

La sopravvivenza e la qualità di vita di molti pazienti con immunodeficienza primitiva dipendono dalla disponibilità, qualità e sicurezza delle immunoglobuline, una classe di proteine ricavate dal sangue. Il sangue è un bene prezioso, indispensabile alla vita, ma non è riproducibile in laboratorio.

La domanda di sangue è in continuo aumento.

Donare il sangue è un gesto di solidarietà e una garanzia per la salute di chi riceve e di chi dona.



Giorgio, questo è un esempio di un disegno sulle donazioni di sangue che ho trovato su internet – AVIS di palermo – credo , ma ce ne sono tantissimi che rendono l'idea ovviamente lascio a te la creatività

Pharmaceutical Policy and Law Volume 11(4), 2009, IOS Press

Global plasma demand in 2015, Patrick Robert, President, The Marketing Research Bureau, Inc.

Traduzione Bianca Pizzera

LA DOMANDA GLOBALE DI PLASMA PREVISTA NEL 2015

1) Dall'albumina alle Immunoglobuline (IVIG) attraverso il Fattore VIII: le tre fasi dello sviluppo storico dell'industria del plasma

Nel corso degli ultimi cinquant'anni, l'industria del plasma ha attraversato tre fasi, ognuna caratterizzata da un diverso driver di mercato:

1. Albumina

A partire dagli anni '50 fino alla fine degli anni '60 la domanda di albumina umana ha determinato i livelli di produzione dell'industria del plasma: la quantità di plasma trattato dagli impianti di frazionamento veniva calcolata in base alla quantità minima di albumina sufficiente a soddisfare la domanda di mercato. Le immunoglobuline erano considerate come sottoprodotti e la disponibilità superava di gran lunga la domanda. Alcuni prodotti non potevano essere commercializzati a causa della scadente qualità e alcuni venivano distrutti dopo un lungo immagazzinamento. Ai quei tempi il potenziale terapeutico delle immunoglobuline nel trattamento delle immunodeficienze primitive non era ancora stato riconosciuto. Inoltre, la purezza, la qualità e la sicurezza di questi prodotti

erano nettamente inferiori rispetto alle IVIG attualmente disponibili e la loro somministrazione via intramuscolo era dolorosa e rendeva la loro l'efficacia clinica limitata.

2. *Fattore VIII*

I concentrati di Fattore VIII iniziarono ad essere commercializzati alla fine degli anni '60, seguiti, alcuni anni dopo, dal Fattore IX. Questi prodotti non solo hanno cambiato la vita dei pazienti con emofilia di tipo A e B, ma modificarono il focus di questo settore. A partire da questo momento, i produttori di farmaci derivati dal plasma cercarono di rispondere alla crescente domanda di concentrato di Fattore VIII antiemofilico. Dato che il volume di plasma trattato era determinato dalla domanda di Fattore VIII, questo prodotto ben presto divenne il principale prodotto del mercato, rimpiazzando il ruolo dell'albumina umana. Nel 1992 il volume di plasma disponibile (recovered plasma¹ e source plasma²) per il frazionamento negli USA era di circa 8 milioni di litri. Nel 1982 le immunoglobuline endovena polivalenti (IVIG) vennero introdotte sul mercato negli Stati Uniti (erano già disponibili in Germania e Giappone) dalla Sandoz e Cutter. Le vendite salirono rapidamente perché i benefici terapeutici delle immunoglobuline furono immediatamente riconosciuti dalla comunità scientifica e debitamente caldeggiati dai produttori. Il Fattore VIII rimase comunque il principale prodotto di mercato per via dell'introduzione, a metà degli anni 80, di metodi di inattivazione virale intesi ad evitare la trasmissione di malattie, in particolare dell'HIV. L'attuazione di questi metodi ridusse significativamente il rendimento di produzione del Fattore VIII. Come risultato, una maggiore quantità di plasma (circa il 50% in più) fu necessaria per produrre la stessa quantità di Fattore VIII di prima. L'introduzione sul mercato del primo Fattore VIII ricombinante della Baxter alla fine del 1992 modificò ulteriormente la dinamica del mercato.

