

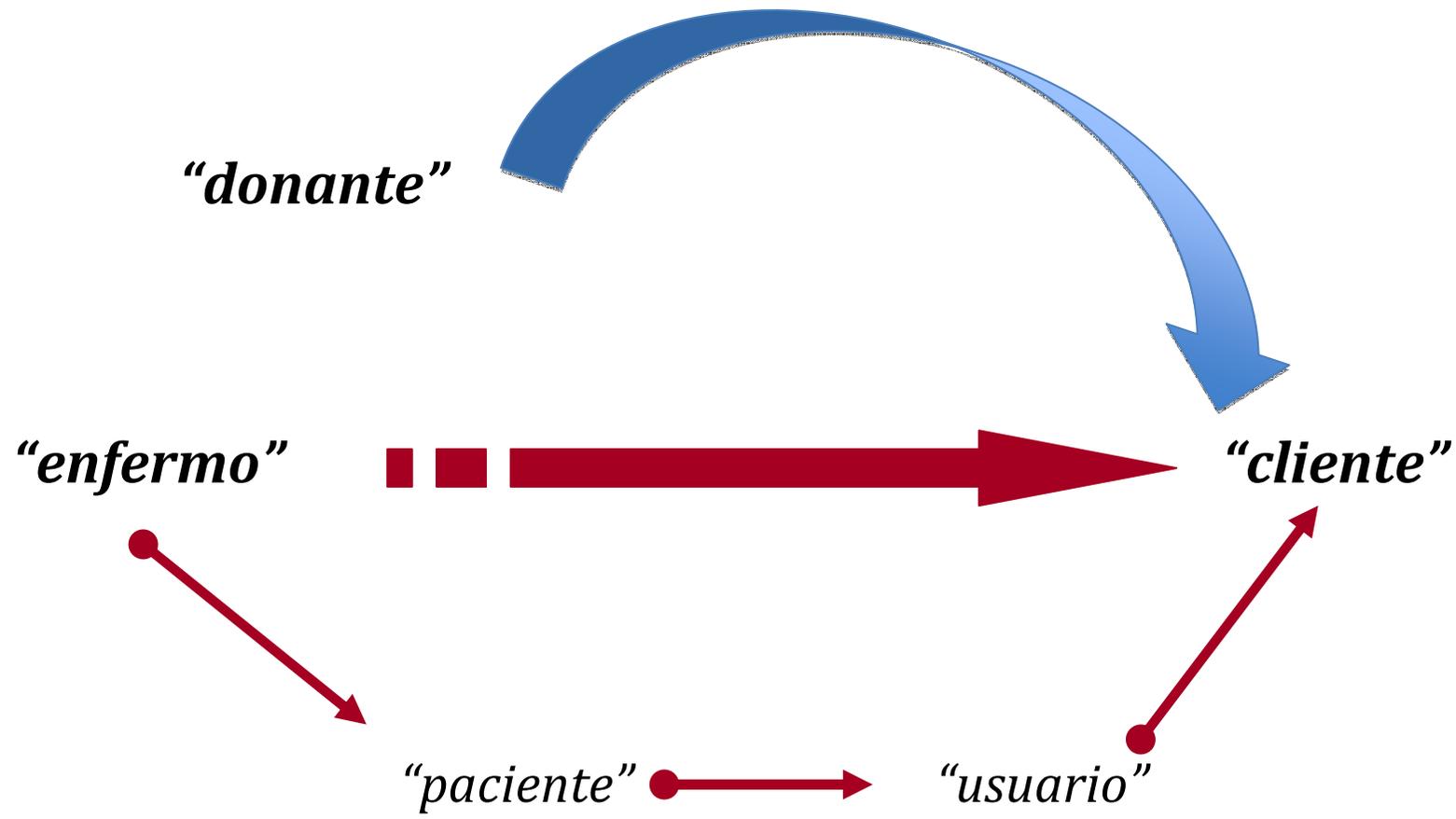
***Estrategias de Optimización del  
fraccionamiento plasmático en el  
tratamiento de las Coagulopatías  
Congénitas***



*Cristina Arbona*  
*CTCV*

# ***Evolución***

- *En los 80's se buscaba producir servicios sanitarios en cantidad ⇒ **EFICACIA.***
  - *En los 90's la eficacia se cambia por **EFICIENCIA**, es decir, ajuste de los costes y de la utilización de recursos en la producción hospitalaria.*
- Fuente: J.J. Equiza Escudero, Gestión Hospitalaria: Nuevas Tendencias, 1999*
- *El siglo XXI es sinónimo de **CALIDAD.***



# ***Autosuficiencia***

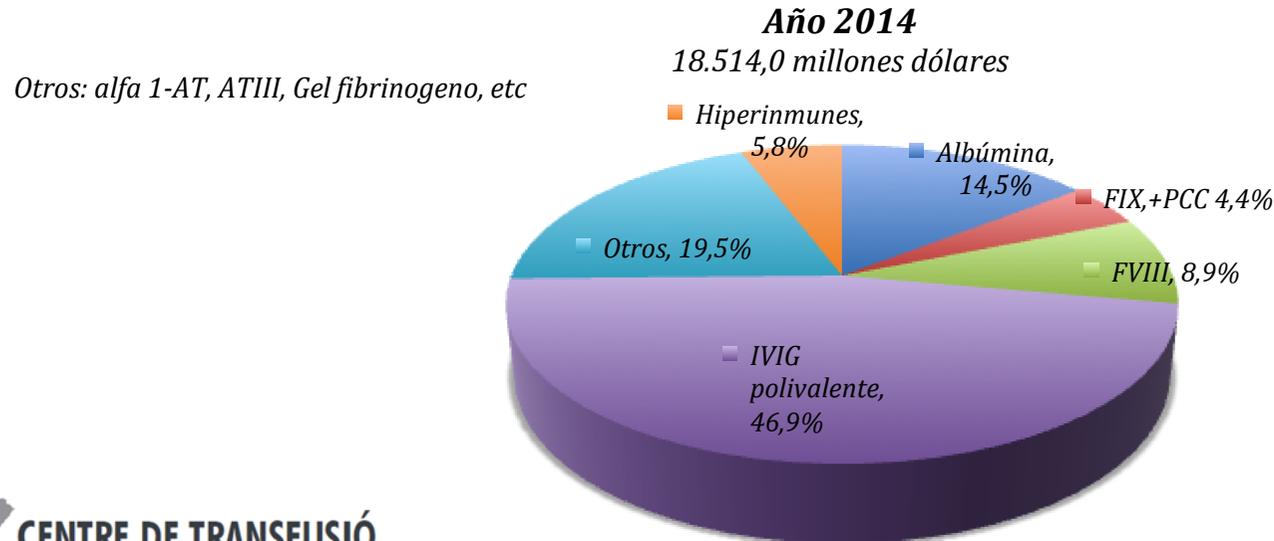
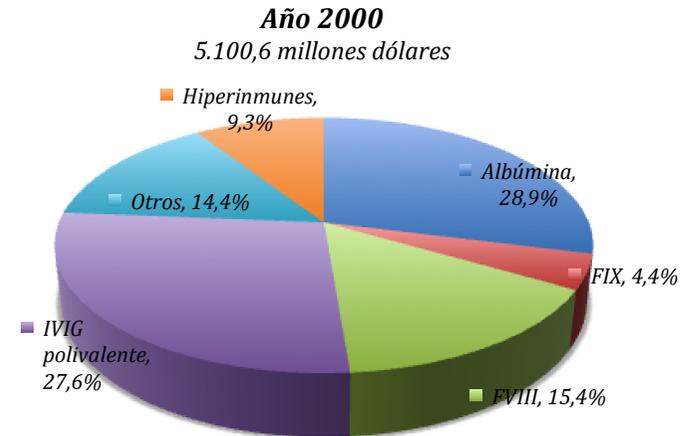
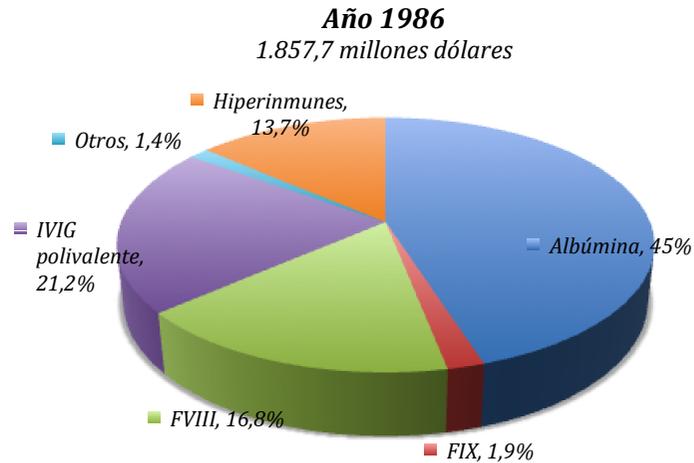
*Capacidad de abastecerse en sangre y plasma suficientes para satisfacer las necesidades clínicas de los productos derivados de ellos, a partir de la donación voluntaria de sangre procedente de su propia población.*

