

Malcesine 25/09/2010

Gammaglobuline :
produzione
preparazione - allestimento
prescrizione

Dr. Valentino Bertasi
U.O. di Farmacia Ospedaliera
ULSS 22 Veneto



Produzione 1



La maggior parte delle regioni, o come tali o in consorzio, raccoglie e avvia alla produzione tutto il plasma non adoperato per uso clinico, ricevendo i farmaci ricavati.

La lavorazione del plasma inizia nei Centri trasfusionali dove, dopo la raccolta, viene congelato rapidamente a bassissime temperature entro poche ore.

Il plasma viene stoccato e inviato alla ditta farmaceutica che funge da officina di produzione.

Per attivare un lotto di produzione sono necessari almeno 3000 litri: si può intuire, come per il plasma, l'importanza dei test di validazione delle unità e della tracciabilità in ogni singolo processo sia fondamentale.

La trasformazione di plasma in emoderivati avviene con il modello del “conto lavorazione”, ossia le regioni pagano l'industria per i processi di lavorazione e gli emoderivati ricavati dal proprio plasma tornano alla regione o al consorzio regioni.

Produzione 2

Valle d'Aosta
Liguria
Trentino Alto Adige
Veneto
Friuli Venezia Giulia
Emilia Romagna
Toscana
Umbria
Abruzzo
Basilicata

Lazio
Lombardia
Piemonte
Marche
Lazio
Molise
Campania
Puglia
Calabria
Sicilia
Sardegna



CRAT

Cordinamento Regionale Attività Trasfusionali

- il CRAT rappresenta lo snodo centrale nella gestione dei rapporti:
- gestisce la programmazione di raccolta di circa 250.000 litri di plasma,
 - verifica il processo produttivo con magazzino di stoccaggio dei prodotti,
 - attiva la distribuzione all'interno dell'Accordo,
 - effettua il monitoraggio puntuale e costante delle disponibilità

AIP Accordo Interregionale Plasmaderivazione DGR 3305/1998:

Veneto - Regione Capofila: convenzione nel 1999 con Kedrion per lavorazione plasma e produzione emoderivati;

Stabilite tariffe: Ig Vena 20,66 €/Gr DGR 6195/96

Ig Vena 25,00 €/Gr DGR 3207/04

Regione Veneto: nel 2010 conferiti per lavorazione 81.000 lt di sangue
16,5 lt/1000 abitanti

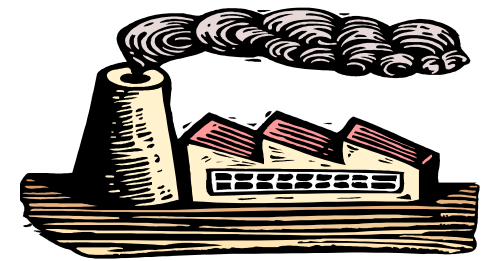
Consumi Ig Vena Veneto 2009: 62 g /1000 abitanti

