



Rapporti ISTISAN

12/53



**Analisi della domanda dei principali medicinali
plasmaderivati in Italia. Anni 2007-2011**



ISSN 1123-3117

G. Calizzani, M. Lanzoni, F. Candura,
S. Profili, L. Catalano, S. Vaglio,
C. Biffoli, G. Grazzini

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2007-2011

Gabriele Calizzani (a), Monica Lanzoni (b), Fabio Candura (a),
Samantha Profili (a), Liviana Catalano (a), Stefania Vaglio (a),
Claudia Biffoli (c), Giuliano Grazzini (a)

(a) Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

(c) Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario, Ministero della Salute

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

12/53

Istituto Superiore di Sanità

Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2007-2011.

Gabriele Calizzani, Monica Lanzoni, Fabio Candura, Samantha Profili, Liviana Catalano, Stefania Vaglio, Claudia Biffoli, Giuliano Grazzini

2012, x, 162 p. Rapporti ISTISAN 12/53

Al fine di adempiere ai compiti ad esso assegnati dalla normativa vigente in materia di coordinamento e supporto tecnico alla programmazione dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti e medicinali plasmaderivati, il Centro Nazionale Sangue ha avviato una collaborazione con l'Ufficio IV della Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario del Ministero della Salute. Tale collaborazione ha consentito di effettuare l'analisi della domanda dei prodotti medicinali plasmaderivati e delle alternative terapeutiche di natura ricombinante, le valutazioni dei livelli di autosufficienza regionale e nazionale e la stima della spesa farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Il confronto delle diverse fonti dati disponibili ha consentito l'elaborazione del presente documento che, oltre a rappresentare il primo rapporto pubblicato in Italia in materia, si configura come uno strumento fondamentale per la programmazione dell'autosufficienza nazionale.

Parole chiave: Medicinali plasmaderivati; Domanda; Autosufficienza; Spesa

Istituto Superiore di Sanità

The demand for the main blood medicinal products in Italy. Years 2007-2011.

Gabriele Calizzani, Monica Lanzoni, Fabio Candura, Samantha Profili, Liviana Catalano, Stefania Vaglio, Claudia Biffoli, Giuliano Grazzini

2012, x, 162 p. Rapporti ISTISAN 12/53 (in Italian)

The Italian National Blood Centre is responsible for the coordination and technical support to the regional and national self-sufficiency in blood components and blood medicinal products. With the aim of conducting an analysis of the national and regional demand for blood medicinal products, it developed a partnership with the Office of the Italian Ministry of Health in charge of the Health Information and Statistical System. This analysis has allowed to assess the levels of achievement of self-sufficiency and the costs faced by the Italian National Health Service for the products provision. The comparison of the available data sources supported the production of this document, which is incidentally the first report published on this topic in Italy. Furthermore it represents an important tool for the adoption of adequate policies aimed to achieve regional and national self-sufficiency in blood medicinal products.

Key words: Plasma-derived medicinal products; Demand; Self-sufficiency; Expenditure

Per informazioni su questo documento scrivere a: areaplasma.cns@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Calizzani G, Lanzoni M, Candura F, Profili S, Catalano L, Vaglio S, Biffoli C, Grazzini G. *Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2007-2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/53).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



RINGRAZIAMENTI

Antonio BREDÀ	<i>Struttura di Coordinamento per le attività trasfusionali, Regione Veneto</i>
Deanna CALTERI	<i>Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Anna CECCARELLI	<i>Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma</i>
Rosa CHIANESE	<i>Struttura di Coordinamento per le attività trasfusionali, Regione Piemonte</i>
Vincenzo DE ANGELIS	<i>Struttura di Coordinamento per le attività trasfusionali, Regione Friuli Venezia Giulia</i>
Pier Mannuccio MANNUCCI	<i>Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano</i>
Atilio MELE	<i>Struttura di Coordinamento per le attività trasfusionali, Regione Sicilia</i>
Davide ROSSI	<i>Struttura di Coordinamento per le attività trasfusionali, Regione Lombardia</i>
Michele SCELISI	<i>Struttura di Coordinamento per le attività trasfusionali, Regione Puglia</i>

Si ringrazia la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia nella persona del Presidente Claudio VELATI per l'assenso alla pubblicazione di alcune sezioni delle "Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati".

Servizi Farmaceutici delle Regioni:

*Abruzzo
Basilicata
Emilia-Romagna
Friuli-Venezia Giulia
Liguria
Lombardia
Piemonte
Provincia Autonoma di Bolzano*

INDICE

Acronimi e abbreviazioni	vii
Presentazione	ix
Introduzione	1

Parte I

Fonti dati e flussi informativi

Caratteristiche delle fonti dati e dei flussi informativi sui plasmaderivati	4
Flusso della Tracciabilità del farmaco	5
Flusso informativo della Farmaceutica convenzionata	7
Flusso informativo dell'erogazione diretta dei farmaci	8
Flusso informativo della Farmaceutica ospedaliera	9
Dati IMS Health	10
Dati Federfarma e Assofarm	11
Dati Marketing Information Form (MIF)	12
Dati forniti dalle Regioni	12
Il sistema informativo SISTRA	12
Dati relativi ai medicinali plasmaderivati prodotti da plasma italiano	13
Schema riassuntivo delle fonti dati e analisi della confrontabilità	13
Metodologia trattamento dati	16
Trattamento dei dati e sistema di classificazione ATC dei farmaci	16
Principi attivi e unità di misura	17
Riferimenti scientifici	18
Autosufficienza e spesa farmaceutica	18

Parte II

Analisi dei dati per principio attivo dei medicinali plasmaderivati oggetto di conto-lavorazione

Albumina (ATC B05AA01)	23
Preparazioni di Albumina	23
Indicazioni all'uso dell'Albumina	24
Quantificazione e caratterizzazione della domanda di Albumina	26
Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo (ATC J06BA01) e ad uso endovenoso (ATC J06BA02)	33
Preparazioni di Immunoglobuline	34
Indicazioni all'uso delle Immunoglobuline	35
Quantificazione e caratterizzazione della domanda di Immunoglobuline	36
Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo	39
Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso	42
Antitrombina (ATC B01AB02)	48
Preparazioni di Antitrombina	48
Indicazioni all'uso dell'Antitrombina	49
Quantificazione e caratterizzazione della domanda di Antitrombina	50

Fattore VIII di coagulazione del sangue (ATC B02BD02), Fattore VIII umano di coagulazione e Fattore di von Willebrand (ATC B02BD06), Fattore VIII, ricombinante (ATC B02BD02)	54
Concentrati del FVIII della coagulazione.....	54
Quantificazione e caratterizzazione della domanda di Fattore VIII	57
Fattore VIII di origine plasmatica.....	60
Fattore VIII, ricombinante.....	62
Analisi per canale distributivo.....	64
Fattore IX di coagulazione del sangue (ATC B02BD04) e nonacog alfa (Fattore IX di coagulazione, ricombinante) (ATC B02BD09)	67
Concentrati del Fattore IX della coagulazione	67
Quantificazione e caratterizzazione della domanda di Fattore IX.....	68
Fattore IX di origine plasmatica	71
Fattore IX, ricombinante.....	73
Analisi per canale distributivo.....	75
Concentrati di Complesso Protrombinico (ATC B02BD) ed Alternative terapeutiche (ATC B02BD01)	77
Preparazioni di Concentrato di Complesso Protrombinico	77
Indicazioni all'uso dei Concentrati di Complesso Protrombinico	78
Quantificazione e caratterizzazione della domanda di Complesso Protrombinico.....	79
Quantificazione e caratterizzazione della domanda delle Alternative terapeutiche al Complesso Protrombinico	82

Parte III

Analisi dei dati per principio attivo di altri medicinali plasmaderivati

Immunoglobuline specifiche antiepatite B ad uso endovenoso (ATC J06BB04) e ad uso sottocutaneo (ATC J06BB04)	87
Quantificazione della domanda di Immunoglobuline specifiche antiepatite B	88
Immunoglobuline specifiche antitetano (ATC J06BB02)	91
Quantificazione della domanda di Immunoglobuline specifiche antitetano.....	92
Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh) (ATC J06BB01)	94
Quantificazione della domanda di Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh).....	94
Immunoglobuline specifiche anti-citomegalovirus (ATC J06BB09)	96
Quantificazione della domanda di Immunoglobuline specifiche anti-citomegalovirus.....	96
Emostatici locali - Associazioni (ATC B02BC e ATC B02BC30)	98
Quantificazione della domanda di Emostatici locali – Associazioni.....	99
Concentrati di Complesso Protrombinico Attivato (ATC B02BD03)	101
Quantificazione della domanda di Complesso Protrombinico Attivato	101
Fattore VII di coagulazione del sangue (ATC B02BD05)	103
Quantificazione della domanda di Fattore VII di coagulazione del sangue	103

Fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante (eptacog alfa attivato) (ATC B02BD08)	105
Quantificazione della domanda di Fattore VII di coagulazione del sangue, ricombinante	105
Proteine plasmatiche umane (B05AA02)	107
Quantificazione della domanda di Proteine plasmatiche umane	108

Parte IV

Autosufficienza

Autosufficienza	113
Il “conto-lavorazione”	113
Analisi del contesto regolatorio	114
Analisi del plasma inviato all’industria per il frazionamento	115
Offerta di medicinali plasmaderivati dal conto-lavorazione	118
Analisi dell’autosufficienza	122
Albumina	122
Immunoglobulina umana uso endovenoso	125
Antitrombina	127
Fattore VIII di origine plasmatica	128
Fattore IX di origine plasmatica e Complesso Protrombinico	129
Gestione delle eccedenze e delle carenze dei medicinali plasmaderivati	130
Confronti internazionali	132

Parte V

Spesa farmaceutica

Spesa per l’acquisto dei medicinali plasmaderivati e ricombinanti	139
Costi medi unitari di acquisto	145
Spesa per l’acquisizione dei servizi conto-lavorazione	153
Considerazioni conclusive	154
Bibliografia	157
Appendice. Nota 15 AIFA	160

ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

AIC	Codice di Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AICE	Associazione Italiana dei Centri Emofilia
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIP	Accordo Interregionale per la Plasmaderivazione
ASL	Azienda Sanitaria Locale
Assofarm	Federazione delle Aziende e servizi socio-farmaceutici
AT	Antitrombina
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i> (classificazione Chimico Anatomico Terapeutico)
AVIS	Associazione Volontari Italiani Sangue
BHK	<i>Baby Hamster Kidney fibroblasts</i> (Cellule renali di criceto neonato)
CID	Coagulazione Intravasale Disseminata
CCP	Concentrati di Complesso Protrombinico
CCPA	Concentrati di Complesso Protrombinico Attivato
CHO	<i>Chinese Hamster Ovary cells</i> (Cellule ovariche di criceto cinese)
CMV	Citomegalovirus
CNS	Centro Nazionale Sangue
CRI	Croce Rossa Italiana
DL	Decreto Legge
DL.vo	Decreto Legislativo
DM	Decreto Ministeriale (Ministero della Salute)
EC	<i>European Council</i> (Consiglio d'Europa)
ER	Emilia-Romagna
FII	Fattore II
FVII	Fattore VII
FVIIpd	Fattore VII di origine plasmatica
FVIII	Fattore VIII
FVIIIpd	Fattore VIII di origine plasmatica
FIX	Fattore IX
FIXpd	Fattore IX di origine plasmatica
FX	Fattore X
Federfarma	Federazione Nazionale Unitaria Titolari di Farmacia
FIDAS	Federazione Italiana Associazioni Donatori di Sangue
FRATRES	Consociazione Nazionale dei Gruppi Donatori di Sangue FRATRES
FVG	Friuli-Venezia Giulia
IG	Immunoglobuline
ISS	Istituto Superiore di Sanità
ISTAT	Istituto Nazionale di Statistica
IVIG	Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso
L	Legge
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza Sanitaria
MdS	Ministero della Salute
MIF	<i>Marketing Information Form</i>
mL	millilitri
MP	Medicinale/i Plasmaderivato/i

NSIS	Nuovo Sistema Informativo Sanitario
OsMed	Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali
PFC	Plasma Fresco Congelato
PA Bolzano	Provincia Autonoma di Bolzano
PA Trento	Provincia Autonoma di Trento
rFVIIa	Fattore VII attivato, ricombinante
rFVIII	Fattore VIII di origine ricombinante
rFIX	Fattore IX di origine ricombinante
SDO	Scheda di dimissione ospedaliera
SIMTI	Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia
SISTRA	Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
SRC	Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali
ST	Servizi Trasfusionali
TAO	Terapia Anticoagulante Orale
UdR	Unità di Raccolta
UF	Unità Feiba
UI	Unità Internazionali
vWF	Fattore di von Willebrand
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organizzazione Mondiale della Sanità)

PRESENTAZIONE

Il Centro Nazionale Sangue è un organo tecnico del Ministero della Salute, operante presso l'Istituto Superiore di Sanità, a cui sono assegnati dalla normativa vigente, fra vari altri, compiti di coordinamento e supporto tecnico-scientifico alla programmazione in materia di produzione di plasma e medicinali plasmaderivati. In particolare, il Centro Nazionale Sangue ha il compito di fornire indicazioni in merito agli obiettivi strategici perseguiti dal sistema trasfusionale tra i quali vi è il raggiungimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti labili e medicinali plasmaderivati.

Al fine di adempiere ai propri compiti istituzionali, il Centro Nazionale Sangue ha avviato una collaborazione con l'Ufficio IV della Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario del Ministero della Salute per analizzare, attraverso il sistema informativo della Tracciabilità del farmaco, i dati di distribuzione dei prodotti medicinali plasmaderivati e delle alternative terapeutiche di natura ricombinante. Il confronto delle diverse fonti dati disponibili, relative ai diversi aspetti del ciclo di vita di un farmaco, ha permesso anche una valutazione della coerenza e attendibilità delle informazioni contenute nel presente documento, che costituisce il primo rapporto pubblicato in Italia inerente alla domanda dei prodotti medicinali plasmaderivati. Esso rappresenta uno strumento di rilevante interesse, seppur migliorabile, per la programmazione dell'autosufficienza nazionale dei suddetti prodotti ed il presidio dell'appropriatezza nell'utilizzo clinico degli stessi.

Giuliano Grazzini
Direttore Centro Nazionale Sangue

INTRODUZIONE

Il plasma è la componente liquida del sangue che si può ottenere nel processo di raccolta dal donatore sia tramite separazione del sangue intero sia tramite procedure di aferesi produttiva. Costituisce la materia prima per la produzione, attraverso processi di separazione e frazionamento industriale, di medicinali plasmaderivati (MP), alcuni dei quali rappresentano veri e propri farmaci “salva-vita”.

Il presente rapporto contiene i dati relativi alla domanda ed all’offerta dei MP oggetto delle convenzioni tra le Regioni e Province Autonome (di seguito Regioni) e l’Azienda di frazionamento del plasma, Kedrion Pharmaceuticals (di seguito Kedrion), per la lavorazione del plasma in regime di “conto-lavorazione”: Albumina; Immunoglobuline umane (IG) normali; Antitrombina (AT); Concentrati di Fattore VIII plasmatico (FVIIIpd); Concentrati di Fattore IX plasmatico (FIXpd); Concentrati di Complesso Protrombinico (CCP).

Su questi principi attivi si basano, infatti, le politiche finalizzate all’ottenimento dell’autosufficienza regionale e nazionale di MP che, assieme a quella di sangue ed emocomponenti, rappresenta uno degli obiettivi strategici della Legge 21 ottobre 2005, n. 219 (1).

A completamento dell’analisi, viene descritto l’andamento della domanda di altri medicinali sia plasmaderivati sia di origine ricombinante che, per l’interesse clinico e per l’impatto sulla spesa farmaceutica, esercitano un ruolo di particolare rilievo: Concentrati di Fattore VIII, ricombinante (rFVIII), Concentrati di Fattore IX, ricombinante (rFIX), Alternative terapeutiche ai CCP, IG specifiche, Emostatici locali e associazioni (comunemente dette “colle”), Concentrati di Complesso Protrombinico Attivato (CCPA), Concentrati di Fattore VII della coagulazione (FVII), Concentrati di Fattore VII della coagulazione Attivato, ricombinante (rFVIIa), e Proteine plasmatiche.

Parte I

Fonti dati e flussi informativi

CARATTERISTICHE DELLE FONTI DATI E DEI FLUSSI INFORMATIVI SUI PLASMA DERIVATI

Le diverse fonti disponibili per lo studio dei dati di produzione, commercio e consumo dei MP comprendono in primo luogo i flussi informativi farmaceutici che rilevano, con diversa affidabilità, differenti aspetti del ciclo di vita del farmaco, così come schematizzato in Figura 1. A queste fonti si aggiungono specifici flussi informativi che forniscono dati sui MP. Di seguito si riportano le caratteristiche principali delle fonti dati disponibili.

Flusso della Tracciabilità del farmaco

Il Decreto Ministeriale (DM) 15 luglio 2004 (2) ha previsto l'istituzione, presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), di una Banca Dati Centrale finalizzata al monitoraggio delle confezioni di prodotti medicinali immessi in commercio in Italia. Tale monitoraggio prevede la tracciatura della singola confezione nelle diverse fasi della distribuzione, dal produttore o dal grossista fino alla singola farmacia, struttura ospedaliera, Azienda Sanitaria Locale (ASL) o esercizio commerciale*.

In Italia tutte le confezioni di medicinali immesse sul mercato sono provviste di un bollino autoadesivo prodotto dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato che riporta il nome del titolare, il nome della confezione, il codice di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) e il numero unico di identificazione della singola scatola (numero di targa). Tutte queste informazioni sono riportate sotto forma di codice a barre per consentirne la lettura ottica.

Attualmente i medicinali ottenuti dal conto-lavorazione sono identificati dal medesimo AIC del prodotto commerciale. Questo comporta l'impossibilità di distinguere il prodotto commerciale, di proprietà dell'Azienda, da quello da conto-lavorazione, di proprietà delle Regioni. Con il DM 12 aprile 2012 (5), relativo alle "Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale", viene introdotto l'obbligo per i MP provenienti dal plasma nazionale di un'autorizzazione all'immissione in commercio dedicata, a valenza esclusivamente nazionale. Pertanto, la registrazione di autorizzazioni dedicate, già in corso da parte dell'Azienda Kedrion titolare delle attuali convenzioni, consentirà di ovviare a questo limite.

Dal gennaio 2005 la banca dati della Tracciabilità del farmaco viene alimentata giornalmente attraverso i dati delle bolle di consegna per la fornitura di farmaci di ogni fascia di rimborsabilità e regime di dispensazione (classe A, H, C, SOP – farmaci da banco senza obbligo di ricetta e farmaci di automedicazione), il cui invio da parte dei soggetti produttori e dei distributori è obbligatorio. Tramite codifiche univoche assegnate a tutti gli attori coinvolti nella filiera (siti produttivi, distribuzione intermedia, depositari e grossisti, utilizzatori finali, farmacie, ospedali, parafarmacie, smaltitori, ecc.) vengono registrate le quantità di confezioni movimentate relative ad ogni singolo codice AIC. Nel caso in cui il ricevente finale sia un soggetto pubblico (farmacie ospedaliere, strutture sanitarie pubbliche, aziende sanitarie, ecc.) insieme alle quantità del prodotto viene rilevato anche il corrispettivo economico della transazione.

* Per i farmaci previsti dal Decreto Legge "Bersani" 4 luglio 2006, n. 223 (3), convertito dalla Legge 4 agosto 2006, n. 248 (4).

Questo flusso informativo rileva, quindi, tutte le movimentazioni che non abbiano come ricevente finale il paziente o i reparti delle strutture pubbliche o private in cui il farmaco viene somministrato (tutto ciò che è posto al di sotto della barra orizzontale tratteggiata in Figura 1).

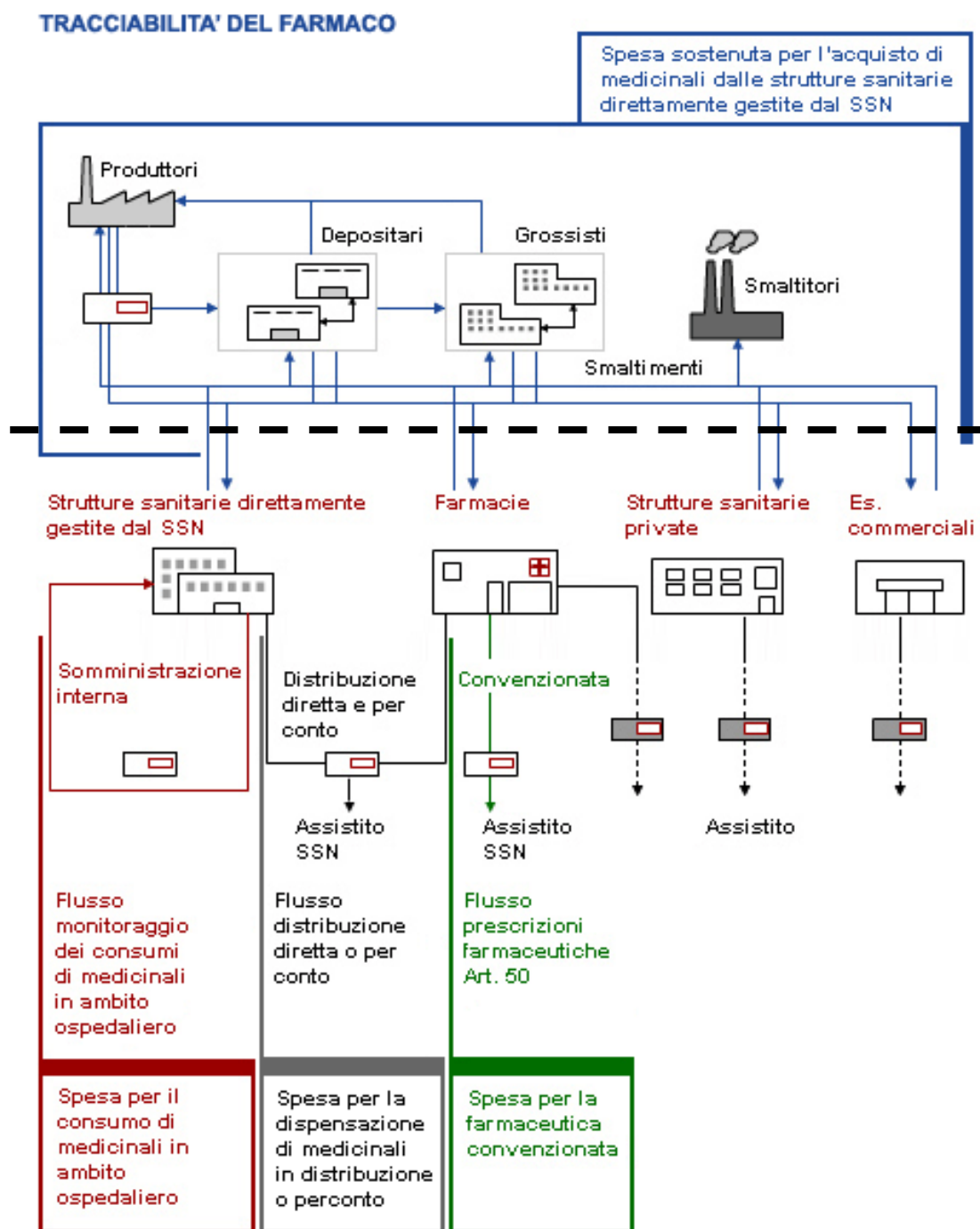


Figura 1. Il ciclo di vita del farmaco (Fonte: rielaborazione CNS da immagine sito MdS)

Pertanto il flusso informativo della Tracciabilità del farmaco risulta il più idoneo a quantificare la domanda totale dei MP poiché tiene conto delle quantità distribuite alle strutture sanitarie, pubbliche e private, ed alle farmacie indipendentemente dal tipo di dispensazione, a carico o meno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (fonte: <http://www.salute.gov.it/tracciabilitaFarmaco/tracciabilitaFarmaco.jsp>).

Flusso informativo della Farmaceutica convenzionata

Con il Progetto “Tessera sanitaria” (art. 50 della L 24 novembre 2003, n. 326 – 6, Conversione in legge, con modificazioni, del DL 30 settembre 2003, n. 269 - 7) è stato istituito il flusso informativo finalizzato al monitoraggio delle prestazioni farmaceutiche a carico del SSN fornite tramite l'erogazione di medicinali da parte delle farmacie aperte al pubblico.

La dispensazione che avviene previa presentazione della prescrizione medica su ricettario SSN, riguarda i medicinali compresi nei Livelli Essenziali di Assistenza Sanitaria (LEA): farmaci di fascia A per tutti i cittadini e di fascia C in caso di specifiche esenzioni. Avviato già dalla fine degli anni Ottanta, il flusso della Farmaceutica convenzionata è quello che, a livello regionale, viene monitorato in modo più puntuale e sufficientemente omogeneo essendo oggetto di rilevazione automatica fin dall'1 gennaio 1989 (DM 11 luglio 1988, n. 350 - 8).

Il flusso informativo prevede l'invio telematico alla società SOGEI (Società di *Information and Communication Technology* del Ministero dell'Economia e delle Finanze) dei dati delle ricette da parte delle farmacie, entro il giorno 10 del mese successivo a quello di competenza, tramite la codifica univoca delle seguenti informazioni: farmacia erogante, medico prescrittore (identificato indirettamente tramite la banca dati dei ricettari forniti al singolo medico), paziente, data di erogazione, codice del farmaco, quantità erogata con relativa spesa ed eventuale codice di esenzione.

Questo flusso informativo registra quindi le erogazioni di farmaco riportate in Figura 2; esso è il più idoneo per la rilevazione dei consumi di MP a carico del SSN, erogati attraverso il canale delle Farmacie aperte al pubblico. L'insieme delle informazioni permette, inoltre, valutazioni di appropriatezza di utilizzo.

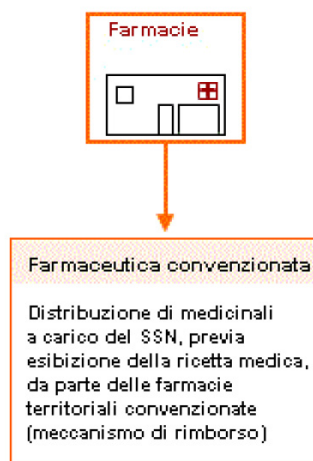


Figura 2. Ambito di rilevazione del flusso informativo della farmaceutica convenzionata (Fonte: rielaborazione CNS da immagine sito MdS)

Flusso informativo dell'erogazione diretta dei farmaci

Per distribuzione diretta si intende la dispensazione da parte delle strutture sanitarie di medicinali agli assistiti per la somministrazione al proprio domicilio, ma può avvenire anche attraverso specifici accordi con le farmacie aperte al pubblico (distribuzione per conto).

Il DM 31 luglio 2007 (9) ha istituito il nuovo flusso informativo per la rilevazione delle prestazioni farmaceutiche effettuate in distribuzione diretta o in distribuzione per conto prevedendo la creazione di una Banca Dati Centrale operativa a partire dal mese di ottobre 2007 ed alimentata direttamente dalle Regioni. Il flusso informativo rileva:

- i farmaci erogati al paziente per il consumo presso il proprio domicilio a seguito di presa in carico dello stesso da parte di una struttura SSN;
- i farmaci erogati direttamente dalle strutture sanitarie all'atto della dimissione da ricovero o visita specialistica (limitatamente al primo ciclo terapeutico completo);
- i farmaci dispensati ai pazienti cronici soggetti a piani terapeutici e ai pazienti in assistenza domiciliare, residenziale o semiresidenziale;
- i farmaci distribuiti alle strutture carcerarie;
- i farmaci erogati dalle farmacie pubbliche e private per conto delle ASL (distribuzione per conto).

Oggetto della rilevazione sono tutti i farmaci dotati di AIC indipendentemente dalla classe di rimborsabilità (A-C-H), le formulazioni magistrali, le formule officinali e i medicinali esteri non autorizzati all'immissione in commercio in Italia e utilizzati ai sensi del DM dell'11 febbraio 1997 (DM 11/02/1997) (10). In questi ultimi casi la prestazione farmaceutica viene individuata attraverso il codice ATC (Anatomico Terapeutico Chimico, vedi paragrafo dedicato).

Il flusso informativo prevede l'invio mensile al Ministero della Salute (Mds) da parte delle Regioni delle seguenti informazioni codificate in modo univoco e coerente con gli altri flussi informativi del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS): struttura erogante, codice a barre della ricetta (che può, tramite la banca dati dei ricettari distribuiti, far risalire al medico prescrittore), identificativo anonimo del paziente, codice del farmaco, data di erogazione, quantità erogata e relativa spesa (costo medio unitario ponderato sostenuto dalla struttura sanitaria per l'acquisto del medicinale e, nel caso di erogazione per conto, la quota riconosciuta al farmacista e al grossista per il servizio reso). Fino all'anno 2009 si sono registrati solo i costi e non le quantità movimentate.

Il flusso informativo della erogazione diretta, riportato in Figura 3, registra su base nominale le erogazioni di farmaco. Esso è il più idoneo per la quantificazione dei consumi dei MP a carico del SSN, distribuiti attraverso il canale dell'erogazione diretta. L'insieme delle informazioni registrate da questo flusso permette inoltre di valutare l'appropriatezza di prescrizione rispetto alla struttura che prende in carico il paziente, l'appropriatezza del totale dei farmaci consumati dal paziente stesso registrati su più fonti, nonché confrontare i costi di acquisizione dei farmaci delle singole strutture sanitarie permettendo una valutazione indiretta delle gare di acquisto.

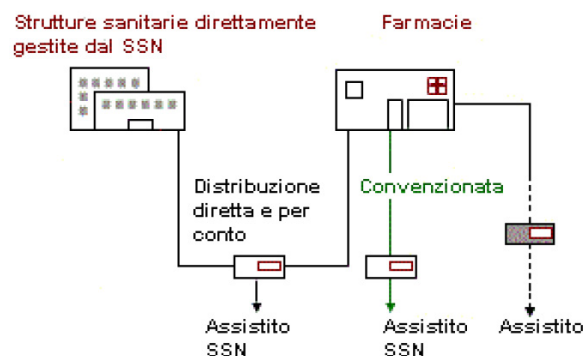


Figura 3. Ambito di rilevazione del flusso informativo dell'erogazione diretta dei farmaci (Fonte: rielaborazione CNS da immagine sito MdS)

Flusso informativo della Farmaceutica ospedaliera

Per Farmaceutica ospedaliera si intende l'utilizzo di medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche nell'espletamento delle proprie attività (ricoveri e attività ambulatoriali specialistiche, diagnostiche e strumentali).

Il DM del 4 febbraio 2009 (11) ha istituito il nuovo flusso informativo per il monitoraggio dei consumi di medicinali in ambito ospedaliero prevedendo la creazione di una Banca Dati Centrale alimentata direttamente dalle Regioni ed operativa a partire dal mese di ottobre 2009. In particolare il flusso informativo rileva tutti i farmaci utilizzati nelle singole unità operative e in qualunque regime di attività nelle strutture pubbliche.

Oggetto della rilevazione sono tutti i farmaci dotati di AIC indipendentemente dalla classe di rimborsabilità (A, C, H), le formulazioni magistrali, le formule officinali e i medicinali esteri non autorizzati all'immissione in commercio in Italia e utilizzati ai sensi del DM 11 febbraio 1997 (10). In questi ultimi casi, la prestazione farmaceutica viene individuata attraverso il codice ATC.

