenzioni tra Regioni, PP.AA e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue e adozione del relativo schema-tipo” e conseguente armonizzazione delle Convenzioni con le Associazioni/Federazioni con un rapporto 1:1 tra UdR e S.T di riferimento



Conseguenza:

Mancata approvazione e rinnovo del PMF da parte dell’Autorità Regulatoria Europea-EMA

Azioni da intraprendere

Le Regioni interessate hanno comunicato all’Autorità Competente l’intenzione di adeguare i contratti in essere (modificando il sistema di afferenze multiple di una singola UdR con più SS.TT) entro luglio 2022, impegnandosi ad implementare la procedura di identificazione del donatore tramite codice univoco regionale. Questo cronoprogramma è stato condiviso anche con l’Autorità Regulatoria Europea.

Applicazione delle GPGs nei SS.TT e UdR Regioni Accordo PLA.net: disallineamenti

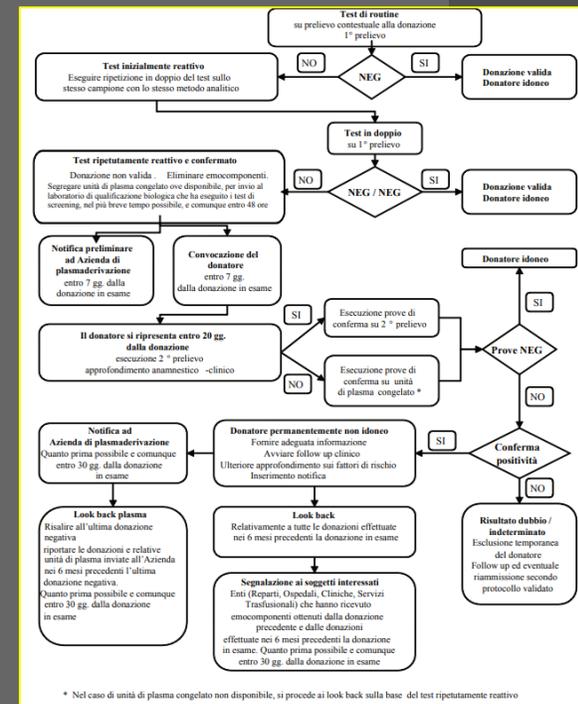
- Aprile 2022: alcuni SS.TT sono "on hold" perché il processo di Look Back non viene effettuato come previsto dall'All. VIII del Decreto 2 Nov 2015.

Conseguenza:

Blocco temporaneo del plasma

Azioni da intraprendere

- Rivedere Procedura di *Look Back* e di *Post Donation Information* (PDI);
- Applicare quanto previsto dal Quality Agreement (utilizzare la modulistica predisposta dall'Azienda, seguire la tempistica definita dall'All. VIII del DM 2 Nov 2015);
- Rivedere ed applicare la procedura per la gestione del Donatore non idoneo (Status: sospensione temporanea/definitiva).



Applicazione delle GMP Azienda Takeda: disallineamenti



- Giugno 2021: problema tecnico relativo al controllo particellare ambientale durante le fasi finali della produzione

Conseguenza:

Scarto cautelativo di 1.849 flaconi di Albumina al 25% da 50 mL (equivalenti a 23.112,50 grammi)

- Dicembre 2022: mancato rilascio Lotto Ig vena (senza preavviso né comunicazione)

Conseguenza:

- Mancata ripartizione del farmaco presso le farmacie Ospedaliere di alcune Regioni dell'Accordo PLA.net;
- Invio lettera di diffida da parte di ESTAR;
- Applicazione delle penali previste dal Contratto Attuativo

Firenze, 29/12/2021

Takeda Manufacturing Italia S.p.A.
Dr. Giovanni Casigliani
takedamanufacturingitaliaspa@pec.it

p.c. Direttore Centro Nazionale Sangue
Dr. Vincenzo De Angelis
cns@pec.iss.it

Oggetto: Contestazione mancato rilascio farmaci plasmaderivati – mese di Dicembre 2021

La presente per sottoporre alla Sua attenzione un grave episodio di inadempimento contrattuale, legato al mancato rispetto, da parte di codesta Spett.le S.p.A., degli impegni assunti in merito al rilascio, nella disponibilità del Consorzio Pla.Net, di alcuni farmaci plasmaderivati nel corrente mese di Dicembre 2021.