Consumi Ig Vena Italia 2009: 54-60 g /1000 abitanti

Produzione 3

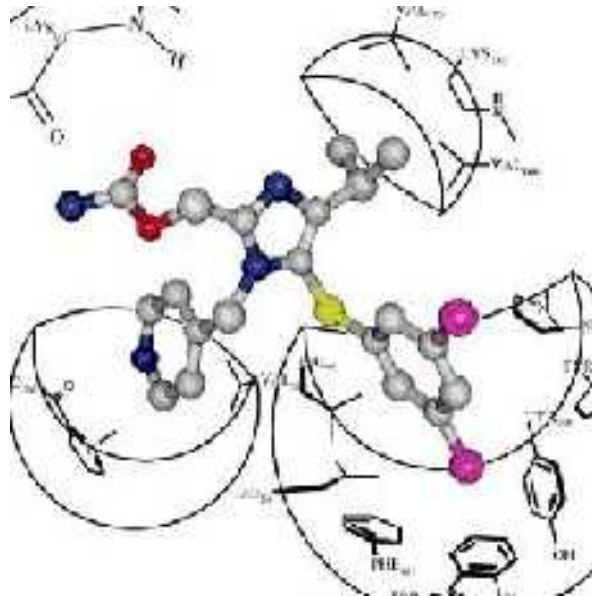
- 1 La lavorazione inizia con lo scongelamento del plasma da lavorare.
- 2 Successivamente viene notevolmente ridotta l'acqua, in modo da poter iniziare il processo di estrazione. I primi prodotti ricavati sono i **fattori della coagulazione**, perché i più termolabili (VIII e IX per la cura dell'emofilia); il complesso protrombinico, e il fibrinogeno essenziale per la coagulazione e carente in certe situazioni congenite e acquisite.
- 3 In seguito viene estratta l'**albumina**, la proteina più abbondante nel plasma.
- 4 Per ultime vengono frazionate le **immunoglobuline**, aspecifiche o specifiche, destinate alla sieroprofilassi e alla sieroterapia (per esempio sieroprofilassi antiepatitica, antivaricella, sieroterapia antirabbica, antitetanica: NON ancora estratte dal sangue dei donatori).

Le immunoglobuline aspecifiche sono una piccolissima frazione rispetto alla totalità delle proteine.



Produzione 4

Una volta estratti e purificati, i farmaci emoderivati vengono sottoposti a processi di inattivazione virale divenuti parte integrante del processo produttivo, con metodi compatibili con il mantenimento dell'attività biologica del farmaco.



CENTRO COMPOUNDING

SETTORE DELLA GALENICA CLINICA

COMPLEMENTARE ALL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

- **ALLESTIMENTO MISCELE NUTRIZIONALI**
- **ALLESTIMENTO TERAPIE ANTIBLASTICHE**
- **ALLESTIMENTO FARMACI ORFANI**
- **MISCELAZIONE DI FARMACI INIETTABILI: terapia antalgica, antibiotici EV, sperimentazione, radiofarmaci.**

Allestimento 4: esempio, dato annuale di comparazione anno 2009

L"Area galenica" della Farmacia ospedaliera dell'ULSS 22 Veneto	L"Area galenica" del Policlinico S.Maria alle Scotte di Siena
sacche Ig vena 950	sacche Ig vena 500
Colliri 18	colliri 500
Allestimento CTA 2.500	allestimento CTA 28.000
NPT 2.300	NPT 5.500
Galenica non sterile 300 (41.000 cps)	galenica non sterile 250
Totale 6.150	Totale 34.750

Allestimento 2

Adeguatezza delle risorse strutturali, strumentali, umane organizzative e gestionali al carico di lavoro svolto

Identificazione delle responsabilità

Qualità delle materie prime

Controllo costante e documentato sulle fasi di lavoro

Manutenzione, calibrazione e aggiornamento della strumentazione



Allestimento 3

Per l'applicazione delle norme di buona fabbricazione

- **UTILIZZO DI AMBIENTI DEDICATI**
- **USO DI APPROPRIATE ATTREZZATURE**
- **IMPIEGO DI PERSONALE QUALIFICATO E PREPARATO**
- **ADOZIONE DI PRATICHE DI PULIZIA E DISINFEZIONE**
- **OSSERVANZA DELLE TECNICHE ASETTICHE**

CARATTERISTICHE LOCALE U.F.A

criteri di accettazione (Standard SIFO)

Camera Bianca	EEC GMP 1997 :Classe B UNI EN ISO 14644-1 : classe 5
Allestimento antiblastici	EEC GMP 1997 : Classe A UNI EN ISO 14644-1 : classe 5
Flussi aria/ricambi orari	Da 6 a 10 con velocità aria filtrata inferiore a 15 m/sec. Filtri HEPA in espulsione e canalizzata all'esterno
Pressione relativa	- 5 Pa
Superficie	Ca. 14-16 mq per operatore