3. *Immunoglobuline polivalenti per uso endovenoso (IVIG)*

Dal 1993 in poi, i pazienti americani con emofilia di tipo A si convertirono rapidamente al Fattore VIII ricombinante, che diventò il prodotto di scelta per i neonati emofilici. Sebbene la domanda di Fattore VIII di origine plasmatica subisse un calo negli Stati Uniti, i produttori furono in grado di orientare le loro vendite verso altri mercati.

Il Fattore VIII ricombinante arrivò in Europa occidentale e Giappone nel 1994, contribuendo così ulteriormente al declino del prodotto emoderivato in queste regioni.

A metà degli anni '90 la domanda di IVIG aveva subito un incremento tale da diventare il principale prodotto del mercato, prendendo il posto del Fattore VIII in questo ruolo. La quantità di plasma raccolto e trattato dai produttori non era più determinata dal bisogno di Fattore VIII, ma dalla domanda di immunoglobuline polivalenti.

Questa situazione prevale ancora oggi e molto probabilmente rimarrà tale nei prossimi due decenni. La domanda di plasma nel 2015 dipenderà pertanto dalla previsione di consumo globale di immunoglobuline.

2) La domanda di immunoglobuline dal 2008 al 2012 – Impatto sulla fornitura di plasma

Negli ultimi anni, il consumo di IVIG è cresciuto in modo significativo in aree mediche quali la neurologia, la reumatologia, la nefrologia, la dermatologia, l'oncologia, le malattie infettive, l'allergologia e l'immunologia, così come è aumentato costantemente il numero di pazienti con immunodeficienze primarie. Sulla base di questo modello di utilizzo che caratterizza il mercato nella maggior parte dei paesi industrializzati, si prevede una crescita del volume di IVIG da circa 82,3 tonnellate a circa 107,9 tonnellate entro il 2012, che corrisponde ad un tasso annuo di crescita del 7% - lo stesso osservato negli ultimi 10 anni.

¹ Recovered plasma = prelievo di sangue intero dal quale il plasma viene poi separato

² Source plasma = plasmaferesi - processo di raccolta del plasma direttamente dal donatore

Dopo il 2012 la domanda di immunoglobuline dipenderà dai risultati dei trials sul morbo di Alzheimer e dalla loro eventuale approvazione per questa nuova indicazione.

Nel 2007 sono stati frazionati circa 26,5 milioni di litri di plasma (di cui 8,6 di recovered plasma e 17,9 di source plasma). Dato che da questo quantitativo sono stati ricavati circa 7,2 tonnellate di IVIG, il rendimento medio di produzione, su base globale, è stato di 2,8 grammi di IVIG per litro di plasma. Questo rendimento relativamente basso è stato attribuito al fatto che le IVIG non sono state prodotte da tutti i produttori o sono state frazionate in vecchi impianti con bassa resa.

Poiché il rendimento dovrebbe migliorare nel corso del tempo, raggiungendo 3,43 grammi di IVIG per litro di plasma entro il 2012, 31,7 milioni di litri di plasma (9,2 milioni di litri di recovered plasma e 22,5 milioni di litri di source plasma) produrranno in tale anno 107,9 tonnellate di IVIG. Al fine di processare questo volume aggiuntivo di 5,15 milioni di litri di plasma la capacità globale di frazionamento dovrà essere aumentata di conseguenza. Questo obiettivo sarà raggiunto con la costruzione di nuovi impianti di frazionamento e l'espansione di quelli esistenti, oltre al miglioramento delle rese di produzione. Alcune aziende (Baxter, CSL Behring, Grifols, Kedrion e Octapharma) hanno già annunciato piani per incrementare la loro capacità di frazionamento. Gli ulteriori 5,15 milioni di litri saranno costituiti da 0,57 milioni di litri di recovered plasma e 4,6 litri di source plasma, compresi 3,7 milioni di litri raccolti negli Stati Uniti.

