

PLASMADERIVATI, FARMACI SALVAVITA

Il sangue è un tessuto fondamentale del nostro corpo, composto per il 43% da globuli rossi, per il 2% da globuli bianchi e piastrine e per il restante 55% da plasma. Quest'ultimo, a sua volta, è costituito per il 90% da acqua, per il 7% da proteine come l'albumina, le immunoglobuline, il fibrinogeno e altri fattori della coagulazione, e per la rimanente parte da sali, lipidi ed altre sostanze.

Sono proprio le proteine che, isolate tramite un avanzato processo di separazione detto "frazionamento", diventeranno poi farmaci salvavita per integrare componenti mancanti del sangue umano o svolgere specifiche attività terapeutiche.

I plasmaderivati sono spesso usati per trattare malattie rare di origine genetica (immunodeficienze primarie, emofilia, angioedema ereditario, ecc.), complicanze di gravi patologie neurologiche e oncoematologiche, nelle gravi infezioni batteriche e nelle infezioni virali che complicano i trapianti di organo solido e midollo (Tabella 1).

Tabella 1. Malattie trattate per tipologia di plasmaderivato

Classe di plasmaderivati	Malattie trattate*
Fattori della coagulazione Essenziali per la coagulazione del sangue, utilizzate per il trattamento di disturbi emorragici genetici ed emorragie chirurgiche	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disturbi del sanguinamento <ul style="list-style-type: none"> • Emofilia A e B • Malattia di Von Willebrand (VWD) • Rare carenze dei fattori della coagulazione 2. Emorragia da trauma 3. Sovradosaggio di anticoagulanti o di sostanze tossiche che causano emorragie 4. Malattie del fegato
Immunoglobuline Essenziale per la difesa dagli agenti infettivi e la regolazione del sistema immunitario; usato per trattare malattie genetiche con deficit di difesa contro patogeni estranei (es. virus, batteri) o patologie autoimmuni e infiammatorie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Immunodeficienze <ul style="list-style-type: none"> • Primarie (PID) • Secondarie (SID) 2. Malattie neurologiche <ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) • Polineuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (Guillain Barré) • Neuropatia motoria multifocale (MMN) 3. Ematologia <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia immunitaria primaria (Porpora trombocitopenica idiopatica) (ITP)

	4. Malattie infiammatorie <ul style="list-style-type: none"> • Malattia di Kawasaki
Globuline iperimmuni Prevenzione e trattamento di infezioni specifiche e altre indicazioni	1. Rabbia, tetano, epatite, citomegalovirus, virus della varicella-zoster 2. Gravidanze complicate da fattore Rh 3. Trapianti d'organo
Inibitore dell'alfa-1-proteinasi Protegge i tessuti dagli enzimi delle cellule infiammatorie	Carenza di alfa-1 antitripsina (AATD)
Albumina La principale proteina plasmatica che regola il volume del sangue e svolge molte funzioni essenziali non oncotiche	1. Chirurgia cardiaca 2. Malattie del fegato 3. Infezioni gravi 4. Medicina d'urgenza e chirurgica (shock, ustioni gravi e durante interventi chirurgici)
Inibitore della C1-esterasi Aiuta a controllare l'infiammazione e l'attività del sistema immunitario	Angioedema ereditario (HAE)

* L'elenco può non essere esaustivo.

Fonte: Key economic and value considerations for plasma-derived medicinal products in Europe

Sono farmaci biologici rimborsabili dal SSN che nella maggioranza dei casi non hanno alternative terapeutiche o consentono di migliorare la tollerabilità e l'efficacia delle terapie, soprattutto in alcune patologie croniche, come, ad esempio, le immunodeficienze congenite o in patologie neurologiche disabilitanti¹.

Ogni donazione di sangue intero o di plasma contiene solo una quantità minima di proteine utili a produrre i farmaci necessari a una determinata terapia: ad esempio, per curare una persona con emofilia per un anno occorrono 1.200 donazioni di plasma e ne occorrono 130 per curare una persona affetta da immunodeficienza primitiva.

È quindi evidente la necessità di raccogliere sangue o plasma sufficiente per curare le molte persone che dipendono per tutta la vita da queste terapie.

¹ Polineuropatia Cronica Infiammatoria Demielinizzante (CIDP) e Neuropatia Motoria Multifocale (NMM).

LE IMPRESE FARMACEUTICHE E I PLASMADERIVATI IN ITALIA E NEL MONDO

La ricerca e la produzione di plasmaderivati rappresentano un'area di forte impegno della farmaceutica in Italia, grazie a imprese nazionali a vocazione internazionale e a importanti imprese a capitale estero, che investono più della media manifatturiera e complessivamente contano più di 1.700 addetti².