*Autoridades sanitarias:*

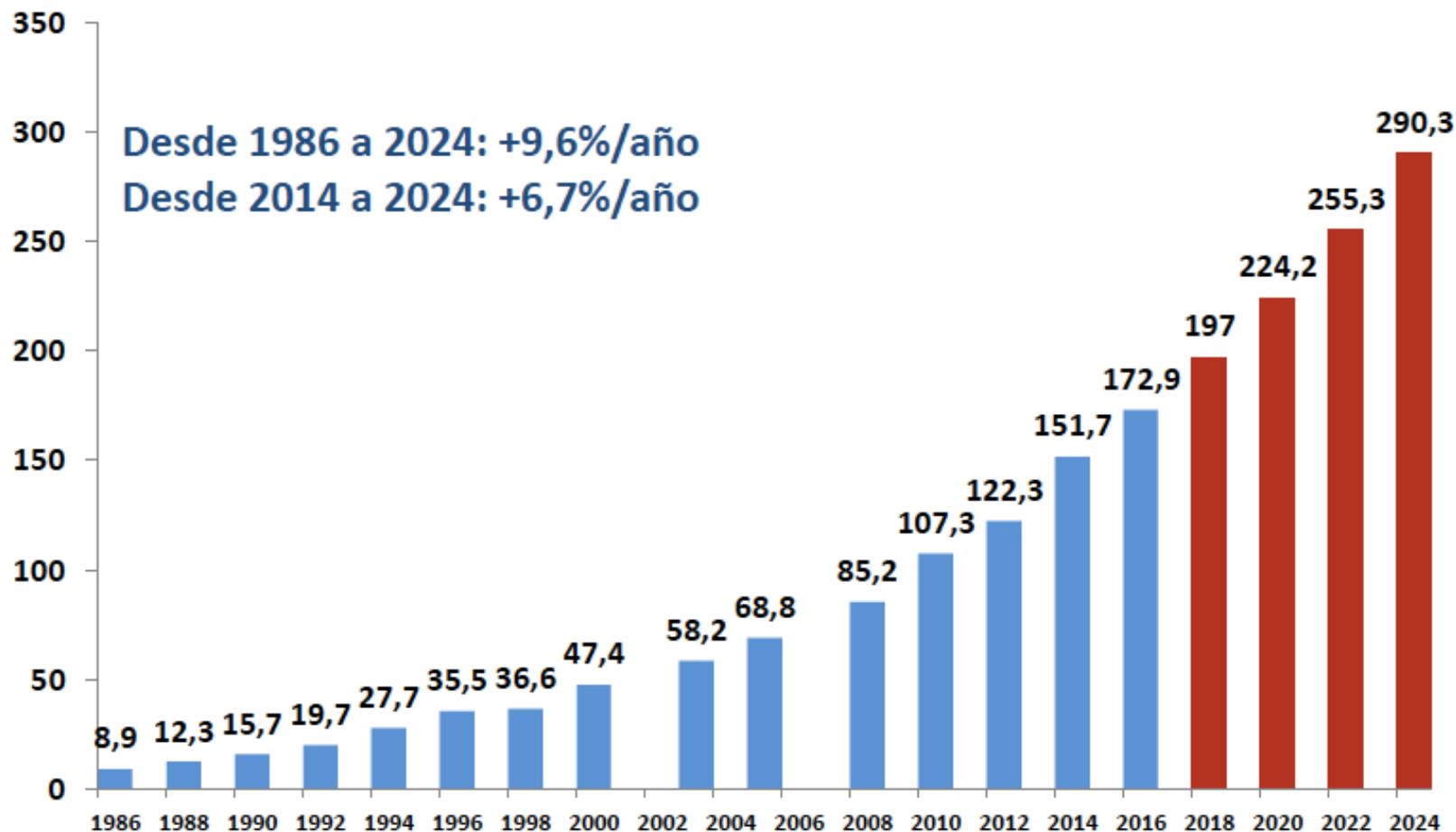
- *Promover el autoabastecimiento en sangre o plasma.*
- *Estimular las donaciones voluntarias.*
- *Promover desarrollo de producción y utilización de hemoderivados.*

*Directiva 89/391/CEE 14/6/89*

# Evolución del mercado mundial de derivados plasmáticos

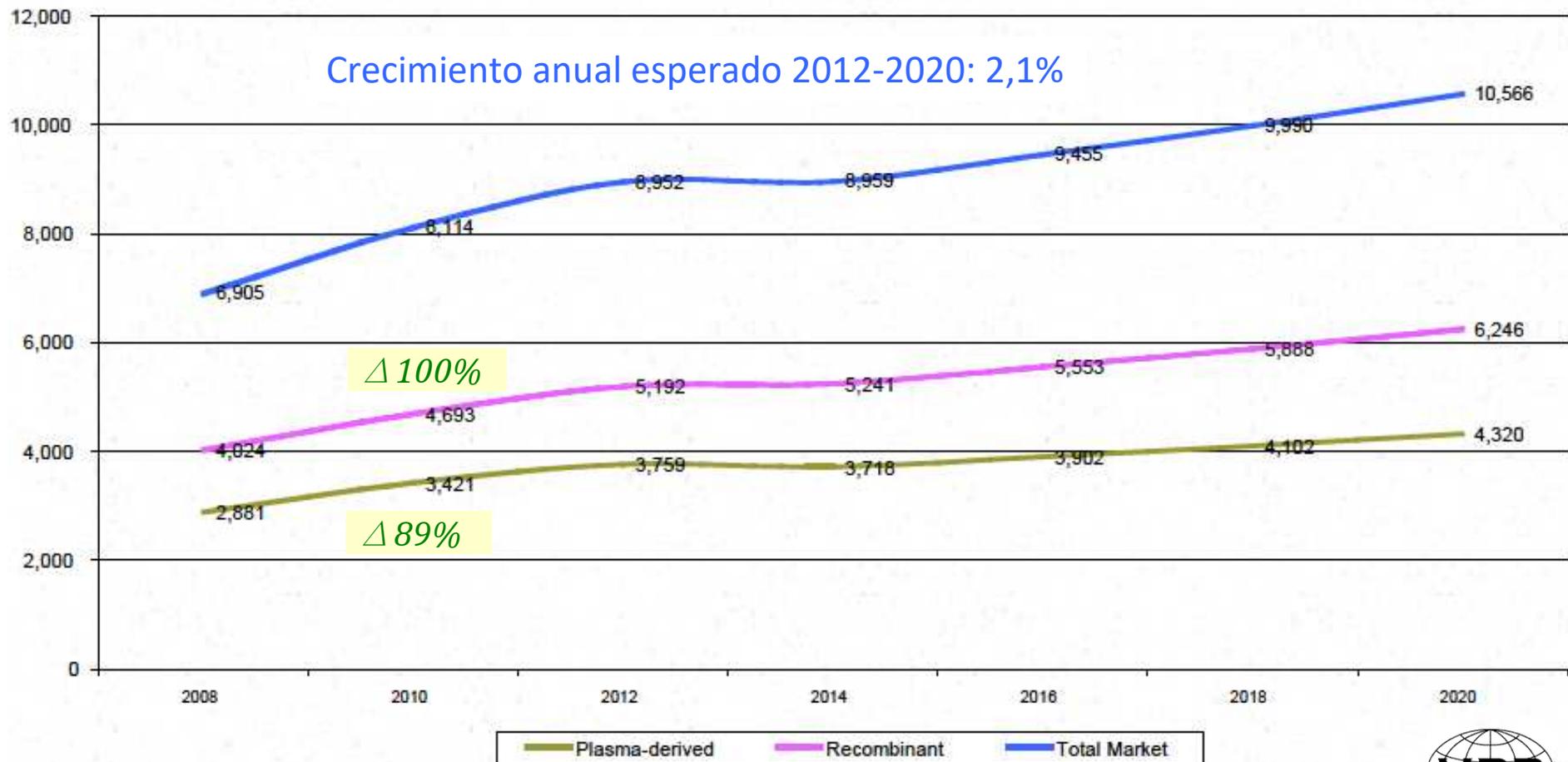


## *Evolución/proyección de la demanda mundial de IGIV*



# Proyección del mercado de Factor VIII 2008-2020

(Unidades Internacionales x millón)



# *Tratamiento de las coagulopatías congénitas*

## *Factor*

- *De origen humano: la materia prima es el plasma.*
- *De origen recombinante: ingeniería genética*