Tabella 1
Domanda globale di IVIG dal 2006 al 2015 (Tonnellate)

Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Nel 2012 le IVIG sono approvate per il trattamento del morbo di Alzheimer										
Tonnellate	68,0	75,2	82,3	88,1	94,2	100,8	107,9	120,8	135,8	151,6
tasso di crescita annuo	10,6%	9,40%	7,0%	7,0%	7,0%	7,0%	7,0%	12,0%	12,0%	12,0%
Nel 2012 le IVIG non sono approvate per il trattamento del morbo di Alzheimer										
Tonnellate	68,0	75,2	82,3	88,1	94,2	100,8	107,9	115,4	123,5	132,2
tasso di crescita annuo	10,6%	9,40%	7,0%	7,0%	7,0%	7,0%	7,0%	7,0%	7,0%	7,0%

The Marketing Research Bureau, Inc.

3) Domanda di IVIG dopo il 2012 – Impatto dei clinical trials per il morbo di Alzheimer

Scenario A: le IVIG non sono approvate per il trattamento dell'Alzheimer

Se le immunoglobuline non vengono approvate per il morbo di Alzheimer entro il 2012, la domanda globale di IVIG aumenterà allo stesso ritmo di prima, circa il 7% l'anno, trainata dalle indicazioni già esistenti, e raggiungerà 132,3 tonnellate entro il 2015.

Con un rendimento di 3,91 grammi di immunoglobuline per litro di plasma, questo livello di domanda richiederà 33,8 milioni di litri di plasma (24,4 milioni di litri di source plasma e 9,5 milioni di litri di recovered plasma). La raccolta di source plasma, sia negli Stati Uniti che in Europa, salirà dell'8% tra il 2012 e il 2015.

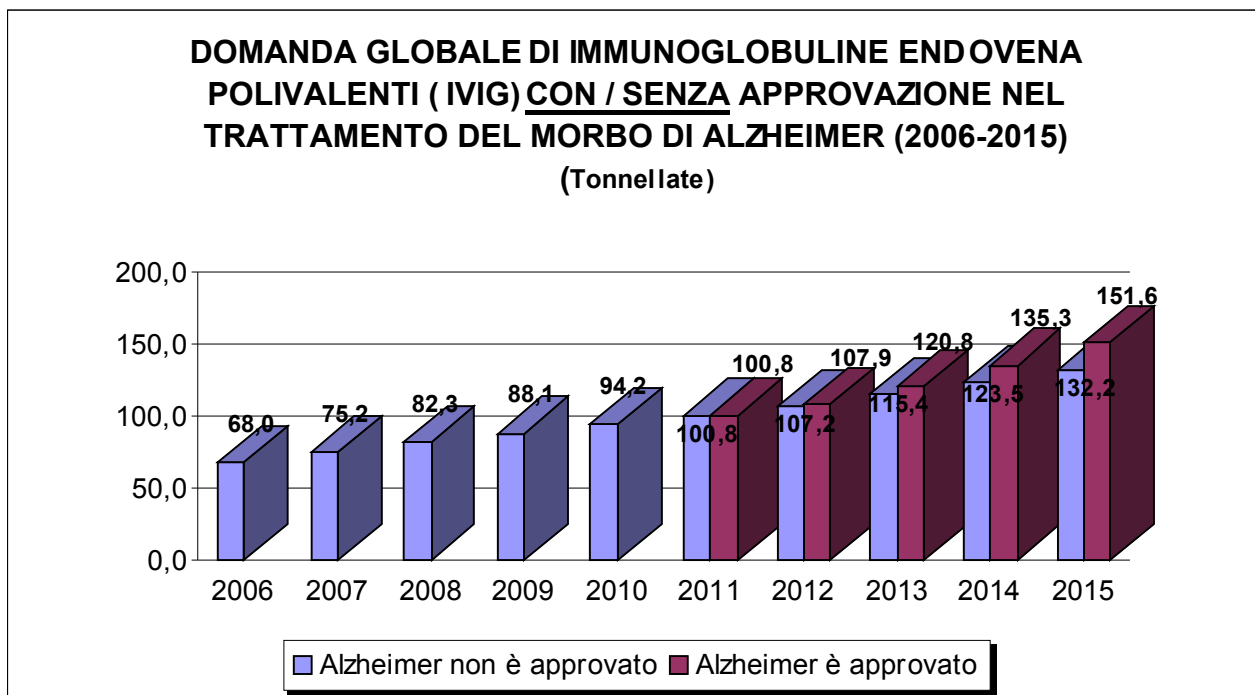
L'aumento della produzione di immunoglobuline dipenderà sia dal miglioramento del rendimento (anche con l'entrata in funzione di nuovi impianti) sia da una maggiore raccolta di plasma

