

**POSITION PAPER
FARMACI PLASMADERIVATI:
CONTESTO DI RIFERIMENTO
E SFIDE PER L'ACCESSO
ALLE TERAPIE**

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** oltre che nei **trapianti** di organo e midollo.

Sono **farmaci biologici** rimborsabili dal SSN che

nella maggioranza dei casi non hanno alternative terapeutiche.

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.

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

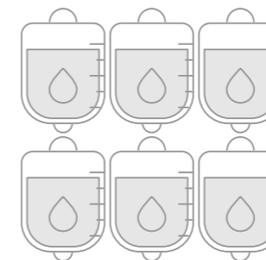


di 1.700 addetti.

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.

Sono **imprese impegnate** anche nello sviluppo di **studi clinici** con **farmaci**

ad azione mirata **contro il virus SARS-CoV-2** derivati dal plasma di pazienti guariti dalla Covid-19. **Diverse le strategie scelte**: alcune



aziende hanno deciso di consorziarsi in un progetto di sviluppo comune, condividendo tecnologie e conoscenze; altre hanno invece scelto di muoversi in modo indipendente. Tutte mosse dal comune obiettivo di **rendere disponibile**, in **tempi brevi** e a seguito dell'iter autorizzativo, un'ulteriore **cura** con **immunoglobuline specifiche** ad alto titolo di anticorpi **anti SARS-CoV-2**.

Complessivamente sono **25 i nuovi plasmaderivati in sviluppo nel mondo**¹ per diverse patologie, di cui:

- il **65%** in **fase avanzata di sviluppo clinico** (Fase 2 e 3);
- il **32%** con almeno **una fase di sperimentazione** svolta **in Italia**;
- principalmente nell'area dell'immunoterapia (36%) e dell'ematologia (24%);
- **3** molecole con designazione di **farmaco orfano**.

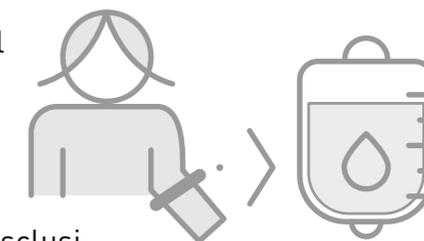
Aspetti produttivi e fornitura al SSN

La materia prima, il **plasma**, è una **risorsa limitata**

la cui **disponibilità dipende** esclusi-

vamente 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**.

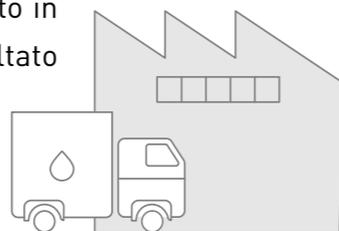
In Italia la raccolta di plasma garantisce un'**autosufficienza** che **in alcuni casi** arriva al **70% del fabbisogno**, grazie al "Programma nazionale di autosufficienza del sangue e dei suoi componenti", in confronto al livello raggiunto in Spagna (39%) o Francia (35%). Un risultato importante rispetto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

Nonostante il generoso impegno 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 utilizza **anche farmaci che sono prodotti** utilizzando **plasma raccolto all'estero**, in particolare negli **Stati Uniti**, nazione che da sola soddisfa oltre il 60% del fabbisogno mondiale di plasma.

Il **plasma raccolto in Italia** dalle strutture trasfusionali o da quelle 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, fattori della coagulazione, antitrombina, ecc.), che vengono poi inviati alle strutture sanitarie del territorio nazionale. Il **processo di lavorazione** è **regolato da convenzioni** stipulate fra le Regioni e le singole aziende.



I **medicinali** prodotti con il **plasma** raccolto all'**estero** sono invece **acquistati dal SSN** tramite le procedure di gara predisposte per garantire

una risposta alla richiesta di plasmaderivati.

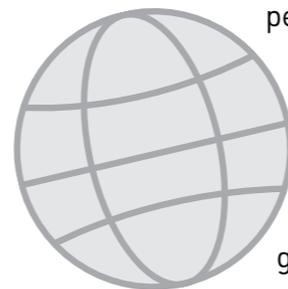
Si tratta di **due canali di produzione distinti ma comunicanti** fra loro per assicurare la disponibilità delle terapie e compensare le eventuali carenze causate, ad esempio, da un calo nella raccolta del plasma nazionale, come recentemente è accaduto a seguito della pandemia da Covid-19.

Alcuni plasmaderivati (come 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, per complesse ragioni pratiche, non è attuata nel nostro Paese. È per questo che rimaniamo così **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:

- la domanda di **immunoglobuline polivalenti**², pari a 47 tonnellate nel 2000, ha raggiunto le 196 nel 2018 e raggiungerà le **335 nel 2026**;
- la domanda di **albumina**³, pari a 406 tonnellate nel 2000, ha toccato le 919 nel 2018 e toccherà le **1.369 nel 2026**.

Questi andamenti devono sempre considerare le **fluttuazioni ampie** e spesso **imprevedibili** della disponibilità di **plasma** con il conseguente impatto sulla produzione e quindi di possibile carenza. Una peculiarità unica nel suo genere nel settore farmaceutico.