***FVIII Recombinante vs Plasmático ¿¿¿???***

*Papel de nuevos fármacos??*

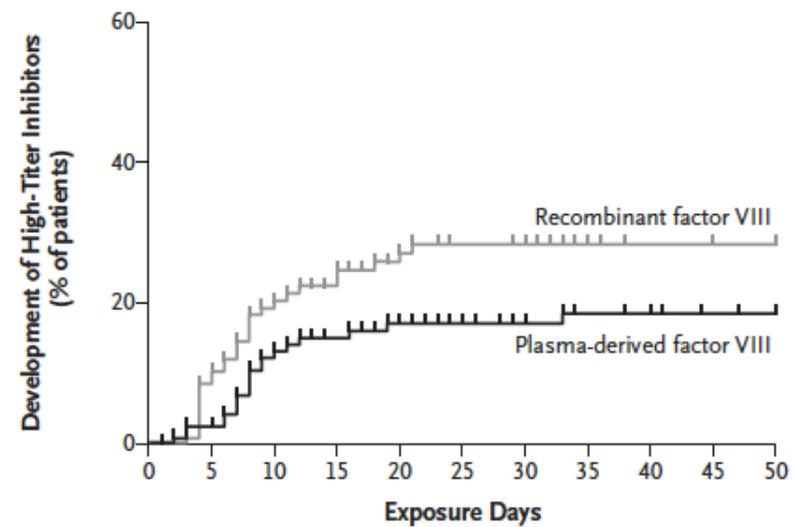
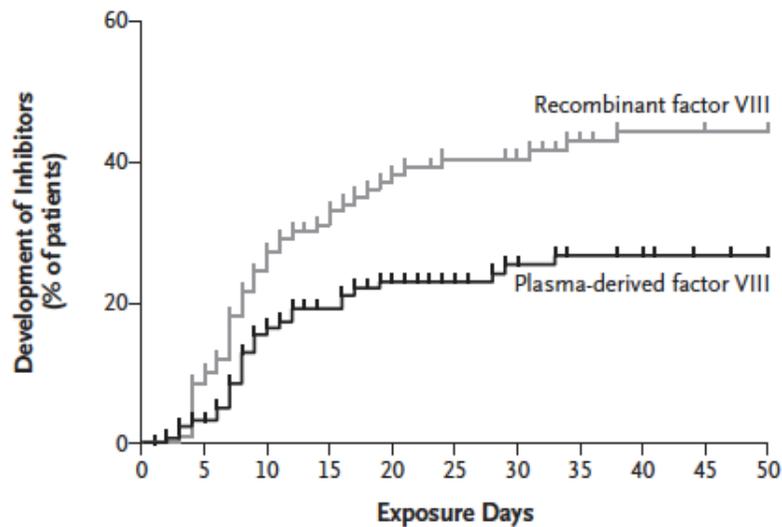
# *Tratamiento de las coagulopatías congénitas*

*Factores que influyen en la elección del tratamiento:*

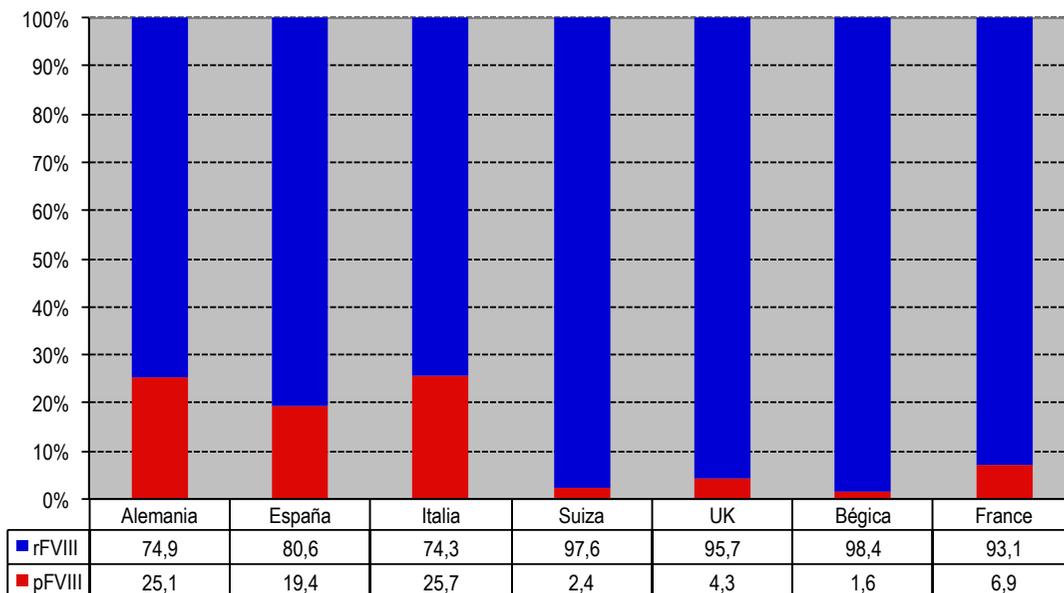
- *Eficacia*
- *Seguridad:*
  - *agentes infecciosos*
  - *desarrollo de inhibidores.*
- *Costes.*
- *Comodidad.*
- *Condiciones de almacenamiento.*

ORIGINAL ARTICLE

# A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A



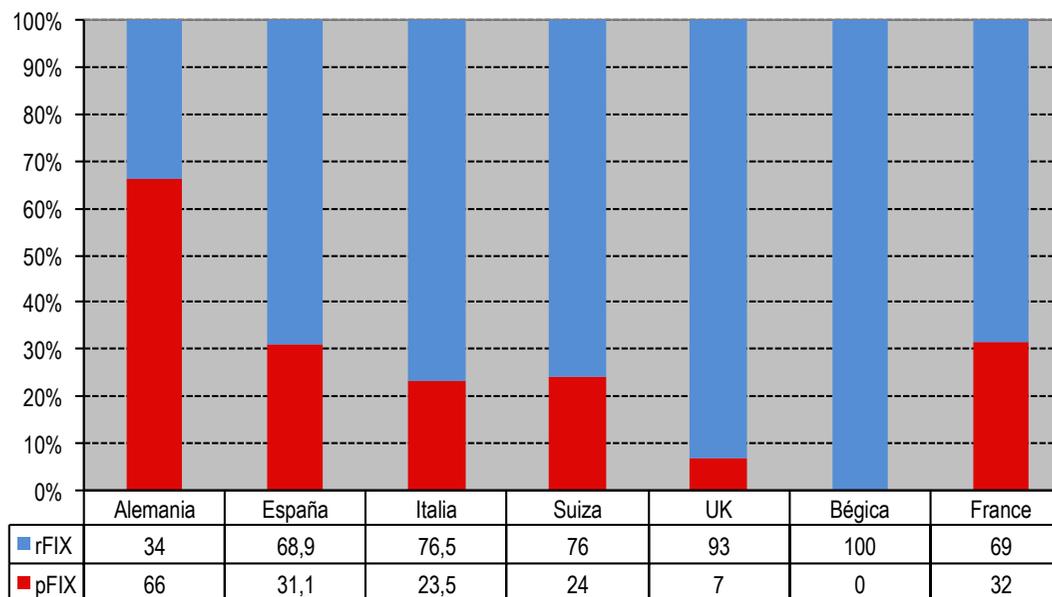
Pacientes: 1.246



## Hemofilia A

Pacientes: 312

## Hemofilia B



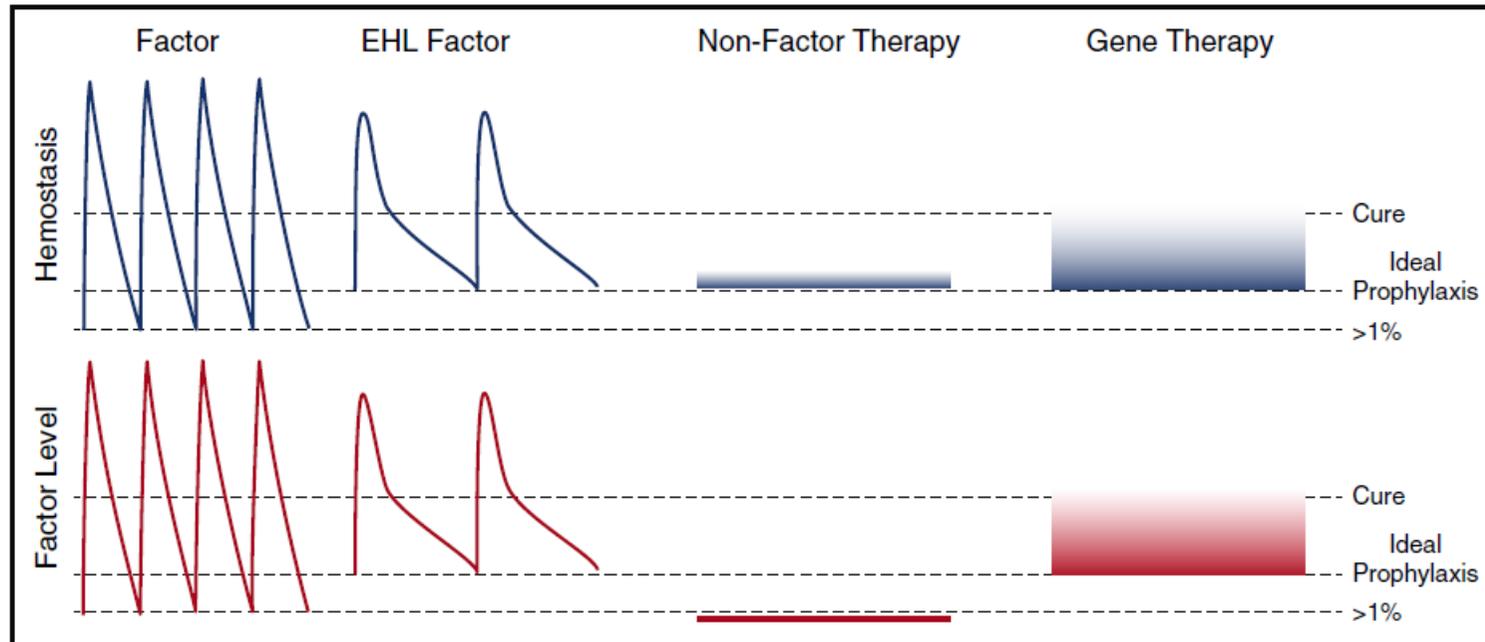
E. BERNTORP et al. Haemophilia 2017, 23:105

