LA PRODUZIONE DEI PLASMADERIVATI IN ITALIA

Giovanni Esposito
Claudio Baezzato

Il Modello ‘’Conto lavorazione’’ ha origini lontane.

Il sistema italiano della plasmaderivazione è un modello unico, frutto di decenni di collaborazione tra:

Servizio Sanitario Nazionale (SSN)

+

Volontariato

+

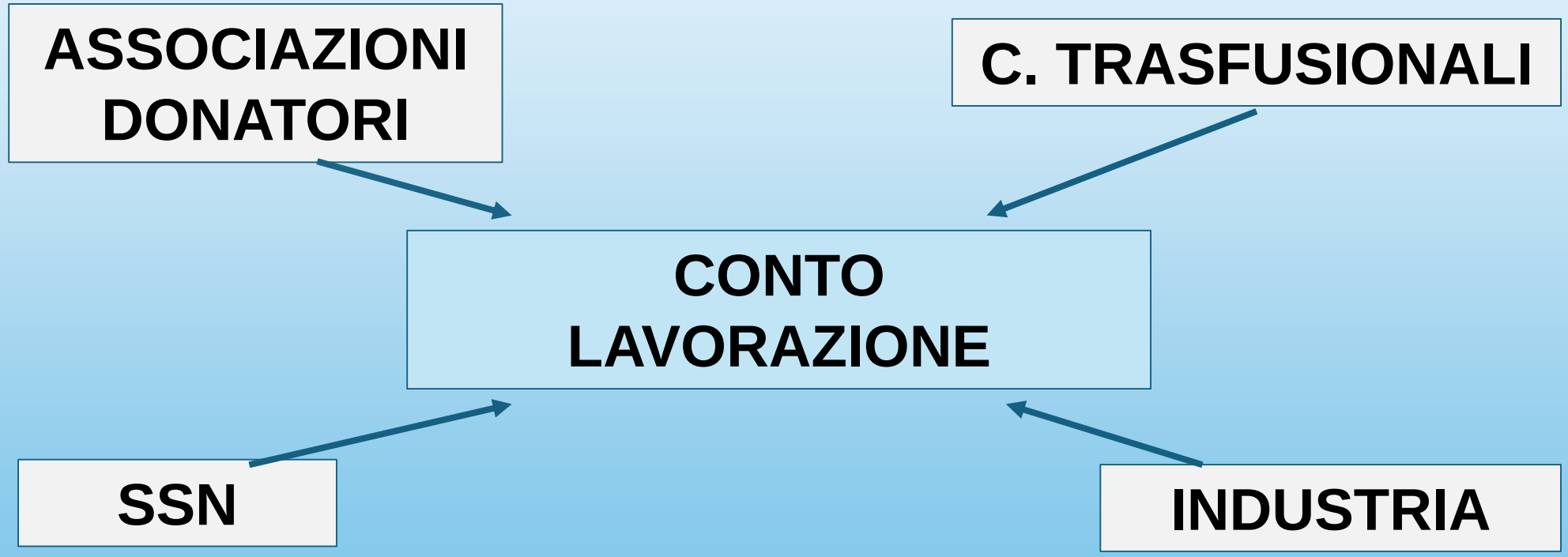
Sistema trasfusionale

+

Industria

Il Modello ‘’Conto lavorazione’’ ha origini lontane.

La crescente collaborazione tra i protagonisti del sistema sangue italiano e l'industria nazionale ha portato a sviluppare il modello organizzativo



Il Modello ‘’Conto lavorazione’’ ha origini lontane.

- Anni ‘60 - '70:

- **Introduzione dell'impiego terapeutico di plasmaderivati provenienti dall'estero**;
  - Soluzione di proteine plasmatiche (Albumina);
  - Fattore VIII;
  - Gammaglobuline i.m.

- **Sviluppo di attività produttive** che vede la creazione di impianti di frazionamento del plasma (prevalentemente estero) e produzione di plasmaderivati

- **Rieti (Aimaderivati), Sant’Antimo (I.S.I.)**

Anni '70:

Il Modello ‘’Conto lavorazione’’ ha origini lontane.

Sviluppo tecnologico e qualitativo dei Centri Trasfusionali;

- Passaggio dal Vetro alla Plastica
- Separazione del sangue in emocomponenti
- Introduzione della plasmaferesi

Aumento di plasmaderivati importati

Primi accordi di cessione del plasma basati sul principio del baratto (albumina - attrezzature per laboratorio)

Farmabiagini – SCLAVO – AIMA – ISI – Ist. Belfanti - Kabi

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

Nel periodo nascono ENTI dedicati e INIZIATIVE finalizzate allo sviluppo del settore:

- 1978 - CNTS-CRI: produzione di Albumina (impianto SEITZ) – Roma
- 1980 - CRE: ANIC/Sclavo, Gruppo Marcucci - Toscana
- 1981 - CREL: Istituto Belfanti - Lombardia
- 1983 - Gruppo Plasmaderivati Farmindustria
- 1984 - Istituto Sclavo (contratti di lavorazione senza impianto)
- 1986 - FRIULIA / Immuno – Friuli Venezia e Giulia

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

FARMINDUSTRIA

ASSOCIAZIO}IE NAZIONALE DELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

I FARMACI EMODERIVATI IN ITALIA

Aspetti scientifici, tecnici ed economici

1983 - In Italia, nel settore emoderivati, operano 11 aziende. Di esse le sei sotto elencate (associate Farmindustria) coprono con i loro prodotti oltre il 90% del fabbisogno nazionale.