A seguito della proposta di cui alla nota mail della Vs. Dr.ssa Rosanna Sabia in data 29/09/2021, ore 15:10:24, già nel mese di Settembre c.a. le parti concordavano affinché i seguenti prodotti, per le quantità approssimate a fianco di ciascuno riportate, fossero disponibili entro il mese di Dicembre 2021:

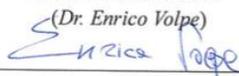
- | | |
|---|--------|
| • ALBUMINA BXL 50G/L 250ML ITALY TENDER | 10.000 |
| • KIOVIG,5G IT IRMA TENDER | 20.000 |

E' pleonastico aggiungere che, sulla base della sopra menzionata calendarizzazione delle disponibilità dei citati prodotti, **non mai smentita da parte di codesta Società**, i diversi consorziati abbiano pianificato la consegna dei farmaci nelle diverse strutture ospedaliere regionali, consegna che, a seguito dell'irresponsabile comportamento delle Vs strutture, dovrà giocoforza essere differita, con aggravio di costi che Vi saranno addebitati a termini di contratto.

Quanto sopra premesso, il sottoscritto, in nome e per conto della SRC Capofila e delle altre SRC afferenti al Consorzio Pla.Net, contesta a Takeda S.p.A. l'inadempimento contrattuale legato al mancato rilascio dei farmaci plasmaderivati sopra indicati entro la scadenza pattuita, ai termini e per gli effetti tutti di cui all'art. 8 del Contratto Attuativo.

Si resta in attesa di Vs riscontro, entro i previsti 8 giorni dalla ricezione della presente.

IL COORDINATORE OPERATIVO
ACCORDO PLA.NET

(Dr. Enrico Volpe)


Dicembre 2021: Contestazione mancato rilascio MPD

Rieti 7 Gennaio 2022

Spett.le Accordo PLA.NET.
Coordinatore Operativo
Dr Enrico Volpe
PC Direttore C.N.S.
Dr. Vincenzo De Angelis

Oggetto: Risposta vostra del 29/12/2021; Contestazione mancato rilascio Plasmaderivati Dicembre 2021

Gentilissimo Dr. Volpe, relativamente alla vostra nota di contestazione, ci preme precisare che effettivamente il rilascio previsto degli emoderivati previsti per lo scorso dicembre hanno subito dei ritardi.

Detto ciò, desideriamo però anche sottolineare quanto la scrivente società abbia, sin dalle prime riunioni organizzate dal sottoscritto nel 2020, sottolineato l'importanza di avere una previsione di consumo che prevedesse un orizzonte temporale di almeno 6 mesi.

Abbiamo sempre condiviso infatti che il metodo di produzione degli emoderivati sia un percorso molto lungo e assai difficile da pianificare.

L'approvazione definitiva dei fabbisogni purtroppo da parte di codesto rispettabile consorzio, è stata ufficializzata purtroppo solo negli ultimi giorni di Ottobre.

Nonostante questo, abbiamo sempre collaborato con una modalità molto aperta, facendo attenzione a qualsiasi criticità si sia presentata nel corso di questo anno (prendiamo ad esempio la situazione delle pompe del Cuvitru).

Detto ciò, al momento possiamo prevedere che i farmaci in oggetto saranno resi disponibili nel corso del corrente mese e che potremo essere più precisi con le date di effettiva messa a disposizione dei prodotti richiesti entro la fine della prossima settimana.

Certi che comprenderà la nostra voglia di continuare nel percorso che ci lega porgiamo,

Cordiali Saluti
Giovanni Casigliani

Firmato digitalmente da: CASIGLIANI GIOVANNI
Data: 07/01/2022 16:00:55

Firenze,

Takeda Manufacturing Italia S.p.A.
Dr. Francesco Da Prato
takedamanufacturingitaliaspa@pec.it

p.c. Direttore Centro Nazionale Sangue
Dr. Vincenzo De Angelis
cns@pec.iss.it

Oggetto: Contestazione mancato rilascio farmaci plasmaderivati mese di Dicembre 2021 – Applicazione penale.