*Suppl. Table 1. Number of patients with haemophilia A treated with recombinant or plasma-derived products, by age group.*

Age group	Belgium	France	Germany	Italy	Spain	Sweden	UK
Product type	N = 75	N = 131	N = 265	N = 343	N = 293	N = 151	N = 402
<b>Haemophilia A</b>	(N = 61)	(N = 102)	(N = 215)	(N = 292)	(N = 248)	(N = 126)	(N = 302)
<b>&lt;12 y</b>							
n	4	19	19	24	55	28	41
Recombinant [n (%)]	4 (100.0)	18 (94.7)	16 (84.2)	23 (95.8)	52 (94.5)	28 (100.0)	41 (100.0)
Plasma-Derived [n (%)]	0	1 (5.3)	3 (15.8)	1 (4.2)	3 (5.5)	0	0
<b>≥12-&lt;20 y</b>							
n	6	19	29	43	40	21	37
Recombinant [n (%)]	6 (100.0)	18 (94.7)	23 (79.3)	43 (100.0)	36 (90.0)	21 (100.0)	37 (100.0)
Plasma-Derived [n (%)]	0	1 (5.3)	6 (20.7)	0	4 (10.0)	0	0
<b>≥20-&lt;40 y</b>							
n	18	32	70	98	100	38	110
Recombinant [n (%)]	18 (100.0)	29 (90.6)	56 (80.0)	82 (83.7)	78 (78.0)	37 (97.4)	108 (98.2)
Plasma-Derived [n (%)]	0	3 (9.4)	14 (20.0)	16 (16.3)	22 (22.0)	1 (2.6)	2 (1.8)
<b>≥40-&lt;60 y</b>							
n	23	25	79	95	48	25	98
Recombinant [n (%)]	23 (100.0)	23 (92.0)	55 (69.6)	55 (57.9)	32 (66.7)	24 (96.0)	89 (90.8)
Plasma-Derived [n (%)]	0	2 (8.0)	24 (30.4)	40 (42.1)	16 (33.3)	1 (4.0)	9 (9.2)
<b>≥60 y</b>							
n	10	7	18	32	5	14	16
Recombinant [n (%)]	9 (90.0)	7 (100.0)	11 (61.1)	14 (43.8)	2 (40.0)	13 (92.9)	14 (87.5)
Plasma-Derived [n (%)]	1 (10.0)	0	7 (38.9)	18 (56.3)	3 (60.0)	1 (7.1)	2 (12.5)

*E. BERNTORP et al. Haemophilia 2017, 23:105*

# Evolución del tratamiento?



*pF VIII*

*Efmoroctog α*

*Emicizumab*

*SPK-9001*

*rFVIII*

*Rurioctacog α pegol*

*Fitusiran*

*AMT-060*

*Damotocog α pegol*

*Concizumab*

*BMN270*

*Turoctocog α pegol*

*pF IX*

*Eftrenonacog α*

*rFIX*

*Albutrepenonacog α*

*Nonacog β pegol*

# *Gestión y Producción de Hemoderivados plasmáticos en la Comunidad Valenciana*



# Marco Legal

## **NCF & Centros de transfusión**

**WHO**- 2011 Annex 4 Guidelines on GMP for Blood Establishments

**2001/83/CE** - Código Comunitario sobre Medicamentos. art 47

**2002/98/CE** - Normas de Calidad & Seguridad sangre/ hemocomponentes art 11 ([RD 1088/2005](#))

**2004/33/CE** (Commission EU)- Requisitos Técnicos

**2005/61/CE** (Commission EU)- Trazabilidad y notificaciones de reacciones y efectos adversos ([Orden SCO/322/2007](#))

**2005/62/CE** (Commission EU)- Sistema de Calidad en Centros de Transfusión. art 2.2 ([RD 1343/2007](#))

**Council of Europe 19ed & EDQM**- Guide to the preparation, use and quality assurance for blood components (Good Practice Guidelines)

## **NCF & Industria Farmacéutica Hemoderivados**

**WHO**- Annex 4 Recommendations for production, control and regulation of human plasma for fractionation (Oct.2005)

**EMA/CHMP/BWP/706271/2010** Guide on plasma-derived medicinal products (Jul.2011)

**EMA/CHMP/BWP/3794/03** Guideline on the scientific data requirements for a plasma master file (Nov.2006)

**European Commission: EU Guidelines for GMP Annex-14** Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma (Nov.2011) ([AEMPS: Fabricación de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos](#))

**EU Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines for Manufacture of Medicinal Products** ([AEMPS: Guía de NCF para Medicamentos de uso humano y uso veterinario 4ª ed.](#),