- AIMA DERIVATI

- FARMA BIAGINI

. IMMUNO

- ISTITUTO SIEROTERAPICO BERNA

- ISTITUTO SIEROVACCINOGEN0 ITALIANO (I.S.I.)

- SCLAVO

In termini quantitativi (1982) i consurni sono cosi ripartiti:

Soluzione di proteine Plasmatiche	**Kg**	**9.500**
Gammaglobuline. Specifiche Antitetaniche	**fiale/2ml**	**2.800.000**
Fattori della Coagulazione	**UI**	**36.250.000**

Libro Bianco: obiettivo Prezzi Nazionali di cessione al SSN

Anni '80 - '90

Plasmaderivati in Italia

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

1983

FARMINDUSTRIA

ASSOCIAZIO}IE NAZIONALE DELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

I FARMACI EMODERIVATI IN ITALIA

Aspetti scientifici, tecnici ed economici

a cura del gruppo Emoderivati della Farmindustria

Dalla pubblicazione un estratto:

"Per ciò che riguarda la produzione di emoderivati va sottolineato il ruolo preminente dell'industria specializzata. Non c'è dubbio che gli emoderivati, per le esigenze tecnologiche di produzione e di standardizzatone, sono specialità farmaceutiche di produzione industriale, soggette a registrazione, e pertanto sottoposte a tutti i controlli dell'Autorità Sanitaria da espletarsi sugli impianti produttivi previamente autorizzati, su origine del plasma e sulla produzione finale lotto per lotto" ***(Pocchiari et al .)****

"... le dimensioni e le tecnologie applicate nella produzione (di emoderivati) devono essere tali da garantire adeguati Livelli di qualità e di economicità (come si legge nel documento citato)

*«**Tali dimensioni e tecnologie sono riscontrabili solo in presenza di una struttura industriale.****

***Dal documento unico "il problema del sangue: proposta di soluzione" discusso ed approvato all'unanimità nel convegno sul "Piano Sangue Nazionale organizzato dall'ISS il 15.6.1982 (Seguno i nomi ei firmatari del documento)**

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

Aziende operanti in Italia negli anni '80

Aima Derivati **Farmabiagini** **Immuno**

ISI **ISM Belfanti** **Kabi** **Sclavo** **Travenol**

Ist. Berna **Ismunit** **Ist. Behring** **Ist. Biomeriux**

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

La domanda crescente di emocomponenti labili *(GR – Piastrine – Plasma Terapeutico),* **in misura diversa, comporta l'aumento del plasma eccedente le esigenze trasfusionali a favore dell'industria.**

Plasmaferesi e Plasmaderivati sono oggetto di relazioni, confronti e incontri/convegni:

- 1987 **Emocomponenti e Plasmaderivati – Castelvecchio Pascoli**
- 1991 **Autosufficienza Sangue e Emoderivati – Udine 10/91**
- 1993 **Il Buon Uso del Sangue – Roma 07/93**
- 1993 **Verso l'autosufficienza degli emoderivati – Udine 05/93**

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

➢Contemporaneamente cresce l'attenzione per la produzione di Plasmaderivati prodotti da plasma nazionale ***(raccomandazione OMS per affrontare il problema HIV)***

➢L'interesse è notevole e viene avviata la costruzione di nuovi impianti:

Sclavo (Rosia 1986)

Nuovi Laboratori Farma Biagini (NLFB – Bolognana 1988)

E' sempre più evidente la **necessità di realizzare una legge** finalizzata a regolamentare la materia/settore trasfusionale e l'attività industriale per la produzione.

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

➢La legge doveva:

✓***Individuare soluzioni in grado di tener conto degli equilibri industriali;***

✓***Affrontare e regolamentare la produzione dei plasmaderivati con l'obiettivo primario della SICUREZZA:***

✓***<u>In particolare infezioni HIV-HCV</u>***

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

Maggio 1990 - Legge 107

Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti per la produzione di plasmaderivati

- ✓Modalità di individuazione delle aziende autorizzate alla stipula di Convenzione con le regioni
- ✓In particolare (art 10, com3): *i centri di frazionamento devono essere dotati di* adeguate *dimensioni, essere ad avanzata tecnologia, avere lo stabilimento idoneo a ricomprendere il ciclo completo di frazionamento e produzione sul territorio nazionale…*
- ✓Le aziende autorizzate devono: *essere in grado di produrre almeno albumina, immunoglobuline di terza generazione e concentrati dei fattori della coagulazione*
- ✓Istituzione dei Centri Regionali di Coordinamento e Compensazione (CRCC).