Servizio centralizzato di Nutrizione Parenterale



- Camera bianca
- Armadi passanti
- Sistema di riempimento automatico
- Personale tecnico qualificato e formato

- Procedura Aziendale della Nutrizione Artificiale
- Team Nutrizionale
- Modulistica di richiesta specifica
- Monitoraggio dell'attività



Allestimento gammaglobuline a Bussolengo





AbaMIX

il supporto per NPT



Sacca per la sperimentazione

FRESENIUS
KABI
SIFEVA

1G VENA

Volume totale (ml):
Infusione:
per via CENTRALE

600

Osm d'anta' (mOsm/l):

864

Note: volume 600 ml
Dose Mischiale

Avvertenze:

Conservare in frigorifero a temperatura di 2-8 °C
Perdere a temperatura ambiente prima di somministrare. Non infondere
o interrompere l'infusione se la soluzione non si presenta omogenea.
Non aggiungere nulla alla sacca.

Preparazione di MARTINI Millo del 24/09/10 al N. 3679

Preparazione 24/09/10 Scadenza 04/10/10

EVA





REPORT SIFO – IMS SULLE PRESCRIZIONI OSPEDALIERE 2007-2008

Dati complessivi: spesa per gruppo anatomico principale
(I livello ATC), ordinati per spesa 2008

hanno aderito il 78% degli Ospedali Italiani



gruppo anatomico principale	spesa 2007	spesa 2008	variazione % spesa 2008 vs 2007	% su totale Spesa 2008
L FARMACI ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOMODULATORI	1.128.596.105	1.329.322.643	17,8%	35,2%
J ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO	1.020.656.068	1.126.476.716	10,4%	29,8%
B SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI	524.454.669	519.674.481	-0,9%	13,8%
N SISTEMA NERVOSO	176.817.639	189.297.295	7,1%	5,0%
A Apparato GASTROINTESTINALE METABOLISMO	151.439.972	170.316.436	12,5%	4,5%

Questionario SIFO-IMS sul “Monitoraggio dell’uso dei farmaci in ospedale”

Prescrizione 1

Il governo del farmaco in Veneto

Prescrizione 2

Coordinamento Regionale sul Farmaco

I coordinamenti regionali concorrono attivamente al raggiungimento degli obiettivi di programmazione regionale, costituiscono riferimento strategico per ambiti allargati di attività e svolgono funzioni di coordinamento unitario di differenti realtà organizzate secondo un modello di "rete".

La DGR 3977 ha istituito il Coordinamento regionale sul Farmaco, articolato in:

- **Unità di Informazione sul Farmaco (UIF),**
- **Unità di Farmacovigilanza (UF) e**
- **Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco (UVEF)**

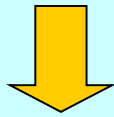
Il Coordinamento regionale sul Farmaco opererà nelle aree di approfondimento tecnico-scientifico attraverso sistemi di analisi basate su tecniche di benchmarking e di evidence based medicine, come supporto tecnico scientifico alle specifiche Commissioni di HTA operanti in Veneto (Commissione PTORV e Commissione CTRDM).



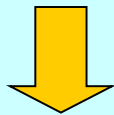
DGR. 3977 del 16/12/2008



- **PTORV Commissione Tecnica Ospedaliera Regione Veneto**

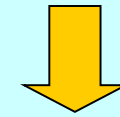


- **CTAV Commissioni Terapeutiche Ospedaliere di Area Vasta**

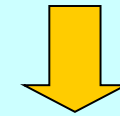


- **Nuclei per l'appropriatezza d'impiego dei Farmaci**

- **CTRDM Commissione Tecnica per il repertorio dei Dispositivi Medici**



- **CTDM Commissione Tecnica Dispositivi Medici di Area Vasta**



- **Nuclei per l'appropriatezza d'impiego dei Dispositivi Medici**

Prescrizione 4

PTORV

Istituito negli anni 70, è vincolante per i prontuari aziendali dal 1996 (DGR 4690 del 22/10/1996)