Richiamata la nota del 29/12/2021, con cui si contestava il grave episodio di inadempimento contrattuale, legato alla mancata messa in disponibilità del Consorzio Pla.Net di farmaci emoderivati, nella medesima indicati, entro il termine del 31/12/2021;

Ritenute inconferenti e non accoglibili le ragioni addotte da codesta Spett.le S.p.A. nelle proprie controdeduzioni di cui alla nota del 07/01/2021, dal momento che non è nemmeno stata oggetto di contestazione la piena consapevolezza dell'intervenuto accordo in merito alla cadenza temporale relativa agli prodotti di cui trattasi, così come documentalmente provato dall'esistenza di specifica proposta del piano di distribuzione degli emoderivati, ricevuta nel mese di Settembre da parte di codesta Società;

Viste le previsioni del Contratto Attuativo, sottoscritto tra le parti in data 18/02/2020, con particolare riferimento all'Art. 8, recante disposizioni in materia di applicazione di penali contrattualmente definite in caso di inadempimenti contrattuali dell'appaltatore;

Richiamata la specifica previsione di cui al punto 4) del sopracitato Art. 8, la quale, contemplando il caso della ritardata consegna di prodotti finiti, prevede l'applicazione di una penale, pari ad € 1.500, per ogni evento, per ciascun singolo aderente al Consorzio Pla.Net;

IL SOTTOSCRITTO DR ENRICO VOLPE

nella funzione di Coordinatore Operativo dell'Accordo Pla.Net, nominato dalla Regione Toscana, Capofila dell'omonimo Consorzio;

sentite le SRC coinvolte nell'episodio di inadempimento contrattuale;

Applica la sanzione pecuniaria di complessivi € 18.000, computata in ragione dell'importo unitario della sanzione prevista (€ 1.500), moltiplicato per il numero della tipologia di farmaci non messi a disposizione del Consorzio (2), per ciascuna delle SRC coinvolte (6)

Dispone che, in conformità alle previsioni del citato Art. 8 del Contratto Attuativo, sia emessa nota di accredito dell'importo di € 3.000 per ciascuno dei nr. sei (6) aderenti al Consorzio Pla.Net.

Resta, altresì, inteso che ciascuna SRC potrà autonomamente chiedere il risarcimento di eventuali ulteriori danni conseguenti all'episodio denunciato, negli ordinari termini di prescrizione.

Distinti Saluti

IL COORDINATORE OPERATIVO
ACCORDO PLA.NET
(Dr. Enrico Volpe)



Applicazione delle GMP Azienda Takeda: disallineamenti

- Ottobre 2021: *Official Complain* della Regione Marche: elevato numero di unità eliminate per campione non idoneo



Conseguenza:

- Incidenza elevata di unità di plasma eliminate a causa del campione non conforme per elevato grado di emolisi (>200 mgr/dL di Hb)

Azioni da intraprendere

Investigazione ed approfondimenti in corso



Responsabile
Dr.ssa Giovanna Salvoni
Tel. 071/596-4768
Fax 071/596-3022

Segreteria
071/596-4003

**DIPARTIMENTO REGIONALE
INTERAZIENDALE di
MEDICINA TRASFUSIONALE**

**Centro Regionale Sangue
Regione Marche**



Alla c.a.

Dr.ssa Rosanna Sabia

Program Manager Takeda Italia S.p.A

Dr. Francesco Da Prato

Contract Manufacturing Lead

Takeda Italia S.p.A

Dr. Giovanni Casigliani

Plasma Derived Therapies Tender Lead

Takeda Italia S.p.A

e p.c.

Dr. Enrico Volpe

Coordinatore Operativo Accordo PLA.net

Dr. Franco Bambi

Direttore CRS Regione Toscana

Capofila Accordo PLA.net

Dr. Emanuele Giammarini

Responsabile Acquisizione Beni e Servizi

AOU Ospedali Riuniti Ancona

Dr.ssa Giuseppina Siracusa

Direttore D.I.R.M.T Regione Marche

Dr. Giovanna Lagalla

Dirigente P.F. Assistenza Ospedaliera

Emergenza-Urgenza e Ricerca ARS Regione Marche

Oggetto: *Official Complain*- Elevato numero di unità di plasma eliminato.