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

L. 107 – 5/90

Nel disegno legislativo era previsto un ''Impianto Produttivo'' ogni 20Ml di abitanti

Nel maggio 1990 due sono le aziende produttrici in grado di rispondere ai criteri stabiliti dalla normativa:

NUOVI LABORATORI FARMABIAGINI - SCLAVO

- Entrambe le aziende, con moderni stabilimenti autorizzati alla produzione nel 1989, fanno capo ad una unica proprietà.
- In Italia sono presenti aziende con stabilimento esteri: **Immuno (Austria), Biotest (Germania), Ist. Behring (Germania), Ist. Merieux (Francia), Travenol (USA).**
- Le società "estere" individuano nel principio della territorialità un ostacolo al loro diritto di partecipare al progetto italiano di Autosufficienza in plasmaderivati

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

Legge 107

- **Alcune aziende ricorrono a significative azioni per delegittimare il "principio della territorialità":**
  - **Ricorsi ai Tribunali Amministrativi Regionali e Consiglio di Stato;**
  - **Iniziative parlamentari e legislative per rimuovere il vincolo geografico;**
  - **Richiesta di parere all'AGCM (Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato)**
  - **Nel 1995 viene presentata la prima proposta di modifica alla 107/90;**

In assenza dei Decreti attuativi e, in particolare, quello relativo allo Schema Tipo di Convenzione le Regioni e Aziende Nazionali stipulano convenzioni ai sensi della L107, ma sulla base di regole e accordi individuali integrando, negli anni, le convenzioni con attività di servizio (Rete logistica dedicata, PCR, Font Barcode, Plasma Inattivato, controllo sacca per sacca, controllo Fatt.VIII) e nuovi principi (rese minime, fondo qualità).

Anno 1993: Prima Convenzione tra la Regione Lombardia e NLFB

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

Nell'arco degli anni '90 osserviamo:

- ✓**Separazione al 100% del sangue intero;**
- ✓**Introduzione del ”congelamento rapido” e ‘’shock freezing”**

1996: AGCM – con la segnalazione AS065 del 18/1/96, l'AGCM interviene sottolineando che *“**la restrittività della normativa vigente**”… impedisce alle imprese con impianti localizzati, in tutto o in parte, all'estero di ottenere l'autorizzazione alla stipula di convenzioni per la lavorazione del plasma nazionale.*

- ✓**Al fine di eliminare la posizione dominante il Gruppo Marcucci cede due impianti:**
  - ✓**Rieti a Plasma Italia (MMUNO)**
  - ✓**Rosia a Bayer Biological**

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

Nell'arco degli anni '90 osserviamo:

- **Le aziende estere con impianti sul suolo italiano** decidono, per varie ragioni (es: ciclo completo di produzione, AIC europee), di **non avviare un'attività di trasformazione del plasma nazionale;**

- **L'Azienda Nazionale decide di riservare al "*Conto Lavorazione Italiano*" una quota consistente della capacità di frazionamento e produzione per plasmaderivati da plasma nazionale;**

- Il confronto tra il **Mondo Trasfusionale e l'industria** favorisce la creazione di spazi e attività dedicate alla raccolta di plasma in una buona quota dei 350 CT

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

Nell'arco degli anni '90 osserviamo:

- **La raccolta di plasma destinata alla trasformazione aumenta di anno in anno kg. 367.000 nel '95 e kg. 462.000 circa nel '2000.**
- **Nasce il primo Consorzio su iniziativa di Emilia Romagna, Veneto e Friuli Venezia Giulia**
- **Nel periodo 1993 – 2003, I° la Lombardia ultima il Molise le regioni italiane hanno convenzioni per la trasformazione del plasma in plasmaderivati**
- **Le piccole Regioni accettano di miscelare il proprio plasma con quello di altre Regioni per avere continuità nella disponibilità di prodotti plasmaderivati**
- **Si realizza un sistema di tracciabilità/visibilità dalla donazione alla consegna del prodotto finito**

Quando plasmaderivati da plasma nazionale?

Dal 1995 anno in cui viene presentata la prima proposta di modifica alla 107/90…….

L. 219 – 21 ottobre 2005

NUOVA DISCIPLINA DELLE ATTIVITA' TRASFUSIONALI E DELLA PRODUZIONE NAZIONALE DEGLI EMOCOMPONENTI

Art. **1**: Finalità ed ambito di applicazione della legge:

a) ***raggiungimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati;***

Art. 12: Compiti del Centro nazionale sangue:

a) ***fornisce supporto alla programmazione nazionale delle attività trasfusionali;***

b) fornisce indicazioni per il programma annuale di autosufficienza nazionale, individuando i consumi storici, il fabbisogno reale, ……

c) fornisce supporto tecnico per il coordinamento interregionale, con particolare riferimento all'attuazione del programma di autosufficienza nazionale e compensazioni intra ed interregionali;

NUOVO SCENARIO PER L'AUSUFFICIENZA

L. 219 – 21 ottobre 2005

Art. 15: Produzione di farmaci emoderivati

1. Il Ministro della salute, ….., sentita la Consulta e Conferenza Stato - Regioni e PPAA, *predispone uno schema tipo di convenzione, in conformità del quale le regioni, singolarmente o consorziandosi fra loro, stipulano convenzioni con i centri e le aziende di cui al comma 5 per la lavorazione del plasma raccolto in Italia*.