4) Scenario B: le IVIG **sono approvate per il trattamento dell'Alzheimer**

4.1. IVIG e morbo di Alzheimer: Razionale, clinical trials, popolazione di pazienti

Cinque anni fa Baxter ed in seguito Octapharma iniziarono dei clinical trials per stabilire se le IVIG potessero ritardare la progressione della malattia in pazienti con forme lievi o moderate di Alzheimer.

Figura 1



The Marketing Research Bureau, Inc.

Il razionale del trattamento si basa in parte sulla capacità delle immunoglobuline di ridurre la formazione di oligomeri della beta amiloide, riducendo così la crescita di placche senili nel cervello e rallentando il progredire della malattia.

La fase III del trial della Baxter è iniziato nel 2009, con 360 pazienti reclutati. I risultati sono attesi entro il 2011.

La prevalenza del morbo di Alzheimer non è chiara, in parte a causa delle ampie disparità nelle percentuali di diagnosi per classe socio-economica e luogo di residenza.

Mentre la prevalenza generalmente accettata è compresa tra 2,4 milioni e 5,2 milioni di persone, una recente indagine (studio ADAMS) indica come più probabile il dato inferiore. Si stima che in Germania siano circa 650.000 i pazienti con il morbo di Alzheimer. I casi più gravi rappresentano il 30% dei pazienti, i casi moderati il 40% e i più lievi il 30%.

USA - Pazienti di Alzheimer per gruppi di età

Età	Pazienti
71.79	340.000
80.89	1.500.000
90 +	560.000
Totale	2.500.000

Per prevedere l'impatto potenziale delle IVIG nel trattamento del morbo di Alzheimer sono state fatte le seguenti ipotesi

Tabella 2
Le IVIG non sono approvate per il trattamento del morbo di Alzheimer nel 2012

Volume di plasma raccolto (Recovered)
 Litri x 1000

Regione	2000	2005	2007	2010	2012	2015
Asia - Oceania	1.255	921	1.321	1.374	1.429	1.486 + 4% in 3 anni
America latina	367	359	475	493	513	534 + 4% in 3 anni
Nord America	2.255	2.257	2.335	2.405	2.477	2.552 + 3% in 3 anni
Medio Oriente/Africa	186	228	230	239	249	259 + 4% in 3 anni
Europa	5.150	3.926	4.238	4.365	4.496	4.631 + 3% in 3 anni
Mondo	13.179	7.690	8.599	8.877	9.165	9.461

Volume di plasma raccolto (Plasmaferesi)
 Litri x 1000

Regione	2000	2005	2007	2010	2012	2015
Asia - Oceania	3.113	3.568	3.264	3.362	3.563	3.884 + 3%,6% e 9% tassi di crescita
America latina	135	34	40	42	45	46 + 6%,6% e 6% tassi di crescita
Nord America	9.605	8.500	12.490	15.613	16.237	17.536 + 25%,4% e 8% tassi di crescita
Medio Oriente/Africa	2	10	10	11	11	12 + 6%,6% e 6% tassi di crescita
Europa	324	1.616	2.144	2.573	2.676	2.890 + 25%,4% e 8% tassi di crescita
Mondo	9.183	13.728	17.948	21.600	22.532	24.369

The Marketing Research Bureau, Inc.