Protocollo 1321 CRS del 17/10/2021

Gent.mi, come più volte evidenziato nel corso delle riunioni indette dalla Ditta Takeda, convenzionata con le Regioni dell'Accordo PLA.net per il servizio di trasformazione industriale del plasma e la produzione di medicinali plasmaderivati, il numero delle unità di plasma della Regione Marche (Cat. A e B) eliminate per cause riconducibili alla qualità non conforme delle provette inviate per la ripetizione del test NAT (come da Normativa vigente), risulta essere troppo elevato.

A supporto di quanto rappresentato la scrivente ha provveduto a fornire alla Ditta Takeda i dati sull'andamento della qualità del plasma per frazionamento redatto dalla precedente Azienda convenzionata (Relazione QA 61- Ditta Kedrion) relativa al plasma conferito dalla Regione Marche da Aprile a Settembre 2020 (ultimo invio prima dell'inizio del conferimento alla Ditta Takeda).

Nel suddetto rapporto viene riportato il numero di unità di plasma eliminato per "campione non idoneo" (non conformità n° 09) che è risultato essere di 44 donazioni su 42.508, cioè l'1.04% (vedi immagine sottostante), mentre nell'ultimo rapporto inviato da Takeda "Report deviazioni Settembre 2021, Marche" nel periodo di conferimento che va dal 26 Luglio al 30 Agosto u.s. sono state eliminate, per campione non idoneo, 131 unità su un totale di 15.485 unità di plasma conferito, cioè l'8.46% (di cui il 7.62% per "strato di gel rotto").

PLASMA DESTINATO AL FRAZIONAMENTO
Marche DAL 04/2020 AL 09/2020
FORNITURE E NON CONFORMITA' PER CATEGORIA DI PLASMA

FORNITORE	N° DONAZ CONTR	TOTALE NON CONFORM		01		02		03		04		05		06		07		08		09		ALTRA CAUSA	N° DONAZ SA CERTIF	04
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%			
Marche	42.508	89	2,09	0	0,00	9	0,21	0	0,00	19	0,45	15	0,35	0	0,00	44	1,04	2	0,05	42.502	3			
TIPO A	10.759	23	2,14	0	0,00	3	0,28	0	0,00	5	0,46	3	0,28	0	0,00	12	1,12	0	0,00	10.757	1			
TIPO B	31.749	66	2,08	0	0,00	6	0,19	0	0,00	14	0,44	12	0,38	0	0,00	32	1,01	2	0,06	31.745	2			

A completamento delle informazioni si precisa che l'approvvigionamento del materiale in utilizzo (sacche, provette, ecc) è regionale e che il fornitore delle provette è rimasto invariato.