2. Ai fini della stipula delle convenzioni...., *di frazionamento e di produzione di emoderivati devono essere dotati di:*

- *adeguate dimensioni,*
- *disporre di avanzata tecnologia*
- *avere gli stabilimenti idonei ad effettuare* ***il processo di frazionamento ubicati nei Paesi dell'Unione europea*** *in cui il plasma raccolto non è oggetto di cessione a fini di lucro ed è lavorato in un regime di libero mercato compatibile con l'ordinamento comunitario.*
- *I suddetti centri ed aziende devono produrre* ***(in un regime di libero mercato compatibile con l'ordinamento comunitario DL 178-gennaio 2010)****, i farmaci emoderivati oggetto delle convenzioni di cui al comma 1, dotati della AIC all'immissione in commercio in Italia.*

NUOVO SCENARIO PER L'AUTOSUFFICIENZA

D.M. 12,04,2012:

«Il Ministro della salute, ……., sentita la Consulta e Conferenza Stato – Regioni, le PPAA e il CNS "***individua tra i centri e le aziende di frazionamento e di produzione quelli autorizzati alla stipula delle convenzioni»***

D.M. 5.12.2014 (in GU aprile 2015):

Individuazione dei centri e aziende di frazionamento e di produzione di emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le Regioni e PPAA per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale.

Sono individuate le seguenti aziende del settore;

- ✓**Baxter Manufacturing S.p.A.** - frazionamento in Rieti, Italia;
- ✓**CSL Behring S.p.A**. - con frazionamento Berna, Svizzera;
- ✓**Grifols Italia S.p.A**. – con frazionamento Barcellona, Spagna;
- ✓**Kedrion S.p.A.** – con frazionamento Bolognana-Gallicano, Lucca Italia;
- ✓**Octapharma Italy S.p.A.** – con frazionamento Stoccolma, Svezia.

Plasmaderivati in Italia

NUOVO SCENARIO PER L'AUTOSUFFICIENZA

DECRETO 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.

- **Produzione di ALBUMINA, FATT VIII, IMMUNOGLOBULINE I.V.**
- Il fornitore del servizio **«non può utilizzare il plasma, le frazioni intermedie o prodotti finiti e la materia prima residuale, compresi gli scarti, per finalità diverse da quelle previste dalla convenzione»;**
- **Il Committente o l'aggregazione di più committenti restano proprietari del plasma** inviato alla lavorazione, di tutti i plasmaderivati prodotti nonché della materia prima residuale, compresi gli scarti
- **Il Committente assicura che la raccolta, produzione, validazione, conservazione e certificazione** del plasma risponda ai requisiti di qualità, sicurezza, etichettatura e tracciabilità definiti dalla norma vigente (compresa la Farmacopea europea)

NUOVO SCENARIO PER L'AUTOSUFFICIENZA

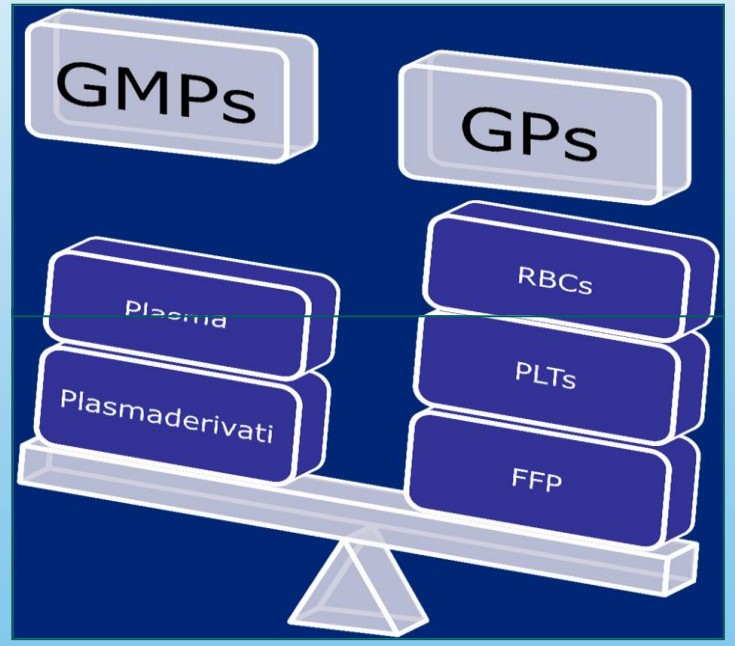
Con L. 219/2005 e con i DM attuativi sono possibili nuovi scenari per la plasmaderivazione nazionale:

- **Nuove gare per il contolavorazione regionale;**
- **Possibili nuove aggregazioni di Regioni, volumi di plasma prodotto tra 150-200.000 kg/lt anno**
- **La raccolta di plasma deve corrispondere all'efficienza e agli standard di qualità a livello comunitario**
- **Possibile richiesta di più tipologia di plasmaderivati finiti oltre a quelli stabiliti dalla 219/2005 e DM Convenzione Tipo**
- **Centri di raccolta saranno inseriti nei PMF industriali e AIC approvate da EMEA e riconosciuti dall'Autorità nazionale. Requisiti minimi per GMP entro 12/2014** (*prorogato al 06/2015*)

NUOVO SCENARIO PER L'AUTOSUFFICIENZA

L. 219/2005 **Centri di raccolta saranno inseriti nei PMF industriali**

Nel Servizio Trasfusionale devono essere applicate e verificate sia Buone Pratiche (Good Practices - GPs) sia Buone Norme di Produzione (Good Manufacturing Practices - GMPs)



Le GMPs inerenti al sangue ed emocomponenti definite a livello europeo, *in particolare per quanto concerne il plasma umano come materia prima per la produzione di medicinali emoderivati*, interessano pressoché tutte le fasi dei processi dalla lavorazione alla distribuzione e devono essere applicate e verificate in forma integrata con le GPs definite dalla Direttiva 2002/98/CE e dalle sue Direttive "figlie" (2004/33/CE, 2005/61/CE e 2005/62/CE).

