

IL SISTEMA SANGUE IN ITALIA: CRITICITA' E RISORSE NELLA CURA DELL'EMOFILIA

Vicenza – Palazzo Giustiniani Baggio – 5 giugno 2013



ULSS 6 VICENZA

La produzione nazionale di plasmaderivati:

**il ruolo della Programmazione regionale e le opportunità offerte dalla
esportazione per fini umanitari nella gestione delle eccedenze**



Dr. Antonio Breda

Coordinamento Regionale Attività Trasfusionali



Segreteria Regionale per la Sanità

Direttore Generale Dr. Domenico Mantoan

Regione del Veneto

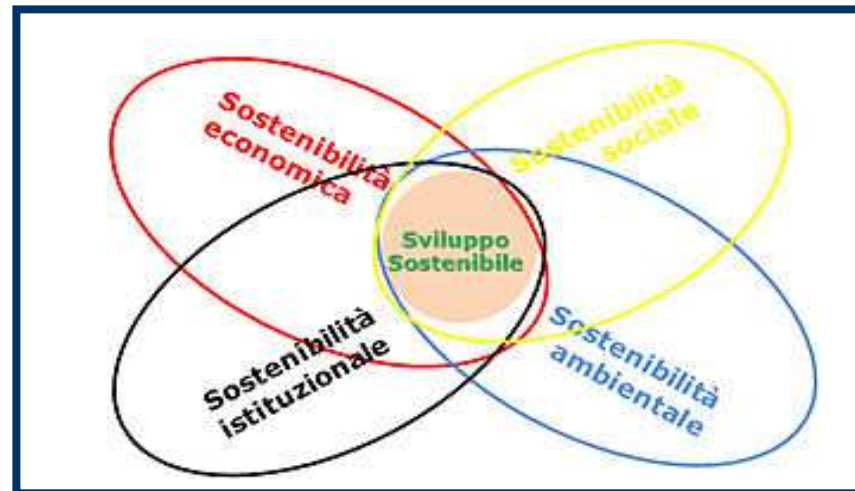


Premessa: Il concetto di autosufficienza in emoderivati

Rapporto bidirezionale in equilibrio (*trade off*) tra esigenza sanitaria delle pratiche mediche e approvvigionamento dei farmaci che può derivare dalla produzione interna del c/lavorazione o dal ricorso al mercato commerciale

- Appropriatezza di utilizzo dei prodotti
- Disallineamento tra resa prodotti e fabbisogno (+/-)
- Limitazione della disponibilità plasma source
- Scelta clinica del prodotto più adeguato alla terapia nel rapporto costo-efficacia
- Programmazione dell'attività produttiva
- La dimensione etica nell'utilizzo delle risorse
- Architettura decisionale del percorso autosufficienza (dimensione regionale e nazionale; sovra nazionale?)
- Possibilità di ricorso al mercato commerciale

Avendo a riferimento:
le dimensioni della sostenibilità
(Wikipedia)



Premessa alla presentazione

La relazione vuole fornire un modello per la Programmazione regionale per l'Autosufficienza in plasmaderivati inserita nel contesto più ampio dell'Autosufficienza che include anche gli emocomponenti labili.

Si potranno discutere numeri, previsioni, assunzioni, ma fare Programmazione vuol dire guardare al futuro in un concetto che deve tenere conto che le Attività trasfusionali sono LEA ma la loro erogazione deve conformarsi al principio inderogabile di sostenibilità di Sistema. In questa logica pertanto presentiamo una proposta su cui il confronto potrà essere aperto nelle sedi ritenute più opportune.

**FOCUS 1: Stima produzione ITALIA di plasma per il conferimento industriale
FORMULAZIONE IPOTESI su trend ***

	2012	2013	2018	2023
Plasma da scomposizione (kg)	573.066	591.000	685.000	793.000
Plasma da aferesi (kg)	194.751	200.000	232.000	270.000
Totale (kg)	768.435	791.000	917.000	1.063.000
Totale kg/1.000/ab. **	12,8	13,2	15,0	17,1

* applicato trend di incremento pari al 3% per anno sulla base dei dati consolidati 2012; è prevedibile che, se il Sistema non sarà adeguatamente presidiato, le % tra plasma da scomposizione e da aferesi si modifichino nel tempo alla luce del possibile trend di riduzione del trasfuso nei prossimi anni (attualmente Italia 45 u. x 1.000 ab.; in altri Paesi europei di pari tenore socio-economico siamo sotto a 40 u. x 1.000 ab.); la soluzione che sembra in questo momento adottata ovvero dell'incremento della plasmaferesi deve esser sostenuta da elementi di outcome (al momento, come vedremo nella presentazione, per nulla evidenti);

** ipotizzato che la popolazione rimanga stabile nel 2013 rispetto al 2012, e si incrementi di 2 milioni di ab. nei successivi 10 anni 2014 - 2023 (quindi, da 60 a 62 milioni ab. ca.)