Tabella 3
Le IVIG non sono approvate per il trattamento del morbo di Alzheimer nel 2012

Volume di plasma raccolto – (Plasmaferesi+ Recovered)
 Litri x 1000

Regione	2000	2005	2007	2010	2012	2015
Asia - Oceania	4.338	4.489	4.585	4.736	4.993	5.371
America latina	502	393	515	536	558	581
Nord America	11.860	10.757	14.825	18.018	18.714	20.087
Medio Oriente/Africa	118	238	240	250	260	271
Europa	5.474	5.542	6.382	6.938	7.172	7.521
Mondo	22.362	21.418	26.547	30.477	31.697	33.831
Rendimento (gr x lt.)	2,12	3,10	2,83	3,10	3,41	3,91
Produzione di IVIG (tonnellate)	47,41	66,40	75,23	94,17	107,93	132,28

The Marketing Bureau, Inc

4.2. Ipotesi sulla popolazione di pazienti

- a) Solo il gruppo di pazienti di età compresa tra 71 e 89 anni sono considerati candidati al trattamento, in quanto si ritiene che le immunoglobuline siano più efficaci allo stadio iniziale della malattia,
- b) I pazienti gravi (30% del totale) sono eliminati dal conteggio totale dei candidati al trattamento in quanto l'efficacia delle immunoglobuline è improbabile nello stadio avanzato della malattia,
- c) La metà dei potenziali pazienti non sono diagnosticati e di conseguenza non conteggiati,

Tabella 4
Le IVIG sono approvate nel trattamento del morbo di Alzheimer nel 2012

Volume di plasma raccolto (Recovered)

Litri x 1000

Regione	2000	2005	2007	2010	2012	2015
Asia - Oceania	1.255	921	1.321	1.374	1.429	1.486 + 4% in 3 anni
America latina	367	359	475	493	513	534 + 4% in 3 anni
Nord America	2.255	2.257	2.335	2.405	2.477	2.552 + 3% in 3 anni
Medio Oriente/Africa	186	228	230	239	249	259 + 4% in 3 anni
Europa	5.150	3.926	4.238	4.365	4.496	4.631 + 3% in 3 anni
Mondo	13.179	7.690	8.599	8.877	9.165	9.461

Volume di plasma raccolto (Plasmaferesi)

Litri x 1000

Regione	2000	2005	2007	2010	2012	2015
Asia - Oceania	3.113	3.568	3.264	3.362	3.563	3.884 + 3%,6% e 9% tassi di crescita
America latina	135	34	40	42	45	48 + 6%,6% e 6% tassi di crescita
Nord America	9.605	8.500	12.490	15.613	16.237	21.433 + 25%,4% e 30% tassi di crescita
Medio Oriente/Africa	2	10	10	11	11	12 + 3%,6% e 6% tassi di crescita
Europa	324	1.616	2.144	2.573	2.676	4.014 + 25%,4% e 50% tassi di crescita
Mondo	9.183	13.728	17.948	21.600	22.532	29.390

The Marketing Research Bureau, Inc.

- d) Due terzi dei rimanenti pazienti non si qualifica per il trattamento per diverse ragioni socio-economiche (copertura assicurativa, accesso alle cure, scarsa conoscenza delle possibilità di trattamento, riluttanza all'uso di emoderivati, ecc).
- e) Dato che in questa fase degli studi ancora non si conosce l'efficacia del trattamento, si presume che solo la metà dei pazienti risponderà al trattamento.

Sulla base di queste ipotesi il numero di pazienti che potrebbero essere effettivamente trattati con le immunoglobuline nel 2015 è pertanto stimato approssimativamente in 106.300 negli Stati Uniti e 27.800 in Germania.