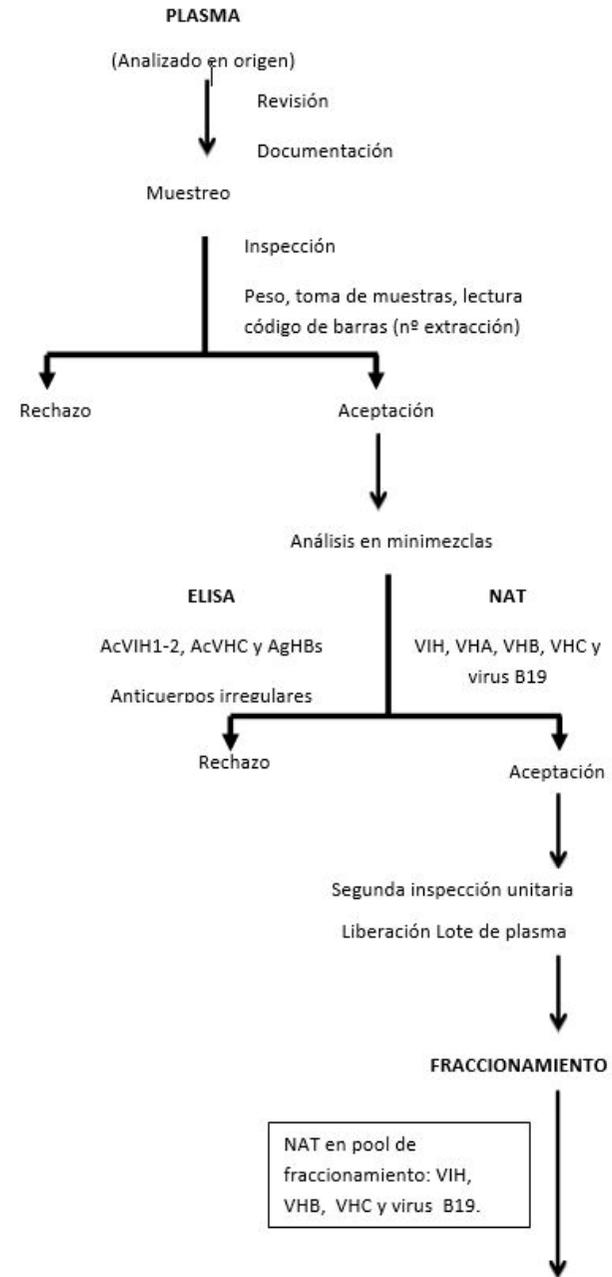


# ESQUEMA DEL CONTROL DEL PLASMA

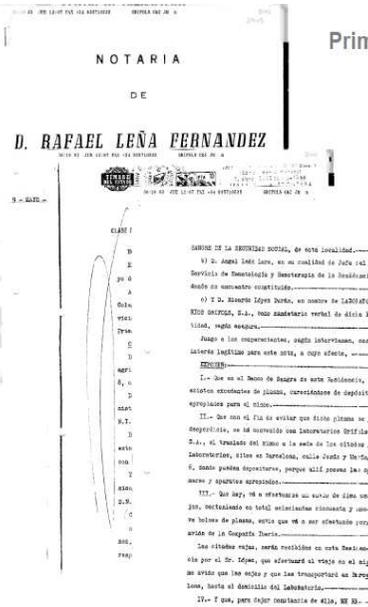
Centros de Transfusión

Biomat, S.A

Instituto Grifols, S.A



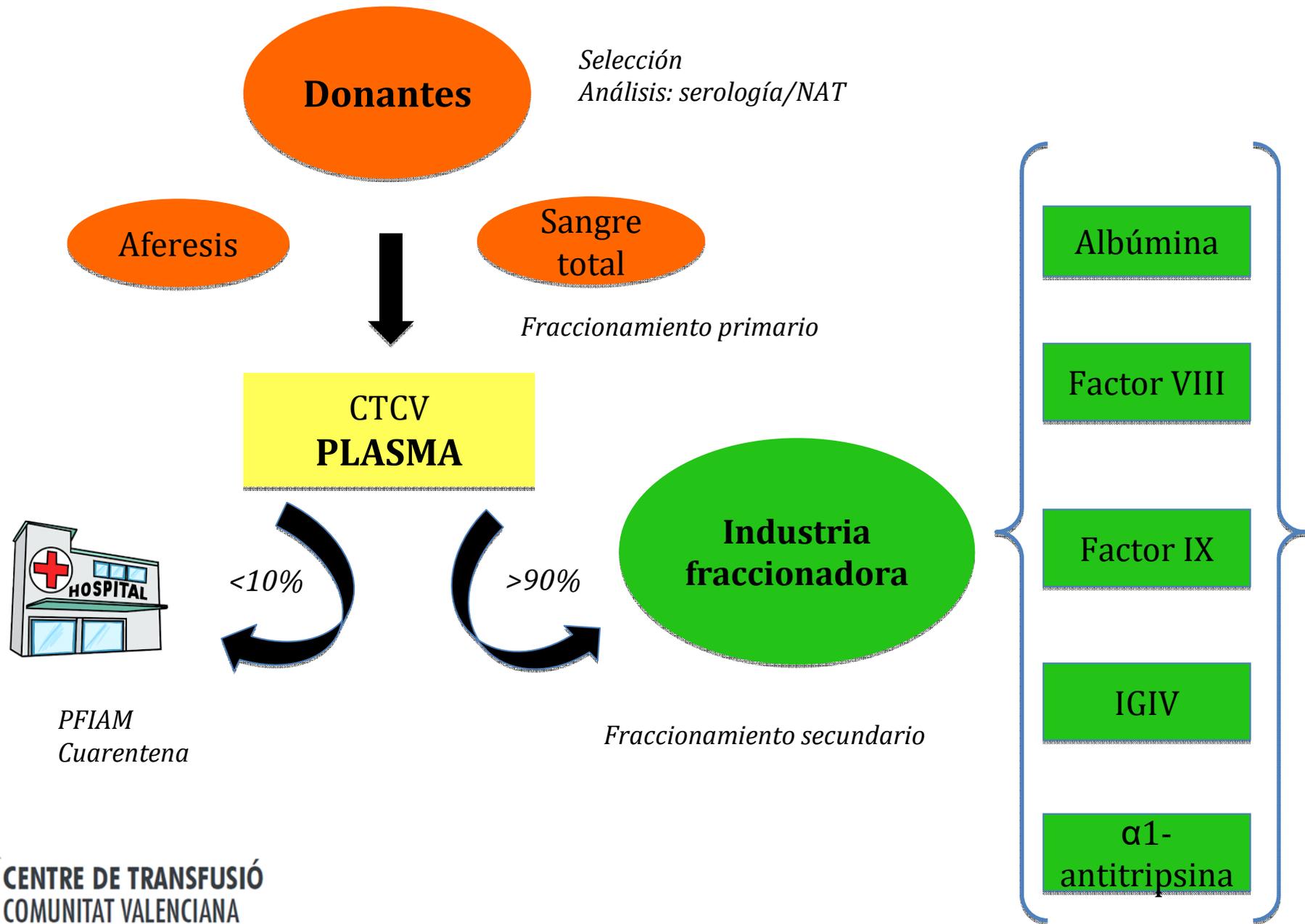
Procedimiento de Look-Back



## Primer contrato de fraccionamiento de plasma en España (AIPH). Año 1978

interés legítimo para este acta, a cuyo efecto, ----  
**EXPOVEN:**-----  
 I.- Que en el Reino de Sogre de esta Residencia, /  
 existen excedentes de plasma, careciéndose de depósitos  
 apropiados para el mismo.  
 II.- Que con el fin de evitar que dicho plasma se /  
 desperdicie, se ha convenido con Laboratorios Grifols,  
 S.A., el traslado del mismo a la sede de los citados /  
 Laboratorios, sites en Barcelona, calle Jesús y María /  
 6, donde pueden depositarse, porque allí poseen las cá-  
 maras y aparatos apropiados.  
 III.- Que hoy, se a efectuarse un envío de diez ca-  
 jas, conteniendo en total seiscientos cincuenta y uno  
 bolses de plasma, envío que se a efectuado por /  
 avión de la Compañía Iberia.  
 Las citadas cajas, serán recibidas en esta Residen-  
 cia por el Sr. López, que efectuará el viaje en el mis-  
 mo avión que las cajas y que las transportará en Barcel-  
 ona, hasta el domicilio del Laboratorio.

**Sistema PediGri®:**  
 Transparencia informativa  
 Trazabilidad  
 Calidad y seguridad  
 Identificación lotes producto



## ***Puntos clave para la optimización de la gestión del plasma en el CT***

- *Requisitos del sistema de calidad y de la documentación*
- *Definición de las tareas y responsabilidades*
- *Criterios de selección de donantes y análisis*
- *Requisitos para la separación de sangre en plasma y componentes sanguíneos*
- *Congelación del plasma*
- *Almacenamiento y transporte del plasma*
- *Trazabilidad e información tras la donación/extracción (incluidos los efectos adversos).*

***NCF***  ***aprovechamiento Maquila***

# Productos obtenidos del plasma



Albúmina 20% 50 ml = 2 unidades de plasma



Factor VIII 1.000 UI = 32 unidades de plasma

Fraccionamiento/purificación

-Precipitación con PEG

-Cromatografía afinidad y precipitación salina

Inactivación /eliminación viral

-Solvente / detergente (25°C, 6 h).

-Calor seco ( 80°C, 72 horas)



Inmunoglobulinas 10 gr = 14 unidades de plasma



Factor IX 1.000 UI = 42 unidades de plasma

Fraccionamiento/ purificación

-Cromatografía específica.