**FOCUS 2: Stima produzione potenziale ITALIA di plasmaderivati
sulla base di conferimento plasma su *trend* ***

	2013	2018	2023
Albumina (tons)	19,5	22,3	25,4
Ig aspecifiche (tons)**	2,86	3,76	4,36
Fatt. VIII (UI)	108.000.000	123.000.000	140.000.000
Fatt. IX + CP (UI)	37.000.000	42.000.000	48.000.000
AT III (UI)	118.000.000	135.000.000	154.000.000

* applicate le rese di lavorazione dell'attuale Fornitore di servizio

** fino al 2013 applicata resa di 3,6 g/l, dal 2014 resa minima di 4,1 g/l

FOCUS 3: Spunti di riflessione sull'utilizzo dei plasmaderivati in ITALIA *

Albumina	In Italia si registra il più elevato utilizzo mondiale (600g/1.000ab.), da 2 a 3 volte i Paesi europei con analogo tenore socio-economico, con picchi fino a 6 volte per alcune Regioni (Sardegna, Puglia, Campania)
Ig Aspecifiche	In Italia si registra un consumo di Ig aspecifiche nella media europea (60g/1.000ab.), ma significativamente più basso rispetto a Stati Uniti e Canada (140g/1.000ab.) o Francia (100g/1.000ab) o Spagna (70g/1.000ab.); la Germania ha consumi significativamente più bassi (40g/1.000ab)
Fatt. VIII plasmatico	In Italia si registra un consumo pro capite di FVIII (plasmatico + ricombinante) intorno a 7 U, simile a Germania, Australia, Regno Unito; più elevato rispetto a Francia (6) o Canada e Stati Uniti (5); il plasmatico rappresenta il 20%, molto inferiore rispetto a Germania (50%) o Spagna (40%); nel Rapporto ISTISAN 12/53 questo 20% corrisponde nel 2011 a poco più di 90mil. UI/anno, dei quali metà del c lavorazione, a fronte di una potenziale totale copertura (fatte salve alcune indicazioni cliniche specifiche)
Fatt. IX + CP	In Italia la domanda di FIX è modesta, intorno a 1 U pro capite, il 20% è prodotto plasmatico; il CP ha un consumo nazionale di oltre 30mil. UI con trend in >, circa il 10% del consumo mondiale (400mil. UI)
Antitrombina III	In Italia si registra un utilizzo di 120mil. UI di prodotto su un consumo mondiale di 700mil. UI; l'Italia con 2 U pro capite si colloca al 2° posto al mondo dopo il Giappone (3 U pro capite); la Francia ha un consumo 6 volte inferiore all'Italia, la Germania 2 volte inferiore

* appare opportuno fornire una breve sintesi dei dati di maggiore interesse in relazione all'utilizzo dei plasmaderivati in Italia in confronto con altri Paesi (Fonte dati 2011) di pari tenore socio-economico; come si può notare, gli elementi da approfondire, in parte sorprendenti, non mancano (anche in ambito clinico, con riferimento soprattutto ad albumina e antitrombina III)

FOCUS 4: Stima fabbisogno ITALIA di plasmaderivati *

	2013	2018	2023
Albumina (tons)	33,0 (550 g/1.000 ab.)	24,5 (400 g/1.000 ab.)	22,0 (350 g/1.000 ab.)
Ig aspecifiche (tons) **	3,9 (65 g/1.000 ab.)	5,2 (85 g/1.000 ab.)	6,8 (110 g/1.000 ab.)
Fatt. VIII (plasmatico)	100.000.000	110.000.000	120.000.000
Fatt. IX+CP ***	35.000.000	40.000.000	45.000.000
AT III ****	120.000.000	95.000.000	80.000.000

* valutazione che tiene conto dei necessari sviluppi in termini di appropriatezza e di nuove indicazioni; fonte dati iniziale: esercizio 2011 da Rapporto ISTISAN 12/53