Ipotesi demografica

a) Gruppo tra i 71-89 anni	Pazienti 1.840.000
b) Lievi o moderati (70% di cui sopra)	1.288.000
c) La metà dei pazienti non è diagnosticata (50% di cui sopra)	644.000
d) Solo il 33% di questi pazienti si qualifica per il trattamento	212.000
e) La metà di questi pazienti non risponde al trattamento	106.260

4.3 Ipotesi di dosaggio

Dosaggi diversi sono stati impiegati negli studi, che vanno da 0,2 gr (studio Baxter) a 0,4 gr per kg di peso corporeo ogni due settimane (dose bassa), a 0,4 gr/kg per 3 giorni al mese (Studio Octapharma). Il peso del paziente si presume essere di 70 kg. Sulla base di quanto sopra ogni paziente con Alzheimer avrà bisogno di:

- 0,2 gr x 70 kg x 26 settimane = 364 gr/anno, oppure
- 0,4 gr x 70 kg x 3 x 12 mesi = 1.008 gr/anno

Ipotizzando un rendimento di produzione di 3,3 gr di IVIG per litro di plasma, per ogni paziente saranno necessari 110-305 litri di plasma all'anno a seconda dell'ipotesi di dosaggio utilizzato. Con un rendimento di 4,5 gr di IVIG per litro di plasma saranno necessari 80-225 litri all'anno.

Tabella 5
Le IVIG sono approvate nel trattamento del morbo di Alzheimer nel 2012

Volume di plasma raccolto (Recovered+ Plasmaferesi)

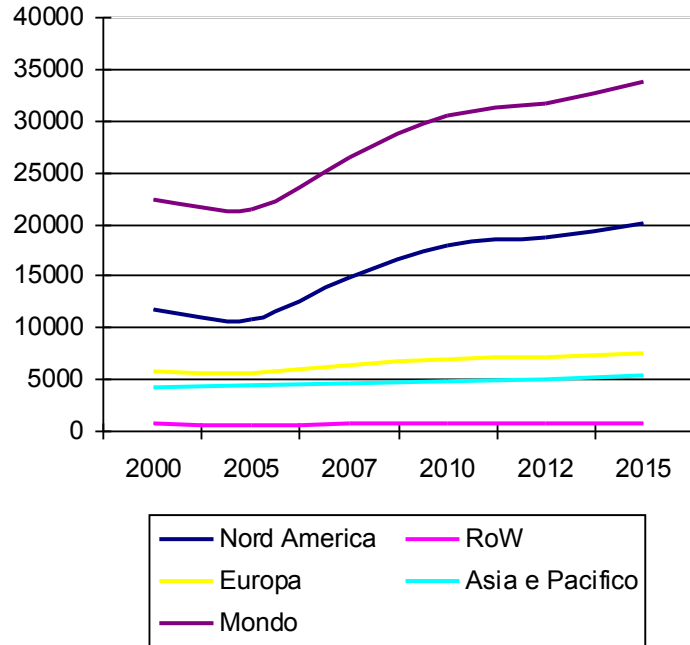
Litri x 1000

Regione	2000	2005	2007	2010	2012	2015
Asia - Oceania	4.338	4.489	4.585	4.736	4.993	5.371
America latina	502	393	515	536	558	581
Nord America	11.860	10.757	14.825	18.018	18.714	23.984
Medio Oriente/Africa	118	238	240	250	260	271
Europa	5.474	5.542	6.382	6.938	7.172	8.645
Mondo	22.362	21.418	26.547	30.477	31.697	38.851
Rendimento (gr. X lt.)	2,12	3,10	2,83	3,10	3,41	3,91
Produzione di IVIG (tonnellate)	47,41	66,40	75,23	94,17	107,93	151,91