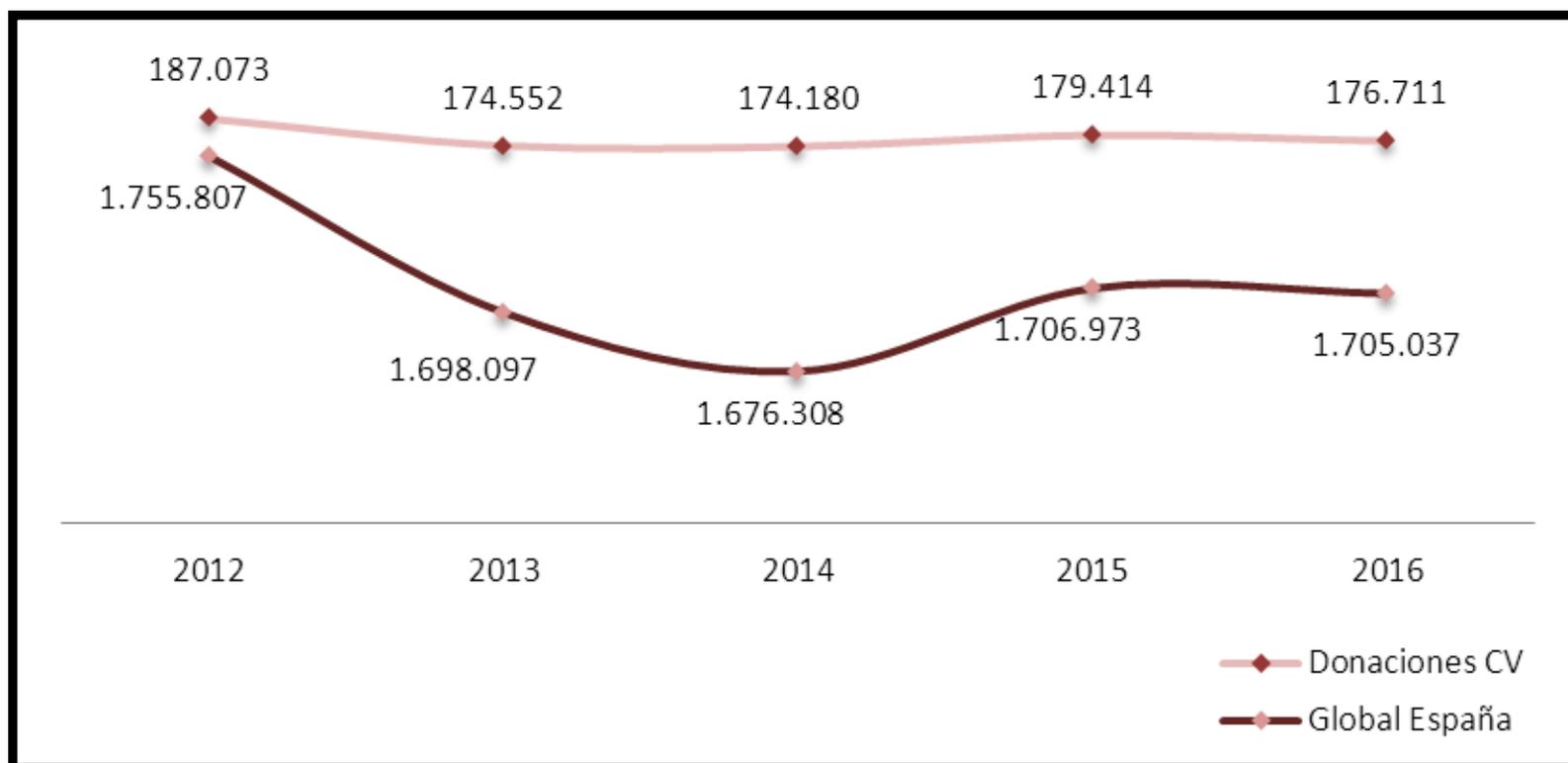
Eliminación vírica

-Solvente /detergente

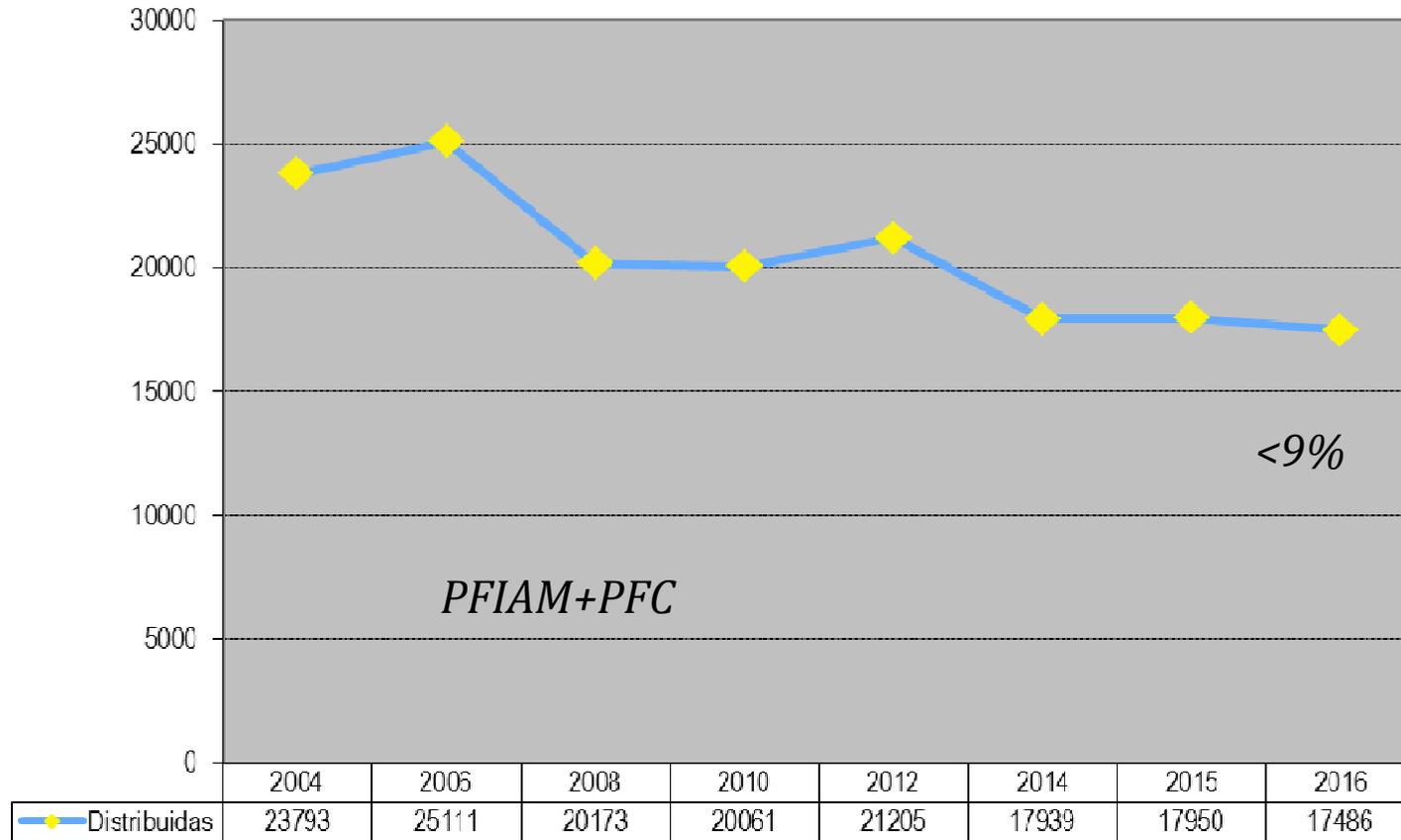
- Nanofiltración(15 nm)