** per le Ig aspecifiche applicato trend di incremento del 30% per ognuno dei quinquenni considerati (2014 – 2018 e 2019 – 2023)

*** applicato un trend incrementale del 15% per ognuno dei quinquenni considerati

**** applicato trend in flessione del 20% per il primo quinquennio e del 15% nel secondo quinquennio

Attualmente, viene ritirato su base annua albumina al 100%, Ig al 100%, ATIII (al 100%), FVIII (trend 70.000.000 UI), FIX + CP (trend >35.000.000 UI)

FOCUS 5: Delta tra fabbisogno stimato di plasmaderivati e produzione potenziale fornita dal c/lavorazione – ITALIA -

	2013	2018	2023
Albumina (tons)	-13,5	-2,2	+3,4
Ig Aspecifiche (tons)	-1,0	-1,4	-2,4
Fatt. VIII (UI)	+38.000.000	+10.000.000	+20.000.00
Fatt. IX+CP (UI)	+2.000.000	+2.000.000	+3.000.000
AT III (UI)	-2.000.000	+40.000.000	+74.000.000

l'ipotesi è formulata sulla base esposta nelle slide precedenti di fabbisogni stimati e resa in prodotti dal plasma conferito

FOCUS 6: I costi della produzione del plasma per il conferimento industriale *

Veneto 2011*		
Costo per kg	Costo specifico (€)	Costo pieno (€)
Plasma cat. A	423	511
Plasma cat. B - C	63	74

Costo plasma cat. A commerciale = ca. €130/litro

* Fonte dati: Analisi costi Veneto 2011.

FOCUS 7: I costi di produzione Veneto 2011 dei plasmaderivati del c/lavorazione

- Il Veneto, in qualità di Regione Capofila dell'AIP, ha stipulato una convenzione unica per il servizio di lavorazione plasma e produzione di emoderivati
- I costi di tale convenzione sono connessi alla ripartizione per emoderivato dei costi fatturati dalla ditta Kedrion alla Regione d Veneto
- Tali costi, direttamente associabili al prodotto finito, comprendono gli oneri connessi alla lavorazione industriale e trasformazione del plasma, al condizionamento dell'emoderivato e all'invio al Controllo di Stato; escludono invece la parte riferibile alla produzione della materia prima (plasma)

EMODERIVATI	COSTI CONVENZIONE (ANNO 2011)
ALBUMINA (20% 50ml)	€ 14,00
IG VENA (5g 100ml)	€ 107,00
FATTORE VIII (1.000 UI)	€ 212,00
FATTORE IX (1.000 UI)	€ 208,00
COMPLESSO PROTROMBINICO (500 UI)	€ 66,00
ANTITROMBINA III (1.000 UI)	€ 160,00

- La produzione del plasma, rientrando nei livelli essenziali di assistenza trasfusionali, risulta a carico delle Aziende Sanitarie, ed è ricompresa nel finanziamento della produzione del Sistema trasfusionale regionale attraverso il FRAT (finanziamento a funzione basato su costi standard)
- Includendo i costi connessi alla produzione della materia prima, per la quota parte destinata alla lavorazione industriale, si può ottenere un'ulteriore riallocazione dei costi complessivi sul singolo emoderivato, che risulta comprensiva sia degli oneri di lavorazione fatturati dalla ditta sia degli oneri sostenuti dal Sistema trasfusionale per la raccolta del plasma

EMODERIVATI	ONERI DI LAVORAZIONE + PLASMA (valorizzato secondo analisi dei costi 2010 - costo pieno) REGIONE VENETO
ALBUMINA (20% 50ml)	€ 32,00
IG VENA (5g 100ml)	€ 243,00
FATTORE VIII (1.000 UI)	€ 493,00
FATTORE IX (1.000 UI)	€ 457,00
COMPLESSO PROTROMBINICO (500 UI)	€ 161,00
ANTITROMBINA III (1.000 UI)	€ 389,00

FOCUS 8: Stima costi di produzione (materia prima + costi industriali) ITALIA per singolo prodotto plasmaderivato del c/lavorazione in milioni di euro *
(Fonte costi di produzione plasma: Analisi dei costi Veneto 2011)

	2013	2018	2023
Albumina **	65,6	85,4	110,0
Ig Aspecifiche ***	146,0	200,0	245,0
Fatt. VIII ****	46,5	60,0	67,0
Fatt. IX+CP *****	13,4	16,8	19,7
AT III *****	48,0	62,0	81,0
Totale costi (mil.€)	319,5	424,2	522,7
Costi Convenzione (mil.€)	125,0	165,0	200,0