Gli investimenti in R&S sono destinati anche al costante miglioramento delle tecnologie produttive per massimizzare le rese industriali, valorizzando in questo modo la materia prima raccolta con la donazione – che nel nostro Paese è volontaria, anonima e gratuita – con l'obiettivo di rendere disponibili più prodotti per i pazienti.

Complessivamente sono 20 i nuovi farmaci plasmaderivati in sviluppo nel mondo³ per diverse patologie, di cui:

- il 75% in fase avanzata di sviluppo clinico (Fase 2 e 3);
- il 15% con almeno una fase di sperimentazione svolta in Italia;
- principalmente nell'area dell'immunoterapia (35%) e dell'ematologia (25%);
- 2 molecole con designazione di farmaco orfano.

ASPETTI PRODUTTIVI E FORNITURA AL SSN

La materia prima, il plasma, è una risorsa limitata la cui disponibilità dipende esclusivamente dalle donazioni volontarie perché non è sintetizzabile in laboratorio.

Per rispondere ai fabbisogni terapeutici della popolazione il processo di raccolta del plasma umano e la successiva produzione necessitano di una programmazione a lungo termine, con tempi che, dalla donazione alla distribuzione del prodotto finito, possono arrivare fino a 12 mesi.

² Elaborazioni Farmindustria su dati aziendali.

³ Fonte: Elaborazioni Farmindustria su dati delle aziende facenti parte del Gruppo Emoderivati.

Grafico del processo produttivo dei plasmaderivati



In Italia la raccolta di plasma garantisce un'autosufficienza che in alcuni casi arriva al 70% del fabbisogno, grazie al "Programma nazionale di autosufficienza del sangue e dei suoi componenti", in confronto al livello raggiunto in Spagna (39%) o Francia (35%). Un risultato importante rispetto ad altri Paesi europei.

Nonostante l'impegno del SSN e la generosità dei molti donatori, le quantità di plasma italiano sono insufficienti per produrre tutti i farmaci necessari alla cura dei nostri pazienti.

È per questo che il nostro Paese deve utilizzare anche farmaci che sono prodotti utilizzando plasma raccolto all'estero, in particolare negli Stati Uniti, nazione che da sola soddisfa il 67% del fabbisogno mondiale di plasma indirizzato alla plasmaderivazione.

La quasi totalità del plasma raccolto in Italia⁴ dalle strutture trasfusionali o grazie all'impegno organizzativo delle associazioni/federazioni di donatori di sangue, viene inviato agli stabilimenti delle aziende farmaceutiche, accreditate dal Ministero della Salute a tale scopo. Queste lo trasformano nelle varie tipologie di farmaci (albumina, immunoglobuline polivalenti, fattori della coagulazione, antitrombina, ecc.), che vengono poi inviati alle strutture sanitarie del territorio nazionale.

⁴ Il 20% del plasma raccolto in Italia è destinato all'uso clinico (come nel caso degli interventi chirurgici).

Il processo di lavorazione è regolato da convenzioni stipulate fra le Regioni e le singole aziende.

Gli stessi medicinali prodotti con il plasma raccolto all'estero⁵ seguono i canali e i processi di autorizzazione, prezzo, rimborsabilità e tracciabilità dei farmaci di sintesi e sono acquistati dal SSN tramite procedure di gara predisposte per garantire una risposta ai fabbisogni di plasmaderivati, tra cui anche le immunoglobuline specifiche che richiedono una raccolta di plasma mirata.

La spesa sostenuta per l'acquisto dei medicinali prodotti con il plasma raccolto all'estero è inclusa nella spesa farmaceutica per acquisti diretti ed è soggetta al meccanismo del ripiano, diversamente da quanto accade ai farmaci plasmaderivati prodotti da plasma nazionale.

Un elemento che contrasta con un sistema che, per la salute dei pazienti, si basa sull'equilibrio tra due canali di produzione distinti ma comunicanti fra loro per assicurare la disponibilità delle terapie per i pazienti.

Inoltre, alcuni plasmaderivati (come, ad esempio, le immunoglobuline specifiche anti-tetano, anti-epatite B, anti-Citomegalovirus o anti-D specifiche contro il fattore Rh) necessitano di plasma con caratteristiche particolari che richiedono una raccolta mirata che attualmente non è attuata nel nostro Paese. È per tutto questo che siamo necessariamente dipendenti dai medicinali prodotti con il plasma raccolto all'estero.

L'ANDAMENTO DELLA DOMANDA DI PLASMADERIVATI NEL MONDO E IN ITALIA

La domanda mondiale di farmaci plasmaderivati è in costante crescita. Un fenomeno legato a fattori quali l'invecchiamento della popolazione, l'approvazione di nuove indicazioni terapeutiche, l'incremento dei dosaggi per accrescere l'efficacia delle terapie e l'aumento delle diagnosi delle malattie trattate con plasmaderivati. Con un trend fotografato dalle seguenti stime:

⁵ Questi medicinali sono uguali per forma farmaceutica, via di somministrazione, indicazioni, modalità produttive e standard di qualità ai plasmaderivati prodotti con il plasma raccolto in Italia.