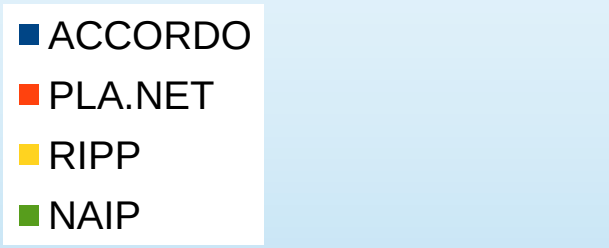
I requisiti di cui all'Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010 prevedono già tale integrazione.

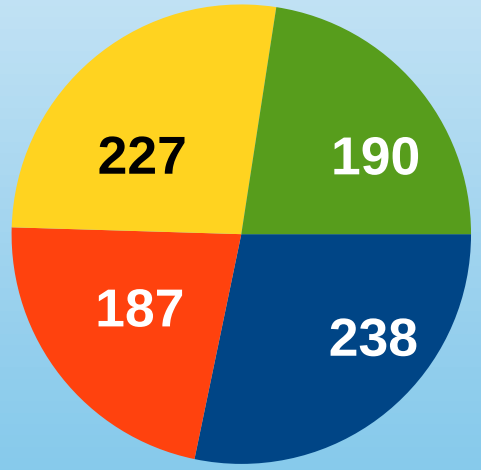
CENTRO NAZIONALE SANGUE

Plasmaderivati in Italia

NUOVO SCENARIO PER L'AUTOSUFFICIENZA

Nuove Aggregazioni





Kg x 1.000
Dati Monitoraggio plasma CNS - Anno 2022

CSL Behring
Biotherapies for Life™

GRIFOLS

KEDRION
BIOPHARMACEUTICALS

Takeda

Plasmaderivati in Italia

NUOVO SCENARIO PER L'AUTOSUFFICIENZA

Dal 2017 con le nuove Aggregazioni dalla lavorazione del plasma nazionale sono disponibili ulteriori plasmaderivati:

- ✓ **IG sottocute**
- ✓ **Fibrinogeno**
- ✓ **Proteina C**
- ✓ **FEIBA**
- ✓ **Inibitore dell'Alfa 1 proteasi**
- ✓ **CPP a 4 fattori**
- ✓ **Colla di Fibrina**

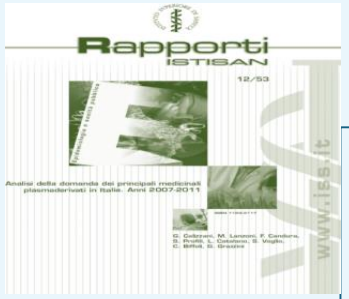
Nuove Aggregazioni

GRIFOLS KEDRION BIOPHARMA Keep Life Flowing
Takeda CSL Behring Biotherapies for Life™