Il flusso informativo prevede l'invio mensile al MdS da parte delle Regioni delle seguenti informazioni codificate in modo univoco e coerente con gli altri flussi informativi dell'NSIS: struttura erogante, unità operativa ricevente, regime di attività del ricevente, codice farmaco, data di erogazione, quantità erogata e relativa spesa (costo medio unitario ponderato sostenuto dalla struttura sanitaria per l'acquisto del medicinale). La movimentazione dei MP provenienti dal conto-lavorazione non è associata ad un costo di acquisizione sul mercato. Pertanto, la quantificazione del costo medio unitario dei MP inserite nelle attuali convenzioni può risentire di questo limite. Invece, per i MP che non sono inseriti nelle convenzioni e che sono acquisiti tramite mercato commerciale, tale evenienza non si verifica.

Il flusso informativo per il monitoraggio dei consumi di medicinali in ambito ospedaliero rileva quindi le movimentazioni interne di medicinali acquistati o resi disponibili all'impiego da parte delle strutture sanitarie direttamente gestite dal SSN, ad eccezione dei medicinali dispensati in distribuzione diretta. Il flusso informativo della Farmaceutica ospedaliera registra i consumi dei singoli farmaci in forma aggregata rispetto alle unità operative utilizzatrici, come riportato in Figura 4, ed è il più idoneo per la quantificazione dei consumi a carico SSN dei MP utilizzati in regime di ricovero o ambulatoriale. L'insieme di informazioni registrate da questo flusso consente, inoltre, valutazioni sull'appropriatezza dell'utilizzo attraverso il confronto tra la domanda effettiva e quella stimabile sulla base delle informazioni contenute nelle schede di

dimissione ospedaliera (SDO). Permette, inoltre, di confrontare i costi di acquisizione dei farmaci da parte delle singole strutture sanitarie e valutazione indiretta delle gare di acquisto (con i limiti sopramenzionati relativi ai MP inseriti nelle convenzioni).

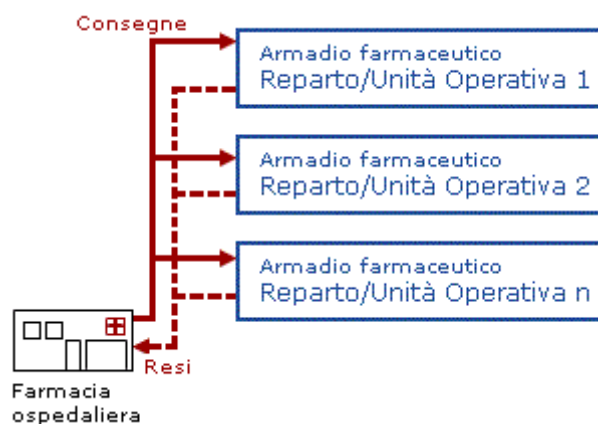


Figura 4. Ambito di rilevazione del flusso informativo del consumo di medicinali in ambito ospedaliero (Fonte: rielaborazione CNS da immagine sito MdS)

Dati IMS Health

IMS Health è una società internazionale che si occupa di indagini di mercato con un settore dedicato al settore farmaceutico che, grazie ad accordi con la quasi totalità dei grossisti, rileva i farmaci (classe A, C, H) consegnati alle farmacie aperte al pubblico. La società collabora con AIFA e con l'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed) fornendo i dati di *sell-in* delle farmacie, che sono pubblicati nel rapporto annuale OsMed sull'utilizzo dei farmaci in Italia, al fine di calcolare la spesa sostenuta dai cittadini attuando una differenza tra tale dato ed il dato omologo a carico del SSN rilevato dalla ricetta. Da più di un decennio IMS Health rileva per singola farmacia il codice AIC e le quantità di prodotto movimentate. Tale rilevazione dovrebbe essere sovrapponibile al dato della Tracciabilità del farmaco per quanto concerne le movimentazioni attraverso il canale delle Farmacie aperte al pubblico (Figura 5) al netto delle movimentazioni dovute all'erogazione diretta attuata per conto delle strutture sanitarie.

I dati IMS Health 2011 utilizzati nel presente rapporto sono stati forniti da OsMed.

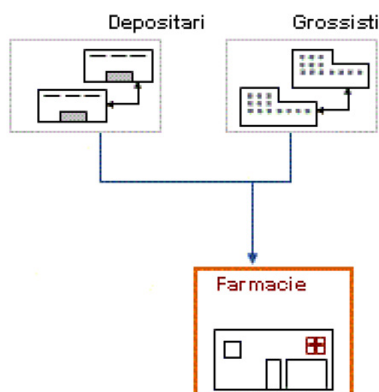


Figura 5. Ambito di rilevazione dei dati IMS Health
(Fonte: rielaborazione CNS da immagine sito MdS)

Dati Federfarma e Assofarm

La Federazione nazionale delle farmacie private convenzionate Federfarma e l'Associazione Farmacie Pubbliche Assofarm raccolgono le ricette dalle proprie sedi provinciali e successivamente aggregano i dati di quantità e spesa da esse desumibili a livello regionale. Il flusso dei dati delle prescrizioni farmaceutiche a carico del SSN, curato dalla Federfarma e da Assofarm, presenta un grado di completezza variabile per area geografica e per mese: nel 2011 la copertura nazionale è stata di circa il 98% (12). Questi dati sono utilizzati anche dall'OsMed che li elabora e presenta nel suo rapporto annuale sull'utilizzo dei farmaci in Italia per calcolare la spesa e i consumi a carico del SSN. I dati disaggregati rilevano farmacia, codice AIC, quantità movimentate e relativa spesa SSN. Questa rilevazione dovrebbe essere sovrapponibile al dato del flusso della Farmaceutica convenzionata essendo generati dalla stessa fonte: la ricetta SSN (Figura 6). Per l'anno 2011, i dati Federfarma-Assofarm presentati nel presente rapporto sono stati forniti da OsMed.

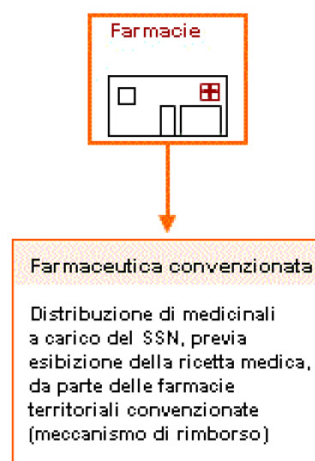


Figura 6. Ambito delle rilevazioni Federfarma e Assofarm
(Fonte: rielaborazione CNS da immagine sito MdS)

Dati *Marketing Information Form* (MIF)

Il DM 31 marzo 2008 (13) prevede di conformare i controlli sui vaccini e i prodotti derivanti dal sangue sulla base di quanto previsto dalla direttiva comunitaria 2004/27/EC (14).

Tra gli adempimenti previsti vi è la comunicazione ad AIFA, da parte di tutte le ditte che commercializzano in Italia i MP, del numero di confezioni e di lotti che saranno commercializzati in un dato periodo tramite il *Marketing Information Form* (MIF), così come definito nell'Allegato IV nella guida "*EC Administrative Procedure For Official Control Authority Batch Release*" (21).

Attualmente l'AIFA raccoglie i dati MIF in forma cartacea riportando su *data base* informatico solo alcune informazioni tra le quali non compare il codice AIC, non consentendo, al momento, di gestire le informazioni sul potenziale mercato per ogni specialità.

I dati MIF non sono definibili come dati di produzione né di vendita, ma rappresentano solo la dichiarazione del numero di confezioni, con relativa targatura, che saranno rese disponibili per il mercato italiano. Questi dati, pertanto, permettono il controllo di compatibilità sui volumi registrati dagli altri sistemi informativi ma non si collocano in nessuna relazione nello schema riferibile al ciclo di vita del farmaco (Figura 1).

Dati forniti dalle Regioni

Al fine di confrontare i dati registrati nei flussi informativi con quelli che risultano rilevati dalle Regioni con propri sistemi, il Centro Nazionale Sangue (CNS) ha chiesto alle stesse nel mese di aprile 2011, di inviare le informazioni in loro possesso per l'anno 2010. Alcune di queste Regioni erano state contattate anche in merito ai dati dell'anno 2009. Per il 2009, hanno inviato i dati al CNS le Regioni Abruzzo, Emilia-Romagna, Lombardia e Toscana; per il 2010, le Regioni Basilicata, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Lombardia, Piemonte e la Provincia Autonoma (PA) di Bolzano. Il confronto tra i dati prodotti dalle Regioni (non riportati nel presente rapporto) e quelli rilevati dai flussi istituzionali ha mostrato una sostanziale congruità degli stessi soprattutto per le Regioni dove lo sviluppo dei sistemi informativi è più avanzato e di lunga data.

Il sistema informativo SISTRA

Il Sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA), è stato istituito con DM 21 dicembre 2007 (15) quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi previsti dalla L 219/05 (1) autosufficienza in sangue, emocomponenti e plasmaderivati, sicurezza trasfusionale, uniformità dei LEA e sviluppo della medicina trasfusionale. Il sistema si articola in tre macroaree: i) Attività e programmazione, ii) Compensazione emocomponenti e plasmaderivati, iii) Emovigilanza.

La macroarea "Attività e programmazione" comprende: l'anagrafica delle strutture trasfusionali relativa alle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), ai Servizi Trasfusionali (ST) e alle Unità di Raccolta (UdR); la sezione relativa alla raccolta e all'utilizzo del sangue e dei suoi componenti comprendente a sua volta la raccolta dei dati relativi alle modalità di raccolta, produzione, lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti sia omologhi che autologhi; la sezione riguardante

i dati gestionali comprensivi delle informazioni sulla qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi; infine, la programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti.

La macroarea “Compensazione emocomponenti e plasmaderivati” comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra Regioni, la costituzione di una bacheca nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari e la gestione e il monitoraggio degli scambi. La sezione relativa ai MP prodotti in conto-lavorazione è in fase di sviluppo.

La macroarea “Emovigilanza” si articola nella sorveglianza epidemiologica dei donatori e reazioni indesiderate gravi alla donazione, negli effetti indesiderati gravi alla trasfusione, errori trasfusionali e incidenti gravi.

Lo sviluppo del sistema è il frutto della collaborazione fra il CNS, la Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario del MdS. Il CNS svolge l’attività di coordinamento dei flussi informativi della rete trasfusionale (art. 12, comma 4, lettera *i* della L 219/05) e per la realizzazione operativa di SISTRA si è avvalso anche della collaborazione di un apposito gruppo di lavoro nominato dalla Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale (art. 13 della L 219/05).

SISTRA è sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529 (16) che permette l’identificazione univoca e la tracciabilità delle unità.

SISTRA è uno strumento fondamentale per la *governance* del sistema trasfusionale italiano che offre al cittadino sia prestazioni di diagnosi e cura di medicina trasfusionale sia attività di produzione volte a garantire la costante disponibilità del sangue e dei suoi prodotti. L’analisi e la gestione dei flussi informativi relativa all’attività trasfusionale costituiscono i requisiti essenziali per un sistema di pianificazione della raccolta e della compensazione che sia flessibile, dinamico e in grado di consentire l’erogazione di LEA uniformi.

Tramite SISTRA è possibile conoscere la quantità di plasma raccolto dai ST e dalle UdR e la quantità di plasma inviato all’industria di frazionamento per la produzione di MP in conto-lavorazione.

Dati relativi ai medicinali plasmaderivati prodotti da plasma italiano

I dati relativi ai MP distribuiti da Kedrion per conto delle Regioni, nell’ambito dei contratti di conto-lavorazione, sono forniti dalla stessa industria e costituiscono la base informativa per l’analisi della produzione dei MP da plasma nazionale.

Schema riassuntivo delle fonti dati e analisi della confrontabilità

Nelle Tabelle 1-3 sono riportate in maniera riassuntiva le fonti dati analizzate per la stesura del presente rapporto in accordo all’anno di osservazione, al tipo di canale distributivo e alla tipologia di utilizzatore.

Tabella 1. Dati utilizzati che non possono essere attribuiti al canale distributivo e/o al tipo di consumo

Canale	2007	2008	2009	2010	2011
Kedrion	X	X	X	X	X
MIF – AIFA	-	-	X	-	-

Tabella 2. Consumi per il canale distributivo delle Farmacie aperte al pubblico forniti dalle diverse fonti per anno di osservazione e tipologia di utilizzatore (a carico SSN e privato)

Fonti	Anno 2007		Anno 2008		Anno 2009		Anno 2010		Anno 2011	
	SSN	Privati	SSN	Privati	SSN	Privati	SSN	Privati	SSN	Privati
Val d'Aosta	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Piemonte	X	-	X	-	X	-	X	-	-	-
Liguria	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Lombardia	X	-	X	-	X	-	X	-	-	-
PA Bolzano	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
FVG	X	-	X	-	X	-	X	-	-	-
Emilia R.	X	-	X	-	X	-	X	-	-	-
Toscana	X	-	X	-	X	-	-	-	-	-
Umbria	X	-	X	-	X	-	-	-	-	-
Abruzzo	X	-	X	-	X	-	-	-	-	-
Molise	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Basilicata	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Tracciabilità	Volumi indistinti		Volumi indistinti		Volumi indistinti		Volumi indistinti		Volumi indistinti	
Ims OsMed	-	-	-	-	X	X	X	X	X	-
Federfarma	-	-	-	-	X	-	X	-	X	-
OsMed	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabella 3. Consumi per il canale distributivo delle Strutture ospedaliere forniti dalle diverse fonti per anno e tipologia di utilizzatore (a carico SSN e privato)

Fonti	Anno 2007		Anno 2008		Anno 2009		Anno 2010		Anno 2011	
	SSN	Privati	SSN	Privati	SSN	Privati	SSN	Privati	SSN	Privati
Val d'Aosta	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Piemonte	X	-	X	-	X	-	X	-	-	-
Liguria	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Lombardia	Volumi indistinti		Volumi indistinti		Volumi indistinti		Volumi indistinti		-	-
PA Bolzano	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
FVG	X	-	X	-	X	-	X	-	-	-
Emilia R.	X	-	X	-	X	-	X	-	-	-
Toscana	X	-	X	-	X	-	-	-	-	-
Umbria	X	-	X	-	X	-	-	-	-	-
Abruzzo	X	-	X	-	X	-	-	-	-	-
Basilicata	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Tracciabilità	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Sono state messe a confronto le quantità registrate dai diversi flussi informativi per valutare la coerenza delle fonti stesse (confronti non riportati nel presente rapporto).

In generale le fonti sono così assimilabili:

- a. per il canale delle **Farmacie aperte al pubblico** si può fare riferimento ai dati di Federfarma, IMS, Tracciabilità del farmaco, Farmaceutica convenzionata. Non avendo a disposizione quest'ultimo flusso informativo è stata fatta richiesta alle singole Regioni di dichiarare i propri consumi per questo canale distributivo.

I flussi considerati non possono essere coincidenti in quanto:

- Federfarma, Farmaceutica convenzionata e autodichiarazioni regionali fanno riferimento ai consumi SSN e sono generati nel momento dell'erogazione da parte delle farmacie. I tre flussi dovrebbero essere coincidenti fra loro;
- IMS registra il *sell-in* da distributore e grossista per cui ha uno sfasamento temporale rispetto ai precedenti legato alle giacenze e tiene conto anche dei consumi non SSN;
- Tracciabilità del farmaco deve essere pari o superiore a IMS in quanto registra anch'essa il *sell-in* indipendentemente dal consumo a carico SSN, ma oltre a distributore e grossisti può registrare le forniture dirette da parte delle aziende produttrici o delle ASL per la distribuzione per conto.

- b. Per i consumi delle **Strutture pubbliche** si può fare riferimento ai dati della Tracciabilità del farmaco e della Farmaceutica ospedaliera, dichiarati dalle Regioni.

I flussi considerati non possono essere coincidenti in quanto:

- la Tracciabilità del farmaco registra i movimenti al momento dell'acquisto e risente delle giacenze;
- la Farmaceutica ospedaliera e i consumi registrati dalle Regioni sono rilevati nel momento dello scarico dei farmaci ai reparti.

In generale, dovrebbe comunque essere rispettato l'ordine di grandezza delle diverse fonti a meno di grosse giacenze in smaltimento.

A conclusione di questa analisi, per individuare le quantità totali di MP consumate all'interno di ogni singolo ambito regionale, si presentano i dati provenienti del flusso informativo della Tracciabilità del farmaco perché ritenuto più affidabile e completo. Per consentire i confronti tra le diverse Regioni e renderli omogenei si è proceduto ad una standardizzazione del dato in base alla popolazione residente (da qui in avanti, abitanti), rilevata dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) e corrispondente al 1 gennaio di ciascun anno di rilevazione (fonte: www.demo.istat.it).

METODOLOGIA TRATTAMENTO DATI

Trattamento dei dati e sistema di classificazione ATC dei farmaci

Ai fini della compilazione del presente rapporto sono state consultate le diverse fonti dati per rilevare il numero di confezioni del farmaco, per anno di riferimento e per singolo codice AIC, e per identificare le quantità movimentate del principio attivo dei MP.

I singoli AIC sono stati ricondotti ai relativi principi attivi grazie ad un collegamento presente nella banca dati Farmadati che fornisce questa informazione per la singola confezione di medicinale insieme alla relativa codifica ATC. L'ATC è un sistema di classificazione dei farmaci curato dal *Nordic Council on Medicine* e dalla *World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* di Oslo, Norvegia (www.whocc.no). Nel sistema ATC i farmaci sono classificati in diversi gruppi in base all'organo bersaglio, al meccanismo di azione e alle caratteristiche chimiche e terapeutiche. I gruppi principali sono ulteriormente suddivisi in 5 livelli gerarchici riportati in Tabella 4.

Tabella 4. Schema di classificazione ATC

Livello	Descrizione	Note
I	GRUPPO ANATOMICO PRINCIPALE	Contraddistinto da una lettera dell'alfabeto
II	GRUPPO TERAPEUTICO PRINCIPALE	Contraddistinto da un numero di 2 cifre
III	SOTTOGRUPPO TERAPEUTICO	Contraddistinto da una lettera dell'alfabeto
IV	SOTTOGRUPPO CHIMICO/TERAPEUTICO	Contraddistinto da una lettera dell'alfabeto
V	SOTTOGRUPPO CHIMICO	Contraddistinto da un numero di due cifre specifico per ogni singola sostanza chimica

Ad esempio, la classificazione del FVIII in associazione con il Fattore di von Willebrand (vWF) è B02BD06 e si compone secondo la Tabella 5.

Tabella 5. Schema di classificazione ATC applicato al FVIII in associazione con il Fattore di von Willebrand

Classificazione ATC	Descrizione
B	Sangue ed organi emopoietici
B02	Antiemorragici
B02B	Vitamina K ed altri emostatici
B02BD	Fattori della coagulazione del sangue
B02BD06	Fattore VIII di coagulazione e Fattore di von Willebrand

Il sistema di classificazione ATC si basa sul principio di assegnazione di un solo codice al singolo preparato farmaceutico (AIC). I farmaci risultano, pertanto, classificati in rapporto al loro impiego terapeutico prevalente. Un farmaco, tuttavia, può essere impiegato per due o più indicazioni terapeutiche di uguale rilevanza con differenti possibilità di classificazione. Nel caso un farmaco sia disponibile in due o più dosaggi o forme farmaceutiche per impieghi terapeutici

differenti la classificazione sarà determinata sulla base del reale impiego terapeutico. Infine, i preparati che non possono essere univocamente classificati in un determinato gruppo sono codificati ad un IV livello con la lettera X.

La classificazione ATC permette quindi di identificare con livelli di dettaglio progressivamente maggiori tutti i farmaci e le sostanze ad uso terapeutico ed in modo indiretto, attraverso l'analisi dei principi attivi o dei gruppi terapeutici prescritti, permette di formulare ipotesi sulle patologie incidenti e prevalenti nella popolazione (17).

Al momento dell'immissione sul mercato di una singola confezione di farmaco l'AIFA attribuisce alla stessa un codice AIC. In base al principio attivo e alle indicazioni terapeutiche è possibile associare alla stessa confezione un codice ATC. Ad ogni AIC, inoltre, viene associata la quantità di principio attivo contenuto nel farmaco espressa in diverse unità di misura (mg, UI, g, ecc.).

Al fine di rendere confrontabili i dati aggregati a livello regionale, si è proceduto alla standardizzazione delle quantità assolute dei singoli principi dei MP, per la popolazione residente da fonte ISTAT.

Principi attivi e unità di misura

Nella Tabella 6 sono riportate le unità di misura utilizzate per ciascun principio attivo dei MP al fine di quantificarne il consumo. Per quanto concerne gli Emostatici locali e associazioni (di seguito Colle), i diversi preparati in commercio sono composti da miscele di principi attivi diversi e i dati saranno espressi in millilitri ad eccezione delle formulazioni in spugna per cui si forniranno il numero di confezioni consumate per anno.

Tabella 6. Principi attivi considerati nel presente rapporto e relativi codici ATC, unità di misura

Principio attivo	Codice ATC	Unità di misura
Albumina	B05AA01	g
Antitrombina	B01AB02	UI
Complesso Protrombinico	B02BD	UI
Alternative terapeutiche al Complesso Protrombinico	B02BD01	UI
Complesso Protrombinico Attivato	B02BD03	UI
Emostatici locali-associazioni	B02BC	mL/confezioni
	B02BC30	
Fattore VII di coagulazione del sangue plasmatico	B02BD05	UI
Fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante	B02BD08	mg
Fattore VIII di coagulazione del sangue plasmatico e ricombinante	B02BD02	UI
Fattore VIII umano di coagulazione e Fattore di Von Willebrand	B02BD06	UI
Fattore IX di coagulazione del sangue plasmatico	B02BD04	UI
Fattore IX di coagulazione del sangue ricombinante	B02BD09	UI
Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo	J06BA01	g
Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso	J06BA02	g
Immunoglobuline specifiche antiepatite B ad uso endovenoso e sottocutaneo	J06BB04	UI
Immunoglobuline specifiche antitetano ad uso endovenoso e sottocutaneo	J06BB02	UI
Immunoglobuline specifiche anti-citomegalovirus	J06BB09	UI
Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh 0)	J06BB01	UI
Proteine plasmatiche umane	B05AA02	mL

Riferimenti scientifici

In assenza di Raccomandazioni o Linee Guida istituzionali e multi professionali, nella trattazione di ciascun principio attivo, le sezioni relative alle preparazioni e alle indicazioni di utilizzo sono state estratte dalle “Raccomandazioni sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati” della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) (22) e dalle Linee guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione dell'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE) (23).

Autosufficienza e spesa farmaceutica

Per ciascuno dei MP oggetto delle convenzioni tra Regioni e Kedrion (Albumina, IVIG, AT, FVIII, FIX e CCP), è stata effettuata, riferita all'anno 2011, una valutazione del grado di autosufficienza raggiunto attraverso il confronto tra l'*offerta teorica* ed *offerta effettiva* e la *domanda totale* e *domanda SSN*. Nel presente rapporto, per *offerta teorica* o *capacità produttiva* si intende la quantità di MP ottenibile dal frazionamento industriale del plasma totale conferito e lavorato nel corso del secondo semestre 2010 e del primo 2011. Per *offerta effettiva* o *contolavorazione* si intende, invece, la quantità di MP distribuita da Kedrion alle singole Regioni, nel corso dell'anno solare 2011. Le differenze tra queste due serie di valori possono essere attribuite, seppure per entità limitate, al diverso arco temporale rispetto a cui le due serie di valori sono calcolate; infatti, in base ai tempi industriali previsti, i MP distribuiti alle Regioni nel corso dell'anno solare 2011 provengono dalla lavorazione del plasma conferito all'industria nel corso del secondo semestre 2010 e del primo semestre 2011. L'offerta effettiva è influenzata dalle compensazioni all'interno degli accordi interregionali. I dati relativi all'offerta teorica e l'offerta effettiva sono forniti da Kedrion.

Per *domanda totale* si intende il consumo di MP registrato dalle Regioni su tutti i canali distributivi Strutture sanitarie pubbliche, Farmacie convenzionate, Altre tipologie strutture (privato convenzionato e non, ecc.). Per *domanda SSN* si intende, invece, solo la quota della domanda totale a carico del SSN.

Per *autosufficienza teorica*, in questo documento, si intende il rapporto percentuale tra *offerta teorica* e *domanda SSN*. Per *autosufficienza effettiva* si intende, invece, il rapporto percentuale tra *offerta effettiva* e la *domanda SSN*. Ai fini della valutazione del raggiungimento del grado di autosufficienza, il valore dell'*autosufficienza effettiva* dell'avvenuto raggiungimento dell'autosufficienza regionale è stato fissato al 90%.

I rapporti tra *offerta effettiva* per mille abitanti e *domanda SSN* per mille abitanti espressi da ciascuna Regione sono sinteticamente illustrati per i *driver* del mercato, cioè quei MP i cui andamenti della domanda e dell'offerta comportano significative variazioni all'interno del mercato complessivo, attraverso grafici a dispersione in cui i due dati per ciascuna Regione identificano un punto in un piano.

Nel capitolo relativo alla spesa farmaceutica, viene descritta la spesa per l'approvvigionamento sul mercato dei MP, erogati a carico del SSN, attraverso i canali distributivi delle Strutture sanitarie pubbliche e delle Farmacie convenzionate. Per quanto concerne il primo canale si è quantificato il costo aggregato di acquisto dei MP effettuato da strutture pubbliche e rilevato dal flusso informativo della Tracciabilità del farmaco. Per le Farmacie aperte al pubblico, le quantità dei singoli AIC rilevati da Assofarm e Federfarma (forniti da OsMed) sono state valorizzate rispetto al prezzo vigente al 01/03/2012, applicando

gli sconti previsti dalla legge per la spesa farmaceutica convenzionata L 662/96 (18), modificata dalla L 122/2010 (19); DL 78/2010 (20).

Per Albumina, IVIG, FVIIIpd e rFVIII si riassumono in forma tabellare i valori relativi ai costi medi unitari totali per gli acquisti sul mercato e i costi medi unitari di acquisizione attraverso i canali delle Strutture sanitarie pubbliche e delle Farmacie convenzionate. A questi si aggiungono le relative quote percentuali della domanda e della spesa erogata attraverso gli stessi canali distributivi.

La spesa farmaceutica per i MP erogati a carico del SSN dalle strutture pubbliche, espressa attraverso il costo medio unitario, e la *domanda SSN* per mille abitanti di ciascuna Regione sono sinteticamente illustrati, per i *driver* del mercato, attraverso rappresentazioni grafiche in cui i due dati identificano un punto in un piano.

Per medicinali che derivano dal conto-lavorazione non è possibile fornire una stima della spesa associata a ciascun prodotto, ma solo il valore complessivo della spesa sostenuta dalle Regioni per l'acquisizione dei servizi di lavorazione del plasma, in base alla tariffa media di lavorazione prevista dagli attuali contratti. Tale valore non include i costi sostenuti dalle Regioni per la produzione della "materia prima" plasma.

Parte II

Analisi dei dati per principio attivo dei medicinali plasmaderivati oggetto di conto-lavorazione

ALBUMINA (ATC B05AA01)

L'Albumina (Tabella 7) è una proteina plasmatica prodotta dalle cellule epatiche e costituisce circa il 60% di tutte le proteine plasmatiche. La concentrazione di Albumina nel sangue (albuminemia) varia fra 3,5 e 5,0 g/dL. Eventuali valori più bassi di albuminemia sono, nella maggior parte dei casi, da ricondursi a una ridotta produzione di Albumina da parte del fegato. La capacità di sintetizzare proteine da parte dell'epatocita risulta compromessa nelle epatopatie gravi.

Tabella 7. Albumina - Scheda informativa sintetica

ATC	B05AA01
Definizione	ALBUMINA
Unità di misura	g
Indicazioni terapeutiche	Reintegro e mantenimento del volume ematico circolante in pazienti con deficienza accertata del volume ematico ed in cui è appropriato l'uso di un colloide. La scelta dell'uso di Albumina piuttosto che di un colloide artificiale dipende dalla situazione clinica del singolo paziente, in base alle raccomandazioni ufficiali.
Classe SSN	A, C, H
Nota AIFA	15
Informazioni gestionali	Consenso informato

L'Albumina rappresenta il principale determinante della pressione oncotica del sangue e, quindi, della regolazione del volume plasmatico e del bilancio tissutale dei fluidi. Interviene, inoltre, nel trasporto di numerose sostanze endogene, come la bilirubina non coniugata o gli ormoni, ed esogene, come i farmaci (24). Il patrimonio corporeo di Albumina è pari 4-5 g/kg, distribuito in prevalenza nello spazio extracellulare; il 30-40% si trova in sede intravascolare (40-50 g/L di plasma). Non è chiaramente definito se vi sia un livello soglia di concentrazione dell'Albumina al di sotto del quale la sua funzione oncotica viene compromessa in misura clinicamente rilevante; vi è, tuttavia, consenso che l'attività oncotica si mantenga a livelli fisiologicamente adeguati per valori di Albumina di 2 g/dL e di proteine totali di 3,5 g/dL.

L'infusione di Albumina determina, entro pochi minuti, il passaggio di fluidi dallo spazio interstiziale al circolo; questo passaggio però, in pazienti disidratati, è scarso o assente se non viene corretta la disidratazione. L'emivita dell'Albumina endogena è di circa tre settimane mentre quella dell'Albumina emoderivata è di sole 12-16 ore ed è soggetta a notevole riduzione in presenza di condizioni di aumentata permeabilità capillare (22).

Preparazioni di Albumina

L'Albumina è pastorizzata a 60°C per 10 ore (25). Può essere infusa indipendentemente dal gruppo sanguigno del ricevente. Sono registrate preparazioni al 5%, al 20% e al 25%. Le soluzioni di Albumina al 5% hanno una pressione osmotica che è pressappoco equivalente a quella del plasma normale; quelle al 20-25% sono iperosmotiche. Tutte le preparazioni contengono 130-160 mEq di sodio per litro (22).