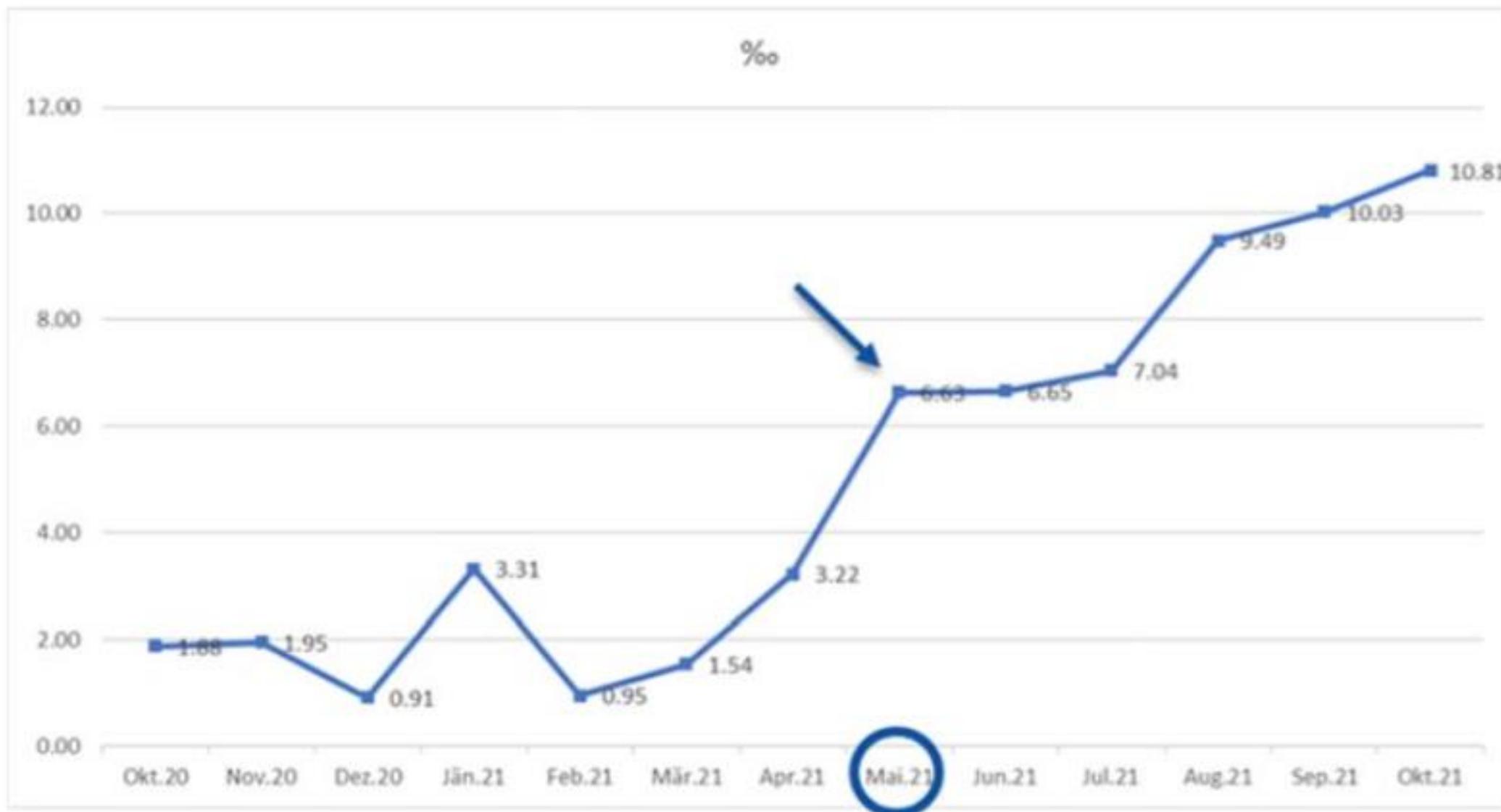
Nell'ultima riunione del "Tavolo Qualità" con i Referenti Qualità delle Regioni e della Ditta Takeda, tenutasi il 30 Settembre, ha partecipato anche la Dr.ssa Claudia Aberham della Ditta BioLife-Baxter AG (part of Takeda),Vienna-Austria, la quale ha presentato la procedura che viene utilizzata per lo scongelamento dei campioni e per il controllo fisico.

Plasma eliminato per campione non idoneo:

Kedrion: 1,04%
Takeda: 10,81%

Ottobre 2021:
Official Complain
Regione Marche

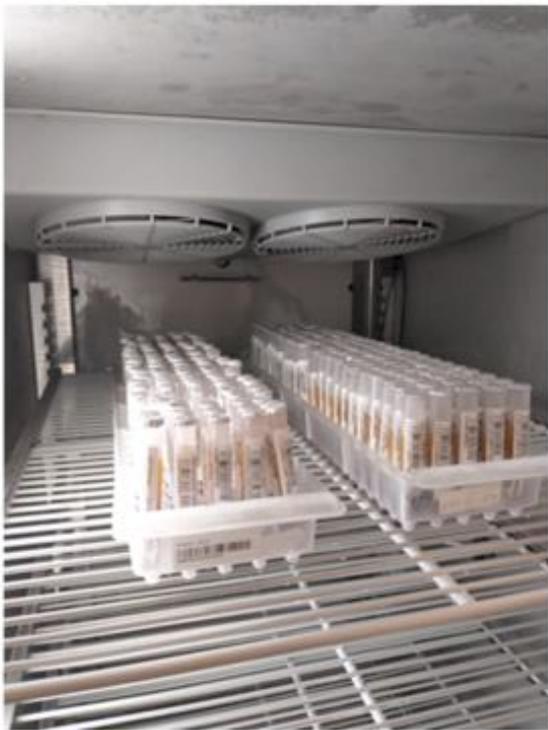
Incidenza dei campioni "not tested" da Takeda periodo Ottobre 2020-Ottobre 2021