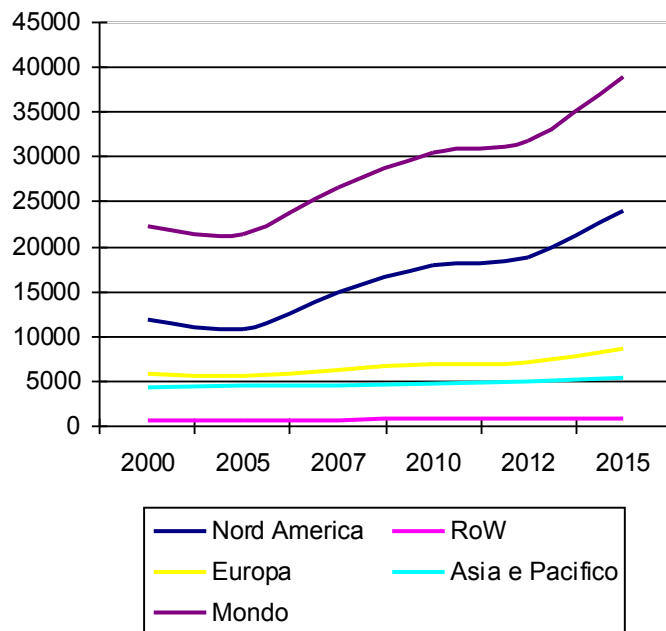
The Marketing Bureau, Inc

Figura 2

Le IVIG non sono approvate nel trattamento del morbo di Alzheimer nel 2012
Volume di plasma raccolto (Recovered + Plasmaferesi)
(Litri x 1000)



Le IVIG sono approvate nel trattamento del morbo di Alzheimer nel 2012
Volume di plasma raccolto (Recovered + Plasmaferesi)
(Litri x 1000)



4.4

Fabbisogno di IVIG nel 2015

Sulla base dell'ipotesi di cui sopra, di circa 106.300 pazienti negli Stati Uniti e 27,800 in Germania, e considerando il dosaggio più basso, la quantità di immunoglobuline che saranno necessarie per trattare i pazienti con il morbo di Alzheimer nel 2015 è di circa 48,8 tonnellate ($106.300 + 27.800 \times 364 = 48.812.000$ grammi), circa 38,7 tonnellate negli USA e 18,1 tonnellate in Germania. Questa quantità va aggiunta alle 132,3 tonnellate previste nel 2015, per un totale di 181 tonnellate. E' probabile che, entro il 2015, le industrie produttrici non saranno in grado di produrre una tale quantità di immunoglobuline, equivalente a una capacità di 46,3 milioni di litri di plasma (supponendo un rendimento di produzione di 3,91 grammi di immunoglobuline per litro di plasma), un volume di produzione che supera gli investimenti annunciati dalle Industrie per l'espansione degli impianti - salvo ulteriori programmi di espansione.

Dato che l'approvazione del trattamento del morbo di Alzheimer con le immunoglobuline avrà un aumento graduale, si suppone che il consumo di IVIG aumenterà di cinque punti percentuali ogni anno oltre al normale tasso di crescita (senza impiego per il morbo di Alzheimer), passando dal 7% al 12% all'anno a partire dal 2012.

Il trattamento della malattia di Alzheimer con IVIG farà quasi certamente dirottare parte delle immunoglobuline dal loro uso per altre indicazioni, in particolare quelle per uso off-label³ per le quali l'efficacia delle IVIG è controversa e che non vengono rimborsate dalle compagnie di assicurazione⁴.

L'entità di tale dirottamento è difficile da quantificare in questa fase ma si prevede che costituirà la maggior parte degli utilizzi off-label.

Viceversa, il trattamento del morbo di Alzheimer con immunoglobuline non è visto come una minaccia per le condizioni ben definite che sono interamente coperte dalle compagnie di assicurazione⁴, come le immunodeficienze primitive

4.5 Fabbisogno di plasma e capacità di frazionamento

Supponendo che il mercato IVIG crescerà al tasso del 12% all'anno dal 2013-2015, la quantità di IVIG prodotte sarà di 151,6 tonnellate nel 2015.

Questa quantità si otterrà aumentando di 12,3 milioni di litri la raccolta di plasma e la capacità di frazionamento a livello mondiale tra il 2007 e il 2015 - supponendo una resa di produzione media di 3,91 grammi di IVIG per litro di plasma.

³ off-label use = impiego non approvato dagli organi regolatori

⁴ (ndr. riferito al sistema in uso negli USA).