A1-antitripsina = 42 unidades de plasma

## *Evolución de las donaciones*



## ***Unidades de Plasma Distribuidas a Hospitales (2004-2016)***

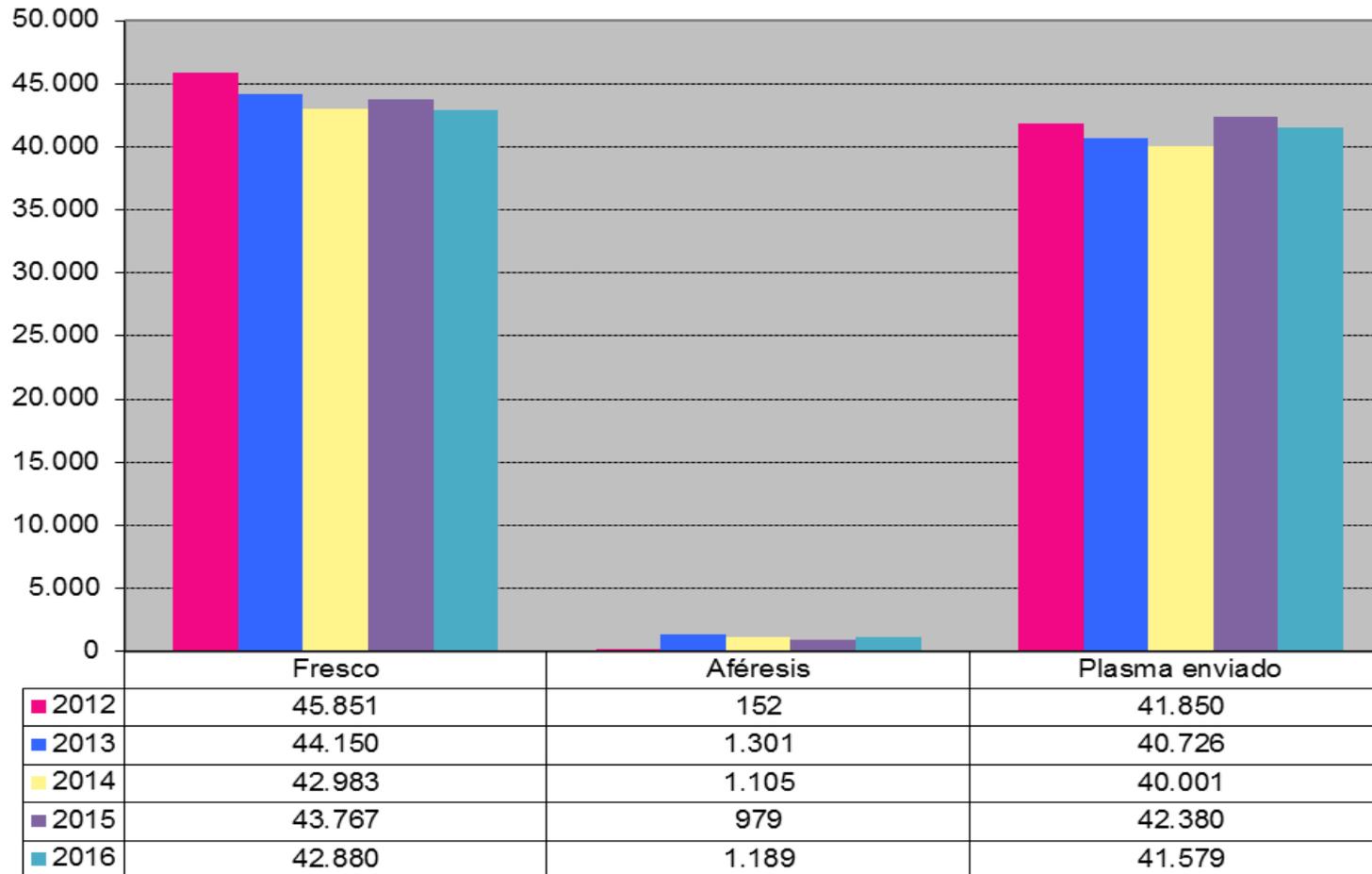


*Fuente: Memoria de Actividad 2016 del CTCV*

## *Comunidad Valenciana*

### *Volumen de plasma enviado a la industria*

#### *(litros)*



## *Rendimiento de producción*

Producción	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Albúmina	26,47	25,99	26,17	25,08	26,09	25,75	25,41	26,61	26,60
Inmunoglobulina	3,45	3,51	3,51	3,55	3,61	3,59	4,22	4,43	4,52
$\alpha$ 1-AT	0,12	0,17	0,12	0,15	0,15	0,16	0,16	0,16	0,16
F VIII	113,75	115,30	103,90	109,83	114,00	112,07	114,74	113,00	115,27
F IX	105,00	108,06	105,00	105,00	105,00	--	--		105,00

# ***Datos de la Comunitat Valenciana año 2016***

***Autosuficiencia en principio activo (gramos o U.I totales)***

<b><i>Producto</i></b>	<b><i>Distribución CTCV</i></b>	<b><i>Consumo CV</i></b>	<b><i>Autosuficiencia</i></b>
<i>Albúmina</i>	<i>1.074.860 g</i>	<i>1.651.804 g</i>	<i>65,07%</i>
<i>IGIV</i>	<i>182.020 g</i>	<i>337.034,5 g</i>	<i>54,01%</i>
<i>Factor VIII</i>	<i>5.787.000 UI</i>	<i>12.626.000 UI</i>	<i>45,83%</i>
<i>Factor IX</i>	<i>48.000 UI</i>	<i>186.500 UI</i>	<i>25,74%*</i>
<i>α1-AT</i>	<i>4.282 g</i>	<i>4.525 g</i>	<i>94,63%</i>

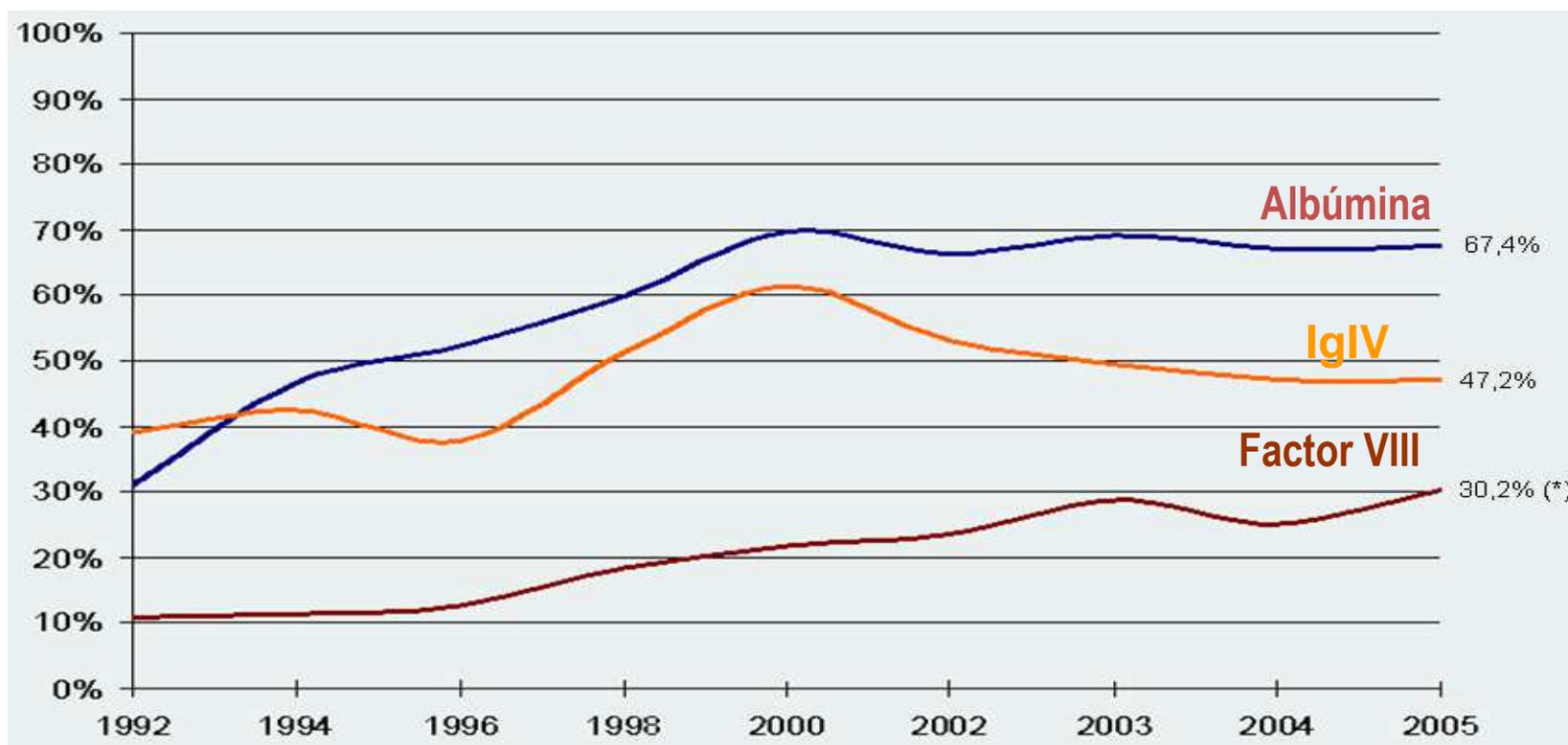
*\* No fraccionamiento en tres años previos*

*(Fuente datos: programa PRO-SI-GA Conselleria de Sanitat)*

# Porcentaje de autosuficiencia por producto procedente del plasma nacional.

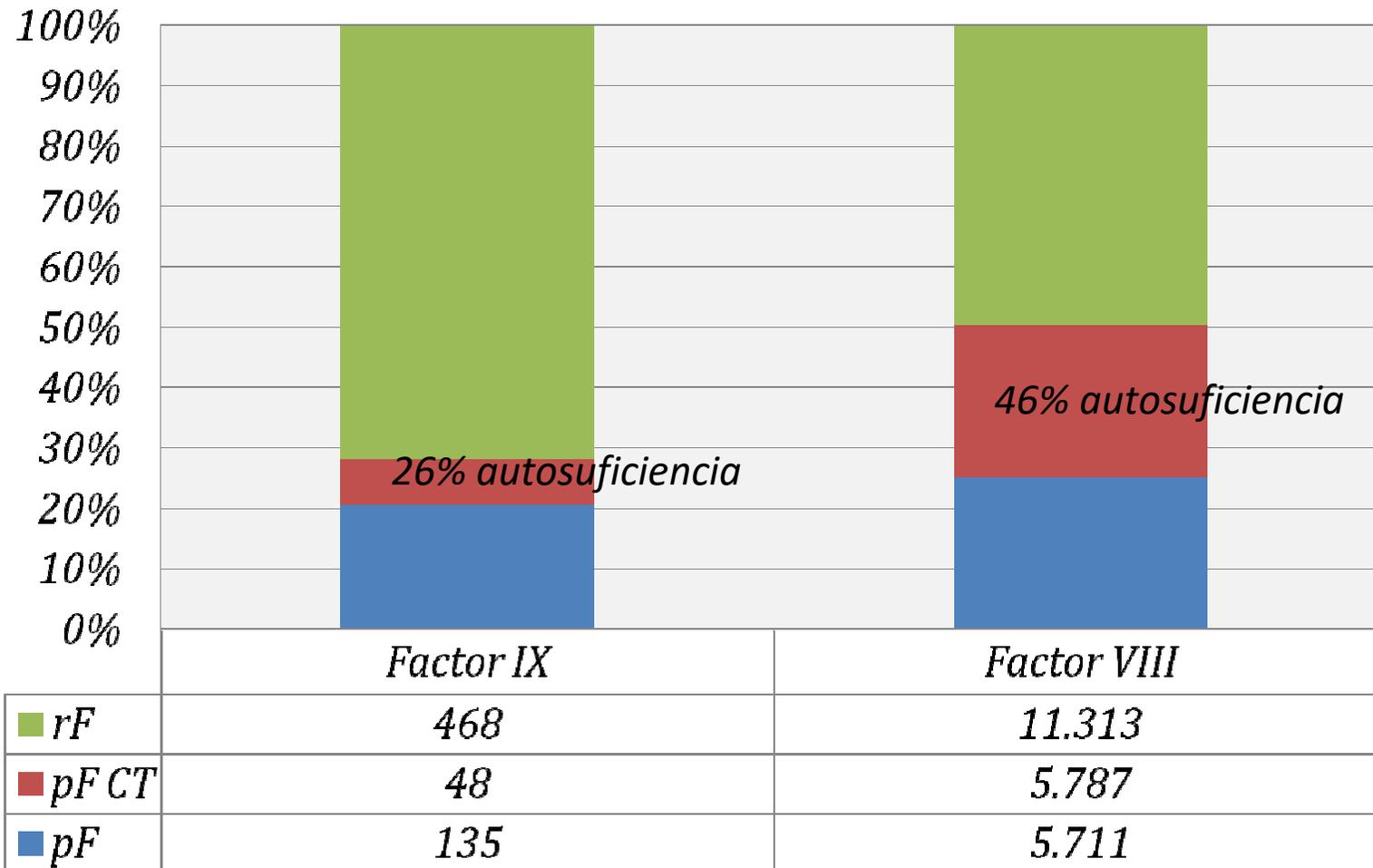
Hasta Año 2004: datos Ministerio Sanidad y Consumo