Provette da congelare

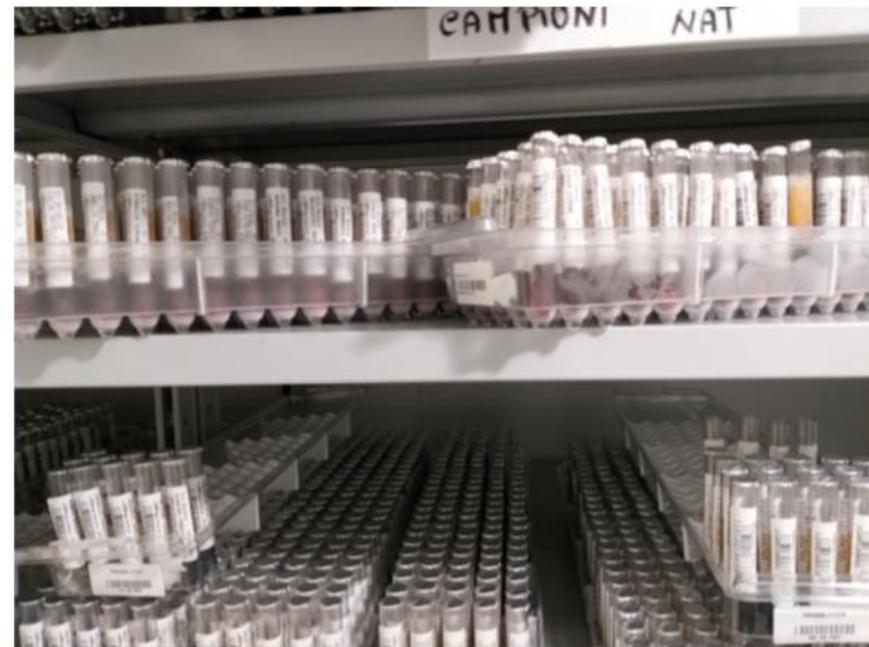


Provette collocate nel congelatore

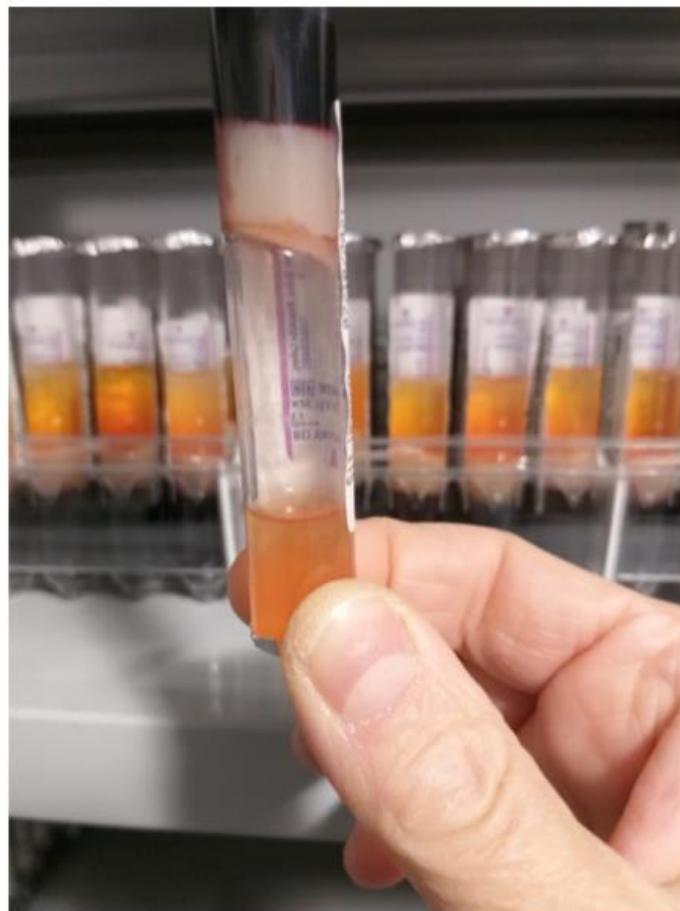


Provette Congelate

Provette congelate portate nella camera fredda (+4°C)