In Tabella 8 sono riportate le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti Albumina e la relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 8. Prodotti contenenti Albumina attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 1° marzo 2012)

Codice AIC	Denominazione Farmaco	g	Ditta Produttrice	Classe SSN
034611032	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 100ML 5%	5	GRIFOLS ITALIA SpA	C
036176016	ALBUMINA LFB*FL 50ML 200MG/ML	10	LAB. FRANCAIS DU FRACT. BIOTECH.	A
028989046	PLASBUMIN*EV 1FL 50ML 20%	10	KEDRION SpA	A
039073022	ALBIOMIN*FL 50ML 200G/L 20%	10	BIOTEST ITALIA Srl	A
039187063	ALBUNORM*1FL 50ML 20% 200G/L	10	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
029251030	ALBUTEIN*IV FL 50ML 200G/L	10	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA SpA	A
010317028	ALBUMINA UM.IMMUNO*50ML 20%+S.	10	BAXTER SpA	A
011544020	ALBUMINA UM.BEHRING*IV 50ML20%	10	CSL BEHRING SpA	A
021111024	UMANALBUMIN*INF FL 50ML 200G/L	10	KEDRION SpA	A
022515163	ALBITAL*1FL 50ML SOLUZ 20%+SET	10	KEDRION SpA	A
034611018	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 50ML 20%	10	GRIFOLS ITALIA SpA	A
038747034	OCTALBIN*IV 50ML 200MG/ML	10	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
034611069	ALBUMINA GRIFOLS*50ML 25G/100M	12,5	GRIFOLS ITALIA SpA	A
036504076	ALBUREX*INFUS 1FL 50ML 25%	12,5	CSL BEHRING GmbH	A
021111087	UMANALBUMIN*INF FL 50ML 250G/L	12,5	KEDRION SpA	A
022515136	ALBITAL*1FL 50ML 25G/100ML+SET	12,5	KEDRION SpA	A
010317042	ALBUMINA UM.IMMUNO*50ML 25%+S.	12,5	BAXTER SpA	A
029251042	ALBUTEIN*IV FL 50ML 25%	12,5	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA SpA	A
037566092	ALBUMINA BAXTER*1FL 50ML 250G/	12,5	BAXTER SpA	A
029251016	ALBUTEIN*IV FL 250ML 50G/L	12,5	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA SpA	C
034611044	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 250ML 5%	12,5	GRIFOLS ITALIA SpA	C
039073010	ALBIOMIN*INF 250ML 50G/L 5%	12,5	BIOTEST ITALIA Srl	C
021111051	UMANALBUMIN*FL 250ML 5%	12,5	KEDRION SpA	C
036504037	ALBUREX*INFUS 1FL 250ML 5%	12,5	CSL BEHRING GmbH	C
037566015	ALBUMINA BAXTER*1FL 250ML 50G/	12,5	BAXTER SpA	C
036504064	ALBUREX*INFUS 1FL 100ML 20%	20	CSL BEHRING GmbH	A
028989059	PLASBUMIN*EV 1FL 100ML 20%	20	KEDRION SpA	A
039073034	ALBIOMIN*INF 100ML 200G/L 20%	20	BIOTEST ITALIA Srl	A
039073034	ALBIOMIN*INF 100ML 200G/L 20%	20	BIOTEST ITALIA Srl	A
039187087	ALBUNORM*1FL 100ML 20% 200G/L	20	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
021111101	UMANALBUMIN*EV FL 100ML 200G/L	20	KEDRION SpA	A
037566078	ALBUMINA BAXTER*1FL 100ML 200G	20	BAXTER SpA	A
038747046	OCTALBIN*IV 100ML 200MG/ML	20	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
034611020	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 100ML 20%	20	GRIFOLS ITALIA SpA	A
029251028	ALBUTEIN*IV FL 500ML 50G/L	25	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA SpA	C
034611057	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 500ML 5%	25	GRIFOLS ITALIA SpA	C
038109017	FLEXBUMIN*24SACCHE 50ML 200G/L	240	BAXTER SpA	H
038109031	FLEXBUMIN*12SACCHE 100ML200G/L	240	BAXTER SpA	H

Indicazioni all'uso dell'Albumina

L'uso dell'Albumina è indicato nel reintegro e mantenimento del volume ematico circolante in pazienti con deficienza accertata del volume ematico ed in cui è appropriato l'uso di un colloide.

La scelta dell'uso di Albumina piuttosto che di un colloide artificiale dipende dalla situazione clinica del singolo paziente, in base alle raccomandazioni ufficiali (26). In base alle indicazioni della SIMTI (22) l'impiego dell'Albumina, sulla base delle evidenze cliniche, può essere indicato in condizioni acute, nelle quali è necessaria l'espansione di volume e il mantenimento del circolo, e in alcune condizioni croniche con bassa albuminemia. Vi sono indicazioni appropriate all'uso dell'Albumina, per le quali esistono ampio consenso e condivisione, e indicazioni appropriate occasionalmente, cioè quando sono soddisfatti ulteriori criteri (Tabella 9). Essa va utilizzata, inoltre, in tutti i casi in cui vi è controindicazione all'impiego dei colloidi non proteici (22).

In Italia la rimborsabilità del farmaco si ha per le indicazioni terapeutiche identificate nella nota AIFA (ex CUF) 15, di cui si riporta il testo negli allegati, che ne identifica gli utilizzi per cui il farmaco può essere utilizzato a carico del SSN.

Tabella 9. Indicazioni all'uso di Albumina

Indicazione	Note	GDR
<i>Indicazioni Appropriate (per le quali esiste ampio consenso e condivisione)</i>		
Paracentesi	5 g di Albumina/L di liquido ascitico estratto, dopo paracentesi di volumi > 5 L	1C+
Plasmaferesi terapeutica	Per scambi > 20 mL/kg in una seduta o > 20 mL/kg/settimana in sedute successive	2C+
Peritonite batterica spontanea in cirrosi	Associata alla somministrazione di antibiotici	1C+
<i>Indicazioni Occasionalmente Appropriate (ove siano soddisfatti ulteriori criteri)</i>		
Cardiochirurgia	Trattamento di ultima scelta, dopo i cristalloidi e i colloidi non proteici	2C+
Chirurgia maggiore	E' sconsigliato l'uso immediato post-intervento Unica indicazione all'uso: albuminemia < 2 g/dL dopo normalizzazione della volemia.	2C+
Cirrosi epatica con ascite refrattaria	Generalmente inefficace se non in pazienti con albuminemia < 2 g/dL	2C
Controindicazione all'uso dei colloidi	Gravidanza e allattamento – periodo perinatale e prima infanzia; – insufficienza epatica acuta; – insufficienza renale di grado medio-elevato (specie oligoanurica); – trattamento dialitico in presenza di gravi deficit dell'emostasi e albuminemia basale inferiore a 2-2,5 g/dL; – emorragia intracranica; – ipersensibilità.	2C
Shock emorragico	Solo in caso di: – mancata risposta alle soluzioni di cristalloidi o colloidi; – controindicazione all'uso di colloidi non proteici.	1A
Sindrome epato-renale	Associata alla somministrazione di farmaci vasocostrittori	2B
Sindrome nefrosica	Solo nei pazienti con albuminemia < 2 g/dL con ipovolemia e/o edema polmonare	2C
Trapianto d'organo	Nel postoperatorio del trapianto di fegato per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico, per rimpiazzare la perdita di liquido ascitico dal catetere di drenaggio, se albuminemia < 2,5 g/dL con Htc > 30%	1C
Ustioni	In caso di ustioni > 30% della superficie corporea, trascorse le prime 24 ore	2C+

Quantificazione e caratterizzazione della domanda di Albumina

Nelle Tabelle 10 e 11 sono riportate la domanda assoluta (espressa in grammi) e standardizzata (espressa in grammi per mille abitanti) di Albumina nel quinquennio 2007-2011 sia a livello nazionale sia a livello di singola Regione. Nelle elaborazioni non si è tenuto conto dei consumi del prodotto *Umanserum*. Benché *Umanserum* sia composto per 90% da Albumina, tale prodotto è classificato con l'ATC delle Proteine plasmatiche umane (ATC B05AA02, si veda apposito capitolo). La domanda nazionale assoluta di Albumina ha registrato nel periodo 2007-2011 un lieve calo (Tabella 10).

Tabella 10. Quantificazione della domanda totale a carico SSN e privata, espressa in grammi di prodotti contenenti Albumina (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	767.233	656.680	474.073	621.610	802.783
Basilicata	422.548	347.925	382.328	340.135	354.735
Calabria	1.554.720	1.383.343	1.060.593	1.349.995	1.466.588
Campania	4.236.933	4.251.565	4.046.508	4.718.073	4.328.273
Emilia-Romagna	2.312.148	1.890.008	1.978.340	2.197.143	2.254.210
Friuli-Venezia Giulia	334.063	341.523	310.613	322.620	340.380
Lazio	4.277.350	3.344.238	2.080.035	3.635.510	4.036.993
Liguria	703.850	610.943	693.430	722.610	806.700
Lombardia	4.262.056	4.074.680	3.599.115	4.571.805	5.517.158
Marche	601.035	593.305	581.510	606.268	571.033
Molise	316.170	187.608	89.530	188.425	191.583
Piemonte	2.277.888	2.045.165	2.184.080	2.164.280	1.659.628
PA Bolzano	127.905	151.450	117.190	129.185	116.570
PA Trento	107.775	111.515	105.053	109.410	123.475
Puglia	3.704.368	3.391.618	3.127.333	3.720.655	3.762.990
Sardegna	1.819.443	1.599.365	1.361.930	1.724.790	2.046.890
Sicilia	2.829.260	2.473.290	2.133.165	2.523.743	2.929.808
Toscana	2.144.575	1.985.165	2.255.585	2.323.878	2.493.200
Umbria	291.165	307.743	337.185	437.530	464.650
Valle d'Aosta	46.310	42.120	54.433	61.000	74.480
Veneto	2.114.780	2.388.168	2.106.845	2.192.670	2.029.680
Regione non significativa *	1.400.825	142.110	104.633	78.810	70.858
ITALIA	36.652.396	32.319.523	29.183.503	34.740.143	36.442.660

* Per "Regione non significativa" si intende destinatario generico: considerabile come è un soggetto identificabile giuridicamente, ma non territorialmente.

Nel 2011, la domanda assoluta è stata di 36.442.660 grammi, pari a 601 grammi per mille abitanti (Tabella 11).

La tendenza riscontrata sul dato nazionale si verifica in quasi tutte le Regioni mentre in Valle d'Aosta, Lombardia e Umbria la domanda standardizzata per mille abitanti risulta in crescita in misura maggiore (rispettivamente, +57%, +25% e +14%).

Tabella 11. Quantificazione della domanda a carico SSN e privata espressa in grammi per mille abitanti di prodotti contenenti Albumina (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	585,8	496	355,2	464,3	598
Basilicata	714,6	588,7	647,4	577,6	603,8
Calabria	778,1	689	528	671,9	729,1
Campania	731,7	731,6	696,1	810	741,9
Emilia-Romagna	547,5	442	456,1	499,9	508,6
Friuli-Venezia Giulia	275,5	279,5	252,3	261,4	275,4
Lazio	778,6	601,4	369,7	639,8	704,7
Liguria	437,8	379,5	429,4	447,2	499
Lombardia	446,5	422,6	369,4	465,3	556,3
Marche	391,3	382	370,5	388,7	364,8
Molise	987,8	584,7	279,1	588,4	599,1
Piemonte	523,3	464,7	492,7	486,8	372,3
PA Bolzano	262,3	306,6	234,9	256,6	229,6
PA Trento	212,6	217,2	202,1	208,5	233,2
Puglia	910,2	832	766,6	911	919,8
Sardegna	1.096,4	960,2	815	1.031,3	1.221,7
Sicilia	564	491,7	423,4	500,4	580
Toscana	589,5	539,9	608,3	623	664,9
Umbria	333,5	347,9	377,1	485,7	512,6
Valle d'Aosta	371	334,3	428,4	477,1	580,8
Veneto	443	494,2	431,2	446,4	411
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	619,8	542,1	486	575,7	601,1

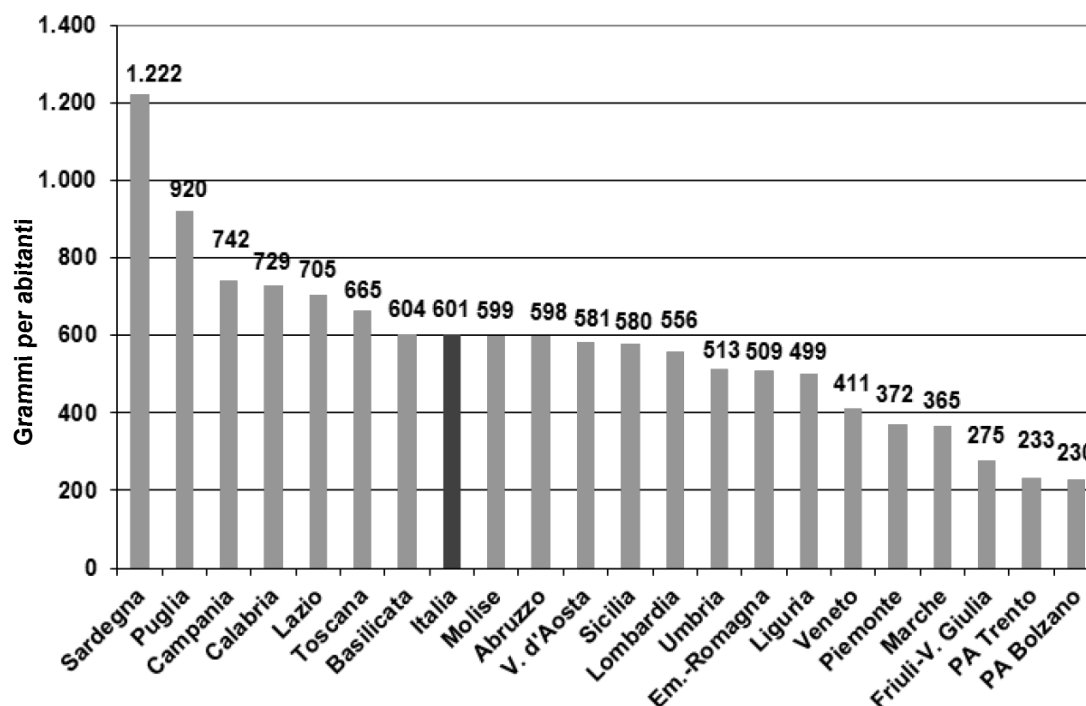


Figura 7. Quantificazione della domanda regionale pubblica e privata espressa in grammi per mille abitanti di prodotti contenenti Albumina, anno 2011 (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Nel 2011, le Regioni che hanno espresso la domanda maggiore, standardizzata per mille abitanti, sono Sardegna, Puglia e Campania, rispettivamente con 1.222, 920 e 742 grammi (Figura 7), con uno scarto percentuale dalla media nazionale rispettivamente del +103%, +53% e +23% (Figura 8). È importante rilevare come queste tre Regioni, insieme, abbiano espresso circa un terzo della domanda nazionale (28%) di Albumina pur rappresentando poco meno di un quinto dell'intera popolazione italiana (19,1%).

Le Regioni che hanno registrato le domande minori, standardizzate per mille abitanti, sono Friuli-Venezia Giulia e PP.AA. di Trento e Bolzano rispettivamente con 275, 233 e 230 grammi (Figura 7), con uno scarto percentuale rispetto al consumo medio nazionale rispettivamente del -54%; -61% e -62% (Figura 8).

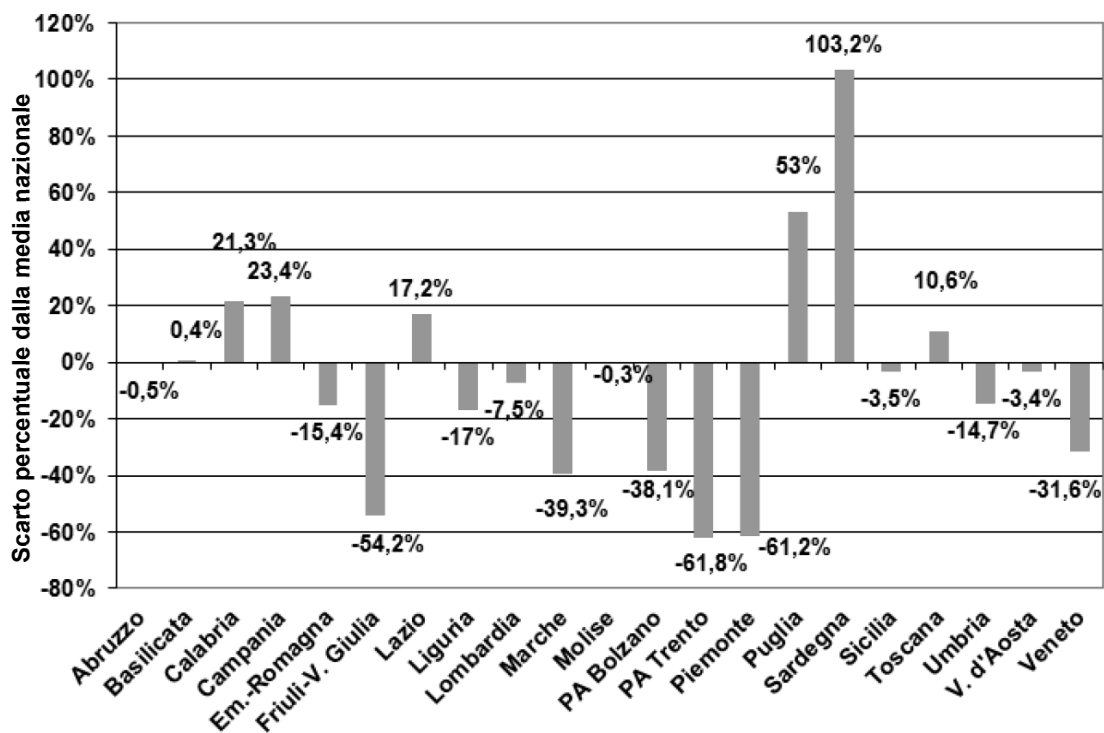


Figura 8. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Albumina per Regione, anno 2011

Al fine di valutare se l'andamento dei consumi sia dovuto a un particolare segmento della domanda si sono suddivisi i consumi medesimi per tipologia di canale distributivo (Farmacie aperte al pubblico, Strutture sanitarie pubbliche, Strutture sanitarie private) di cui si riportano, nelle Figure 9-12, gli andamenti per Regione nell'anno 2011.

In Figura 10 si riporta la distribuzione percentuale dell'utilizzo dei diversi canali distributivi nelle Regioni italiane nell'anno 2011 e il relativo quantitativo per mille abitanti. È evidente come il canale delle Farmacie aperte al pubblico caratterizzi la distribuzione di Albumina in un limitato numero di Regioni (Campania, Calabria, Puglia, Sicilia, Molise, Lazio) influenzando significativamente la quota nazionale di domanda transigente per questo canale.

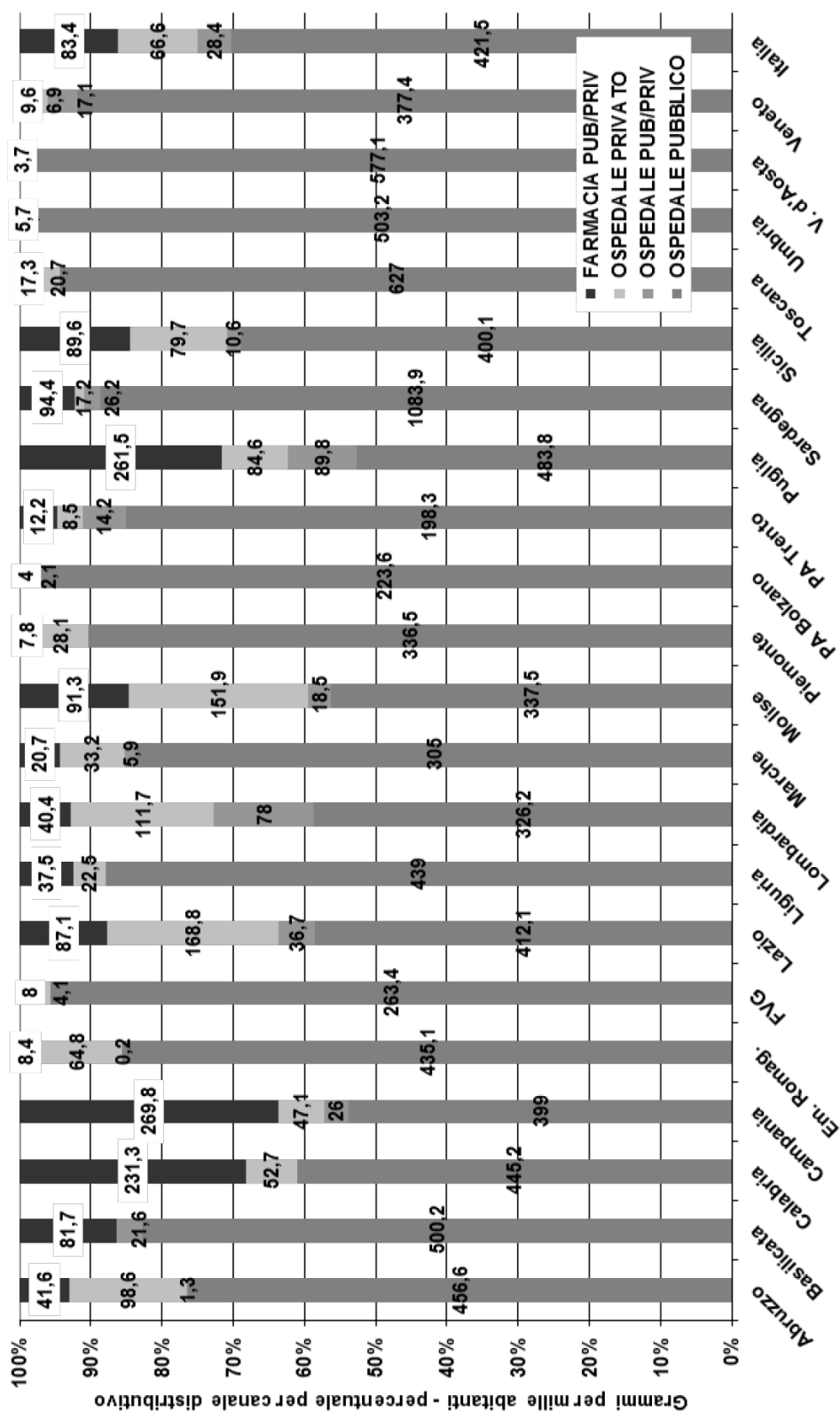


Figura 9. Distribuzione di Albumina (grammi per mille abitanti) rispetto ai canali distributivi per Regione, anno 2011

In merito alla distribuzione tramite il canale delle Farmacie aperte al pubblico (Figura 10) risulta che le Regioni Campania, Puglia e Calabria erogano le quantità maggiori di Albumina. Infatti, nel corso del 2011, la Regione Campania con 270 grammi, Puglia con 262 grammi e Calabria con 231 grammi per mille abitanti, hanno presentato uno scostamento dal valore medio nazionale (83 grammi per mille abitanti), rispettivamente del 324%, + 314% e +277% ed i trend temporali risultano stabili o in forte crescita (Calabria e Sardegna).

È opportuno affermare che tali dati tendenziali necessitano di ulteriori approfondimenti specifici, poiché potrebbero essere la conseguenza di diverse modalità di approvvigionamento e/o o di politiche di distribuzione (es. distribuzione per conto di farmaci acquistati dalle Aziende USL e offerti in erogazione diretta tramite accordi con le farmacie) su base regionale. Nel caso della distribuzione per conto, infatti, la tracciabilità identifica la movimentazione, ma non la modalità distributiva.

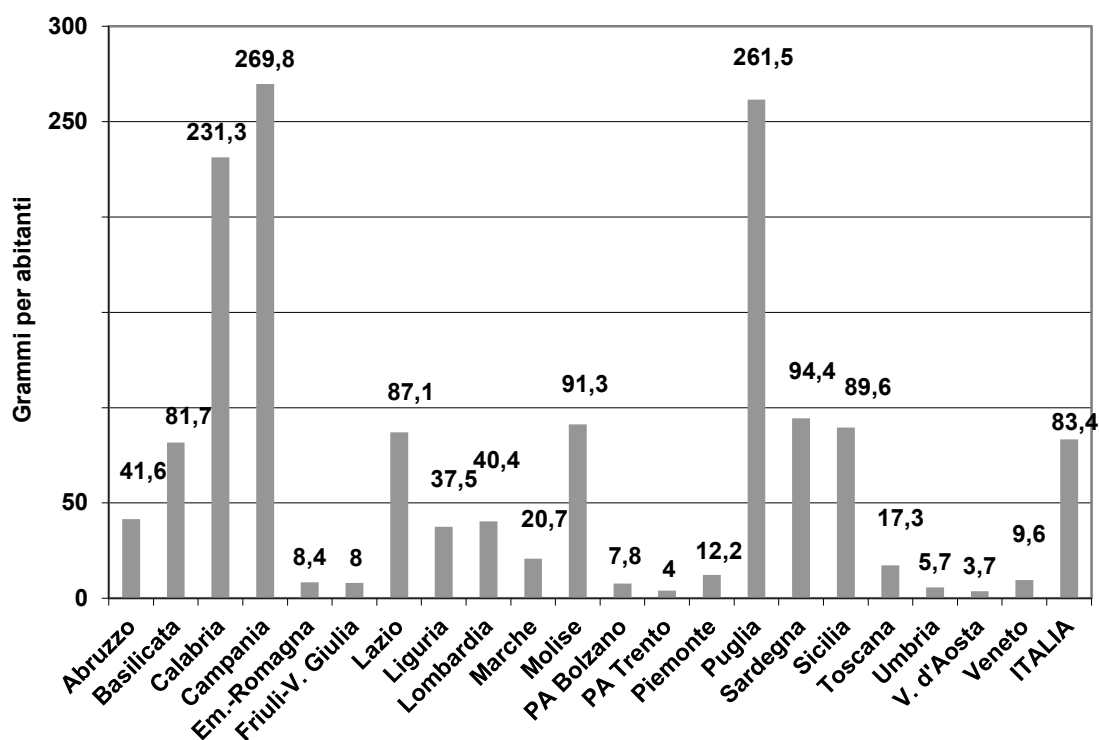


Figura 10. Distribuzione di Albumina (grammi per mille abitanti) tramite il canale delle Farmacie aperte al pubblico per Regione, anno 2011

In merito alla distribuzione tramite il canale delle Strutture sanitarie pubbliche (Figura 11), le tendenze registrate mostrano un andamento prima decrescente (dati qui non riportati) e poi in ripresa nel 2011 per gran parte delle Regioni, ad eccezione di Lombardia, Marche, Piemonte e Veneto tendenzialmente stabili, e di Umbria e Valle d'Aosta con andamenti sempre crescenti nel quinquennio. Delle sei Regioni che nel 2011 hanno presentato uno scarto percentuale superiore alla media nazionale (422 grammi per mille abitanti), Sardegna e Toscana (con 1.084 e 627 grammi per mille abitanti, rispettivamente) si attestano su valori del 157% e del 49% superiori al valore medio nazionale.

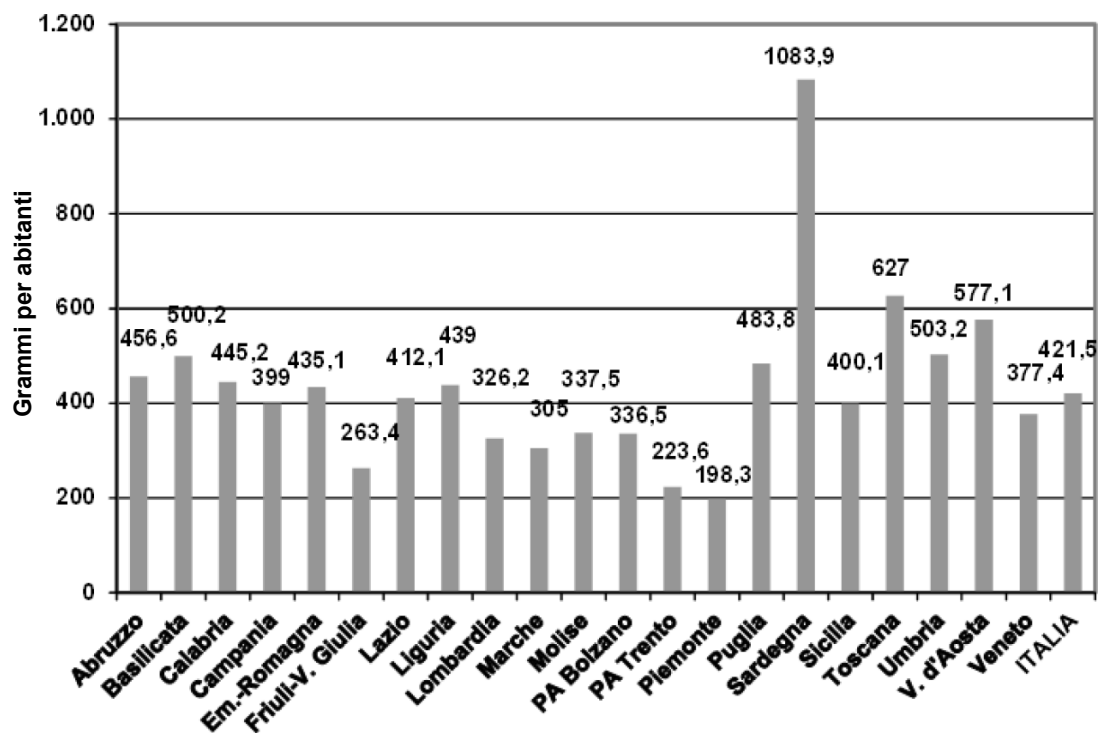


Figura 11. Distribuzione di Albumina (grammi per mille abitanti) tramite il canale delle Strutture sanitarie pubbliche per Regione, anno 2011

Per quanto concerne la distribuzione attraverso le Strutture sanitarie private (Figura 12) si riscontra, anche attraverso questo canale, un andamento prima discendente e poi in crescita dall'anno 2010 (dati qui non riportati) e si evidenzia un consumo particolarmente consistente per alcune Regioni: Lazio, Molise e Lombardia che hanno presentato uno scostamento rispettivamente del +153%, +128% e +68% dal valore medio nazionale di Albumina distribuita attraverso questo canale. Tale scostamento è tuttavia verosimilmente spiegabile con l'organizzazione sanitaria di queste Regioni nelle quali l'ospedalità privata è presente in modo significativo. L'introduzione di un indicatore che comprenda le giornate di degenza erogate dai diversi tipi di struttura consentirà una valutazione più approfondita delle differenze osservate sull'utilizzo di Albumina per tipologia di struttura.

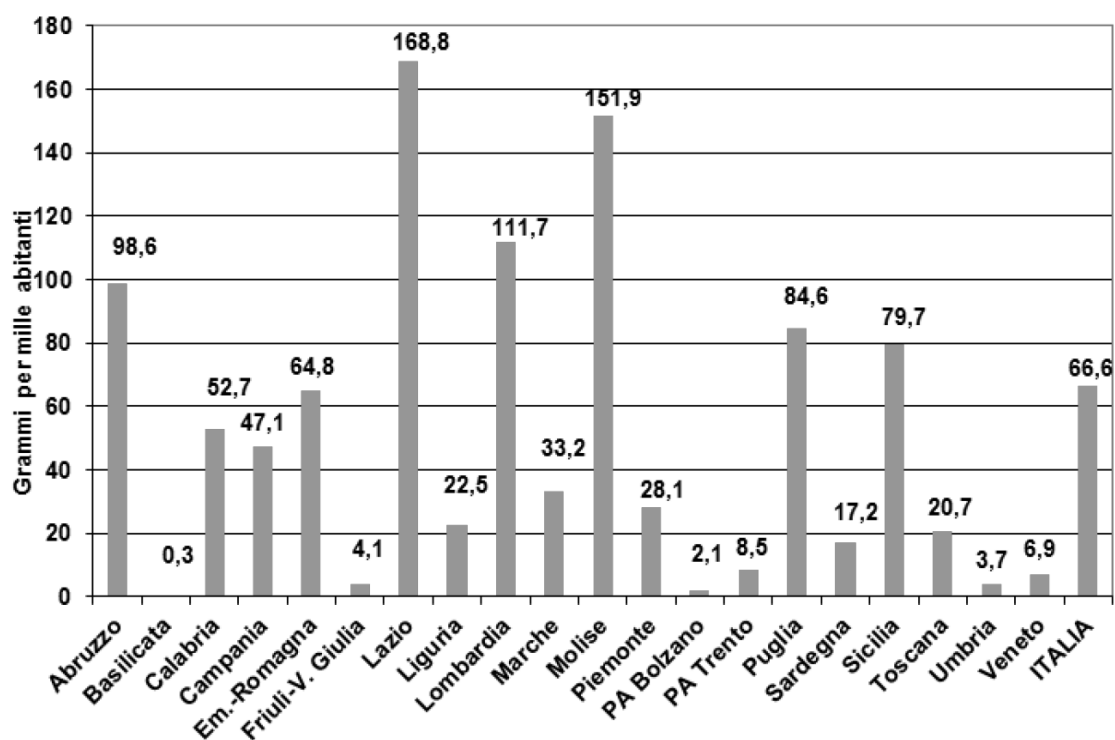


Figura 12. Distribuzione dell'Albumina (grammi per mille abitanti) tramite il canale delle Strutture sanitarie private per Regione, anno 2011

Infine, relativamente alla distribuzione attraverso il canale degli Altri tipi di strutture sanitarie (privato convenzionato e non, ecc.) (dati qui non mostrati), si osserva che, nonostante questo canale rappresenti una quota di poco superiore al 6% sul totale dell'Albumina distribuita in Italia, lo stesso sia quello utilizzato prevalentemente dalla Regione Molise, la quale mostra quantitativi assai rilevanti, benché in via di normalizzazione, rispetto all'intero panorama nazionale.

IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI AD USO SOTTOCUTANEO (ATC J06BA01) E AD USO ENDOVENOSO (ATC J06BA02)

Le Immunoglobuline (IG) sono utilizzate nella terapia sostitutiva delle immunodeficienze e nel trattamento di patologie autoimmuni o di processi infiammatori sistemici (Tabelle 12 e 13). Tuttavia, nella pratica clinica vengono utilizzate in maniera molto più estensiva e non sempre il loro uso appare pienamente giustificato dai dati di letteratura. Dal 2007 sono disponibili, in Italia, preparazioni di immunoglobuline solubili per infusione sottocutanea, classificate come Immunoglobuline umane normali.

Tabella 12. Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo - Scheda informativa sintetica

ATC	J06BA01
Definizione	IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI AD USO SOTTOCUTANEO
Unità di misura	g
Indicazioni terapeutiche	Terapia sostitutiva in pazienti adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni con sindromi da immunodeficienza primaria, quali: – agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenite; – immunodeficienza comune variabile; – immunodeficienza grave combinata; – deficit delle sottoclassi di IgG con infezioni ricorrenti. Terapia sostitutiva in caso di mieloma o di leucemia linfatica cronica con ipogammaglobulinemia secondaria grave e infezioni ricorrenti.
Classe SSN	H
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	Consenso informato

Tabella 13. Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso - Scheda informativa sintetica

ATC	J06BA02
Definizione	IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI AD USO ENDOVENOSO
Unità di misura	g
Indicazioni terapeutiche	Terapia sostitutiva in: 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 Barré. Malattia di Kawasaki. Trapianto di midollo osseo allogenico
Classe SSN	C, H
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	Consenso informato

Preparazioni di Immunoglobuline

Le Immunoglobuline (IG), così come tutti gli altri plasmaderivati, sono preparate utilizzando pool di plasma umano da cui deriva una significativa diversità idiotipica, che garantisce una più alta copertura anticorpale al ricevente. Le preparazioni contengono Immunoglobuline strutturalmente e funzionalmente intatte, con normale emivita e proporzione di sottoclassi: 95% di IgG monomeriche, piccole quantità di dimeri, quantità variabili di IgA e di IgM. Non contengono immunocomplessi ad alto peso molecolare e contaminanti quali peptidi vasomotori ed endotossine (25).

Nelle Tabelle 14 e 15 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti Immunoglobuline aspecifiche, sia ad uso sottocutaneo sia ad uso endovenoso e la relativa quantità di principio attivo.

Tabella 14. Prodotti contenenti immunoglobuline aspecifiche ad uso sottocutaneo attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codice AIC	Denominazione Farmaco	g	Ditta Produttrice	Classe SSN
037882065	VIVAGLOBIN*SC 1FL 3ML 160MG/ML	0,48	CSL BEHRING GmbH	H
036800011	SUBCUVIA*IM SC FL5ML 160MG/ML	0,8	BAXTER SpA	H
041157013	HIZENTRA*SC 1FL 5ML 200MG/ML	1	CSL BEHRING SpA	H
036800047	SUBCUVIA*IM SC FL10ML 160MG/ML	1,6	BAXTER SpA	H
037882038	VIVAGLOBIN*SC 1FL 10ML 160MG/M	1,6	CSL BEHRING GmbH	H
041157049	HIZENTRA*SC 1FL 10ML 200MG/ML	2	CSL BEHRING SpA	H
041157102	HIZENTRA*SC 1FL 20ML 200MG/ML	4	CSL BEHRING SpA	H
037882040	VIVAGLOBIN*SC 10FL 10ML160MG/M	16	CSL BEHRING GmbH	H

Tabella 15. Prodotti contenenti immunoglobuline aspecifiche ad uso endovenoso attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codice AIC	Denominazione Farmaco	g	Ditta Produttrice	Classe SSN
029021019	PENTAGLOBIN*EV FL 50MG/ML 10ML	0,5	BIOTEST ITALIA Srl	C
033240019	GAMMAGARD*EV FL 50MG/ML 10ML	0,5	BAXTER SpA	H
025199011	SANDOGLOBULINA*EV 1G+FL 33ML+S	1	CSL BEHRING SpA	H
025266141	IGVENA*EV 1FL 20ML 50G/L	1	KEDRION SpA	H
037107012	KIOVIG*EV FL 10ML 100MG/ML	1	BAXTER SpA	H
037240052	INTRATECT*INFUS FL 50G/L 20ML	1	BIOTEST ITALIA Srl	H
037253010	KEYVEN*EV FL 20ML 50G/L	1	KEDRION SpA	H
037254012	VENITAL*EV FL 20ML 50G/L	1	KEDRION SpA	H
039457015	GAMTEN*INFUS 1FL 20ML 100MG/ML	2	OCTAPharma ITALY SPA	H
029021033	PENTAGLOBIN*EV 1FL 50MG/ML50ML	2,5	BIOTEST ITALIA Srl	C
029249048	FLEBOGAMMA*50ML(2,5G)5%+SET	2,5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
025266154	IGVENA*EV 1FL 50ML 50G/L+SET	2,5	KEDRION SpA	H
033240021	GAMMAGARD*EV 1FL 50MG/ML 50ML	2,5	BAXTER SpA	H
037107024	KIOVIG*EV FL 25ML 100MG/ML	2,5	BAXTER SpA	H
035143015	OCTAGAM*IV FL 50ML 5%	2,5	OCTAPharma ITALY SPA	H
037240064	INTRATECT*INFUS FL 50G/L 50ML	2,5	BIOTEST ITALIA Srl	H
040267027	FLEBOGAMMA DIF*FL 50ML 50MG/ML	2,5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
039712043	PRIVIGEN*EV 1FL 25ML 100MG/ML	2,5	CSL BEHRING SpA	H
037253022	KEYVEN*EV FL 50ML 50G/L+SET	2,5	KEDRION SpA	H
037254024	VENITAL*EV FL 50ML 50G/L+SET	2,5	KEDRION SpA	H
025199023	SANDOGLOBULINA*EV 3G+FL100ML+S	3	CSL BEHRING SpA	H

segue

continua

Codice AIC	Denominazione Farmaco	g	Ditta Produttrice	Classe SSN
033240033	GAMMAGARD*EV 1FL 50MG/ML 96ML	4,8	BAXTER SpA	H
029021045	PENTAGLOBIN*EV 1FL 50MG/ML 100M	5	BIOTEST ITALIA Srl	C
029249051	FLEBOGAMMA*100ML(5G)5%+SET	5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
025266166	IGVENA*EV 1FL 100ML 50G/L+SET	5	KEDRION SpA	H
037107036	KIOVIG*EV FL 50ML 100MG/ML	5	BAXTER SpA	H
037240076	INTRATECT*INFUS FL 50G/L 100ML	5	BIOTEST ITALIA Srl	H
040267039	FLEBOGAMMA DIF*FL 100ML 5G	5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
039457027	GAMTEN*INFUS 1FL 50ML 100MG/ML	5	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
039712017	PRIVIGEN*EV 1FL 50ML 100MG/ML	5	CSL BEHRING SpA	H
035143027	OCTAGAM*IV FL 100ML 5%	5	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
037253034	KEYVEN*EV FL 100ML 50G/L+SET	5	KEDRION SpA	H
037254036	VENITAL*EV FL 100ML 50G/L+SET	5	KEDRION SpA	H
025199035	SANDOGLOBULINA*EV 6G+FL200ML+S	6	CSL BEHRING SpA	H
033240045	GAMMAGARD*EV 1FL 50MG/ML 192ML	9,6	BAXTER SpA	H
029249063	FLEBOGAMMA*200ML(10G)5%+SET	10	GRIFOLS ITALIA SpA	H
025266178	IGVENA*EV 1FL 200ML 50G/L+SET	10	KEDRION SpA	H
037107048	KIOVIG*EV FL 100ML 100MG/ML	10	BAXTER SpA	H
037240088	INTRATECT*INFUS FL 50G/L 200ML	10	BIOTEST ITALIA Srl	H
039457039	GAMTEN*INFUS 1FL100ML 100MG/ML	10	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
040267041	FLEBOGAMMA DIF*FL 200ML 10G	10	GRIFOLS ITALIA SpA	H
039712029	PRIVIGEN*EV 1FL 100ML 100MG/ML	10	CSL BEHRING SpA	H
037253046	KEYVEN*EV FL 200ML 50G/L+SET	10	KEDRION SpA	H
037254048	VENITAL*EV FL 200ML 50G/L+SET	10	KEDRION SpA	H
035143039	OCTAGAM*IV FL 200ML 5%	10	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
025199047	SANDOGLOBULINA*EV 12G+FL200ML+	12	CSL BEHRING SpA	H
037107051	KIOVIG*EV FL 200ML 100MG/ML	20	BAXTER SpA	H
039457041	GAMTEN*INFUS FL 200ML 100MG/ML	20	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
039712031	PRIVIGEN*EV 1FL 200ML 100MG/ML	20	CSL BEHRING SpA	H
037107063	KIOVIG*EV FL 300ML 100MG/ML	30	BAXTER SpA	H

Indicazioni all'uso delle Immunoglobuline

Nella Tabella 16 sono riportate le indicazioni di utilizzo delle IG, in accordo a quanto indicato nella Gazzetta Ufficiale n. 260 del 6 novembre 2002 (27) e confermato dalle Linee Guida della SIMTI (22).

Tabella 16. Raccomandazioni all'uso di Immunoglobuline

Indicazione	Dose	Frequenza di somministrazione
<i>Immunodeficienze</i>		
Immunodeficienza primaria ⁷	dose iniziale: 0,4-0,8 g/kg mantenimento: 0,2-0,8 g/kg	ogni 2-4 settimane per ottenere un livello di IgG di almeno 4-6 g/L
Immunodeficienza secondaria	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane per ottenere un livello di IgG di almeno 4-6 g/L
Bambini con AIDS	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane
<i>Immunomodulazione</i>		
PTI o sindrome di Werlhof	0,8-1,0 g/kg	al giorno 1, possibilmente ripetuto una sola volta entro 3 giorni
Sindrome di Guillain-Barré Malattia di Kawasaki	Oppure 0,4 g/kg/die	per 2-5 giorni
	0,4 g/kg/die	per 3-7 giorni
	1,6-2 g/kg	in più dosi per 2-5 giorni in associazione con ASA
	Oppure 2 g/kg	in un'unica dose in associazione con ASA
<i>Trapianto di midollo osseo allogenico</i>		
Trattamento delle infezioni e profilassi della GvHD	0,5 g/kg	ogni settimana dal giorno 7 fino a 3 mesi dopo il trapianto
Persistente deficit di sintesi di anticorpi	0,5 g/kg	ogni mese fino a normalizzazione del livello degli anticorpi

Quantificazione e caratterizzazione della domanda di Immunoglobuline

Qui di seguito, si riportano rispettivamente la domanda assoluta espressa in grammi e la domanda standardizzata espressa in grammi per mille abitanti dell'insieme di IG umane ad uso sottocutaneo e di IVIG nel quinquennio 2007-2011, sia a livello nazionale sia di singola Regione (Tabelle 17, 18) (Figura 13) e lo scarto percentuale dalla media italiana della domanda standardizzata (Figura 14)

Tabella 17. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata espressa in grammi di prodotti contenenti immunoglobuline aspecifiche ad uso sottocutaneo e ad uso endovenoso (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	59.799	53.704	57.440	59.687	74.214
Basilicata	18.534	19.629	20.843	23.480	21.210
Calabria	51.706	68.435	55.259	65.432	88.513
Campania	172.885	162.975	144.783	179.515	170.385
Emilia-Romagna	225.784	216.698	234.920	246.573	254.440
Friuli-Venezia Giulia	70.886	70.256	65.788	76.267	82.056
Lazio	224.127	210.279	138.605	226.552	262.311
Liguria	87.465	92.410	88.713	106.535	127.111
Lombardia	465.478	468.262	440.395	539.024	592.829
Marche	88.223	99.800	91.112	115.182	121.002
Molise	18.045	16.490	7.244	16.366	22.270
Piemonte	253.554	282.030	269.809	346.542	320.643
PA Bolzano	27.318	30.795	27.719	33.258	36.085
PA Trento	16.820	17.578	22.698	21.554	23.322
Puglia	175.792	175.853	156.532	210.065	205.056
Sardegna	63.649	77.463	64.494	71.284	86.124
Sicilia	155.112	186.157	151.033	168.953	205.906
Toscana	378.683	321.868	375.523	350.872	447.996
Umbria	52.106	54.649	55.624	59.856	70.739
Valle d'Aosta	4.771	3.778	4.420	7.315	11.996
Veneto	295.451	316.297	322.590	324.965	346.254
Regione non significativa	3.223	12	209	445	83
ITALIA	2.909.410	2.945.417	2.795.750	3.249.723	3.570.542

Tabella 18. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata espressa in grammi per mille abitanti di prodotti contenenti immunoglobuline aspecifiche ad uso sottocutaneo e ad uso endovenoso (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	45,7	40,6	43	44,6	55,3
Basilicata	31,3	33,2	35,3	39,9	36,1
Calabria	25,9	34,1	27,5	32,6	44
Campania	29,9	28	24,9	30,8	29,2
Emilia-Romagna	53,5	50,7	54,2	56,1	57,4
Friuli-Venezia Giulia	58,5	57,5	53,4	61,8	66,4
Lazio	40,8	37,8	24,6	39,9	45,8
Liguria	54,4	57,4	54,9	65,9	78,6
Lombardia	48,8	48,6	45,2	54,9	59,8
Marche	57,4	64,3	58	73,9	77,3
Molise	56,4	51,4	22,6	51,1	69,6
Piemonte	58,3	64,1	60,9	77,9	71,9
PA Bolzano	56	62,3	55,6	66,1	71,1
PA Trento	33,2	34,2	43,7	41,1	44
Puglia	43,2	43,1	38,4	51,4	50,1
Sardegna	38,4	46,5	38,6	42,6	51,4
Sicilia	30,9	37	30	33,5	40,8
Toscana	104,1	87,5	101,3	94,1	119,5
Umbria	59,7	61,8	62,2	66,4	78
Valle d'Aosta	38,2	30	34,8	57,2	93,6
Veneto	61,9	65,5	66	66,2	70,1
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	49,2	49,4	46,6	53,9	58,9

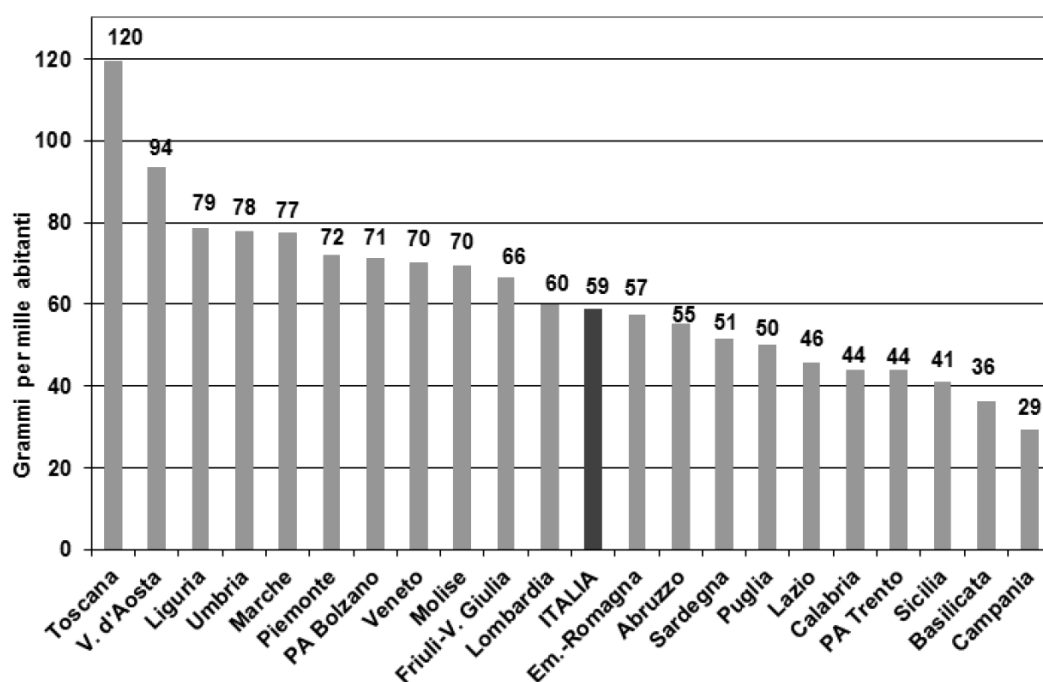


Figura 13. Quantificazione della domanda regionale pubblica e privata espressa in grammi per mille abitanti di prodotti contenenti Immunoglobuline aspecifiche ad uso sottocutaneo ed a uso endovenoso, anno 2011 (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

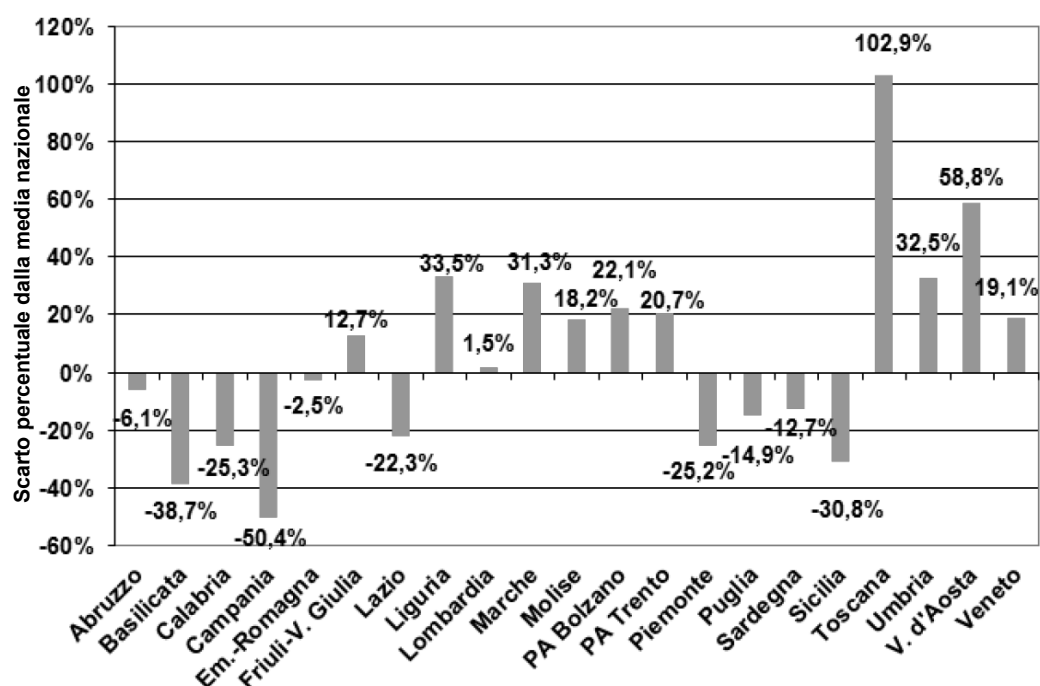


Figura 14. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Immunoglobuline aspecifiche ad uso sottocutaneo e ad uso endovenoso per Regione, anno 2011 (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo

Nel 2011, la domanda totale di IG umane ad uso sottocutaneo è stata di 112.749 grammi (Tabella 19). Nel periodo di riferimento, si osserva una generale tendenza alla crescita e le Regioni Toscana (4 grammi per mille abitanti) Piemonte e Umbria (3,1 grammi per mille abitanti) (Tabella 20) sono quelle in cui si è registrato il maggiore utilizzo per mille abitanti (Figura 15).

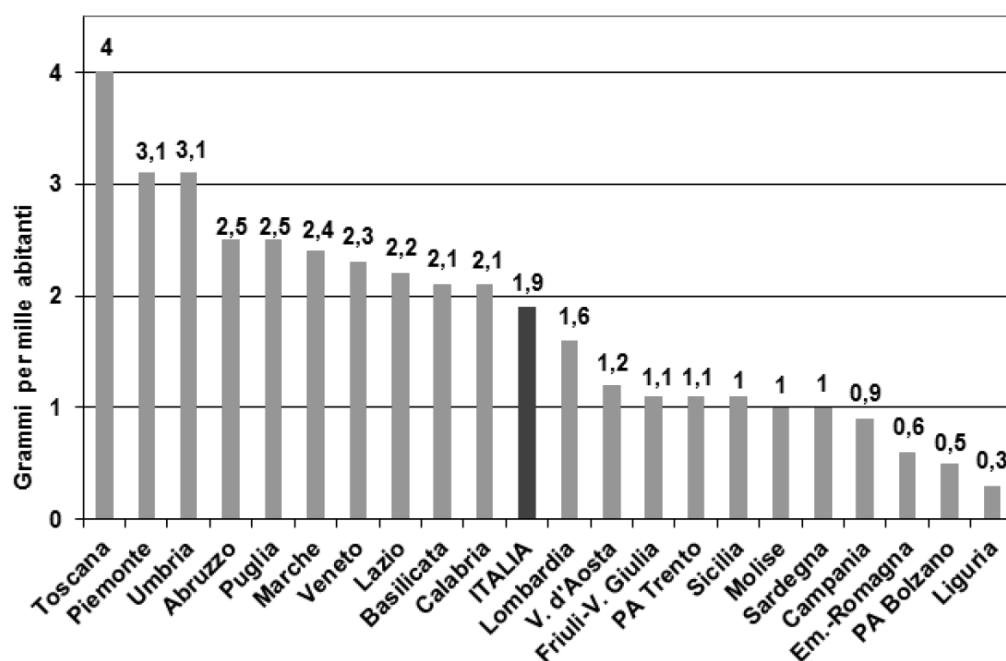
Tabella 19. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata espressa in grammi di prodotti contenenti Immunoglobuline aspecifiche ad uso sottocutaneo (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	48	762	2.272	2.896	3.421
Basilicata	-	69	1.040	926	1.246
Calabria	64	385	880	2.306	4.212
Campania	-	600	2.947	3.602	5.291
Emilia-Romagna	493	1.042	352	2.322	2.854
Friuli-Venezia Giulia	16	526	653	1.547	1.403
Lazio	717	3.258	4.377	4.800	12.523
Liguria	-	290	152	365	435
Lombardia	216	3.050	2.899	4.939	16.162
Marche	-	480	2.160	3.642	3.719
Molise	-	-	384	448	320
Piemonte	268	3.150	2.558	7.938	13.743
PA Bolzano	-	118	336	528	256
PA Trento	-	283	448	464	582
Puglia	56	3.565	7.189	8.939	10.210
Sardegna	-	790	1.887	1.704	1.686
Sicilia	56	318	1.019	2.043	5.504
Toscana	582	4.888	8.880	11.401	15.044
Umbria	-	227	989	1.550	2.784
Valle d'Aosta	-	-	-	-	154
Veneto	882	2.686	778	6.837	11.200
Regione non significativa	-	-	128	-	-
ITALIA	3.398	26.487	42.328	69.197	112.749

Tabella 20. Quantificazione della domanda pubblica e privata espressa in grammi per mille abitanti di prodotti contenenti Immunoglobuline aspecifiche ad uso sottocutaneo (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	0,0 *	0,6	1,7	2,2	2,5
Basilicata	-	0,1	1,8	1,6	2,1
Calabria	0,0	0,2	0,4	1,1	2,1
Campania	-	0,1	0,5	0,6	0,9
Emilia-Romagna	0,1	0,2	0,1	0,5	0,6
Friuli-Venezia Giulia	0,0	0,4	0,5	1,3	1,1
Lazio	0,1	0,6	0,8	0,8	2,2
Liguria	-	0,2	0,1	0,2	0,3
Lombardia	0,0	0,3	0,3	0,5	1,6
Marche	-	0,3	1,4	2,3	2,4
Molise	-	-	1,2	1,4	1,0
Piemonte	0,1	0,7	0,6	1,8	3,1
PA Bolzano	-	0,2	0,7	1	0,5
PA Trento	-	0,6	0,9	0,9	1,1
Puglia	0,0	0,9	1,8	2,2	2,5
Sardegna	-	0,5	1,1	1	1
Sicilia	0,0	0,1	0,2	0,4	1,1
Toscana	0,2	1,3	2,4	3,1	4
Umbria	-	0,3	1,1	1,7	3,1
Valle d'Aosta	-	-	-	-	1,2
Veneto	0,2	0,6	0,2	1,4	2,3
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	0,1	0,4	0,7	1,1	1,9

* I valori contrassegnati come "0,0" non identificano assenza di quantità movimentate, ma consumi che avrebbero necessitato di un eccessivo numero di decimali per essere quantificati.

**Figura 15. Quantificazione della domanda regionale pubblica e privata espressa in grammi per mille abitanti di prodotti contenenti Immunoglobuline aspecifiche ad uso sottocutaneo, anno 2011 (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)**

La Figura 16 mostra gli scarti percentuali delle Regioni rispetto alla media nazionale delle IG ad uso sottocutaneo.

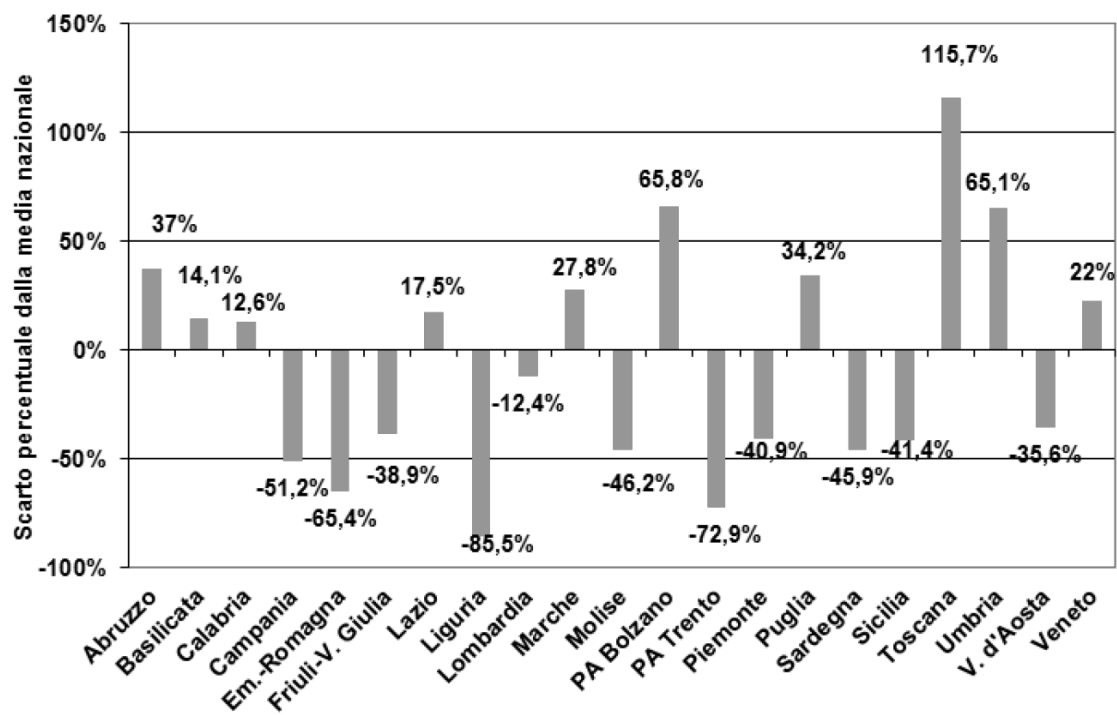


Figura 16. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Immunoglobuline aspecifiche ad uso sottocutaneo per Regione, anno 2011 (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso

La domanda totale di IVIG espressa dalle Regioni italiane nell'anno 2011 è stata di 3.457.793 grammi, con un incremento nel 2011 del 19% rispetto al 2007 (Tabella 21).

Tabella 21. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata espressa in grammi di prodotti contenenti Immunoglobuline aspecifiche ad uso endovenoso (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	59.751	52.943	55.168	56.791	70.793
Basilicata	18.534	19.560	19.803	22.554	19.964
Calabria	51.642	68.050	54.379	63.126	84.301
Campania	172.885	162.375	141.836	175.913	165.094
Emilia-Romagna	225.292	215.657	234.568	244.252	251.585
Friuli-Venezia Giulia	70.870	69.730	65.135	74.720	80.653
Lazio	223.410	207.021	134.228	221.753	249.788
Liguria	87.465	92.120	88.561	106.170	126.676
Lombardia	465.262	465.213	437.496	534.085	576.666
Marche	88.223	99.320	88.952	111.540	117.283
Molise	18.045	16.490	6.860	15.918	21.950
Piemonte	253.286	278.880	267.251	338.605	306.901
PA Bolzano	27.318	30.677	27.383	32.730	35.829
PA Trento	16.820	17.295	22.250	21.090	22.740
Puglia	175.736	172.288	149.343	201.126	194.847
Sardegna	63.649	76.673	62.607	69.580	84.439
Sicilia	155.056	185.838	150.014	166.910	200.402
Toscana	378.101	316.980	366.643	339.472	432.952
Umbria	52.106	54.422	54.635	58.306	67.955
Valle d'Aosta	4.771	3.778	4.420	7.315	11.843
Veneto	294.569	313.611	321.812	318.128	335.054
Regione non significativa	3.223	12	81	445	83
ITALIA	2.906.012	2.918.930	2.753.422	3.180.526	3.457.793

Toscana, Valle d'Aosta e Liguria hanno registrato la domanda standardizzata di IVIG più elevata all'interno del panorama nazionale (Tabella 22), rispettivamente con 115,5; 92,4 e 78,4 grammi per mille abitanti (Figura 17).