DGR n. 4255 del 29/12/2009:

Le scelte in termini di efficacia e sicurezza devono seguire una logica di *evidence-based*;

Le scelte economiche per razionalizzare la spesa pubblica e migliorare la tutela della salute dei cittadini;

Utilizzare strumenti e i mezzi per la governance messi a disposizione dal Coordinamento del Farmaco;

Le Immunoglobuline umane ev sono inserite in PTORV senza restrizioni o note diverse dalle prescrizioni nazionali e scheda tecnica,

Nessuna variazione per segnalazione (farmacovigilanza) o posologia



Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva

Sindromi da immunodeficienza primaria:

- agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenita
- immunodeficienza comune variabile
- immunodeficienza combinata grave
- sindrome di Wiskott Aldrich

Mieloma o leucemia linfocitica cronica con grave ipogammaglobulinemia secondaria e infezioni ricorrenti.

Bambini con AIDS congenito e infezioni ricorrenti.

Effetto immunomodulatore

Porpora trombocitopenica idiopatica (PTI), in bambini o adulti ad alto rischio di emorragie o prima di interventi chirurgici per correggere la conta piastrinica.

Sindrome di Guillain Barre.

Malattia di Kawasaki.

Trapianto di midollo osseo allogenico.

La dose e gli schemi posologici dipendono dall'indicazione.

Nella terapia sostitutiva la dose deve essere personalizzata per ogni paziente in base alla farmacocinetica ed alla risposta clinica. I seguenti schemi posologici possono essere usati come riferimento.

Su 1670 trattamenti con Ig VENA Kedrion, sono stati riportati 12 casi di reazioni avverse (ADR – Adverse Drug Reaction) lievi, per un'incidenza percentuale dello 0,7 %; queste sono state riscontrate in 9 dei 192 pazienti valutati nello studio, pari al 4,7 %. Studio osservazionale multicentrico, prospettico, durato 18 mesi: 6 mesi per l'arruolamento dei pazienti e 12 mesi per il follow-up successivo.

Farmacovigilanza

Tabella 3: confronto fra i risultati dello studio condotto da Soresina Ugazio (utilizzando Ig VENA Kedrion) e altre indagini analoghe.

Studio	Numero di pazienti	ADR %
Immune Deficiency Foundation (IDF) (questionari compilati dai pazienti)	>1000	44
Aghamohammadi et al. (studio retrospettivo)	71	12
Berger et al. (studio clinico controllato)	51	0,2
Chapel et al. (studio randomizzato, in aperto IVIg Vs SCIg)	30	5
Brennan et al. (studio prospettico multicentrico)	459	0,8
A. Soresina, A.G. Ugazio (studio prospettico multicentrico)	192	0,7

Tabella 1: Caratteristiche dei 192 pazienti arruolati

Caratteristiche	Numero (%) Mediana(range)
Sesso: - maschi - femmine	108 84
Numero pazienti: - popolazione totale - popolazione pediatrica (< 18 anni) - popolazione adulta (> 18 anni)	192 39 153
Età all'arruolamento: - popolazione totale - popolazione pediatrica (< 18 anni) - popolazione adulta (> 18 anni)	42 anni (2 mesi – 83 anni) 9 anni (2 mesi – 18 anni) 50 anni (19 – 83 anni)
Razza: - Caucasica - Africana - Asiatica	189 2 1
Pazienti già in terapia con IVIG all'arruolamento	178
Pazienti già "premedicati" prima dell'arruolamento	32
N. totale di trattamenti con IVIG	1670

“Terapia con Immunoglobuline per via endovenosa: studio prospettico multicentrico di sorveglianza degli effetti collaterali. A. Soresina, A.G. Ugazio – rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, Ottobre 2007; 5: 37-45

Grazie per l'attenzione