Campioni scongelati all'interno della camera fredda



Provette conservate al ST Ancona

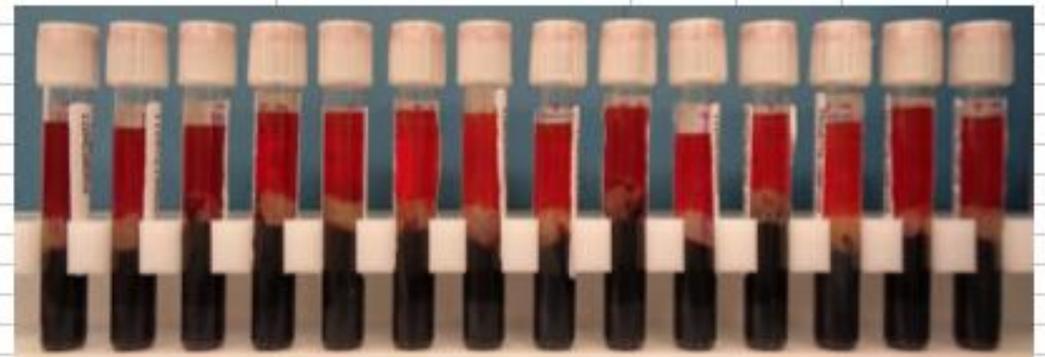


Shipment ID 202100137 - gel layer



Provette conservate presso Takeda

Shipment ID 202100142 - gel layer





Riassunto dell'investigazione al reclamo n.1321 CRS del 17/10/2021 ricevuto dalla regione Marche

Oggetto **Riassunto dell'investigazione al reclamo n.1321 CRS del 17/10/2021 ricevuto dalla regione Marche**
Data 31/Gen/2022
Da Dr. Claudia Aberham, Head of Plasma Analytics Vienna, BioLife Laboratory Operations
A Dr.ssa Giovanna Salvoni, CRS regione Marche

Il presente documento riassume l'investigazione svolta per identificare la causa principale dell'elevato numero di risultati "non testati" dovuto a strati di gel rotti, ovvero campioni non conformi.

Una deviazione interna è stata aperta da Plasma Analytics, BioLife Laboratory Operations per la documentazione delle indagini e dei risultati, (riferimento interno PR2356525 "Reclamo Regione Marche per elevato numero di unità plasma scartate"). Per l'investigazione è stata utilizzata la metodologia DMAIC (define, measure, analyze, improve, control / definire, misurare, analizzare, migliorare, controllare).

L'investigazione ed i risultati sono stati presentati il 7 dicembre 2021 alla dott.ssa Salvoni in un incontro, successivamente sono state inviate le diapositive della presentazione per informazione.

Di seguito vengono forniti i dettagli dell'indagine, i risultati e le conclusioni.
Ulteriori dati di dettaglio sono documentati nella deviazione PR2356525 e possono essere resi disponibili su richiesta.

Background:

Il reclamo n. 1321 CRS del 17/10/2021 è stato emesso dal *DIPARTIMENTO REGIONALE INTERAZIENDALE di MEDICINA TRASFUSIONALE Centro Regionale Sangue Regione Marche* (di seguito indicato come "Regione Marche").

- a. Il reclamo riguarda l'elevato numero di unità plasma scartate a causa di campioni non conformi, come riportato a settembre 2021, per il periodo dal 26 luglio al 30 agosto 2021 rispetto al periodo da aprile 2020 a settembre 2020 (prima dell'era Takeda).

Dal 26 luglio al 30 agosto 2021 in totale 131 unità plasma su 15485 (8,46%) sono state scartate, 7,62% di 15485 sono stati respinti a causa della rottura dello strato di gel.

Da aprile a settembre 2020 - 44 di 42508 (1,04%) unità plasma sono state scartate.