L'attuale pratica clinica determina un **uso pro-capite** in Italia per **alcuni plasmaderivati** ancora **inferiore** rispetto a quello di **altri Paesi sviluppati**. 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

Il Covid-19 ha colpito con la forza di uno tsunami la comunità internazionale e quella italiana, ponendo sotto stress il SSN, con il rischio di 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%** e ancora **più**

preoccupante è stata la **riduzione a livello internazionale**. In particolare, negli **USA**, dall'inizio della pandemia, si è assistito ad una **flessione** pari ad **oltre il 40%** che si è poi **stabilizzata su base annua al 20%**. Una **tensione** che si prevede perdurerà **per tutto il 2021**, estendendosi poi anche al primo semestre 2022.

La **limitata disponibilità di plasma** dovuta alla pandemia è ulteriormente aggravata dalla decisione delle Istituzioni americane di destinare prioritariamente alle esigenze nazionali il plasma raccolto⁴. Questi fattori determineranno quindi nei **prossimi mesi** una **riduzione** della **disponibilità di plasmaderivati**, in particolare di **immunoglobuline polivalenti**, con gravi conseguenze sulla possibilità di accesso dei pazienti alle terapie fino al primo semestre del 2022.

Una **situazione complessa** che ovviamente occorre 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 **prevenire** le **future 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. E l'Italia deve essere più attrattiva.

Proposte per evitare le possibili carenze

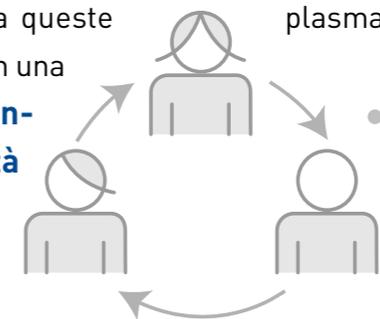
Tutte le **aziende** del settore sono **impegnate** nell'**apertura di nuovi centri di raccolta** del plasma **ove consentito** e stanno investendo sempre maggiori risorse per incrementare la disponibilità di plasma e **migliorare l'efficienza produttiva**, soprattutto grazie all'innovazione tecnologica, per soddisfare 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 ai rischi di non disponibilità** dei **prodotti** anche nel breve termine.

Proposte di azioni nel breve termine

- **Consolidare** il lavoro del **tavolo tecnico permanente sui plasmaderivati** con il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità, il Centro Nazionale Sangue, l'Agenzia Italiana del Farmaco, le Associazioni di pazienti e le 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.
- **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.
- **Prevedere maggiore flessibilità** nelle **procedure di acquisto** da parte delle Regioni con la possibilità per le aziende di presentare offerte anche parziali rispetto ai quantitativi di farmaci messi in gara.
- **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.



- **Prevedere una procedura semplificata/accelerata per la domanda di prezzo e rimborso** per i plasmaderivati che tenga conto

delle difficoltà di approvvigionamento della materia prima.

- **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.

- **Creare** anche in Italia **condizioni favorevoli**, con stimoli alla sostenibilità economica delle aziende, per evitare le importanti criticità nell'accesso alla cura dei pazienti determinate dalle possibili e purtroppo probabili carenze future. Alcune Nazioni hanno adottato un quadro regolatorio che agevola tale disponibilità. Altre⁵ 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 immunoglo-

buline polivalenti per limitare il rischio di carenza di tali farmaci e continuare a garantirne l'accesso per i pazienti.

- **Escludere** dal **tetto** della **spesa farmaceutica**, a parità di risorse, le **immunoglobuline**, durante il **perdurare** delle **criticità** nella raccolta e redistribuzione del plasma a livello mondiale, determinate dalla pandemia.

Proposte di azioni nel medio/lungo termine

- **Allineare le Linee Guida** dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'Agenzia Italiana del Farmaco e del Centro Nazionale Sangue sulla **gestione dei casi di sospetta malattia di Creutzfeldt Jakob (CJD)** ai parametri di valutazione diagnostica utilizzati negli altri Paesi europei, per velocizzare la decisione di eventuale blocco/rilascio dei lotti di farmaci interessati, massimizzando in tal modo l'utilizzo delle scorte.
- **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**.

- **Affrontare** il tema della **sostenibilità economica**

per le aziende che operano nel nostro Paese, tenendo conto di alcune criticità, tra cui l'aumento dei costi della raccolta di plasma conseguente all'attuale emergenza sanitaria e l'onere delle misure di contenimento della spesa farmaceutica.

Note

1 Fonte: Elaborazioni Farindustria su dati delle aziende facenti parte del Gruppo Emoderivati.

2 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.

3 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.

4 Fonte: Executive Order 13944 List of Essential Medicines, Medical Countermeasures, and Critical Inputs (https://www.fda.gov/about-fda/reports/executive-order-13944-list-essential-medicines-medical-countermeasures-and-critical-inputs?utm_medium=email&utm_source=govdelivery)

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

FARMINDUSTRIA

Largo del Nazareno 3/8 - 00187 Roma

T: 06 675801

Avenue de la Joyeuse Entrée 1 - B1040 Bruxelles

T: +32 2 2861255

farmindustria@farmindustria.it

www.farmindustria.it



FARMINDUSTRIA