Tabella 22. Quantificazione della domanda pubblica e privata espressa in grammi per mille abitanti di prodotti contenenti Immunoglobuline aspecifiche ad uso endovenoso (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	45,6	40	41,3	42,4	52,7
Basilicata	31,3	33,1	33,5	38,3	34
Calabria	25,8	33,9	27,1	31,4	41,9
Campania	29,9	27,9	24,4	30,2	28,3
Emilia-Romagna	53,3	50,4	54,1	55,6	56,8
Friuli-Venezia Giulia	58,4	57,1	52,9	60,5	65,3
Lazio	40,7	37,2	23,9	39	43,6
Liguria	54,4	57,2	54,8	65,7	78,4
Lombardia	48,7	48,2	44,9	54,4	58,1
Marche	57,4	64	56,7	71,5	74,9
Molise	56,4	51,4	21,4	49,7	68,6
Piemonte	58,2	63,4	60,3	76,2	68,9
PA Bolzano	56	62,1	54,9	65	70,6
PA Trento	33,2	33,7	42,8	40,2	42,9
Puglia	43,2	42,3	36,6	49,2	47,6
Sardegna	38,4	46	37,5	41,6	50,4
Sicilia	30,9	36,9	29,8	33,1	39,7
Toscana	103,9	86,2	98,9	91	115,5
Umbria	59,7	61,5	61,1	64,7	75
Valle d'Aosta	38,2	30	34,8	57,2	92,4
Veneto	61,7	64,9	65,9	64,8	67,9
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	49,1	49	45,9	52,7	57

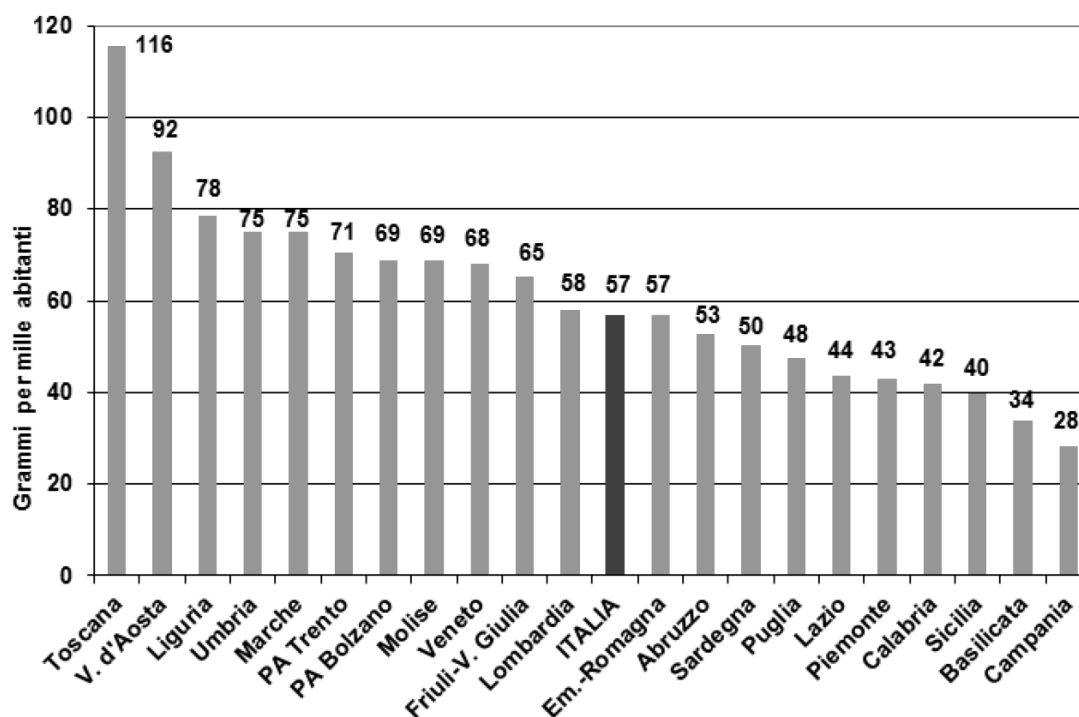


Figura 17. Quantificazione della domanda regionale pubblica e privata espressa in grammi per mille abitanti di prodotti contenenti Immunoglobuline aspecifiche ad uso endovenoso, anno 2011 (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Le Regioni nelle quali si sono rilevati i consumi più contenuti di IVIG per mille abitanti sono Campania (28,3 grammi), Basilicata (34 grammi) e Sicilia (39,7 grammi). Le differenze tra le Regioni sono messe in evidenza dalla Figura 18 che rappresenta gli scarti dalla media nazionale.

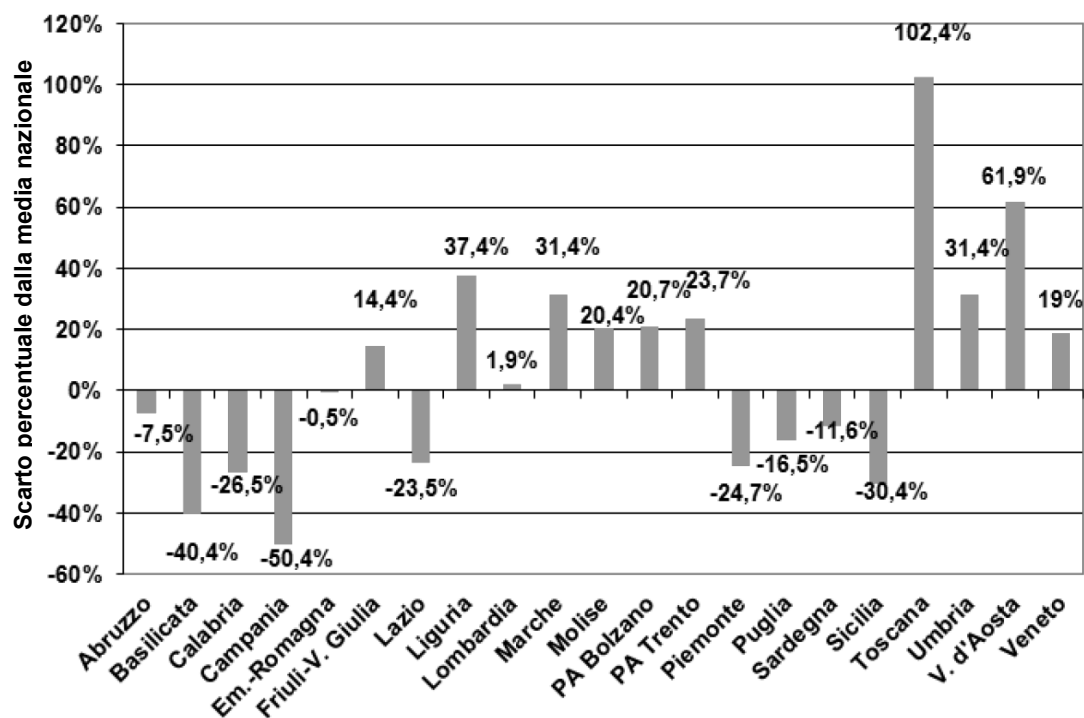


Figura 18. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Immunoglobuline aspecifiche ad uso endovenoso per Regione, anno 2011 (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Al fine di valutare se l'andamento dei consumi sia dovuto a un particolare segmento della domanda si sono suddivisi i consumi medesimi per tipologia di canale distributivo (Strutture sanitarie pubbliche, Strutture sanitarie private) di cui si riportano, nelle Figure 20 e 21, gli andamenti per Regione nell'anno 2011.

In Figura 19 si riporta la distribuzione percentuale dell'utilizzo dei diversi canali distributivi nelle Regioni italiane nell'anno 2011 e il relativo quantitativo per mille abitanti. La presenza del canale distributivo delle Farmacie aperte al pubblico (Campania) deve essere evidenziato come un'anomalia meritevole di ulteriori approfondimenti in quanto questo tipo di MP è di utilizzo prettamente ospedaliero. La presenza di una forte domanda espressa dalle strutture private è compatibile in quelle organizzazioni dove l'ospedalità privata presenta elevati livelli di complessità.

La distribuzione delle IVIG avviene in tutte le Regioni quasi esclusivamente attraverso il canale delle Strutture sanitarie pubbliche, seppure nelle Regioni riportate in Figura 19 si registrino movimentazioni di scarso rilievo attraverso il canale delle Farmacie aperte al pubblico.

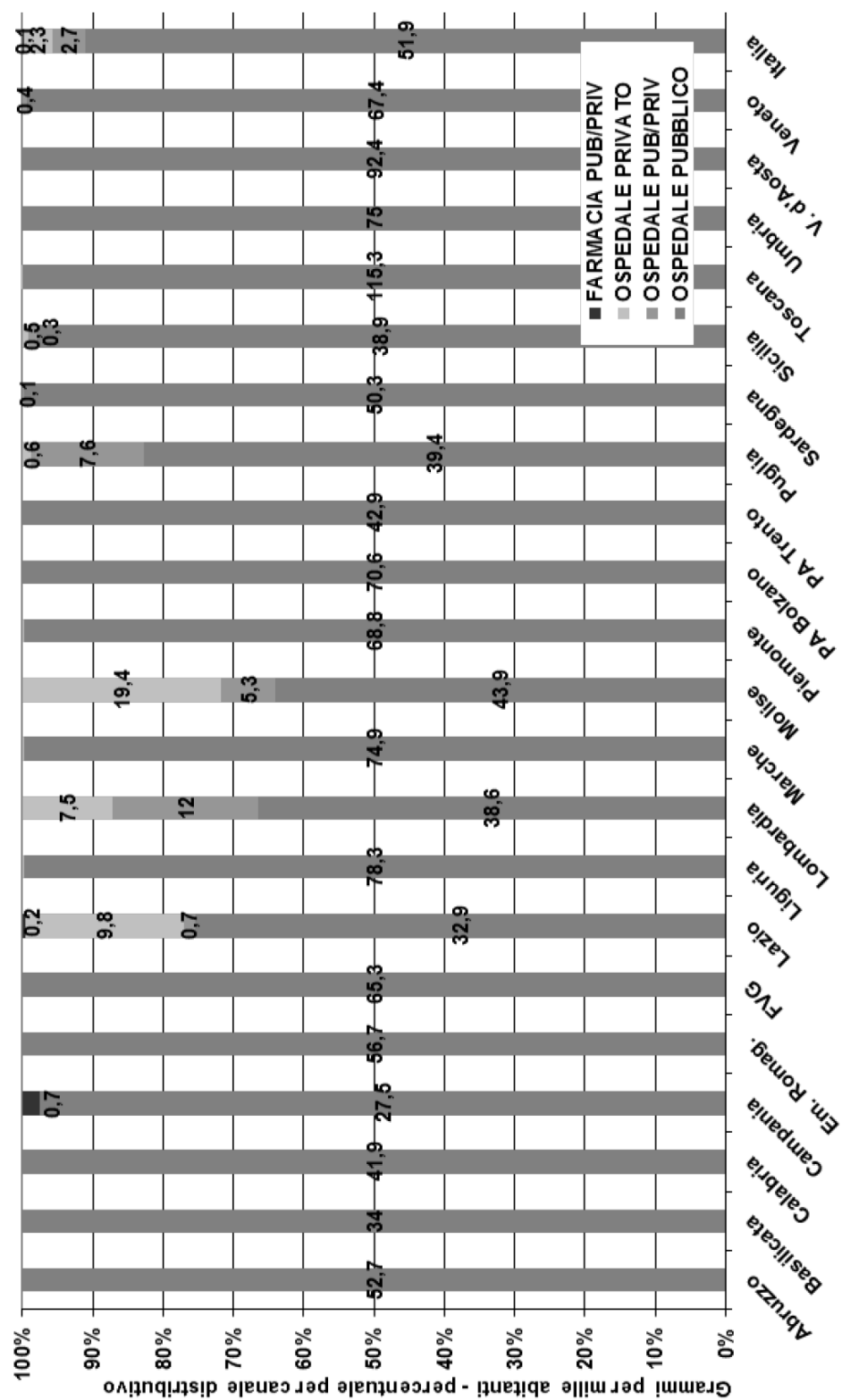


Figura 19. Distribuzione di Immunoglobuline a uso endovenoso (grammi per mille abitanti) rispetto ai canali distributivi per Regione, anno 2011

Relativamente alla distribuzione tramite il canale delle Strutture sanitarie pubbliche (Figura 20) le tendenze registrate rilevano un andamento stabile per tutte le Regioni ad eccezione di Valle d'Aosta, Molise e Calabria dove il consumo ha subito un aumento superiore al 50% rispetto al 2007 (in Valle d'Aosta del 142%).

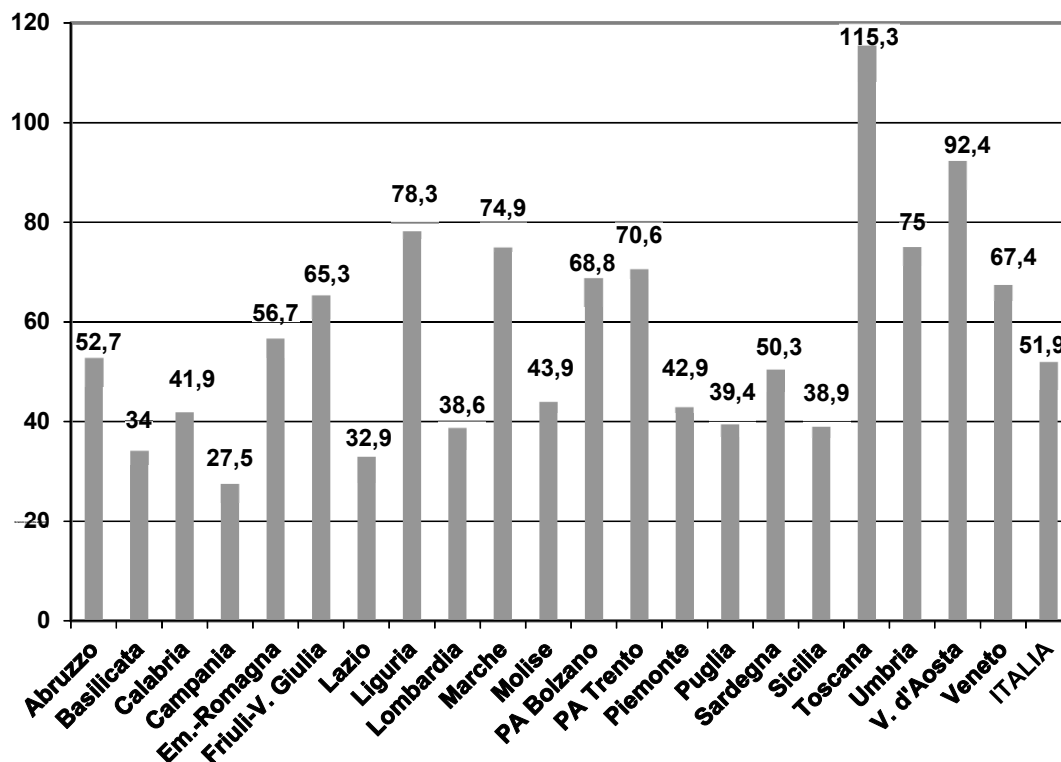


Figura 20. Domanda di Immunoglobuline aspecifiche ad uso endovenoso (grammi per mille abitanti) dal canale distributivo delle Strutture sanitarie pubbliche per Regione, anno 2011

La quota percentuale media di IVIG distribuita attraverso le Strutture sanitarie private (4,1%) (Figura 21) e gli Altri tipi di strutture (4,7%) (dati qui non riportati) è pari al 9% del totale, tuttavia si riscontrano significative eccezioni per le Regioni Molise, Lazio e Lombardia.

Attraverso il canale delle Strutture sanitarie private (Figura 21), le Regioni Molise e Lazio distribuiscono rispettivamente 19,4 e 9,8 grammi per mille abitanti discostandosi rispettivamente di quasi dieci e quasi quattro volte dal valore medio nazionale. Attraverso il canale degli Altri tipi di strutture (dati qui non riportati), le Regioni Lombardia e Puglia distribuiscono rispettivamente 12 e 7,6 grammi per mille abitanti discostandosi rispettivamente di quattro e tre volte dal valore medio nazionale.

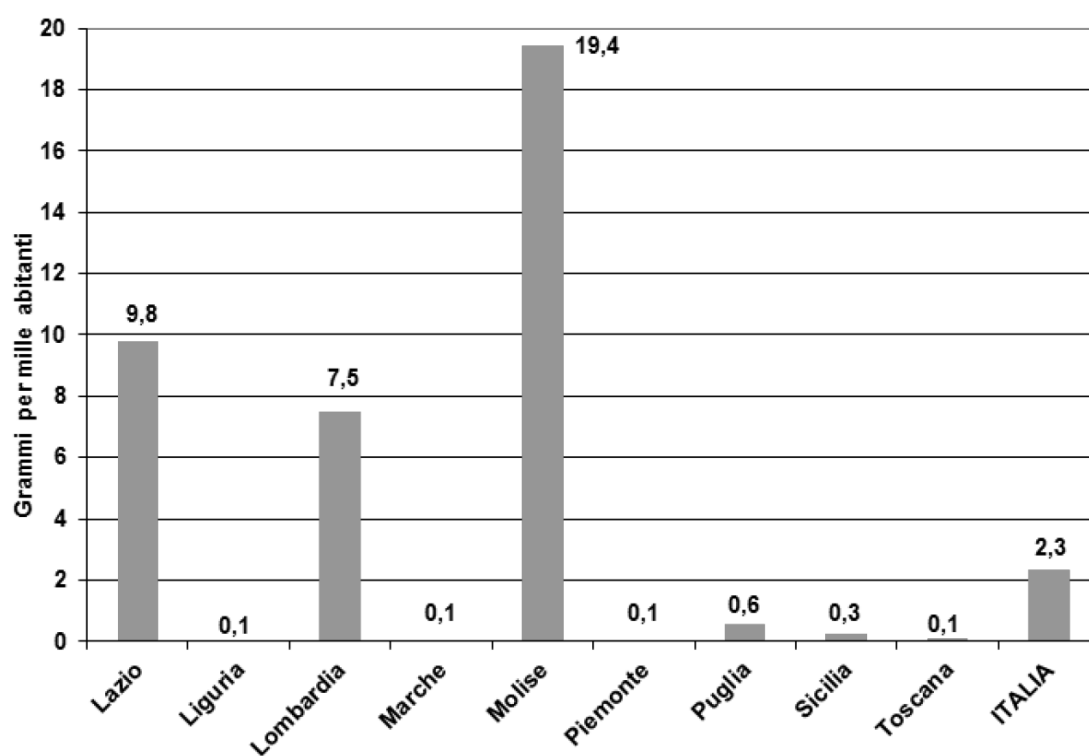


Figura 21. Domanda di Immunoglobuline aspecifiche ad uso endovenoso (grammi per mille abitanti) dal canale distributivo delle Strutture sanitarie private per Regione, anno 2011

ANTITROMBINA (ATC B01AB02)

Preparazioni di Antitrombina

L'Antitrombina (AT) è una glicoproteina a sintesi epatica, di peso molecolare 58.000 Dalton, presente nel plasma ad una concentrazione di 150 µg/mL (28). È un inibitore delle proteasi, appartenente alla famiglia delle serpine o inibitori delle serin-proteasi. Si tratta del più potente inibitore naturale della coagulazione, che gioca un ruolo fondamentale nell'equilibrio della bilancia emostatica. Inibisce l'azione di tutti i fattori della coagulazione attivati, eccetto V ed VIII e ha una particolare affinità per la trombina ed è detta anche il "cofattore" dell'eparina, nel senso che l'azione anticoagulante dell'eparina è mediata dalla Antitrombina. Possiede inoltre proprietà anti-infiammatorie e anti-aggreganti mediate dalla liberazione di prostaciline da parte delle cellule endoteliali (Tabella 23).

Tabella 23. Antitrombina - Scheda informativa sintetica

ATC	B01AB02
Definizione	ANTITROMBINA
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	La somministrazione dell'Antitrombina è indicata per la profilassi e la terapia dei fenomeni tromboembolici dovuti a: - <i>Carenza congenita</i>, in particolare in caso di intervento chirurgico, gravidanza o parto; - <i>Carenza acquisita</i>, in particolare in caso di: - rischio o esistenza di una microtrombosi capillare a causa di coagulazione intravascolare disseminata (es. politrauma, complicazioni settiche, shock, preclampsia ed altri stati patologici associati a coagulopatia da consumo acuta); - trombosi o rischio di trombosi in pazienti con sindrome nefrotica o enteropatie; - interventi chirurgici ed emorragie in pazienti con grave insufficienza epatica, soprattutto se questa richiede un trattamento sostitutivo con concentrati di fattori della coagulazione (complesso protrombinico).
Classe SSN	H
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	-

I valori normali di attività dell'AT nel plasma sono compresi fra 80 e 120%. In condizioni normali l'emivita biologica è di 1,5-2,5 giorni; invece, soprattutto nelle carenze acquisite e in presenza di eparina, l'emivita può ridursi notevolmente, fino anche a poche ore (22).

Il deficit congenito di AT è una patologia ereditaria autosomica dominante, caratterizzata da una ridotta attività antitrombinica in presenza di una concentrazione di proteina antitrombinica ridotta o normale. I pazienti affetti da questo difetto presentano un'attività antitrombinica ridotta al 50% e vanno incontro frequentemente a episodi di trombosi venosa e, con minore incidenza, arteriosa (es. infarto miocardico) o tromboembolismo, anche in assenza di situazioni a rischio identificate in età giovanile.

Il deficit acquisito può essere causato sia da una ridotta sintesi, in caso di insufficienza epatica acuta o cronica, accompagnata in genere da una riduzione parallela sia della sintesi di fattori della coagulazione sia di inibitori, sia da un aumentato consumo (es. coagulazione intravasale disseminata, CID) o perdita (es. sindrome nefrosica) (22).

Indicazioni all'uso dell'Antitrombina

L'impiego di concentrati di AT nei pazienti affetti da deficit congenito di AT è indicato, in associazione alla terapia eparinica, nelle seguenti condizioni (25):

- profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni ad alto rischio: interventi di chirurgia maggiore, procedure ostetriche (quali parto o aborto), traumi, immobilizzazione;
- trattamento di manifestazioni trombotiche in atto, fino al raggiungimento del livello di anticoagulazione orale indicato.

La carenza congenita, in assenza di sintomatologia o di fattori di rischio, non costituisce invece un'indicazione alla terapia sostitutiva con concentrati di AT.

L'impiego di concentrati di AT, da riservare a condizioni cliniche nelle quali bassi livelli di AT funzionale si associano ad uno squilibrio della bilancia emostatica in senso trombotico, deve essere ancora confortato da evidenze scientifiche.

I pazienti con deficit congenito di AT e ripetuti episodi di tromboembolismo devono essere sottoposti a terapia anticoagulante orale a tempo indeterminato.

Vi sono scarse evidenze per il trattamento con AT in condizioni di deficit acquisito; la terapia con AT può trovare giustificazione, anche se il livello delle evidenze non è elevato, nella CID associata a sepsi severa, nella quale l'impiego di alte dosi, non associate a eparina, potrebbe migliorare la sopravvivenza dei pazienti (22).

Sono necessari ulteriori studi per quanto riguarda l'uso di concentrati di AT in caso di (25):

- CID associata a trauma, ustioni, gravidanza;
- neonati da madri carenti o con storia familiare di tromboembolismo venoso severo;
- trombosi in atto con bassi livelli di AT e resistenza all'eparina;
- tromboembolismo acuto in corso di terapia con L-asparaginasi;
- circolazione extracorporea;
- trombosi dell'arteria epatica dopo trapianto ortotopico di fegato;
- malattia veno occlusiva dopo trapianto di midollo.

L'uso di AT, inoltre, non è generalmente indicato (non vi sono prove di efficacia clinica), anche in presenza di livelli di AT decisamente inferiori alla norma, come nelle condizioni di carenza cronica non scompensata di seguito riportate: epatopatia acuta o cronica, sindrome nefrosica, enteropatia proteino - disperdente, pre-eclampsia, sindrome da stress respiratorio neonatale, politrauma e post-operatorio in assenza di CID.

In Tabella 24 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti AT e la relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 24. Prodotti contenenti Antitrombina attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
025766039	KYBERNIN P*IV FL 500UI+10ML+SE	500	CSL BEHRING SpA	H
027113012	ANTITROMBINA III 500UI*FL 10ML	500	BAXTER SpA	H
029378015	AT III KED.*500UI+FL 10ML+SET	500	KEDRION SpA	H
031118019	ATENATIV*IV FL 500UI+FL 10ML	500	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
034330035	ANBINEX*FL 500UI+SIR 10ML+SET	500	GRIFOLS ITALIA SpA	H
025766027	KYBERNIN P*IV FL 1000UI+F 20ML	1000	CSL BEHRING SpA	H
027113024	ANTITROMBINA III 1000UI*FL20ML	1000	BAXTER SpA	H
029378027	AT III KED.*1000UI+FL 20ML+SET	1000	KEDRION SpA	H
031118021	ATENATIV*IV FL 1000UI+FL 20ML	1000	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
034330047	ANBINEX*FL 1000UI+SIR 20ML+SET	1000	GRIFOLS ITALIA SpA	H
027113036	ANTITROMBINA III 1500UI*FL30ML	1500	BAXTER SpA	H
031118033	ATENATIV*IV FL 1500UI+FL 30ML	1500	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
029378039	AT III KED.*2000UI+FL 40ML+SET	2000	KEDRION SpA	H

Quantificazione e caratterizzazione della domanda di Antitrombina

Nelle Tabelle 25 e 26 si riporta la domanda assoluta (espressa in UI) e standardizzata (espressa in UI *pro capite*) di AT nel quinquennio 2007-2011, sia a livello nazionale sia a livello regionale.

Nel 2011 si registra una domanda totale pari a 123.329.500 UI (Tabella 25) e una domanda standardizzata di 2 UI *pro capite* (Tabella 26).

La domanda assoluta maggiore si è registrata in Campania, Lazio e Sicilia che insieme esprimono quasi il 40% della domanda nazionale, pur rappresentando poco più di un quarto dell'intera popolazione italiana (26,4%).

Le Regioni dove si è osservata la domanda maggiore *pro capite* sono Sardegna, Molise e Basilicata con 3,2 per la prima e 3,1 UI per le seguenti due (Tabella 26, Figura 22) e con uno scarto percentuale dalla media nazionale rispettivamente del +56% e +51% (Figura 23).

Hanno registrato le domande minori la PA di Trento e le Regioni Emilia-Romagna e Umbria con 0,1; 0,5 e 0,8 UI *pro capite* (Tabella 26, Figura 22), con uno scarto percentuale negativo del 93%; 78% e 62%, rispettivamente (Figura 23).

Tabella 25. Quantificazione della domanda totale a carico del SSN e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Antitrombina (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	2.344.000	2.785.500	2.397.000	2.065.500	2.149.500
Basilicata	885.000	1.812.000	2.410.000	2.108.000	1.805.500
Calabria	5.308.500	7.061.500	7.018.500	5.216.500	5.996.500
Campania	10.662.500	10.225.500	11.152.500	17.428.500	17.222.500
Emilia-Romagna	1.799.000	2.285.000	2.376.000	2.577.000	2.031.000
Friuli-Venezia Giulia	2.009.500	3.238.000	3.249.000	2.740.000	3.250.000
Lazio	15.976.500	14.182.000	14.289.500	14.180.000	16.017.000
Liguria	3.158.000	3.823.000	3.708.000	3.781.000	4.911.000
Lombardia	6.543.500	6.623.500	6.113.000	7.035.000	9.169.000
Marche	2.816.500	2.891.500	3.429.500	2.474.000	2.160.000
Molise	728.000	519.500	833.000	561.000	983.500
Piemonte	12.912.000	13.640.000	12.934.000	12.497.500	11.059.500
PA Bolzano	175.000	430.000	200.000	275.000	400.000
PA Trento	247.000	245.000	153.000	131.000	77.000
Puglia	5.813.500	6.304.000	6.987.500	7.184.000	7.387.500
Sardegna	4.302.500	5.163.500	3.416.500	4.287.500	5.303.000
Sicilia	13.385.000	12.351.500	12.826.500	9.719.000	14.978.000
Toscana	9.414.500	7.684.000	10.124.500	8.916.000	10.064.000
Umbria	598.000	776.000	889.000	837.000	701.000
Valle d'Aosta	183.000	228.500	218.000	118.500	130.000
Veneto	6.182.000	4.933.000	5.313.000	6.000.500	7.524.000
Regione non significativa	1.296.000	673.000	558.500	292.000	10.000
ITALIA	106.739.500	107.875.500	110.596.500	110.424.500	123.329.500

Tabella 26. Quantificazione della domanda a carico del SSN e privata, espressa in Unità Internazionali *pro capite*, di prodotti contenenti Antitrombina (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	1,8	2,1	1,8	1,5	1,6
Basilicata	1,5	3,1	4,1	3,6	3,1
Calabria	2,7	3,5	3,5	2,6	3
Campania	1,8	1,8	1,9	3	3
Emilia-Romagna	0,4	0,5	0,5	0,6	0,5
Friuli-Venezia Giulia	1,7	2,6	2,6	2,2	2,6
Lazio	2,9	2,6	2,5	2,5	2,8
Liguria	2	2,4	2,3	2,3	3
Lombardia	0,7	0,7	0,6	0,7	0,9
Marche	1,8	1,9	2,2	1,6	1,4
Molise	2,3	1,6	2,6	1,8	3,1
Piemonte	3	3,1	2,9	2,8	2,5
PA Bolzano	0,4	0,9	0,4	0,5	0,8
PA Trento	0,5	0,5	0,3	0,2	0,1
Puglia	1,4	1,5	1,7	1,8	1,8
Sardegna	2,6	3,1	2	2,6	3,2
Sicilia	2,7	2,5	2,5	1,9	3
Toscana	2,6	2,1	2,7	2,4	2,7
Umbria	0,7	0,9	1	0,9	0,8
Valle d'Aosta	1,5	1,8	1,7	0,9	1
Veneto	1,3	1	1,1	1,2	1,5
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	1,8	1,8	1,8	1,8	2

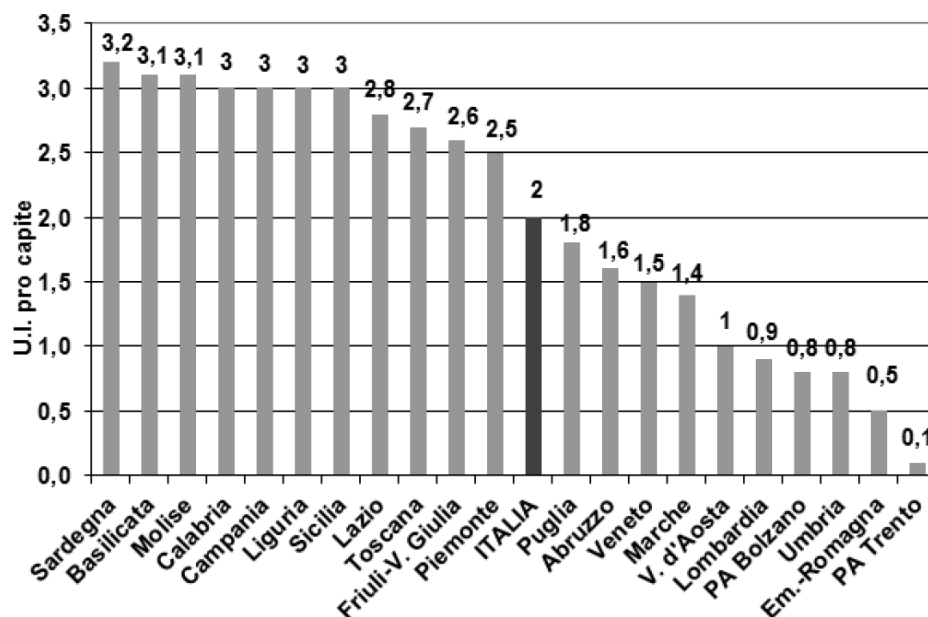


Figura 22. Quantificazione della domanda regionale *pro capite* a carico del SSN e privata, espressa in Unità Internazionali per mille abitanti, di prodotti contenenti Antitrombina, anno 2011 (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Il consumo *pro capite* di AT, prettamente ospedaliero, non evidenzia, per singola Regione e tipologia di struttura (pubblica o privata), andamenti particolari.