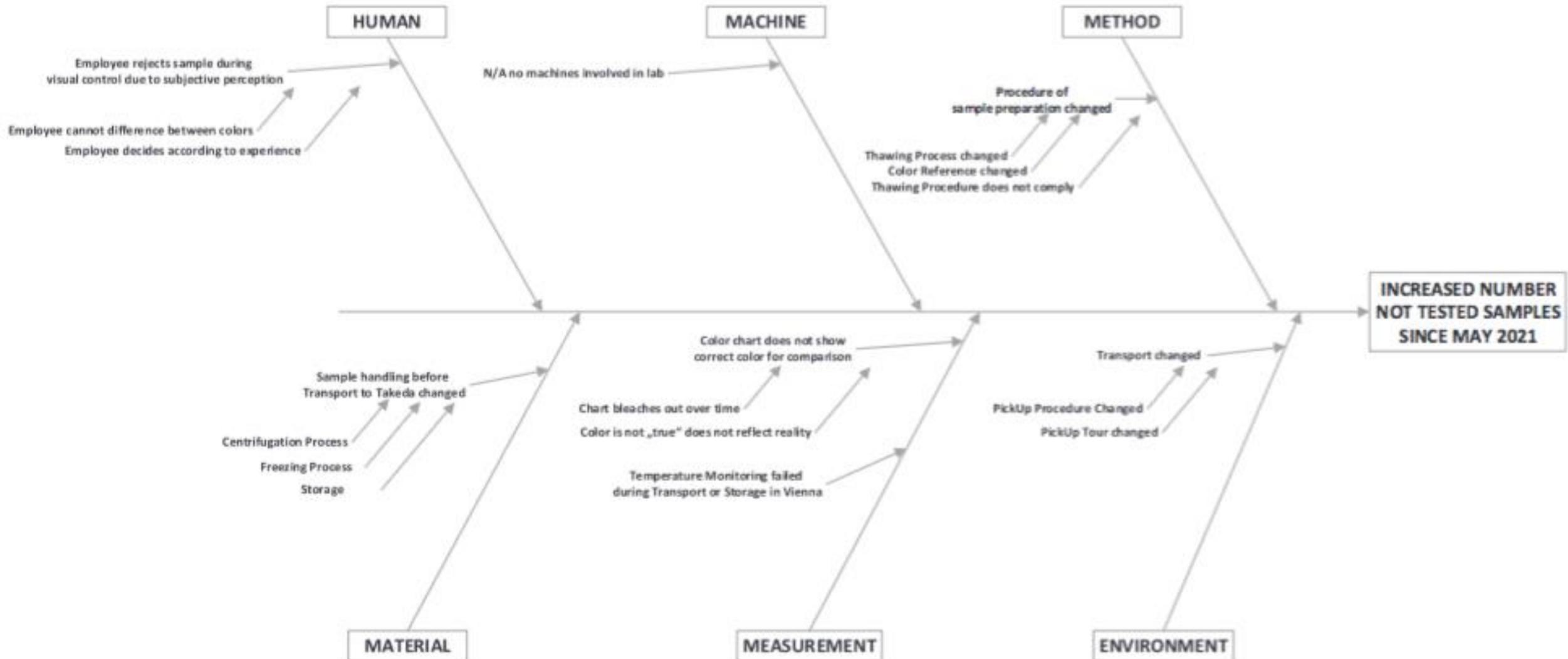
Il periodo compreso tra ottobre 2020 e luglio 2021 non è contemplato nel reclamo.

- b. Inoltre, è stata sollevata la preoccupazione che il controllo visivo dei campioni non venga eseguito tramite sistemi di valutazione standardizzati/automatici (valutazione oggettiva), come il rilevamento laser tramite sistemi pre-analitici per l'analisi qualitativa e quantitativa



Official Complain inviata il **17/10/2021**.
I risultati preliminari sono stati presentati il **7/12/2021** ma la relazione conclusiva è stata inviata da Takeda il **15/02/2022** in inglese ed il **24/02/2022** in lingua italiana.

Diagramma di Ishikawa (o Fishbone) utilizzato da Takeda nei brainstorming



Dopo un'investigazione approfondita, non è stato possibile identificare all'interno dei processi Takeda una causa principale che ha portato ad un incremento del numero di campioni non testati.

Pertanto, sfortunatamente, non è possibile definire azioni di miglioramento all'interno di Takeda sulla base dei risultati dell'investigazione.

Per affrontare le questioni aperte relative alla manipolazione e spedizione dei campioni all'interno della Regione Marche è stato aperto un CAPA (azione correttiva/azione preventiva, PR 2458030) all'interno del sistema delle deviazioni di Takeda al fine di consentire il tracciamento di ulteriori azioni basate su informazioni più dettagliate sui processi delle Marche. Il riepilogo finale dell'investigazione non era stato ancora rilasciato in quanto si intendeva includervi queste informazioni. Poiché allo stato attuale non tutte queste informazioni sono ancora disponibili (rif. ipotesi 5), il riepilogo dell'investigazione si ritiene completato e viene ora trasmesso.



Grazie per l'attenzione