* stima desunta sulla base dell'attuale modello organizzativo e sulle attuali percentuali di conferimento plasma tra plasma da scomposizione e plasma da aferesi

** per albumina applicato incremento costi del 5% nel 2013 rispetto al 2011 e un 14% per ognuno dei 2 quinquenni considerati

*** per Ig applicato incremento costi del 5% nel 2013 rispetto al 2011 e un ulteriore 5% per ognuno dei 2 quinquenni considerati, considerato l'incremento delle rese (almeno 4,1g/l)

**** per F VIII considerata riduzione di costi di condizionamento dal 2011 (da ca 100 a 60 euro/fl)

***** per AT III applicato incremento costi del 5% nel 2013 rispetto al 2011 e un 14% per ognuno dei 2 quinquenni considerati

FOCUS 9: Stima costi medi aggiudicazione gare ospedaliere dei prodotti commerciali (in euro a flacone IVA inclusa)*

	2013	2018	2023
Albumina 10g. (€)	28,00	32,00	36,00
Ig Aspecifiche 5g. (€)	250,00	285,00	326,00
Fatt. VIII 1.000 (€)	450,00	510,00	580,00
Fatt. IX 1.000 (€)	450,00	510,00	580,00
CP 500 UI (€)	145,00	165,00	190,00
AT III 1.000 (€)	300,00	340,00	390,00

*** stima su dati forniti da Kedrion S.p.A. relativi al 2012; applicato trend di incremento dei prezzi del 14% per ognuno dei quinquenni considerati**

FOCUS 10: Valorizzazione “commerciale” in milioni di euro delle ipotetiche eccedenze e carenze ITALIA in termini di prodotto finito del c/lavorazione

	2013	2018	2023
Albumina	-38,00	-7,00	+12,00
Ig Aspecifiche	-52,00	-82,00	-16,00
Fatt. VIII	+17,00	+5,00	+11,00
Fatt. IX + CP	+0,6	+0,6	+1,1
AT III	-0.6	+13,6	+29
Totale (mil.€)	-73,00	-69.8	+37,1

l'ipotesi è formulata sulla base delle considerazioni esposte nelle slide precedenti

FOCUS 11: Elementi di valutazione per la Programmazione regionale/nazionale nel lungo periodo utili ai fini della stima di contributo all'autosufficienza con i prodotti del c/lavorazione (contesto ITALIA)

- *appropriatezza clinica (driver)*
- *incremento rese (Ig aspecifiche)*
- *disponibilità di nuovi prodotti ricombinanti a lunga emivita (F VIII, F IX)*
- *strategie terapeutiche*
- *disponibilità di analoghi prodotti commerciali*
- *nuovi prodotti da ricerca in corso (ricombinanti tra cui anche le Ig - frammento Fc)*
- *nuovi prodotti nel/nei paniere/i dei frazionatori (nuove Gare)*
- *trend del trasfuso di emazie che pare ridursi a livello nazionale ed europeo*
- *riorganizzazione dei centri di plasmaferesi produttiva*
- *possibili interruzioni della produzione industriale*
- *ipotetica crescita dei sistemi regionali che attualmente conferiscono basse quantità all'industria*
- *necessità di valutazione se sia maggiormente sostenibile per le regioni a basso conferimento investire sull'aferesi o acquisire il plasma direttamente dalle realtà regionali ad alto conferimento (cessione plasma tra Regioni)*
- *necessità di strategia condivisa tra le regioni*
- *aspetti etici*
- *vincoli normativi*

FOCUS 12: Il Punto di Sostenibilità nel contributo all'Autosufficienza nazionale in plasmaderivati con i prodotti del c lavorazione

Sulla base delle considerazioni sopra esposte, si ritiene che una previsione di volumi ideali per il 2023, sulla base dell'ipotizzato fabbisogno di plasmaderivati (valutati anche elementi quali i nuovi prodotti oramai a breve disponibili come i fattori labili della coagulazione ricombinanti a lunga emivita e delle possibili Ig - frammento Fc ricombinante per l'applicazione nelle indicazioni di immunomodulazione), ovvero il punto di sostenibilità, possa essere il volume di plasma ipotizzato per il 2018 sulla base del trend attuale, ovvero ca. 920.000 kg di plasma per il conferimento industriale.