In Figura 23 si mostra, per l'anno 2011, lo scostamento del consumo regionale *pro capite* rispetto alla media nazionale.

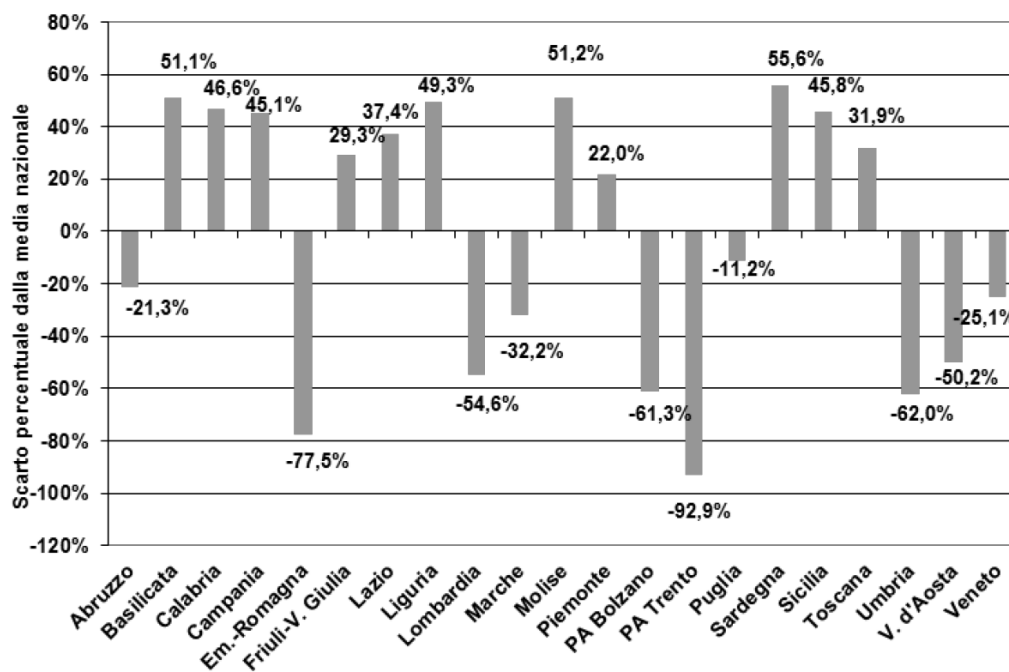


Figura 23. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Antitrombina per Regione, anno 2011 (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Le Regioni Sardegna, Basilicata e Sicilia sono quelle che hanno espresso la domanda maggiore con 3,2; 3,1 e 2,9 UI *pro capite* ciascuna attraverso il canale delle Strutture sanitarie pubbliche. Emilia-Romagna e PA di Trento sono gli ambiti regionali di minor consumo di AT con 0,3 e 0,1 UI circa *pro capite* (Figura 24).

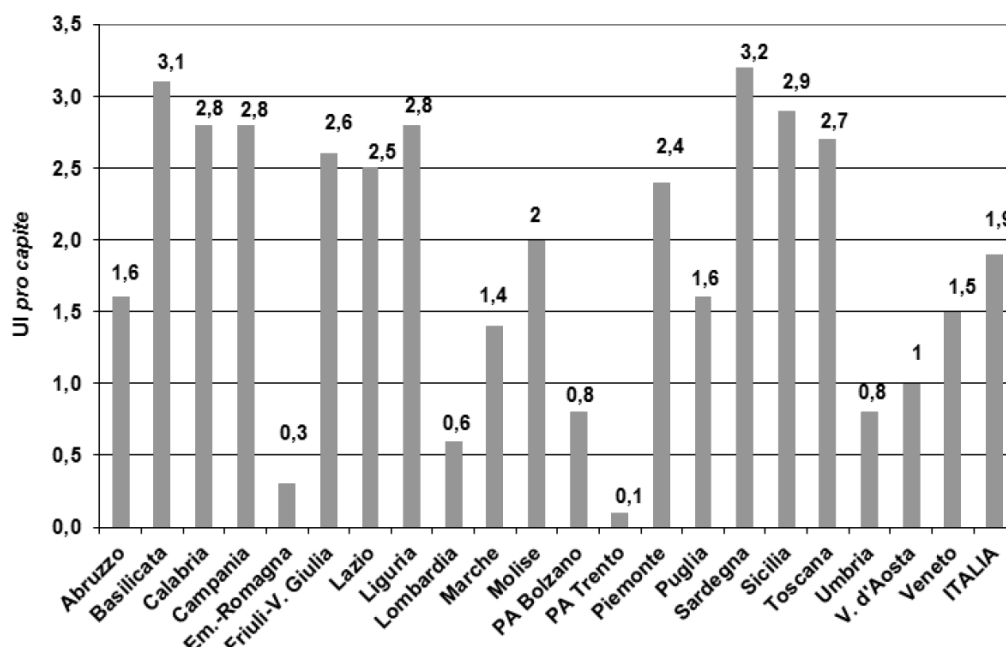


Figura 24. Domanda di Antitrombina (UI *pro capite*) dal canale delle Strutture sanitarie pubbliche per Regione, anno 2011

Le Regioni Lombardia, Liguria e Calabria sono quelle in cui invece avviene la maggiore distribuzione attraverso il canale delle Strutture sanitarie private (Figura 25).

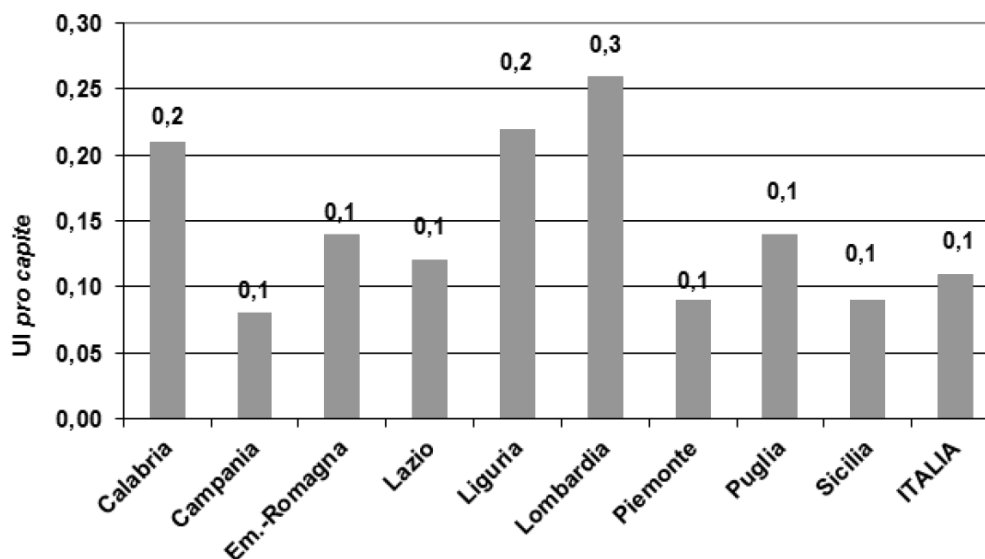


Figura 25. Domanda di Antitrombina (UI *pro capite*) dal canale delle Strutture sanitarie private per Regione, anno 2011

FATTORE VIII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE (ATC B02BD02), FATTORE VIII UMANO DI COAGULAZIONE E FATTORE DI VON WILLEBRAND (ATC B02BD06), FATTORE VIII, RICOMBINANTE (ATC B02BD02)

Il FVIII della coagulazione è utilizzato nella terapia sostitutiva dell'emofilia A, una malattia rara, emorragica ereditaria, a trasmissione recessiva legata al sesso, causata da un difetto del FVIII della coagulazione (Tabella 27). In base al livello di attività del FVIII circolante, si distinguono forme gravi (FVIII < 1%), moderate (tra 1 e 5%) e lievi (tra 30 e 40%).

Concentrati del Fattore VIII della coagulazione

I concentrati del FVIII della coagulazione si distinguono in prodotti da plasma fresco, concentrati plasma-derivati e prodotti ottenuti con tecniche di ricombinazione genica (ingegneria genetica) (23).

I prodotti derivati da plasma fresco e crioprecipitato, che hanno rappresentato il primo presidio terapeutico nel trattamento dell'emofilia, non sono più utilizzati in Italia.

I concentrati plasmaderivati sono ottenuti da pool di plasma di migliaia di donatori, da cui i singoli fattori della coagulazione vengono purificati mediante varie metodiche di frazionamento, con risultati diversi in termini di grado di purezza, intesa come attività specifica per mg di proteina. Più specificamente il FVIII viene inizialmente separato dal plasma per crioprecipitazione e poi ulteriormente purificato con diverse tecniche, in base alle quali si distinguono tre gruppi principali di prodotti: concentrati di FVIII ad intermedia purezza (ottenuti mediante tecniche convenzionali di precipitazione-adsorbimento), concentrati purificati mediante cromatografia a scambio ionico e concentrati purificati impiegando anticorpi monoclonali (23).

Il numero di unità di FVIII somministrate è espresso in UI, assegnate in riferimento ai correnti Standard Internazionali della WHO (29) per i concentrati di FVIII umano (Tabelle 27 e 30).

Tabella 27. Fattore VIII di coagulazione del sangue - Scheda informativa sintetica

ATC	B02BD02
Definizione	FATTORE VIII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII). Trattamento della deficienza acquisita di Fattore VIII. Trattamento di emofilici con anticorpi contro il Fattore VIII
Classe SSN	A
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	Il farmaco può essere erogato a seguito di piano terapeutico redatto da centri autorizzati Il farmaco è soggetto a compensazione tramite file F se erogato in ambito di ricovero a soggetti emofilici o con malattia emorragica (testo unico della compensazione interregionale della mobilità sanitaria – aggiornamento 2011) Il farmaco prevede l'acquisizione del consenso informato. Leggi regionali <i>ad hoc</i> permettono, dopo idoneo corso di formazione, di abilitare i pazienti e/o i loro assistenti ad eseguire la terapia a domicilio senza la presenza del personale sanitario.

Molti dei concentrati di FVIIIpd purificati con tecniche di cromatografia a scambio ionico contengono anche il vWF con un rapporto variabile rispetto al contenuto di FVIII: alcune di tali formulazioni sono state approvate in presenza di studi clinici a supporto, oltre che per il trattamento dell'emofilia, anche per quello della malattia di von Willebrand (Tabelle 28 e 31).

Tabella 28. Fattore VIII di coagulazione del sangue e Fattore di von Willebrand - Scheda informativa sintetica

ATC	B02BD06
Definizione	FATTORE VIII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE E FATTORE DI VON WILLEBRAND
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	Trattamento e profilassi di emorragie in caso di: emofilia A (carenza congenita di Fattore VIII) carenza acquisita di Fattore VIII. Trattamento di pazienti con anticorpi anti-Fattore VIII (inibitori) Profilassi e trattamento delle emorragie nella malattia di von Willebrand.
Classe SSN	A, C
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	Il farmaco può essere erogato a seguito di piano terapeutico redatto da centri autorizzati. Il farmaco è soggetto a compensazione tramite file F se erogato in ambito di ricovero a soggetti emofilici o con malattia emorragica (testo unico della compensazione interregionale della mobilità sanitaria – aggiornamento 2011) Il farmaco prevede l'acquisizione del consenso informato. Leggi regionali <i>ad hoc</i> permettono, dopo idoneo corso di formazione, di abilitare i pazienti e/o i loro assistenti ad eseguire la terapia a domicilio senza la presenza del personale sanitario.

I fattori ricombinanti sono stati distinti in generazioni in base al contenuto di proteine umane o animali nel terreno di coltura o nella formulazione finale (30). Sono considerati ricombinanti di prima generazione quei prodotti che contengono proteine umane o animali plasmaderivate sia nel terreno utilizzato per la coltura cellulare sia nella formulazione finale, di seconda generazione quelli che le contengono solo nel terreno di coltura ma non nella formulazione finale ed, infine, di terza quelli totalmente privi di proteine animali o umane. I prodotti ricombinanti sono entrati a far parte della pratica clinica alla fine del 1980. Essi sono sintetizzati inserendo i geni umani del FVIII in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) o in cellule renali di criceto neonato (BHK) (Tabelle 29 e 32).

Tabella 29. Fattore VIII di coagulazione del sangue, ricombinante - Scheda informativa sintetica

ATC	B02BD02
Definizione	FATTORE VIII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE, RICOMBINANTE
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di Fattore VIII).
CLASSE SSN	A
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	Il farmaco può essere erogato a seguito di piano terapeutico redatto da centri autorizzati. Il farmaco è soggetto a compensazione tramite file F se erogato in ambito di ricovero a soggetti emofilici o con malattia emorragica. Il farmaco non prevede l'acquisizione del consenso informato. Leggi regionali <i>ad hoc</i> permettono, dopo idoneo corso di formazione, di abilitare i pazienti e/o i loro assistenti ad eseguire la terapia a domicilio senza la presenza del personale sanitario.

Nelle Tabelle 30-32 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti FVIII (plasmatico, con vWF e ricombinante) e la relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 30. Prodotti contenenti Fattore VIII plasmatico attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia A (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione Farmaco	UI	Ditta Produttrice	Classe SSN
<i>Fattore VIII di coagulazione del sangue umano da frazionamento del plasma</i>				
038541013	HAEMOCTIN*FL 250UI+FL 5ML+SIR	250	BIOTEST ITALIA Srl	A
038541025	HAEMOCTIN*FL 500UI+FL 10ML+SIR	500	BIOTEST ITALIA Srl	A
038541037	HAEMOCTIN*FL 1000UI+FL 10ML+SIR	1000	BIOTEST ITALIA Srl	A
<i>Fattore VIII di coagulazione del sangue umano liofilizzato</i>				
033657026	BERIATE P 500*F 500UI+SOLV+SET	500	CSL BEHRING GmbH	A
023564216	EMOCLOT*FL 500UI+FL 10ML+SET	500	KEDRION SpA	A
033657038	BERIATE P 1000*F 1000UI+SOLV+S	1000	CSL BEHRING GmbH	A
023564228	EMOCLOT*FL 1000UI+FL 10ML+SET	1000	KEDRION SpA	A

Tabella 31. Prodotti contenenti Fattore VIII e Fattore di von Willebrand attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia A e della malattia di von Willebrand (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione Farmaco	UI	Ditta Produttrice	Classe SSN
033077013	ALPHANATE*INF 1F 250UI+F 5ML	250	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA SpA	A
033866043	FANHDI*INF FL 250UI+SIR SOLV+S	250	GRIFOLS ITALIA SpA	A
026600080	HAEMATE P*FL 500UI+FL 10ML+SET	500	CSL BEHRING SpA	A
033077025	ALPHANATE*INF 1F 500UI+F 5ML	500	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA SpA	A
033866056	FANHDI*INF FL 500UI+SIR SOLV+S	500	GRIFOLS ITALIA SpA	A
039385024	WILATE*FL 900+800UI+FL 10ML+SIR	800	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
037148032	TALATE*1000UI+FL 10ML+SIR C/AG	1000	BAXTER SpA	A
026600078	HAEMATE P*FL 1000UI+FL 15ML+SET	1000	CSL BEHRING SpA	A
033077037	ALPHANATE*INF 1F 1000UI+F 10ML	1000	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA SpA	A
033077102	ALPHANATE*INF 1F 1000UI+SIR+AD	1000	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA SpA	A
033866068	FANHDI*INF FL 1000UI+SIR SOLV+S	1000	GRIFOLS ITALIA SpA	A
037392014	WILFACTIN*1000UI+FL 10ML §	1000	LAB.FRANCAIS DU FR.ET DES BIOT	C
033077049	ALPHANATE*INF 1F 1500UI+F 10ML	1500	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA SpA	A
033077114	ALPHANATE*INF 1F 1500UI+SIR+AD	1500	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA SpA	A

§ Questo prodotto presenta indicazione terapeutica specifica solo per il trattamento della malattia di von Willebrand

Tabella 32. Prodotti contenenti Fattore VIII, ricombinante attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione Farmaco	UI	Ditta Produttrice	Classe SSN
028687010	RECOMBIMATE*FL 250UI+FL SOLV	250	BAXTER SpA	A
034421014	REFACTO AF*IV 1FL 250UI+FL 4ML	250	PFIZER ITALIA Srl	A
034955043	KOGENATE BAYER*FL250UI+SIR+1KI	250	BAYER SpA	A
034956019	HELIXATE NEXGEN*250UI+1FL+1KIT	250	CSL BEHRING SpA	A
036160012	ADVATE*FL 250UI+FL SOLV 5ML	250	BAXTER SpA	A
028687022	RECOMBIMATE*FL 500UI+FL SOLV	500	BAXTER SpA	A
034421026	REFACTO AF*IV 1FL 500UI+FL 4ML	500	PFIZER ITALIA Srl	A
034955056	KOGENATE BAYER*FL500UI+SIR+1KI	500	BAYER SpA	A
034956021	HELIXATE NEXGEN*500UI+1FL+1KIT	500	CSL BEHRING SpA	A
036160024	ADVATE*FL 500UI+FL SOLV 5ML	500	BAXTER SpA	A
028687034	RECOMBIMATE*FL 1000UI+FL SOLV	1000	BAXTER SpA	A
034421038	REFACTO AF*IV 1FL 1000UI+FL4ML	1000	PFIZER ITALIA Srl	A
034955068	KOGENATE BAYER*FL1000UI+SIR+1K	1000	BAYER SpA	A
034956033	HELIXATE NEXGEN*1000UI+1FL+KIT	1000	CSL BEHRING SpA	A
036160036	ADVATE*FL 1000UI+FL SOLV 5ML	1000	BAXTER SpA	A
036160048	ADVATE*FL 1500UI+FL SOLV 5ML	1500	BAXTER SpA	A
034955106	KOGENATE BAYER*EV2000UI+SIR+DI	2000	BAYER SpA	A
034956045	HELIXATE NEXGEN*2000UI+1FL+KIT	2000	CSL BEHRING SpA	A
034421040	REFACTO AF*IV 1FL 2000UI+SIR4M	2000	PFIZER ITALIA Srl	A
036160051	ADVATE*FL 2000UI+FL SOLV 5ML	2000	BAXTER SpA	A
034955120	KOGENATE BAYER*EV3000UI+SIR+DI	3000	BAYER SpA	A
036160063	ADVATE*FL 3000UI+FL SOLV 5ML	3000	BAXTER SpA	A

Quantificazione e caratterizzazione della domanda di Fattore VIII

Il FVIII nelle sue diverse formulazioni plasmatiche e ricombinanti ha espresso una domanda totale per l'anno 2011 di 417.389.250 UI (Tabella 33). Di queste, circa il 20% (91.928.500 UI) sono di origine plasmatica.

Le Regioni presentano una diversa propensione all'utilizzo delle formulazioni ricombinanti che rappresentano il 66% della domanda nella PA di Bolzano e quasi il 100% in Basilicata.

La domanda *pro capite* di FVIII (plasmatico e ricombinante) si attesta intorno a 7 UI con oscillazioni tra le Regioni che vanno da 3,6 UI in Sicilia a 14,7 UI nel Lazio (Tabella 34, Figura 26). Il valore osservato nel Lazio (Figura 27) è tale da rendere necessaria un'analisi più approfondita dei fattori che determinano la domanda (numero e gravità dei pazienti emofilici, numero di interventi chirurgici, numero di protocolli di immunoprofilassi, ecc.) ai fini della valutazione dell'appropriatezza.

Tabella 33. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Fattore VIII (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	6.088.500	6.650.500	5.791.500	6.188.500	4.868.750
Basilicata	1.064.000	1.739.000	2.593.000	1.702.000	4.224.500
Calabria	7.329.250	7.468.500	9.341.250	9.358.250	17.725.750
Campania	39.969.250	42.301.250	29.579.750	28.468.000	33.881.750
Emilia-Romagna	17.048.750	19.006.750	20.963.250	22.252.500	25.682.750
Friuli-Venezia Giulia	3.206.500	3.385.000	3.263.000	3.781.000	4.601.500
Lazio	35.411.000	37.364.250	52.970.000	70.621.000	84.058.750
Liguria	7.753.000	8.892.500	7.776.000	7.499.250	8.634.000
Lombardia	44.124.750	48.857.500	49.310.500	55.841.500	68.514.250
Marche	2.904.000	2.751.750	2.569.000	4.288.500	8.323.000
Molise	1.064.000	1.113.500	1.477.000	2.055.000	2.459.000
Piemonte	24.621.250	20.764.500	20.589.500	23.969.000	31.761.750
PA Bolzano	1.314.000	1.524.000	1.477.000	2.246.750	3.350.750
PA Trento	2.458.000	2.570.500	2.345.000	2.305.000	2.455.000
Puglia	18.416.250	23.549.750	25.132.750	30.899.250	31.573.250
Sardegna	8.962.500	8.653.250	7.789.000	10.604.500	11.186.500
Sicilia	23.790.250	27.088.000	20.526.000	17.744.500	17.122.500
Toscana	14.989.000	19.780.000	18.388.250	24.636.000	27.252.000
Umbria	3.599.000	3.777.000	3.519.000	2.494.000	3.261.000
Valle d'Aosta	518.000	288.000	217.000	271.000	608.000
Veneto	19.895.000	18.483.500	17.867.000	19.932.500	24.617.500
Regione non significativa	8.178.750	357.500	1.207.000	4.939.750	1.227.000
ITALIA	292.705.000	306.366.500	304.691.750	352.097.750	417.389.250

Tabella 34. Quantificazione della domanda *pro capite* pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Fattore VIII (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	4,6	5	4,3	4,6	3,6
Basilicata	1,8	2,9	4,4	2,9	7,2
Calabria	3,7	3,7	4,7	4,7	8,8
Campania	6,9	7,3	5,1	4,9	5,8
Emilia-Romagna	4	4,4	4,8	5,1	5,8
Friuli-Venezia Giulia	2,6	2,8	2,7	3,1	3,7
Lazio	6,4	6,7	9,4	12,4	14,7
Liguria	4,8	5,5	4,8	4,6	5,3
Lombardia	4,6	5,1	5,1	5,7	6,9
Marche	1,9	1,8	1,6	2,7	5,3
Molise	3,3	3,5	4,6	6,4	7,7
Piemonte	5,7	4,7	4,6	5,4	7,1
PA Bolzano	2,7	3,1	3	4,5	6,6
PA Trento	4,8	5	4,5	4,4	4,6
Puglia	4,5	5,8	6,2	7,6	7,7
Sardegna	5,4	5,2	4,7	6,3	6,7
Sicilia	4,7	5,4	4,1	3,5	3,4
Toscana	4,1	5,4	5,0	6,6	7,3
Umbria	4,1	4,3	3,9	2,8	3,6
Valle d'Aosta	4,2	2,3	1,7	2,1	4,7
Veneto	4,2	3,8	3,7	4,1	5
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	5	5,1	5,1	5,8	6,9

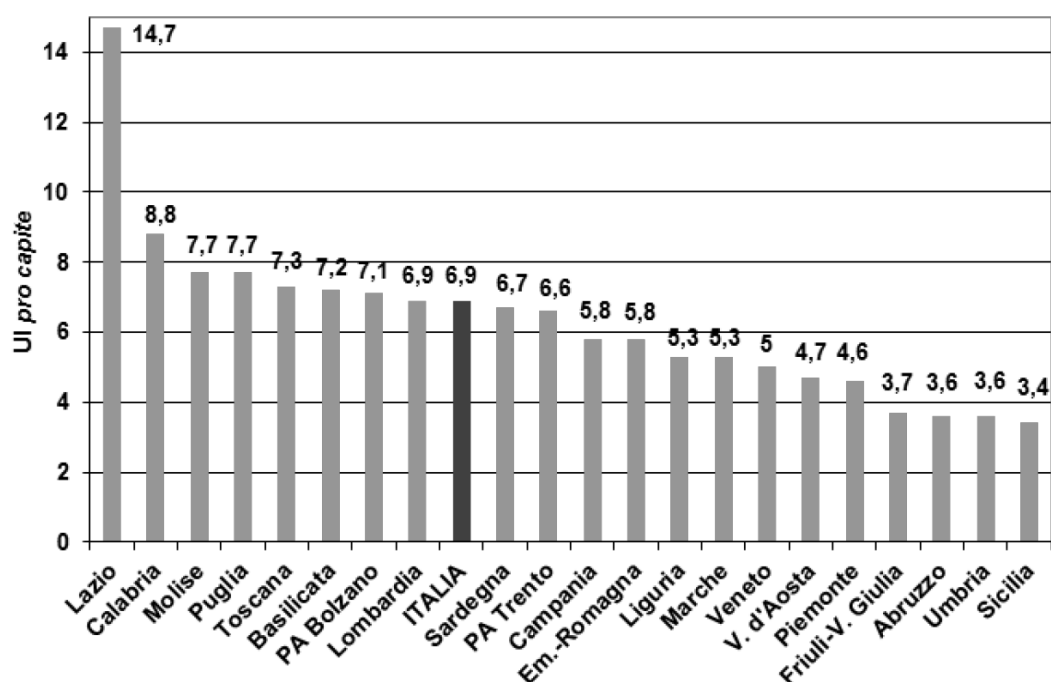


Figura 26. Quantificazione della domanda *pro capite* pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Fattore VIII (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

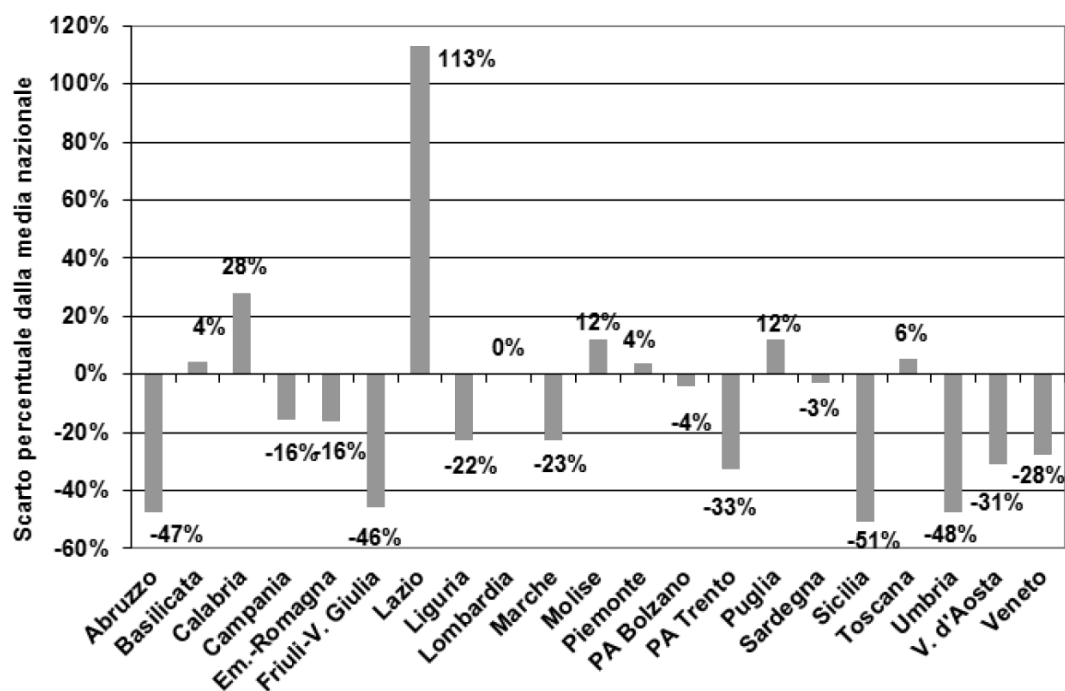


Figura 27. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Fattore VIII per Regione, anno 2011 (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Di seguito, si analizzano separatamente gli andamenti della domanda per le due tipologie di FVIII.

Fattore VIII di origine plasmatica

Nelle Tabelle 35 e 36 è riportata la domanda di FVIIIpd in termini assoluti e standardizzati per la popolazione residente nel quinquennio 2007-2011.

Tabella 35. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Fattore VIII di origine plasmatica (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	1.252.000	1.139.000	464.500	766.000	276.000
Basilicata	199.000	294.000	192.000	51.000	22.000
Calabria	621.500	767.000	1.369.500	790.000	2.583.500
Campania	6.476.000	6.762.000	5.309.500	7.030.000	6.911.000
Emilia-Romagna	3.432.000	4.643.500	6.484.000	5.037.000	4.756.500
Friuli-Venezia Giulia	154.000	701.000	711.000	586.000	986.000
Lazio	8.892.000	8.532.500	11.595.500	12.687.500	12.518.500
Liguria	1.297.000	1.618.000	1.668.000	1.810.000	1.916.000
Lombardia	9.386.000	11.248.500	14.441.500	15.973.500	21.935.500
Marche	942.000	1.132.000	931.000	1.744.000	2.261.000
Molise	168.000	281.500	225.000	267.000	317.000
Piemonte	9.760.500	8.319.500	8.417.500	10.529.500	10.323.500
PA Bolzano	469.000	344.000	380.000	457.000	1.140.000
PA Trento	-	60.000	80.000	170.000	125.000
Puglia	6.460.000	7.148.000	6.873.000	7.121.000	6.318.000
Sardegna	1.192.500	789.000	499.500	432.000	360.000
Sicilia	6.445.500	6.008.000	5.448.500	5.883.500	5.259.500
Toscana	6.065.500	8.227.000	8.151.000	9.036.500	8.465.000
Umbria	1.065.000	974.000	626.000	246.000	315.000
Valle d'Aosta	18.000	36.000	35.000	5.000	147.000
Veneto	6.411.500	4.665.000	4.660.500	5.199.000	4.692.000
Regione non significativa	1.992.000	137.000	346.000	1.022.500	300.500
ITALIA	72.699.000	73.826.500	78.908.500	86.844.000	91.928.500

Le Regioni che hanno espresso la domanda standardizzata per la popolazione residente maggiore sono state: Piemonte, Toscana e PA di Bolzano con circa 2,3 UI *pro capite* ciascuna, rispetto a un valore nazionale di 1,5 UI *pro capite* (Tabella 36). Gli andamenti della domanda regionale presentano forti oscillazioni in positivo e in negativo; tuttavia, una valutazione su dati aggregati può essere inficiata dal fatto che eventuali interventi o patologie contingenti o complicanze quali l'inibitore comportino un incremento sensibile della domanda al di fuori del trattamento ordinario.

Le Regioni nelle quali si registra la domanda minore di FVIIIpd sono Basilicata, Abruzzo, PA di Trento e Sardegna con consumi *pro capite* prossimi allo zero (Tabella 36).

Se consideriamo gli scarti dalla media nazionale relativamente al consumo regionale *pro capite* (Figura 28), il dato conferma, in maniera ancor più evidente, la diversa propensione delle Regioni al consumo di FVIIIpd.