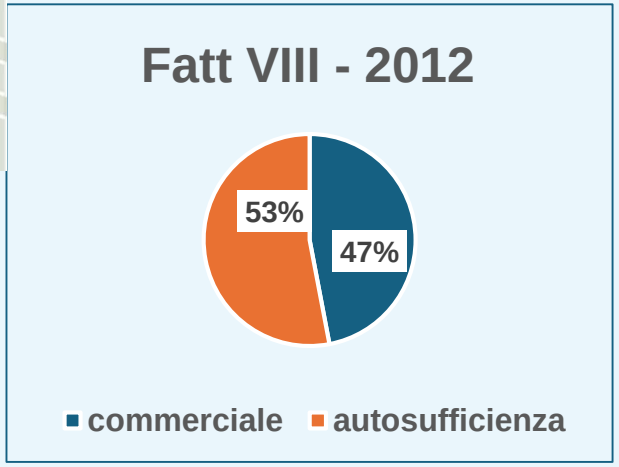
NUOVO SCENARIO PER L'AUTOSUFFICIENZA

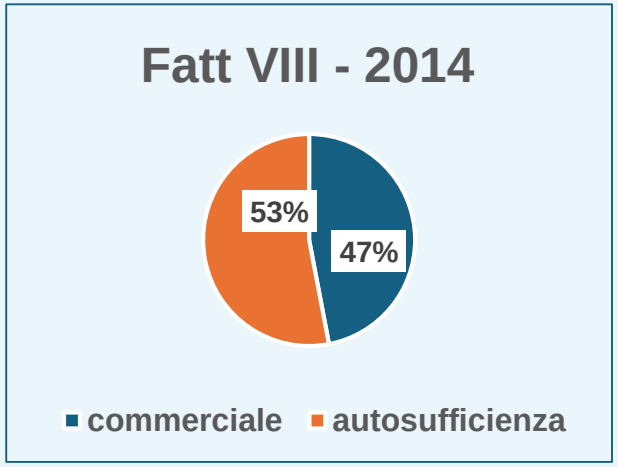
CNS – Monitoraggio plasma

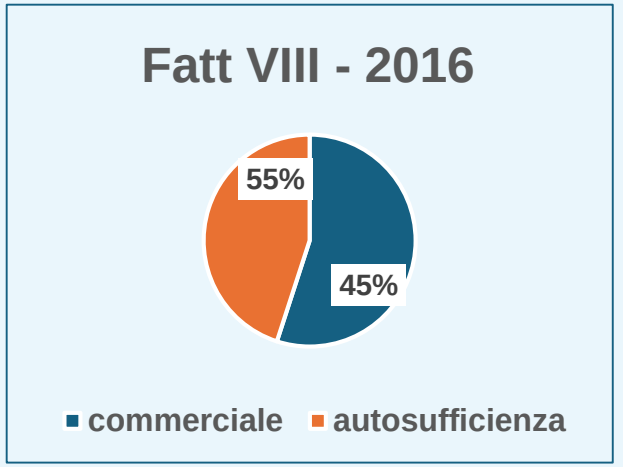
Plasmaderivati in Italia

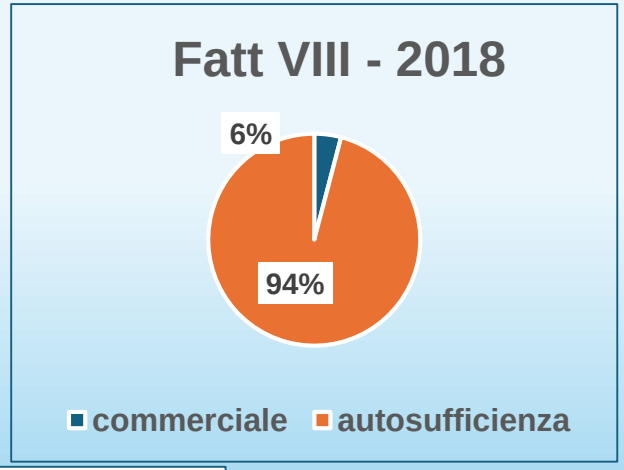


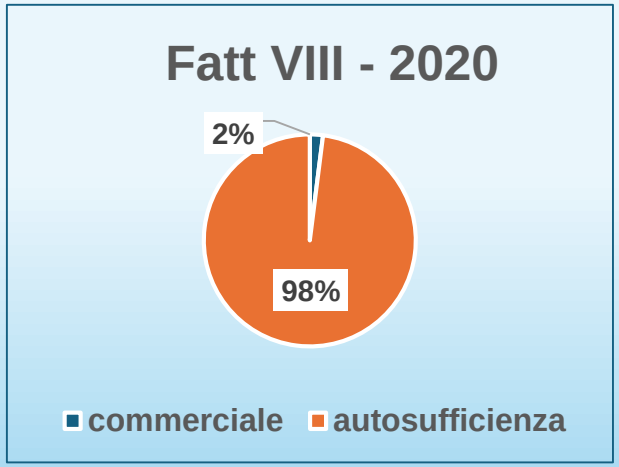
NUOVO SCENARIO PER L'AUTOSUFFICIENZA