- la domanda di immunoglobuline polivalenti⁶, pari a 47 tonnellate nel 2000, ha raggiunto le 199 tonnellate nel 2018 e raggiungerà le 365 nel 2026;
- la domanda di albumina⁷, pari a 406 tonnellate nel 2000, ha toccato le 919 tonnellate nel 2018 e toccherà le 1.369 nel 2026.

Questi fabbisogni devono continuamente confrontarsi con le fluttuazioni ampie e spesso imprevedibili della disponibilità di plasma con il conseguente impatto sulla produzione e quindi sull'effettiva disponibilità dei plasmaderivati. Una peculiarità unica nel suo genere nel settore farmaceutico.

L'attuale pratica clinica e il ritardo di alcuni progetti di diagnosi precoce in particolare per le immunodeficienze primitive determinano un uso pro-capite in Italia per le immunoglobuline polivalenti ancora inferiore rispetto a quello di altri Paesi economicamente avanzati (nel 2020, Italia 110,8 kg per milione di abitanti rispetto, ad esempio, a Francia con 173,6 o Germania 125,5)⁸.

Considerata l'importanza di questi farmaci, si può quindi prevedere che il nostro Paese si adegnerà ai trend internazionali caratterizzati da una crescita del loro uso con un conseguente aumento della domanda complessiva.

L'IMPATTO DELLA PANDEMIA COVID-19 SULLA DISPONIBILITÀ DI PLASMADERIVATI

La pandemia da virus SarS-CoV-2 ha colpito con la forza di uno tsunami la comunità internazionale e quella italiana, ponendo sotto stress il SSN, con un forte impatto sulla raccolta di plasma.

In Italia, come testimoniano i dati del Centro Nazionale Sangue, si è registrato nel 2020 un calo della raccolta pari al 2%, recuperato nel corso del 2021. Tuttavia, nel 2022 si è verificato una nuova riduzione della raccolta di plasma pari al 2,3%, riportando il nostro Paese a un livello inferiore a quello del 2020, un anno caratterizzato dai diversi lockdown.

⁶ Le immunoglobuline polivalenti sono indispensabili per la difesa dagli agenti patogeni esterni (ad esempio virus, batteri) e intervengono nella regolazione del sistema immunitario; vengono utilizzate per trattare malattie come, ad esempio, le immunodeficienze primitive e secondarie o malattie autoimmuni, la porpora trombocitopenica immune, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), la neuropatia motoria multifocale (MMN), la sindrome di Guillain Barré, ecc.

⁷ L'albumina viene somministrata in una vasta serie di condizioni patologiche: cirrosi epatica e sue complicanze, shock ipovolemico/emorragico/settico, politrauma, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), ustioni, ittero neonatale grave, sindrome nefrosica, tecniche di depurazione tramite circolazione extra-corporea, chirurgia epatica (resezioni epatiche estese, trapianto di fegato) e cardiocirurgia, ecc.

⁸ Fonte: Marketing Research Bureau.

La contrazione della raccolta di plasma è stata ancora più preoccupante a livello internazionale. In particolare, negli USA, dall'inizio della pandemia, si è assistito ad una flessione pari ad oltre il 40% nei primi mesi del 2020 che si è poi stabilizzata su base annua al 20%. Anche se si sta assistendo a un graduale allineamento ai livelli di raccolta pre-pandemici dovuto a diverse cause, questa riduzione si è protratta per tutto il 2021 e il 2022.

Questi fattori stanno determinando quindi una riduzione della disponibilità di plasmaderivati, in particolare di immunoglobuline polivalenti, con gravi conseguenze sulla possibilità di accesso dei pazienti alle terapie fino a tutto il 2023 considerati la lenta ripresa della raccolta di plasma a livello internazionale e i tempi di produzione che possono arrivare fino a 12 mesi.

Una situazione complessa che ovviamente occorre continuare a seguire con attenzione perché l'Italia, come detto, rimane comunque dipendente dal plasma raccolto all'estero per una parte significativa del fabbisogno di plasmaderivati (circa il 30%). Occorre quindi intervenire tempestivamente per affrontare al meglio le carenze e garantire ai pazienti la continuità terapeutica.

La limitata disponibilità di plasma (che ha determinato un aumento del suo costo sia in Europa sia negli Stati Uniti) e la crescente domanda di plasmaderivati nel mondo accrescono infatti la competizione tra Paesi per il loro approvvigionamento. È necessario lavorare insieme a tutti gli stakeholder per definire quali misure possano da un lato migliorare la consapevolezza del valore della donazione di plasma nella popolazione italiana, dall'altro rendere l'Italia attrattiva rispetto alla competizione in corso tra i Paesi che stanno assorbendo la maggior parte dei plasmaderivati disponibili.