Tabella 36. Quantificazione della domanda *pro capite* (pubblica e privata), espressa in Unità Internazionali *pro capite* di prodotti contenenti Fattore VIII di origine plasmatica (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	1	0,9	0,3	0,6	0,2
Basilicata	0,3	0,5	0,3	0,1	0,0 *
Calabria	0,3	0,4	0,7	0,4	1,3
Campania	1,1	1,2	0,9	1,2	1,2
Emilia-Romagna	0,8	1,1	1,5	1,1	1,1
Friuli-Venezia Giulia	0,1	0,6	0,6	0,5	0,8
Lazio	1,6	1,5	2,1	2,2	2,2
Liguria	0,8	1	1	1,1	1,2
Lombardia	1	1,2	1,5	1,6	2,2
Marche	0,6	0,7	0,6	1,1	1,4
Molise	0,5	0,9	0,7	0,8	1,0
Piemonte	2,2	1,9	1,9	2,4	2,3
PA Bolzano	1,0	0,7	0,8	0,9	2,2
PA Trento	-	0,1	0,2	0,3	0,2
Puglia	1,6	1,8	1,7	1,7	1,5
Sardegna	0,7	0,5	0,3	0,3	0,2
Sicilia	1,3	1,2	1,1	1,2	1
Toscana	1,7	2,2	2,2	2,4	2,3
Umbria	1,2	1,1	0,7	0,3	0,3
Valle d'Aosta	0,1	0,3	0,3	0,0	1,1
Veneto	1,3	1	1	1,1	1
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	1,2	1,2	1,3	1,4	1,5

* I valori contrassegnati come "0,0" non identificano assenza di quantità movimentate, ma consumi che avrebbero necessitato di un numero eccessivo di decimali per essere quantificati.

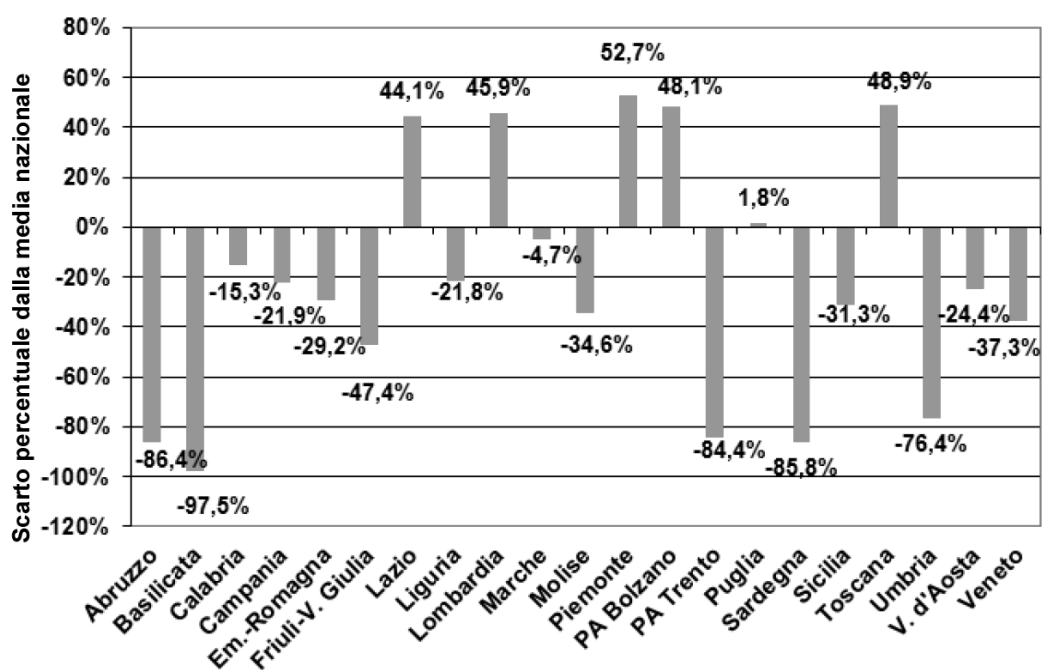


Figura 28. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Fattore VIII di origine plasmatica per Regione, anno 2011 (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Fattore VIII, ricombinante

La domanda di rFVIII è rappresentata nelle Tabelle 37 e 38. La domanda media nazionale *pro capite* si attesta a 5,4 UI con un *range* tra le Regioni compreso tra 2,3 UI e 12,5 UI *pro capite*.

Tabella 37. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata di prodotti contenenti Fattore VIII, ricombinante (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	4.836.500	5.511.500	5.327.000	5.422.500	4.592.750
Basilicata	865.000	1.445.000	2.401.000	1.651.000	4.202.500
Calabria	6.707.750	6.701.500	7.971.750	8.568.250	15.142.250
Campania	33.493.250	35.539.250	24.270.250	21.438.000	26.970.750
Emilia-Romagna	13.616.750	14.363.250	14.479.250	17.215.500	20.926.250
Friuli-Venezia Giulia	3.052.500	2.684.000	2.552.000	3.195.000	3.615.500
Lazio	26.519.000	28.831.750	41.374.500	57.933.500	71.540.250
Liguria	6.456.000	7.274.500	6.108.000	5.689.250	6.718.000
Lombardia	34.738.750	37.609.000	34.869.000	39.868.000	46.578.750
Marche	1.962.000	1.619.750	1.638.000	2.544.500	6.062.000
Molise	896.000	832.000	1.252.000	1.788.000	2.142.000
Piemonte	14.860.750	12.445.000	12.172.000	13.439.500	21.438.250
PA Bolzano	845.000	1.180.000	1.097.000	1.789.750	2.210.750
PA Trento	2.458.000	2.510.500	2.265.000	2.135.000	2.330.000
Puglia	11.956.250	16.401.750	18.259.750	23.778.250	25.255.250
Sardegna	7.770.000	7.864.250	7.289.500	10.172.500	10.826.500
Sicilia	17.344.750	21.080.000	15.077.500	11.861.000	11.863.000
Toscana	8.923.500	11.553.000	10.237.250	15.599.500	18.787.000
Umbria	2.534.000	2.803.000	2.893.000	2.248.000	2.946.000
Valle d'Aosta	500.000	252.000	182.000	266.000	461.000
Veneto	13.483.500	13.818.500	13.206.500	14.733.500	19.925.500
Regione non significativa	6.186.750	220.500	861.000	3.917.250	926.500
ITALIA	220.006.000	232.540.000	225.783.250	265.253.750	325.460.750

Per l'anno 2011 le Regioni nelle quali si osserva il maggior consumo *pro capite* di rFVIII sono Lazio, Calabria e Basilicata rispettivamente con 12,5; 7,5 e 7,2 UI; quelle nelle quali si osserva il consumo minore sono la Sicilia, il Friuli-Venezia Giulia e l'Umbria con consumi compresi tra 2,3 e 3,2 *pro capite* (Tabella 38).

Considerati gli scarti dalla media nazionale relativi al consumo regionale *pro capite* (Figura 29), anche in questo caso il dato riflette principalmente la diversa propensione delle Regioni al consumo di rFVIII.

Tabella 38. Quantificazione della domanda *pro capite* (pubblica e privata) di prodotti contenenti Fattore VIII, ricombinante (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	3,7	4,2	4	4	3,4
Basilicata	1,5	2,4	4,1	2,8	7,2
Calabria	3,4	3,3	4	4,3	7,5
Campania	5,8	6,1	4,2	3,7	4,6
Emilia-Romagna	3,2	3,4	3,3	3,9	4,7
Friuli-Venezia Giulia	2,5	2,2	2,1	2,6	2,9
Lazio	4,8	5,2	7,4	10,2	12,5
Liguria	4	4,5	3,8	3,5	4,2
Lombardia	3,6	3,9	3,6	4,1	4,7
Marche	1,3	1	1	1,6	3,9
Molise	2,8	2,6	3,9	5,6	6,7
Piemonte	3,4	2,8	2,7	3	4,8
PA Bolzano	1,7	2,4	2,2	3,6	4,4
PA Trento	4,8	4,9	4,4	4,1	4,4
Puglia	2,9	4	4,5	5,8	6,2
Sardegna	4,7	4,7	4,4	6,1	6,5
Sicilia	3,5	4,2	3	2,4	2,3
Toscana	2,5	3,1	2,8	4,2	5
Umbria	2,9	3,2	3,2	2,5	3,2
Valle d'Aosta	4	2	1,4	2,1	3,6
Veneto	2,8	2,9	2,7	3	4
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	3,7	3,9	3,8	4,4	5,4

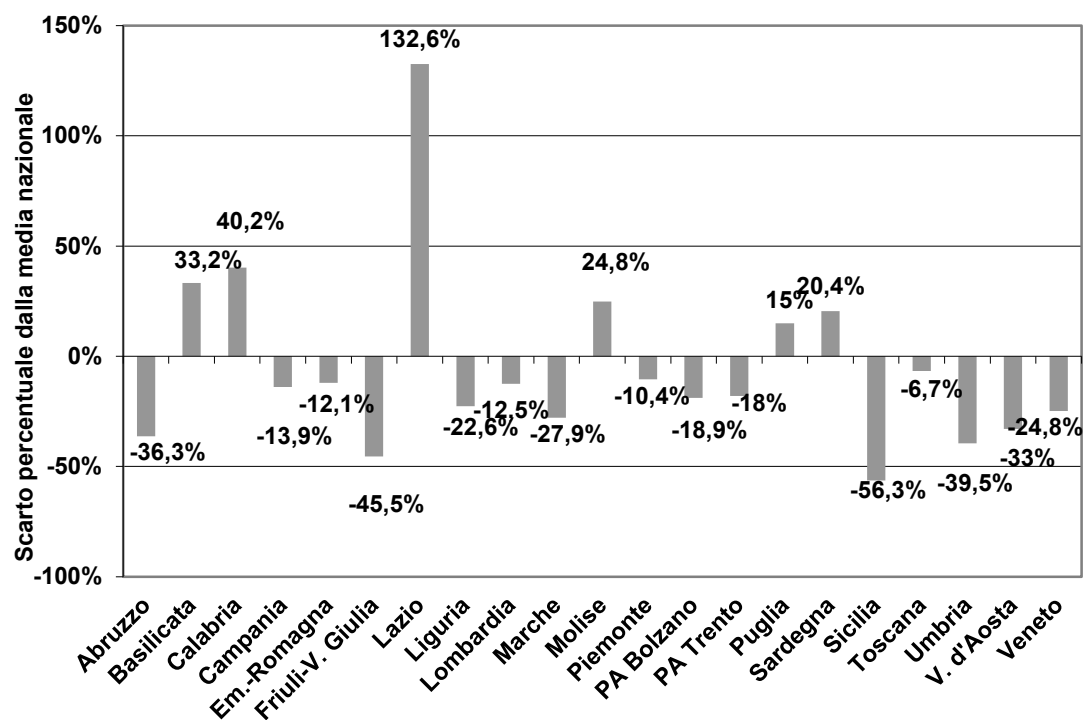


Figura 29. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Fattore VIII, ricombinante per Regione, anno 2011

Analisi per canale distributivo

In Figura 30, per ciascuna Regione, si rappresenta la ripartizione percentuale della domanda di FVIIIpd e rFVIII per canale distributivo. Nella distribuzione attraverso le Farmacie convenzionate può rientrare sia la Farmaceutica convenzionata con ricetta SSN sia la distribuzione “per conto”. Nell’analisi per canale distributivo è necessario tenere conto della variabilità dei modelli organizzativi adottati dalle Regioni e, data l’assenza di un obbligo di comunicazione delle movimentazioni delle strutture pubbliche verso terzi, della possibile sottostima della distribuzione “per conto” attraverso le Farmacie aperte al pubblico. L’informazione riportata è semplicemente descrittiva e non può essere utilizzata per preferenze di merito di un canale verso l’altro.

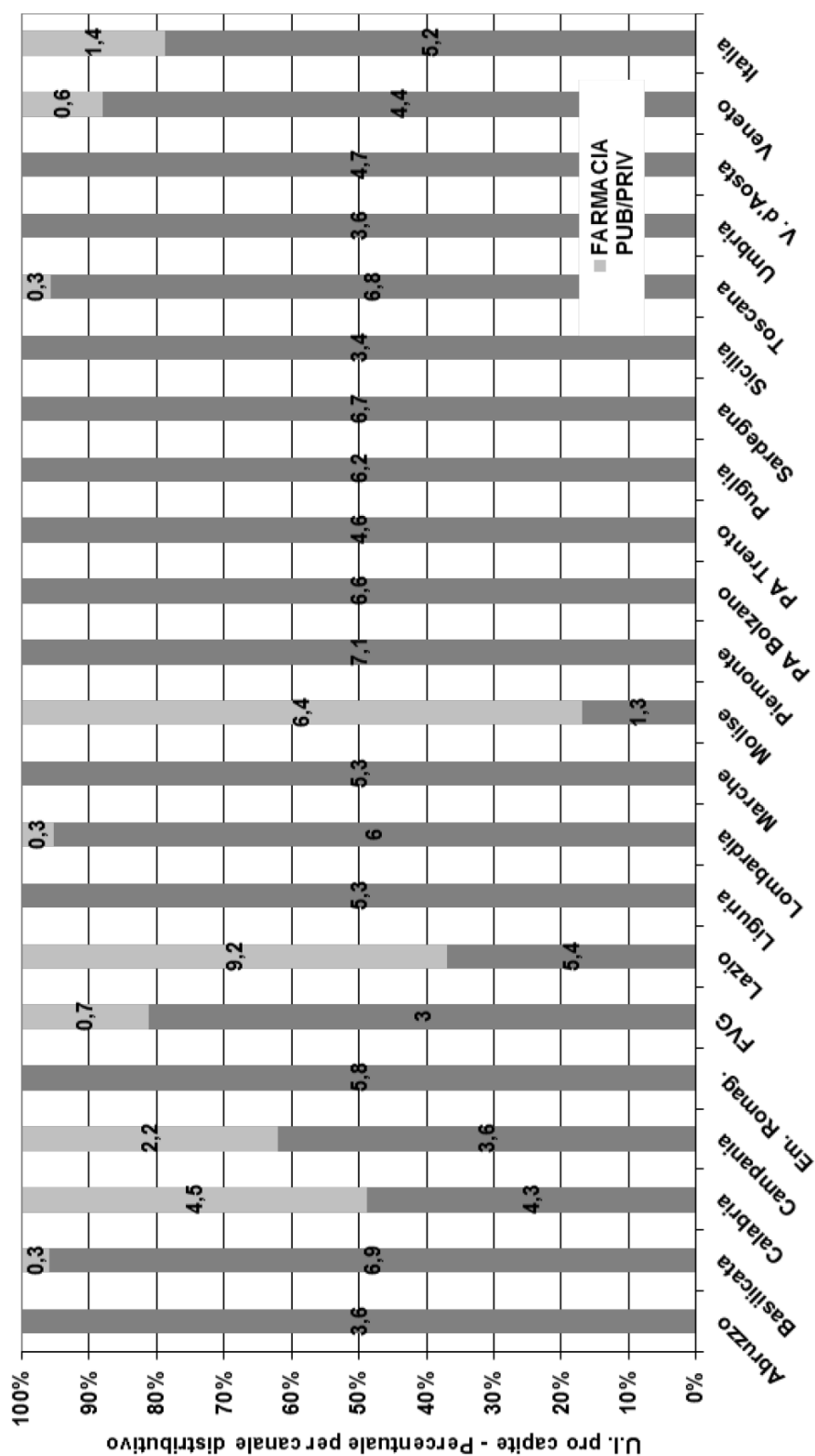


Figura 30. Domanda di Fattore VIII (UI *pro capite*) dal canale distributivo delle Strutture sanitarie pubbliche e delle Farmacie aperte al pubblico per Regione, anno 011

In considerazione di quanto precedentemente affermato, si è riscontrato che relativamente al canale delle Farmacie aperte al pubblico (Figura 31), nelle Regioni Lazio (9,2 UI *pro capite*), Molise (6,4 UI *pro capite*) e Calabria (4,5 UI *pro capite*), sono state erogate un numero di UI nettamente superiori alla media nazionale di 1,4 UI *pro capite* e con trend in forte crescita per le Regioni Lazio e Molise.

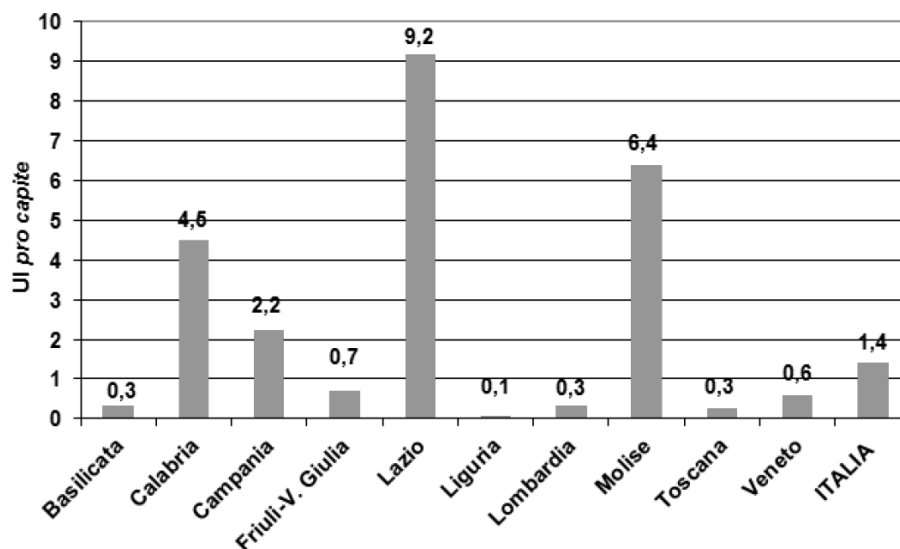


Figura 31. Domanda di Fattore VIII (UI *pro capite*) dal canale distributivo delle Farmacie aperte al pubblico per Regione, anno 2011

Attraverso il canale delle Strutture sanitarie pubbliche (Figura 32), le Regioni con maggiori consumi sono risultate Piemonte, Basilicata e Toscana, con circa 7 UI *pro capite*.

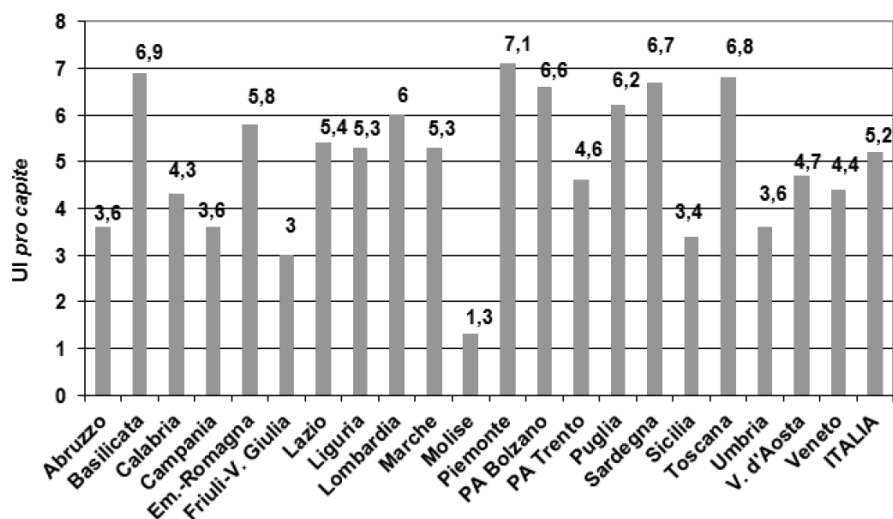


Figura 32. Domanda di Fattore VIII (UI *pro capite*) del canale distributivo delle Strutture sanitarie pubbliche per Regione, anno 2011

Per quanto riguarda i restanti canali, la Lombardia e la Puglia hanno distribuito una quota significativa pari rispettivamente a 0,6 e 1,5 UI *pro capite* attraverso il canale delle Strutture sanitarie private e quello relativo ad Altre strutture (dati qui non riportati).

FATTORE IX DI COAGULAZIONE DEL SANGUE (ATC B02BD04) E NONACOG ALFA (FATTORE IX DI COAGULAZIONE, RICOMBINANTE) (ATC B02BD09)

Il FIX della coagulazione è utilizzato nella terapia sostitutiva dell'emofilia B, detta anche malattia di Christmas, una malattia rara con prevalenza stimata in 2-3/100.000 soggetti maschi (31), emorragica ereditaria, a trasmissione recessiva legata al sesso, causata da un difetto del FIX della coagulazione. In base al livello di attività del fattore circolante, si distinguono forme gravi (FVIII < 1%), moderate (tra 1 e 5%) e lievi (> 5%).

Concentrati del Fattore IX della coagulazione

I concentrati del FIX della coagulazione si distinguono in prodotti da plasma fresco (Tabella 39), non più utilizzati in Italia, i concentrati plasmaderivati e i prodotti ottenuti con tecniche di ricombinazione genica (ingegneria genetica) (23) (Tabella 40).

Tabella 39. Fattore IX di coagulazione del sangue - Scheda informativa sintetica

ATC	B02BD04
Definizione	FATTORE IX DI COAGULAZIONE DEL SANGUE UMANO
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia B (deficienza congenita di Fattore IX). Questo prodotto può essere impiegato nel trattamento della deficienza acquisita di Fattore IX.
Classe SSN	A
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	Il farmaco può essere erogato a seguito di piano terapeutico redatto da centri autorizzati. Il farmaco è soggetto a compensazione tramite file F se erogato in ambito di ricovero a soggetti emofilici o con malattia emorragica (testo unico della compensazione interregionale della mobilità sanitaria – aggiornamento 2011). Il farmaco prevede l'acquisizione del consenso informato. Leggi regionali <i>ad hoc</i> permettono, dopo idoneo corso di formazione, di abilitare i pazienti e/o i loro assistenti ad eseguire la terapia a domicilio senza la presenza del personale sanitario.

Tabella 40. Fattore IX di coagulazione del sangue, ricombinante - Scheda informativa sintetica

ATC	B02BD09
Definizione	NONACOG ALFA
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia B (deficit congenito di Fattore IX).
Classe SSN	A
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	Il farmaco può essere erogato a seguito di piano terapeutico redatto da centri autorizzati. Il farmaco è soggetto a compensazione tramite file F se erogato in ambito di ricovero a soggetti emofilici o con malattia emorragica (testo unico della compensazione interregionale della mobilità sanitaria – aggiornamento 2011). Il farmaco NON prevede l'acquisizione del consenso informato. Leggi regionali <i>ad hoc</i> permettono, dopo idoneo corso di formazione, di abilitare i pazienti e/o i loro assistenti ad eseguire la terapia a domicilio senza la presenza del personale sanitario.

Nelle Tabelle 41 e 42 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti FIX di origine plasmatica e ricombinante e la relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 41. Prodotti contenenti Fattore IX di origine plasmatica attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione Farmaco	UI	Ditta Produttrice	Classe SSN
039072018	HAEMOBIONINE*1FL 250UI+SIR+SIS	250	BIOTEST ITALIA Srl	A
025841089	AIMAFIX*FL 500UI+FL 10ML+SET	500	KEDRION SpA	A
039072020	HAEMOBIONINE*1FL 500UI+SIR+SIS	500	BIOTEST ITALIA Srl	A
028142026	MONONINE*EV F 500UI+F 5ML+KIT	500	CSL BEHRING SpA	A
025841103	AIMAFIX*FL 1000UI+FL 10ML+SET	1000	KEDRION SpA	A
039072032	HAEMOBIONINE*1FL 1000UI+SIR+SI	1000	BIOTEST ITALIA Srl	A
029250077	ALPHANINE*EV 1000UI+SIR 10ML+A	1000	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA	A
028142038	MONONINE*EV F 1000UI+F10ML+KIT	1000	CSL BEHRING SpA	A
038324036	FIXNOVE*FL 1200UI+FL 10ML	1200	BAXTER SpA	A
029250089	ALPHANINE*EV 1500UI+SIR 10ML+A	1500	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA	A

Tabella 42. Prodotti contenenti Fattore IX, ricombinante attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione Farmaco	UI	Ditta Produttrice	Classe SSN
033535042	BENEFIX*IV 1FL 250UI+SIR5ML+SE	250	PFIZER ITALIA Srl	A
033535055	BENEFIX*IV 1FL 500UI+SIR5ML+SE	500	PFIZER ITALIA Srl	A
033535067	BENEFIX*IV 1FL 1000UI+SIR5ML+S	1000	PFIZER ITALIA Srl	A
033535079	BENEFIX*IV 1FL 2000UI+SIR5ML+S	2000	PFIZER ITALIA Srl	A

Quantificazione e caratterizzazione della domanda di Fattore IX

Nelle Tabelle 43-46 si riporta la domanda assoluta (espressa in UI) e *pro capite* (espressa in UI *pro capite*) di FIX della coagulazione del sangue umano liofilizzato e ricombinante per il quinquennio 2007-2011 su scala nazionale e per singola Regione.

Il FIX nelle sue diverse formulazioni plasmatiche e ricombinanti ha espresso una domanda totale per l'anno 2011 di 52.168.700 UI (Tabella 43). Di queste, circa il 23% (11.841.200 UI) è di origine plasmatica. Nell'arco del quinquennio, la tendenza generale è in lieve crescita (+10%) per il FIXpd mentre si osserva un aumento considerevole (+73%) per il ricombinante.

La domanda *pro capite* di FIX (plasmatico e ricombinante) si attesta a 0,9 UI con oscillazioni tra le diverse Regioni che vanno da quantità prossime al valore nullo del Molise a quello di 1,9 UI dell'Abruzzo (Tabella 44) (Figura 33).

In Campania, PA di Trento e Sardegna è stato utilizzato il rFIX in modo pressoché esclusivo, in Basilicata, Lazio, Liguria, Sicilia, Toscana e Umbria, la domanda di rFIX ha raggiunto valori superiori all'80%.

Tabella 43. Quantificazione della domanda totale a carico del SSN e privata, espressa in Unità Internazionali di prodotti contenenti Fattore IX (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	1.846.000	2.155.000	1.847.500	1.737.750	2.555.000
Basilicata	26.500	5.000	71.000	36.000	178.000
Calabria	792.750	989.500	1.111.000	951.500	900.500
Campania	4.928.000	6.873.000	7.662.000	7.689.750	8.472.500
Emilia-Romagna	2.764.500	3.249.750	3.331.250	2.883.500	3.112.250
Friuli-Venezia Giulia	977.500	1.360.000	1.365.000	1.167.000	1.028.000
Lazio	1.418.150	1.666.500	2.069.200	3.168.050	3.839.700
Liguria	1.338.250	1.702.000	2.178.500	2.742.000	2.738.500
Lombardia	2.800.200	6.140.900	7.091.500	5.839.300	5.636.500
Marche	722.500	979.000	635.000	1.710.000	1.539.500
Molise	16.000	16.000	7.000	4.000	1.000
Piemonte	2.262.300	3.406.200	3.204.000	3.499.100	4.149.000
PA Bolzano	247.000	256.000	103.000	55.000	141.000
PA Trento	125.000	220.000	265.000	445.000	720.000
Puglia	2.894.000	3.568.300	4.156.000	6.198.250	5.249.250
Sardegna	10.200	19.200	70.000	10.000	53.000
Sicilia	3.265.200	3.124.900	3.830.500	3.307.000	3.175.000
Toscana	4.034.500	4.749.000	5.460.500	4.125.500	4.923.000
Umbria	868.000	741.000	482.000	724.000	674.000
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	2.502.500	2.956.500	3.009.500	2.994.500	2.967.000
Regione non significativa	167.200	500	19.000	240.000	116.000
ITALIA	34.006.250	44.178.250	47.968.450	49.527.200	52.168.700

Tabella 44. Quantificazione della domanda *pro capite* a carico del SSN e privata, espressa in Unità Internazionali di prodotti contenenti Fattore IX (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	1,4	1,6	1,4	1,3	1,9
Basilicata	0,0 *	0,0	0,1	0,1	0,3
Calabria	0,4	0,5	0,6	0,5	0,4
Campania	0,9	1,2	1,3	1,3	1,5
Emilia-Romagna	0,7	0,8	0,8	0,7	0,7
Friuli-Venezia Giulia	0,8	1,1	1,1	0,9	0,8
Lazio	0,3	0,3	0,4	0,6	0,7
Liguria	0,8	1,1	1,3	1,7	1,7
Lombardia	0,3	0,6	0,7	0,6	0,6
Marche	0,5	0,6	0,4	1,1	1
Molise	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Piemonte	0,5	0,8	0,7	0,8	0,9
PA Bolzano	0,5	0,5	0,2	0,1	0,3
PA Trento	0,2	0,4	0,5	0,8	1,4
Puglia	0,7	0,9	1	1,5	1,3
Sardegna	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sicilia	0,7	0,6	0,8	0,7	0,6
Toscana	1,1	1,3	1,5	1,1	1,3
Umbria	1	0,8	0,5	0,8	0,7
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	0,6	0,7	0,8	0,8	0,9

* I valori contrassegnati come "0,0" non identificano assenza di quantità movimentate, ma consumi che avrebbero necessitato di un numero eccessivo di decimali per essere quantificati.

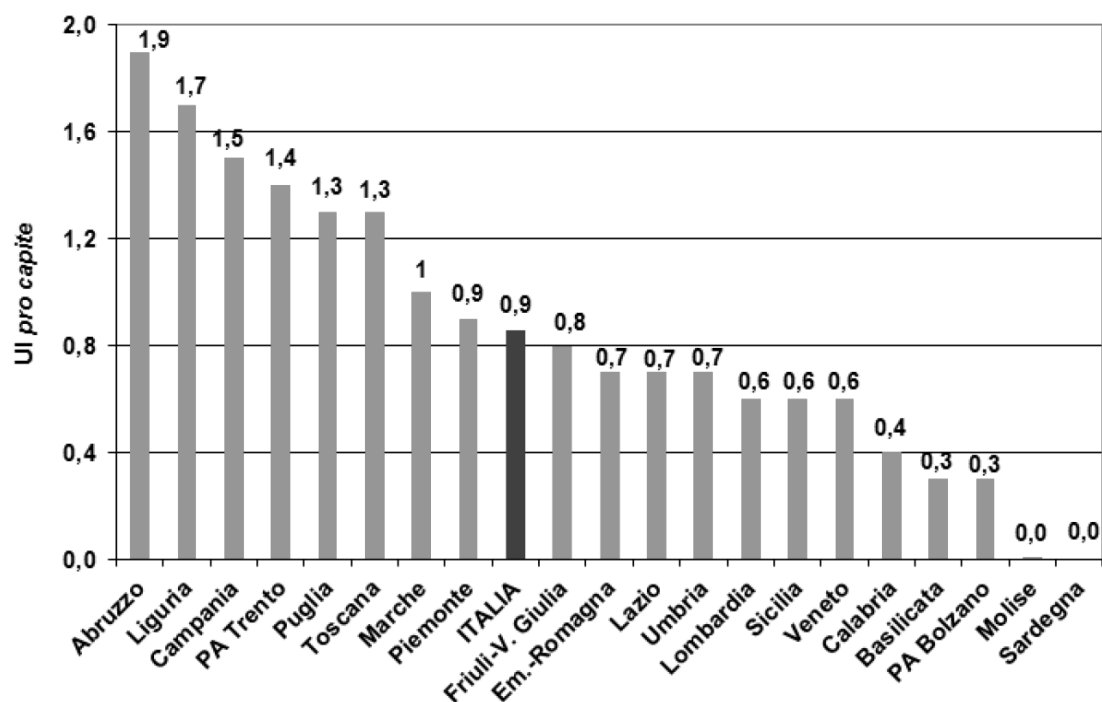


Figura 33. Quantificazione della domanda *pro capite* pubblica e privata regionale espressa in Unità Internazionali *pro capite*, di prodotti contenenti Fattore IX (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

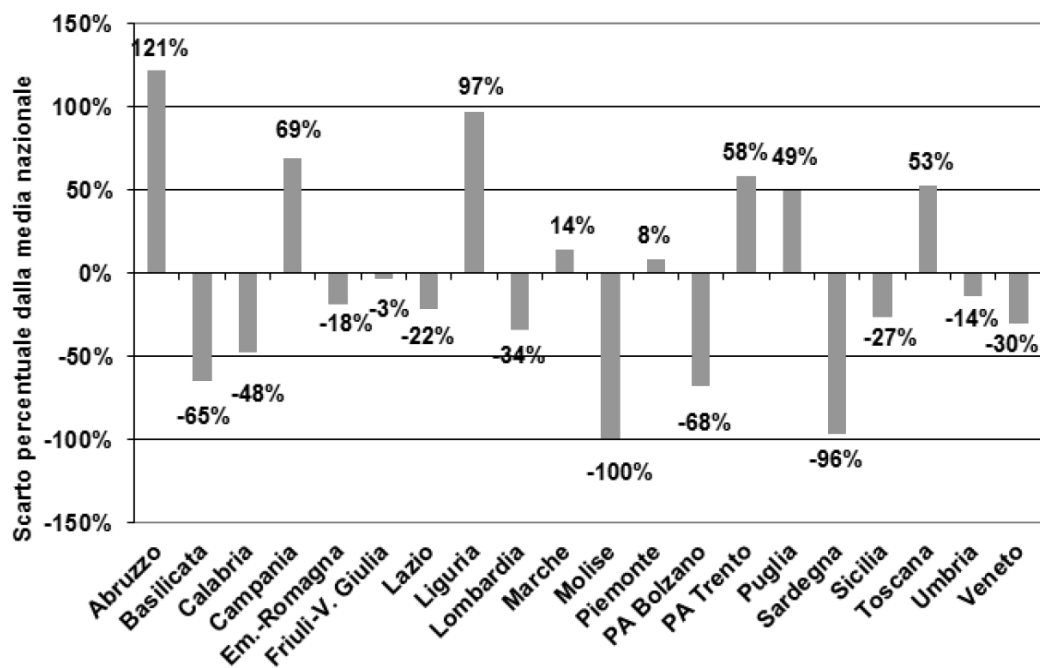


Figura 34. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Fattore IX per Regione, anno 2011

Di seguito, si analizzano separatamente gli andamenti della domanda per le due tipologie di FIX.