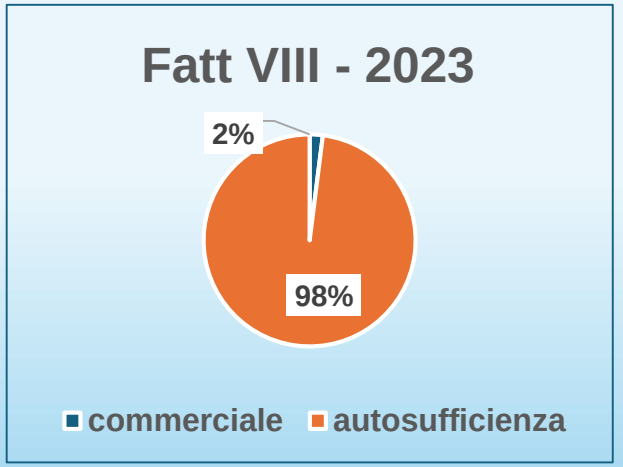






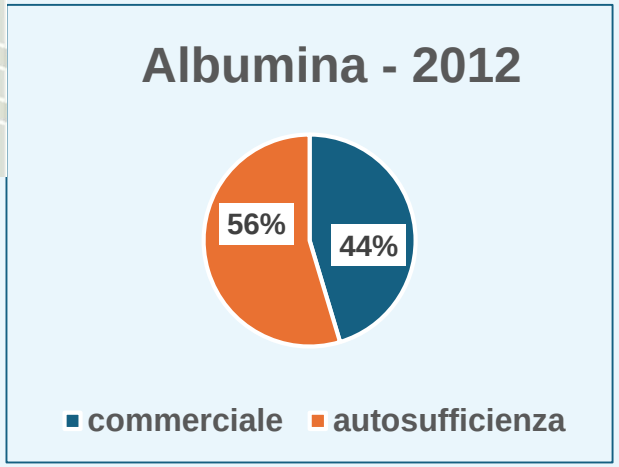


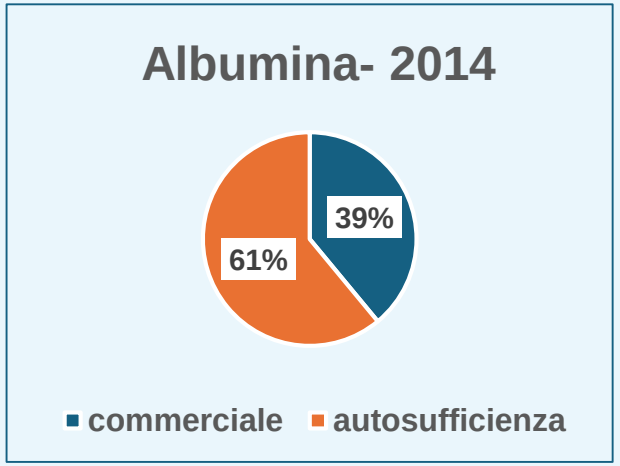


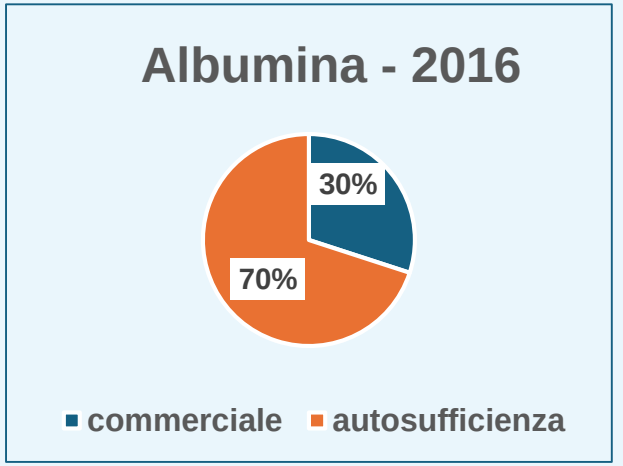


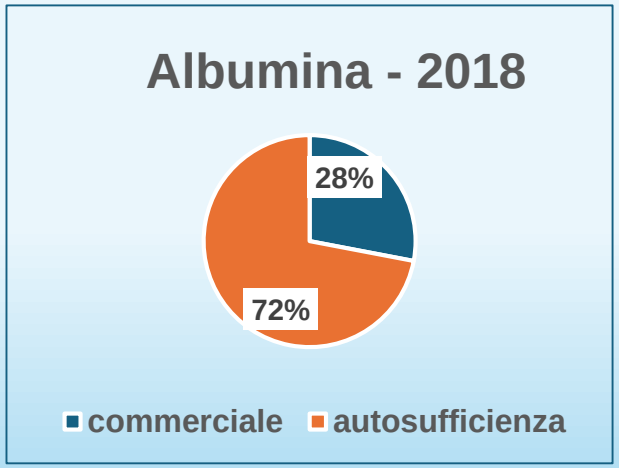
Fatt VIII solo plasmatico

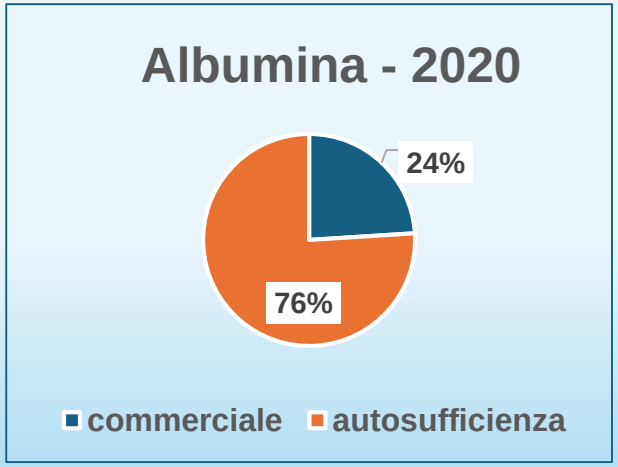
NUOVO SCENARIO PER L'AUTOSUFFICIENZA

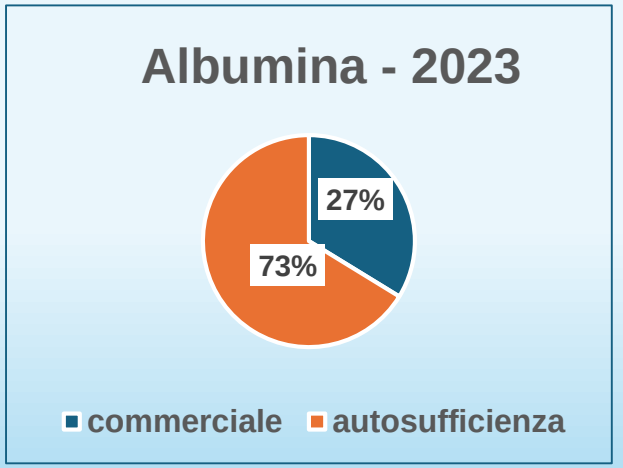