PROPOSTE PER EVITARE LE POSSIBILI CARENZE

Tutte le aziende del settore sono oggi impegnate su due fronti:

- apertura di nuovi centri di raccolta del plasma ove consentito dalle legislazioni nazionali;
- investimenti crescenti per migliorare l'efficienza produttiva e incrementare la disponibilità di plasmaderivati, soprattutto grazie all'innovazione tecnologica, per soddisfare così il crescente bisogno terapeutico dei pazienti.

I risultati di questi investimenti saranno visibili solo nel medio-lungo periodo e sono comunque legati alla sostenibilità economica.

È quindi fondamentale affiancare a queste iniziative le seguenti misure che, con una rapida attuazione, possano rispondere allo stato di carenza o non disponibilità dei farmaci plasmaderivati anche nel breve termine.

Proposte di azioni in termini di partnership con le Istituzioni

- Consolidare il lavoro del tavolo tecnico permanente sui plasmaderivati con Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale Sangue, Agenzia Italiana del Farmaco, Associazioni di pazienti e Associazioni dei donatori di sangue per affrontare le tematiche rilevanti insieme alle aziende del settore, che vogliono essere partner delle Istituzioni per garantire l'accesso di questi farmaci, a tutela della salute dei pazienti.
- Prevedere un aggiornamento periodico sulle attività del tavolo tecnico permanente sui plasmaderivati alle Commissioni parlamentari di competenza.

Proposte di azioni in termini di programmazione e disponibilità di plasmaderivati

- Valutare le scorte nazionali di immunoglobuline polivalenti e delineare una realistica proiezione della domanda nazionale da condividere attraverso incontri del Centro Nazionale Sangue e dell'Agenzia Italiana del Farmaco con le singole aziende che producono plasmaderivati.
- Definire un *safety stock* unitario a livello nazionale da adottarsi da parte delle Regioni (ad es. 2-3 mesi) e verificare lo stato delle scorte di tutti i prodotti, da plasma sia estero sia nazionale, attraverso il coordinamento tra Centri Regionali Sangue e Servizi Farmaceutici Regionali.
- Pianificare un incontro periodico tra il Ministero della Salute, il Centro Nazionale Sangue e le imprese (entro agosto-settembre di ogni anno) per definire il fabbisogno previsto di prodotti da plasma estero per l'anno successivo.
- Prevedere una procedura semplificata/accelerata per la valutazione di rimborsabilità e prezzo (incluse le rinegoziazioni) per i plasmaderivati che tenga conto delle fluttuazioni della disponibilità di plasma specifiche del settore, affinché l'Italia possa competere a livello internazionale garantendo l'accesso dei pazienti a questi farmaci.

- Prevedere maggiore flessibilità nelle procedure di acquisto da parte di tutte le Regioni con la possibilità per le aziende di presentare offerte anche parziali rispetto ai quantitativi di farmaci messi in gara.
- Definire con certezza i fabbisogni reali rispetto ai quantitativi messi in gara e i tempi di consegna in caso di eventuali fabbisogni aggiuntivi di immunoglobuline polivalenti, con un prezzo massimo di cessione al SSN che renda competitiva l'Italia negli approvvigionamenti rispetto agli altri Paesi.
- Ridurre i tempi di attesa per l'importazione di plasma o suoi semilavorati, previsti dall'articolo 4 del Decreto del Ministero della Salute del 24 aprile 2018, da 30 a 15 giorni solari, per attivare prima il processo produttivo e rendere disponibili i prodotti finiti in tempi più brevi.

Proposte di azioni in termini di sostenibilità economica

- Escludere i plasmaderivati dal tetto di spesa, a invarianza di risorse stanziata nei due tetti di spesa farmaceutica, in considerazione delle criticità nella raccolta del plasma a livello mondiale.
- Creare anche in Italia condizioni favorevoli, con stimoli alla sostenibilità economica delle aziende, che tengano conto di alcune problematiche, tra cui l'aumento dei costi di produzione e l'onere delle misure di contenimento della spesa farmaceutica, per evitare le importanti criticità nell'accesso alla cura dei pazienti determinate dalle possibili carenze future.

Alcune Nazioni hanno adottato un quadro regolatorio che agevola tale disponibilità.

Altre⁹ hanno risposto all'aumento significativo del costo del plasma, legato alla minore raccolta di questa materia prima, con la rinegoziazione dei prezzi di cessione al SSN delle immunoglobuline polivalenti per limitare il rischio di carenza di tali farmaci e continuare a garantirne l'accesso per i pazienti.

⁹ Tra cui, ad esempio, Francia, Regno Unito, Portogallo, Belgio, Austria, Svizzera, Finlandia e Svezia.