Ne consegue quindi che, sulla base di tale ipotesi, in questo decennio si dovrà perseguire un progressivo decremento della raccolta del plasma in aferesi soprattutto nelle situazioni organizzative non più sostenibili ed il loro accorpamento in altre aree (vedi slide successiva).

*Il **Punto di Sostenibilità** è quindi correlato a molteplici fattori: soddisfacimento dei bisogni appropriati, quantità di conferimento plasma da scomposizione, raccolta del plasma da aferesi efficiente, strategie terapeutiche, farmaci innovativi, rese industriali, eccedenze e carenze dei prodotti del c/lavorazione, paniere prodotti, etc., già illustrati nelle slide precedenti e che la limitazione del tempo dell'esposizione non permette ora di approfondire ulteriormente.*

FOCUS 13: Alla luce delle considerazioni precedenti, si formula una proposta sostenibile di volumi di conferimento plasma per il frazionamento industriale ITALIA al 2023

	2013	2018	2023
Plasma da scomposizione (kg)	591.000	685.000	793.000
Plasma da aferesi (kg)	200.000	175.000	127.000
Totale (kg)	791.000	860.000	920.000
Totale kg/1.000/ab.	13,2	14,0	14,8

dalla tabella risulta evidente il fatto che il plasma complessivo cresce del 1-5-2%/anno soprattutto a carico del plasma da scomposizione, mentre il plasma da aferesi decresce in valori assoluti (procedura ad alto costo se non praticata secondo logiche “produttive”); è chiaro che i volumi dell’aferesi sono comunque funzionali ai volumi di plasma totale; in tale ipotesi, “cd. **Punto di sostenibilità**”, si riduce consistentemente il rischio di sovra produzione a fronte del mantenuto buon livello di autosufficienza complessiva in plasmaderivati (vedi slide successiva)

FOCUS 14: Copertura fabbisogno di plasmaderivati ITALIA sulla base della proposta di plasma da conferire per il frazionamento industriale

	2013	2018	2023
Albumina	60%	88%	100%
Ig Aspecifiche	73 %	68%	56%
Fatt. VIII	100 %	100 %	100 %
Fatt. IX	100 %	100 %	100 %
CP	100 %	100 %	100 %
AT III	100 %	100 %	100 %

nel 2023 avremo superato il 100% dell'autosufficienza per tutti i prodotti (con generazione di alcune eccedenze comunque gestibili), sulla base delle stime fornite, tranne che per le Ig aspecifiche che a fronte di un ipotizzato fabbisogno di 110g/1.000 ab. il livello di autosufficienza sarebbe pari al 56%; se consideriamo però che tale valore è calcolato su una resa prudenziale di 4,1g/l ipotizzando una resa di 4,5g/l il livello di autosufficienza si alzerebbe al 60%;
risulta altresì abbastanza probabile per allora l'immissione in commercio delle Ig ricombinante (Fc) che come noto sarebbero utilizzabili per l'azione immunomodulante che assorbe circa il 70% del fabbisogno, determinando un possibile "sconvolgimento" di scenario di cui è già opportuno tenere conto

**FOCUS 15: La quantificazione stimata ITALIA delle eccedenze e loro gestione:
Fattore VIII**

	2014 - 2017	2018 - 2023
Produzione potenziale media anno	110.000.000UI	120.000.000UI
Ritiro per utilizzo nazionale media anno	100.000.000UI	110.000.000UI
Eccedenze nel quinquennio sul prodotto nel periodo	50.000.000UI	50.000.000UI
Eccedenze nel quinquennio incluso semilavorato giacente	170.000.000UI	50.000.000UI
Eccedenza media anno nel quinquennio	35.000.000UI	10.000.000UI
Valorizzazione eccedenze nel quinquennio al 50% rispetto al mercato (200 euro/flacone 1.000 UI)	€34.000.000	€2.000.000

è ragionevolmente ipotizzabile che a fine dell'anno in corso il ritiro del prodotto nazionale per uso interno si attesti intorno a 70 mil. UI (+40% rispetto al 2011); risulta quindi raggiungibile l'ipotesi di 100 mil. UI/anno nel prossimo quinquennio, andando ad una saturazione della produzione di circa il 90%; il respiro dei progetti umanitari è quindi quantificabile in 3-4 anni al massimo, legato soprattutto alle scorte non utilizzate e difficilmente allocabili ed alla loro scadenza

FOCUS 16: L'Accordo Stato Regioni del 7 febbraio 2013 sull'esportazione dei plasmaderivati per fini umanitari

“Il Ministero e le Regioni sono impegnate a perseguire programmi per l’appropriato utilizzo nazionale dei prodotti medicinali emoderivati, con particolare riferimento ai fattori della coagulazione, derivanti dalla lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale, in linea con le evidenze di efficacia e sicurezza prodotte dalla letteratura internazionale.