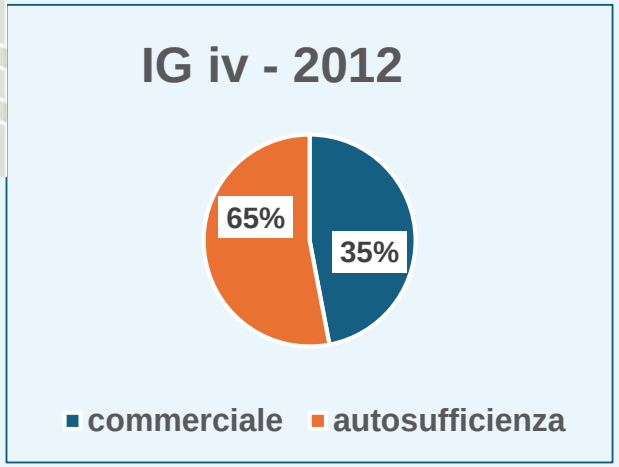


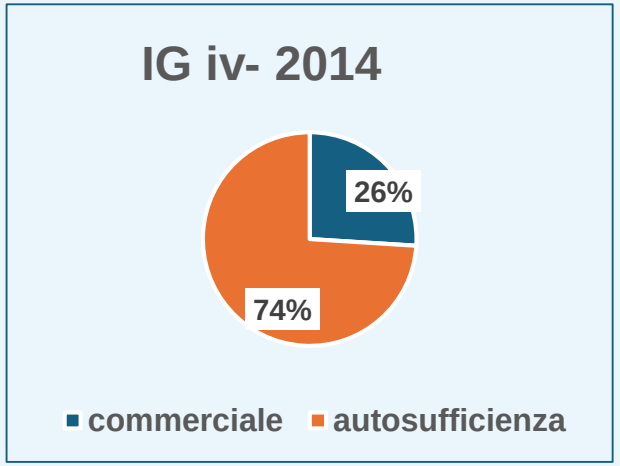


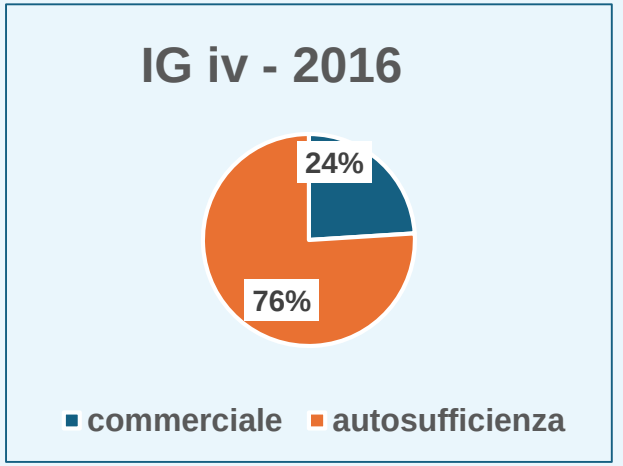


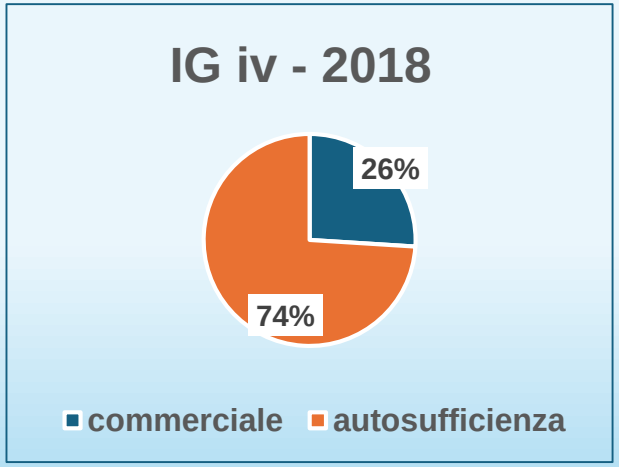


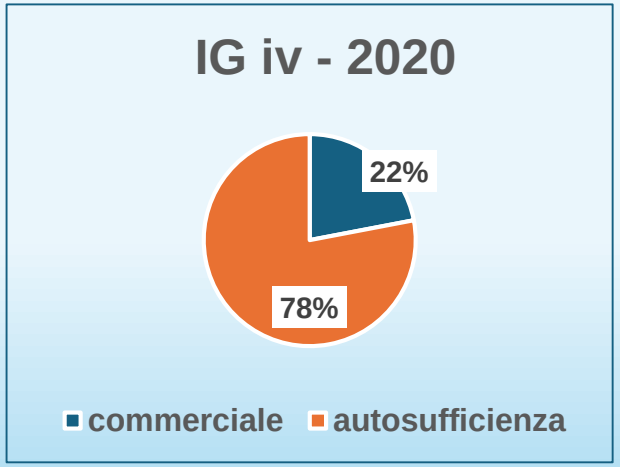
NUOVO SCENARIO PER L'AUTOSUFFICIENZA

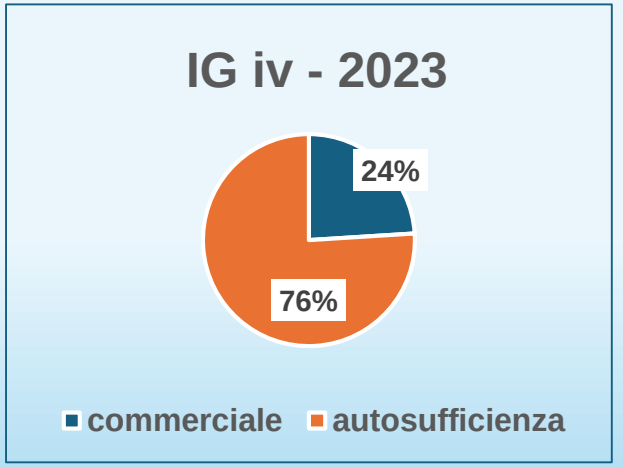












Grazie per l’attenzione