Año 2005: datos GRIFOLS



(\*) Consumo de Factor VIII de origen plasmático.

## Consumo de factores según Pro-Si-Ga en CV



## *Coste del Fraccionamiento en 2016*

	<i>Precio:€/litro</i>	<i>Litros</i>	<i>Importe (€)</i>	<i>Producto (UI o g)</i>	<i>Coste/UI o g</i>
<i>Factor VIII</i>	<i>20,38</i>	<i>42.543</i>	<i>867.026</i>	<i>5.000.000</i>	<i>0,17</i>
<i>Albúmina</i>	<i>26,24</i>	<i>40.197</i>	<i>1.054.769</i>	<i>1.074.860</i>	<i>0,98</i>
<i>IgIV</i>	<i>81,68</i>	<i>43.913</i>	<i>3.586.813</i>	<i>196.160</i>	<i>18,28</i>
<i>α1-AT</i>	<i>19,18</i>	<i>29.328</i>	<i>565.511</i>	<i>4.574.000</i>	<i>0,12</i>
<i>Factor IX</i>	<i>29,68</i>	<i>1.000</i>	<i>29.680</i>	<i>105.000</i>	<i>0,28</i>
<i>Total</i>			<i>6.103.799</i>		

# Ahorro gasto en Farmacia hospitalaria

	<i>Nº de Viales</i>	<i>CTCV</i>		<i>Industria</i>	
		<i>Precio x Vial</i>	<i>Importe (€)</i>	<i>PVL x Vial</i>	<i>Importe (€)</i>
<i>Factor VIII</i>	5.000	251,46	1.257.300	410,76	2.053.800
<i>Albúmina</i>	107.486	17,59	1.890.678	23,92	2.571.065
<i>IgIV</i>	19.616	346,44	6.795.767	425,36	8.343.861
<i>α1-AT</i>	4.574	220,74	1.009.664	262,34	1.199.943
<i>Factor IX</i>	105	274,21	28.792	486,24	51.055
<b>Total</b>			<b>10.982.201</b>		<b>14.219.724</b>

**Diferencial (beneficio)**

**3.236.523 €**

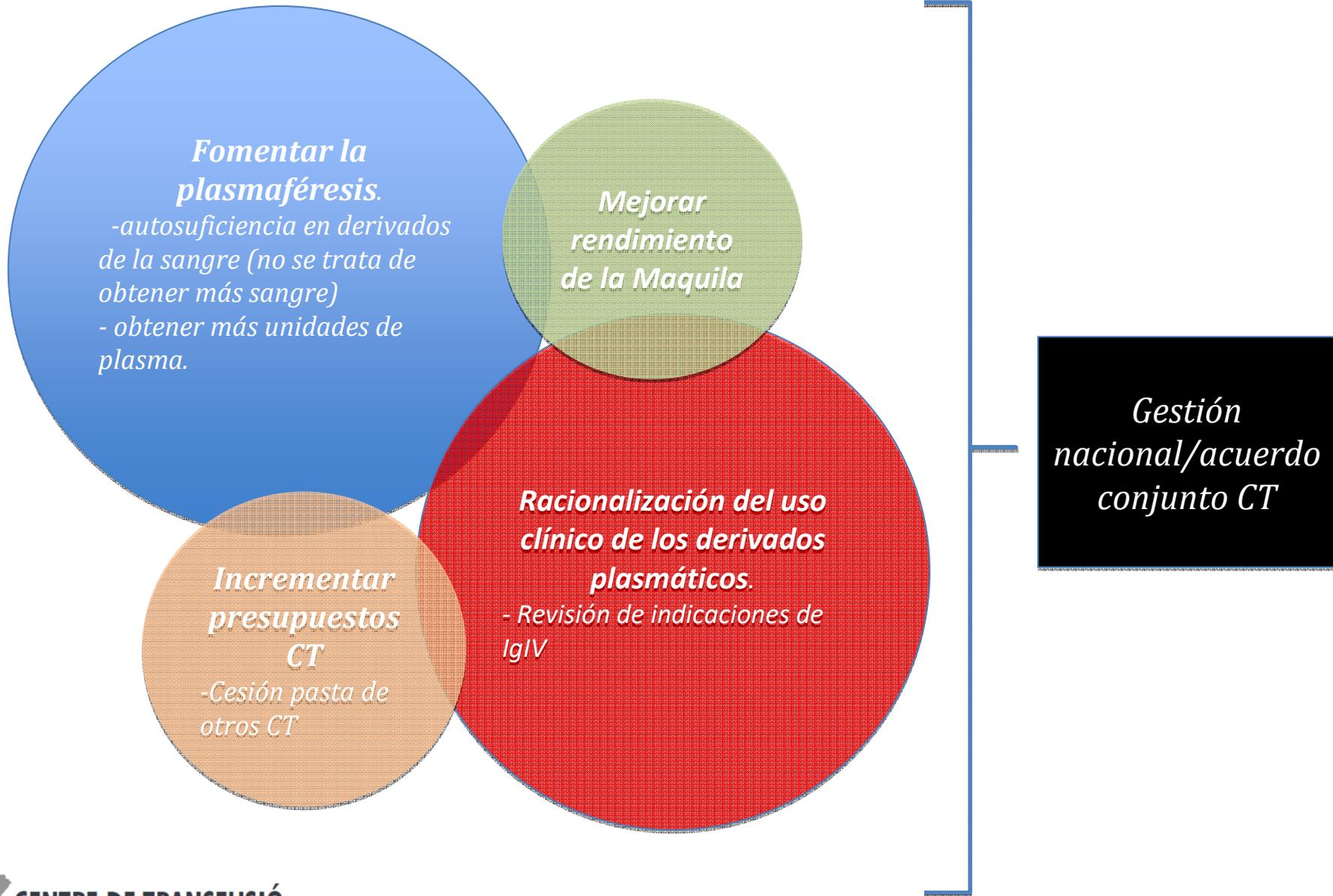
# ***Beneficio (diferencial) para la Sanidad Valenciana***

*Costo de la transformación del plasma (Maquila) 6.103.799 €*

*Facturación según tasa del CTCV 10.982.201 €*

*Facturación según precios de la Industria 14.219.724 €*

***Diferencial (beneficio) 3.236.523 €***



# Conclusiones

- *La gestión actual exige máxima calidad y seguridad de los productos a un costo razonable.*
- *Los hemoderivados procedentes de donación voluntaria de sangre en España son productos sometidos a estrictos controles de seguridad y calidad.*
- *Existen áreas de mejora para poder optimizar un recurso básico como es el plasma.*
- *El plasma humano sigue siendo un recurso útil y seguro y su aprovechamiento mediante el fraccionamiento industrial (maquila) permite el tratamiento de un gran número de patologías.*
- *La utilización de rF vs pdF está ligado a variados factores a nivel internacional, aunque el uso de uno u otro debe ser una decisión estrictamente facultativa.*
- *Como lo demuestran nuestros resultados económicos la utilización de hemoderivados procedentes de plasma humano genera un beneficio directo (ahorro) en el gasto sanitario.*

*Muchas gracias por su atención*