Vengono promossi ai fini di un utilizzo razionale ed etico dei prodotti eccedenti il fabbisogno nazionale accordi nell’ambito dei quali si possono prevedere l’esportazione o la cessione dei medicinali emoderivati o dei prodotti intermedi di lavorazione, il supporto all’organizzazione dei sistemi trasfusionali dei Paesi destinatari dell’intervento, la formazione e l’addestramento delle risorse umane, il supporto alla progettazione ed alla implementazione di reti assistenziali per pazienti affetti da MEC.

Tali attività sono svolte senza fini di lucro e senza costi aggiuntivi per gli Enti interessati. Il recupero dei costi di produzione (costi di raccolta e costi di lavorazione), ove applicato, ha come riferimento almeno quanto addebitato dall’industria di frazionamento quali costi specifici e generali per la produzione dei prodotti medicinali emoderivati. Le modalità di recupero dei costi di produzione deve trovare esplicitazione negli accordi”.

FOCUS 17: Definizione del costo di cessione del **Fattore VIII 1.000 UI o dell'intermedio di lavorazione *pasta di crio* con riferimento ai costi industriali**

	Emoclot 1.000 UI	<i>Pasta di crio</i> in eq. fl. 1.000 UI
Allocazione di quota parte dei costi industriali generali	€130	€130
Costo di condizionamento	€60	-
Totale costi industriali	€190	€130
Contributo costo materia prima	€20?	€20?
Totale (ipotesi tariffa)	€210	€150

Prezzo analogo commerciale	€400 + IVA 10%
----------------------------	----------------

viene formulata un'ipotesi di valore di tariffa di cessione che tenga in debito conto quanto contenuto nel dispositivo dell'Accordo, sia che si tratti di cessione di prodotto, sia di intermedio di lavorazione (*pasta di crio*); quindi, la tariffa proposta è comprensiva del totale dei costi industriali e di un contributo (minimo) per la produzione della materia prima

Conclusioni: IL NUOVO SCENARIO

Si aprono (FINALMENTE!) nuovi scenari per la plasmaderivazione regionale e nazionale (nuove gare attese da 7 anni), dove ognuno dei soggetti coinvolti deve comprendere che si sta chiudendo una fase importante per la garanzia dell'autosufficienza in plasmaderivati, incentrata sull'obiettivo produttivo, per aprire ora una nuova fase nella quale l'autosufficienza è inserita in un contesto in cui il ruolo della Programmazione regionale risulta centrale e con un respiro temporale necessariamente lungo (min. 10 anni), avendo quali riferimenti guida alcune assunzioni di base:

la produzione nazionale del plasma industriale deve tendere all'“efficienza” e rispondere agli standard di qualità (regole) definiti a livello comunitario per i prodotti biologici (PMF);

l'appropriatezza d'uso per i farmaci plasmaderivati deve essere elemento vincolante per la definizione della programmazione regionale e nazionale, accompagnata all'allocazione dei prodotti del conto lavorazione nel circuito nazionale;

i volumi di produzione del plasma da aferesi devono essere direttamente correlati all'obiettivo definito di livello di autosufficienza da raggiungere con il plasma nazionale, fatto salvo l'utilizzo clinico; la plasmaferesi deve essere attività gestita obbligatoriamente secondo logiche “produttive”;

le nuove aggregazioni regionali devono essere determinate su standard di qualità di produzione omogenei (PMF) e volumi di plasma funzionali (max.150-200.000 kg) ad una gestione efficiente;

è necessario saper cogliere per tempo i mutamenti di scenario (es. innovazioni terapeutiche) e costruire quindi modelli organizzativi flessibili e funzionali all'obiettivo che tende a modificarsi nel medio-lungo periodo;

la normativa in materia deve permettere un nuovo rapporto tra committente e fornitore improntato alla totale valorizzazione del dono nel rispetto degli aspetti etici;

la sostenibilità dei sistemi sanitari deve essere elemento cardine per contemperare esigenze etiche ed economiche.