Fattore IX di origine plasmatica

La domanda totale di FIXpd (espressa in valore assoluto e *pro capite*) nel quinquennio considerato ha presentato un andamento pressoché costante. Nel 2011, la domanda assoluta è stata di 11.841.200 UI (Tabella 45), pari a 0,2 UI circa *pro capite* (Tabella 46).

Tabella 45. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali di prodotti contenenti Fattore IX di origine plasmatica (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	1.106.500	911.500	326.000	538.000	666.500
Basilicata	16.500	5.000	8.000	10.000	15.000
Calabria	202.500	216.000	208.500	147.000	222.000
Campania	293.000	4.000	-	55.000	500
Emilia-Romagna	666.000	552.000	840.000	1.017.000	857.000
Friuli-Venezia Giulia	445.000	305.000	400.000	285.000	277.000
Lazio	547.400	293.000	355.200	545.800	623.200
Liguria	106.000	138.000	152.500	139.000	370.000
Lombardia	774.200	1.207.400	1.817.500	1.142.800	1.661.500
Marche	450.500	505.000	251.000	548.000	504.000
Molise	16.000	16.000	7.000	4.000	1.000
Piemonte	1.613.800	2.214.200	1.221.000	1.857.100	2.233.000
PA Bolzano	247.000	256.000	103.000	50.000	125.000
PA Trento	125.000	90.000	-	-	-
Puglia	970.000	1.036.800	971.000	1.802.000	1.616.500
Sardegna	1.200	1.200	-	-	-
Sicilia	355.200	151.400	261.500	299.000	600.000
Toscana	1.257.500	922.000	916.000	865.500	693.000
Umbria	446.000	97.000	2.000	202.000	120.000
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	997.000	1.304.500	1.558.000	1.504.000	1.220.000
Regione non significativa	97.200	-	19.000	3.000	36.000
ITALIA	10.733.500	10.226.000	9.417.200	11.014.200	11.841.200

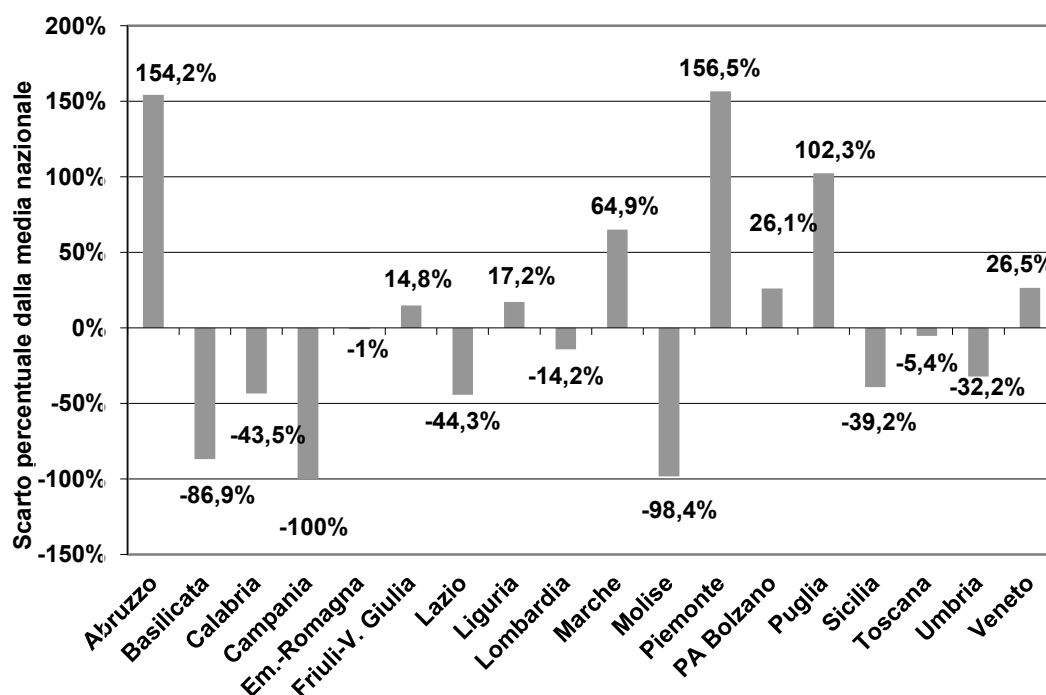
Le Regioni che hanno presentato la domanda *pro capite* maggiore di FIXpd sono Piemonte e Abruzzo con 0,5 UI, mentre in Campania, Molise e Basilicata, le quantità *pro capite* sono state prossime allo zero. In Sardegna e nella PA di Trento non si registrano consumi tracciati di FIXpd (Tabella 46).

Rispetto al consumo medio nazionale di FIXpd, Piemonte, Abruzzo e Puglia hanno presentato uno scarto percentuale del +156%, +154% e +102% rispetto alla media nazionale. Le Regioni che inversamente hanno mostrato scarti percentuali minori sono Campania (-100%), Molise (-98%) e Basilicata (-87%) (Figura 35).

Tabella 46. Quantificazione della domanda *pro capite* (pubblica e privata) di prodotti contenenti Fattore IX di origine plasmatica (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	0,8	0,7	0,2	0,4	0,5
Basilicata	0,0 *	0,0	0,0	0,0	0,0
Calabria	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Campania	0,1	0,0	-	0,0	0,0
Emilia-Romagna	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2
Friuli-Venezia Giulia	0,4	0,2	0,3	0,2	0,2
Lazio	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Liguria	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
Lombardia	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2
Marche	0,3	0,3	0,2	0,4	0,3
Molise	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Piemonte	0,4	0,5	0,3	0,4	0,5
PA Bolzano	0,5	0,5	0,2	0,1	0,2
PA Trento	0,2	0,2	-	-	-
Puglia	0,2	0,3	0,2	0,4	0,4
Sardegna	0,0	0,0	-	-	-
Sicilia	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1
Toscana	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2
Umbria	0,5	0,1	0,0	0,2	0,1
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

* I valori contrassegnati come "0,0" non identificano assenza di quantità movimentate, ma consumi che avrebbero necessitato di un numero eccessivo di decimali per essere quantificati.

**Figura 35. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Fattore IX di origine plasmatica per Regione, anno 2011 (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)**

Fattore IX, ricombinante

La domanda totale del corrispettivo rFIX ha mostrato nel periodo 2007-2011 un andamento crescente con un valore attuale di 0,7 UI *pro capite* (Tabella 47).

Tabella 47. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Fattore IX di origine ricombinante (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	739.500	1.243.500	1.521.500	1.199.750	1.888.500
Basilicata	10.000	-	63.000	26.000	163.000
Calabria	590.250	773.500	902.500	804.500	678.500
Campania	4.635.000	6.869.000	7.662.000	7.634.750	8.472.000
Emilia-Romagna	2.098.500	2.697.750	2.491.250	1.866.500	2.255.250
Friuli-Venezia Giulia	532.500	1.055.000	965.000	882.000	751.000
Lazio	870.750	1.373.500	1.714.000	2.622.250	3.216.500
Liguria	1.232.250	1.564.000	2.026.000	2.603.000	2.368.500
Lombardia	2.026.000	4.933.500	5.274.000	4.696.500	3.975.000
Marche	272.000	474.000	384.000	1.162.000	1.035.500
Molise	-	-	-	-	-
Piemonte	648.500	1.192.000	1.983.000	1.642.000	1.916.000
PA Bolzano	-	-	-	5.000	16.000
PA Trento	-	130.000	265.000	445.000	720.000
Puglia	1.924.000	2.531.500	3.185.000	4.396.250	3.632.750
Sardegna	9.000	18.000	70.000	10.000	53.000
Sicilia	2.910.000	2.973.500	3.569.000	3.008.000	2.575.000
Toscana	2.777.000	3.827.000	4.544.500	3.260.000	4.230.000
Umbria	422.000	644.000	480.000	522.000	554.000
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	1.505.500	1.652.000	1.451.500	1.490.500	1.747.000
Regione non significativa	70.000	500	-	237.000	80.000
ITALIA	23.272.750	33.952.250	38.551.250	38.513.000	40.327.500

Le Regioni che hanno presentato la domanda *pro capite* maggiore rFIX sono Liguria, Campania e Abruzzo rispettivamente con 1,5, 1,5 e 1,4 UI *pro capite* mentre nelle Regione Sardegna e PA di Bolzano le quantità sono pressoché nulle. Nella Valle d'Aosta e in Molise non si registrano consumi tracciati di rFIX (Tabella 48).

Rispetto al consumo medio nazionale di rFIX le Regioni Liguria, Campania e Abruzzo presentano uno scarto percentuale rispettivamente del +120%, +118% e +111% (Figura 36).

È da rilevare come la sola Regione Campania esprima più del 20% della domanda nazionale rappresentando, di contro, appena il 10% circa della popolazione italiana.

Tabella 48. Quantificazione della domanda a carico del SSN e privata, espressa in Unità Internazionali *pro capite*, di prodotti contenenti Fattore IX, ricombinante (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	0,6	0,9	1,1	0,9	1,4
Basilicata	0,0 *	-	0,1	0,0	0,3
Calabria	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3
Campania	0,8	1,2	1,3	1,3	1,5
Emilia-Romagna	0,5	0,6	0,6	0,4	0,5
Friuli-Venezia Giulia	0,4	0,9	0,8	0,7	0,6
Lazio	0,2	0,2	0,3	0,5	0,6
Liguria	0,8	1,0	1,3	1,6	1,5
Lombardia	0,2	0,5	0,5	0,5	0,4
Marche	0,2	0,3	0,2	0,7	0,7
Molise	-	-	-	-	-
Piemonte	0,1	0,3	0,4	0,4	0,4
PA Bolzano	-	-	-	0,0	0,0
PA Trento	-	0,3	0,5	0,8	1,4
Puglia	0,5	0,6	0,8	1,1	0,9
Sardegna	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sicilia	0,6	0,6	0,7	0,6	0,5
Toscana	0,8	1,0	1,2	0,9	1,1
Umbria	0,5	0,7	0,5	0,6	0,6
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	0,4	0,6	0,6	0,6	0,7

* I valori contrassegnati come "0,0" non identificano assenza di quantità movimentate, ma consumi che avrebbero necessitato di un eccessivo numero di decimali per essere quantificati.

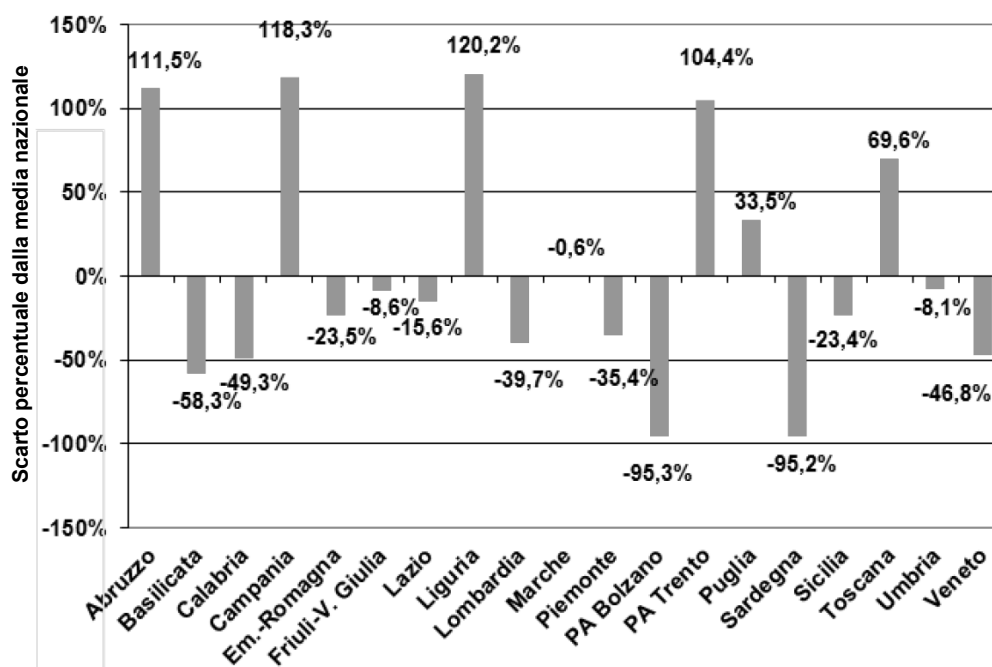


Figura 36. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Fattore IX, ricombinante per Regione, anno 2011

Analisi per canale distributivo

Le Figure 37-40 mostrano la composizione della domanda di FIX plasmatico e ricombinante per canale distributivo. Come per il FVIII, tale informazione rappresenta solo in parte i modelli organizzativi regionali per l'erogazione del farmaco, in quanto acquisizioni da parte delle strutture ospedaliere possono essere dispensate dalle farmacie tramite la distribuzione "per conto" con prelievo in magazzini di stoccaggio delle ASL. Tale passaggio non viene registrato all'interno del flusso informativo della Tracciabilità del farmaco poiché non vi è ancora l'obbligo della comunicazione delle movimentazioni delle strutture pubbliche verso terzi.

In considerazione di quanto affermato, si riscontra che relativamente al canale delle Farmacie aperte al pubblico (Figura 37), Lazio (0,5 UI *pro capite*) e Calabria (0,2 UI *pro capite*) hanno erogato un numero di Unità Internazionali nettamente superiore alla media nazionale (0,1 UI *pro capite*).

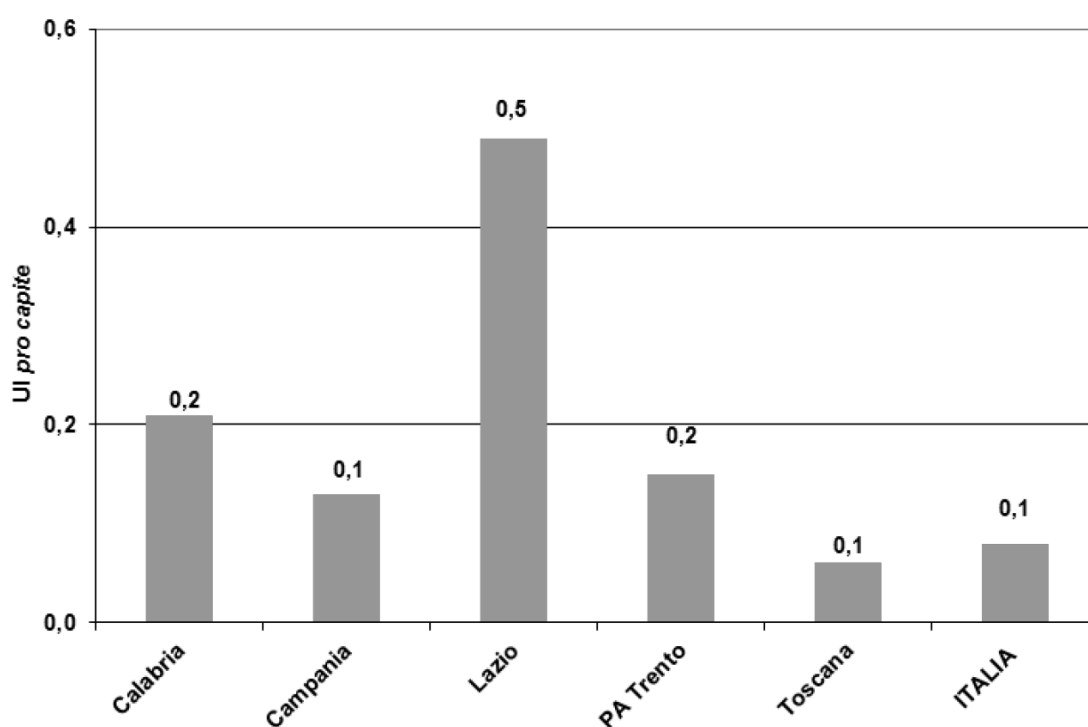


Figura 37. Domanda di Fattore IX (UI *pro capite*) dal canale distributivo delle Farmacie aperte al pubblico per Regione, anno 2011

In relazione al canale distributivo delle Strutture sanitarie pubbliche (Figura 38), le Regioni che nel 2011 hanno registrato la domanda *pro capite* maggiore sono Abruzzo (1,9 UI *pro capite*) e Liguria (1,7 UI *pro capite*) con misure che superano due volte e mezzo la media nazionale, mentre valori nulli o prossimi alla zero si sono rilevati nel Lazio.

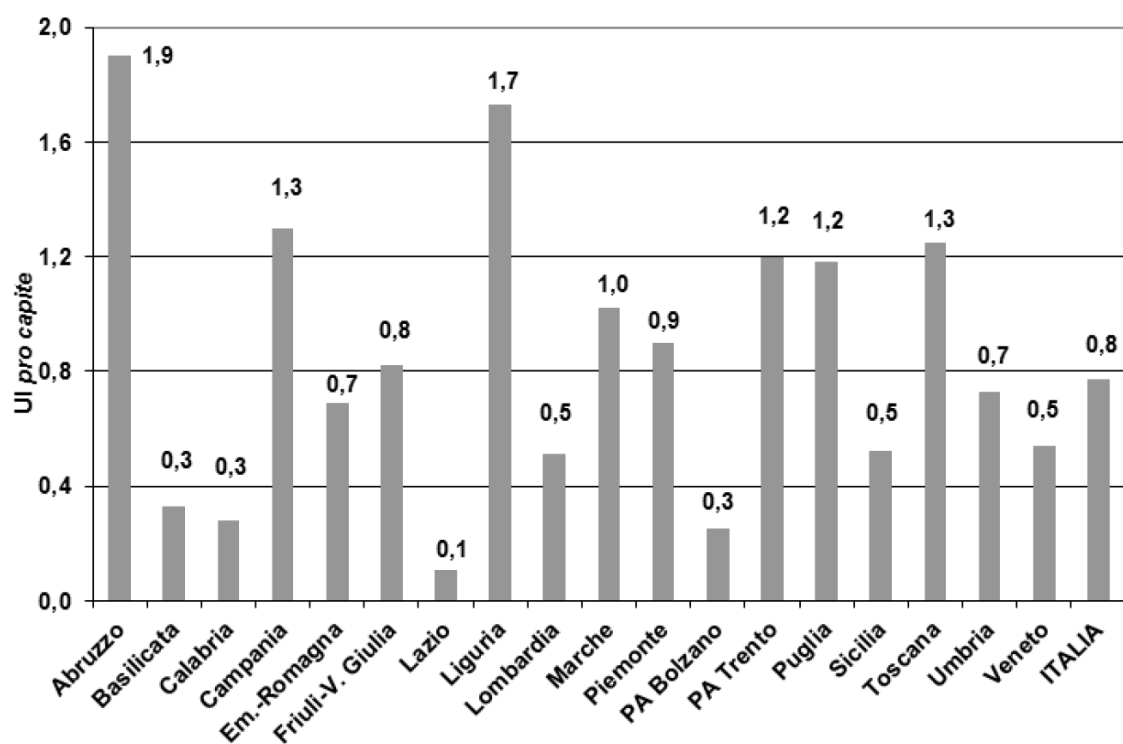


Figura 38. Domanda di Fattore IX (UI *pro capite*) dal canale distributivo delle Strutture sanitarie pubbliche per Regione, anno 2011

CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO (ATC B02BD) ED ALTERNATIVE TERAPEUTICHE (ATC B02BD01)

I Concentrati di Complesso Protrombinico (CCP) rappresentano un presidio terapeutico di origine plasmatica utile per la correzione acuta e temporanea della carenza dei fattori del complesso protrombinico.

Preparazioni di Concentrato di Complesso Protrombinico

I CCP contengono il Fattore II (FII), il FIX e il Fattore X (FX), ad azione procoagulante (CCP a tre fattori). Se contengono anche, nonché quantitativi variabili di inibitori naturali e fisiologici della coagulazione come la proteina C, la proteina S e tracce di Antitrombina, eparina e vitronectina (22). Se i CCP contengono anche FVII ci si riferisce in genere a CCP a quattro fattori. Ad oggi, non sussistono evidenze definitive relative a differenze di efficacia e sicurezza tra i prodotti a tre e a quattro fattori (32, 33).

Sono registrati per impiego clinico prodotti di varie ditte, sottoposti a metodiche di inattivazione virale, sia fisiche (riscaldamento o vapore), sia chimiche (impiego di solvente-detergente). Sono disponibili flaconi da 200 - 500 - 1.000 UI (22) (Tabelle 49, 50).

Tabella 49. Complesso Protrombinico. Scheda informativa sintetica

ATC	B02BD
Definizione	COMPLESSO PROTROMBINICO
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	Profilassi e terapia delle emorragie in pazienti con deficit congeniti singoli o multipli dei Fattori IX (emofilia B o malattie di Christmas), II (deficit di Protrombina) o X (deficit del Fattore di Stuart Prower); in pazienti con deficienza acquisita singola o multipla dei fattori del Complesso Protrombinico
Classe SSN	A
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	-

Tabella 50. Alternative terapeutiche al Complesso Protrombinico - Scheda informativa sintetica

ATC	B02BD01
Definizione	ALTERNATIVE TERAPEUTICHE AL COMPLESSO PROTROMBINICO
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	Emorragie e nella profilassi peri-operatoria di emorragia nei pazienti con deficienza acquisita dei fattori della coagulazione del complesso protrombinico, in seguito a trattamenti con antagonisti della vitamina K, o in caso di sovradosaggio di antagonisti della vitamina K, dove è necessaria la rapida correzione della deficienza. Emorragie e nella profilassi peri-operatoria in presenza di deficit congeniti di fattori II e X della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, quando il fattore specifico della coagulazione purificato non è disponibile.
Classe SSN	H
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	-

Nelle Tabelle 51 e 52 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti CCP e le sue alternative terapeutiche e la relativa quantità di principio attivo.

Tabella 51. Prodotti contenenti Complesso Protrombinico attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
023309103	UMANCOMPLEX D.I.*FL 500UI+F20M	500	KEDRION SpA	A
023288032	PROTROMPLEX TIM3*F 600UI+20ML	600	BAXTER SpA	A

Tabella 52. Prodotti contenenti Alternative terapeutiche al Complesso Protrombinico attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
038844015	CONFIDEX*500 1FL+1FL SOLV 20ML	500	CSL BEHRING GMBH	H
039240015	PRONATIV*500UI FL+FL SOLV 20ML	500	OCTAPHARMA ITALY	H

Indicazioni all'uso dei Concentrati di Complesso Protrombinico

Non esistono trial clinici randomizzati e controllati di dichiarata evidenza sull'impiego dei CCP, ma solo studi osservazionali o retrospettivi, sulla base dei quali sono state formulate le attuali raccomandazioni (22, 23).

Il CCP è impiegato solo in caso di documentato deficit congenito dei singoli fattori II e X, per la profilassi o il trattamento delle emorragie; se non disponibile, in alternativa, può essere utilizzato il Plasma Fresco Congelato (PFC); analogamente, nel caso di deficit congeniti di FVII e FIX, si può ricorrere al CCP solo in assenza di concentrati specifici (22, 25).

Nei deficit acquisiti dei fattori del complesso protrombinico (grave epatopatia, riduzione da perdita o diluizione) il CCP può essere somministrato in alternativa al PFC, come presidio di seconda scelta, tenendo presente il maggior rischio trombotico rispetto al plasma.

La somministrazione di CCP è indicata (22):

- in pazienti con deficit singoli o multifattoriali del complesso protrombinico, in presenza di emorragia;
- in presenza di limitazioni all'uso del PFC per rischio di sovraccarico del circolo o per necessità di emostasi immediata;
- per correggere un eccesso di anticoagulazione da dicumarolici o per interrompere una terapia anticoagulante orale (TAO) in situazioni di emergenza (emorragia acuta maggiore, intervento chirurgico indifferibile);
- in caso di TAO, il CCP può essere il farmaco di prima scelta anche se, secondo la causa, localizzazione ed estensione di un'emorragia manifesta o potenziale, occorre valutare l'utilizzo di altri presidi terapeutici, come la vitamina K e/o il PFC (23).

Quantificazione e caratterizzazione della domanda di Complesso Protrombinico

Nelle Tabelle 53 e 54 sono riportate la domanda assoluta (espressa in UI) e standardizzata (espressa in UI *pro capite*) di CCP nell'arco del quinquennio 2007-2011, sia a livello nazionale sia per singola Regione.

La domanda nazionale di CCP in questo periodo ha presentato un incremento del 65% circa passando da 15.645.100 UI nel 2007 a 25.782.200 UI nel 2011 (Tabella 53), con un consumo *pro capite* di 0,4 UI nel 2011 (Tabella 54)

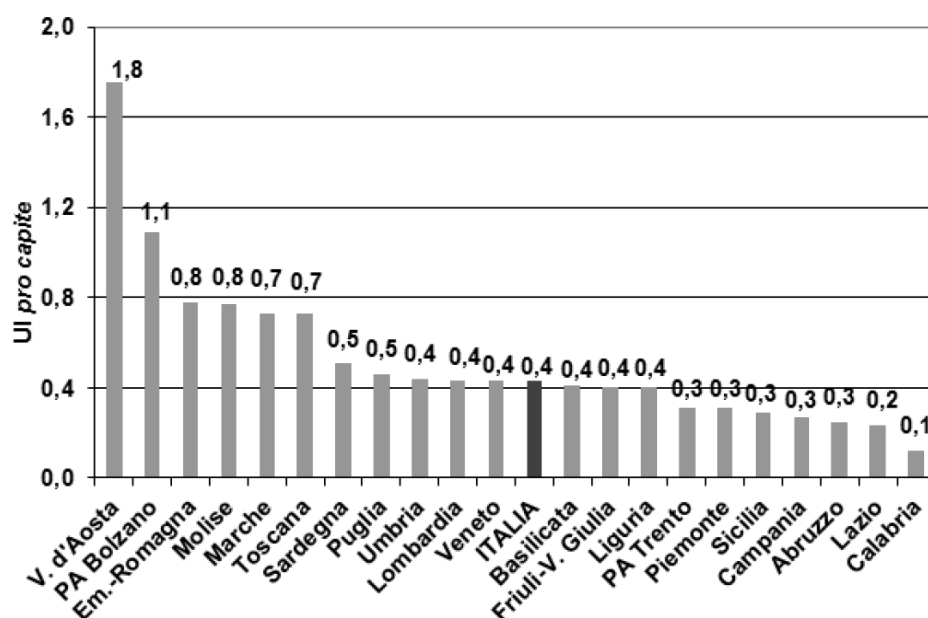
Tabella 53. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Concentrati di Complesso Protrombinico (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	152.000	184.000	280.000	192.000	330.400
Basilicata	199.500	163.700	254.400	261.000	241.000
Calabria	315.900	325.300	363.400	592.100	247.400
Campania	1.877.100	2.138.600	994.500	1.522.100	1.576.900
Emilia-Romagna	1.529.700	1.874.900	1.871.000	2.960.600	3.472.600
Friuli-Venezia Giulia	359.500	135.000	101.500	307.500	500.000
Lazio	911.200	617.900	998.900	1.534.100	1.325.000
Liguria	285.200	281.000	332.000	458.500	649.900
Lombardia	1.416.100	2.009.200	2.957.000	3.251.500	4.279.500
Marche	706.000	908.000	711.000	934.500	1.143.500
Molise	79.200	218.000	245.500	97.500	244.700
Piemonte	1.562.500	1.642.500	1.487.500	1.596.500	1.388.000
PA Bolzano	449.500	500.000	725.000	450.000	553.500
PA Trento	20.000	85.000	164.000	254.000	163.500
Puglia	1.036.600	1.253.300	1.074.500	1.716.700	1.866.000
Sardegna	299.400	429.600	405.000	564.500	855.400
Sicilia	1.171.500	1.621.600	1.139.800	1.252.400	1.442.800
Toscana	1.313.300	1.585.000	1.613.100	1.604.000	2.744.800
Umbria	312.800	291.500	429.000	461.000	400.000
Valle d'Aosta	65.000	118.500	172.500	170.000	225.000
Veneto	1.244.500	1.222.200	1.505.000	1.917.200	2.129.900
Regione non significativa	338.600	170.900	40.000	37.500	2.400
ITALIA	15.645.100	17.775.700	17.864.600	22.135.200	25.782.200

Tabella 54. Quantificazione della domanda pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali *pro capite*, di prodotti contenenti Concentrati di Complesso Protrombinico (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	0,1	0,1	0,2	0,1	0,3
Basilicata	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4
Calabria	0,2	0,2	0,2	0,3	0,1
Campania	0,3	0,4	0,2	0,3	0,3
Emilia-Romagna	0,4	0,4	0,4	0,7	0,8
Friuli-Venezia Giulia	0,3	0,1	0,1	0,3	0,4
Lazio	0,2	0,1	0,2	0,3	0,2
Liguria	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4
Lombardia	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4
Marche	0,5	0,6	0,5	0,6	0,7
Molise	0,3	0,7	0,8	0,3	0,8
Piemonte	0,4	0,4	0,3	0,4	0,3
PA Bolzano	0,9	1	1,5	0,9	1,1
PA Trento	0,0 *	0,2	0,3	0,5	0,3
Puglia	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5
Sardegna	0,2	0,3	0,2	0,3	0,5
Sicilia	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3
Toscana	0,4	0,4	0,4	0,4	0,7
Umbria	0,4	0,3	0,5	0,5	0,4
Valle d'Aosta	0,5	0,9	1,4	1,3	1,8
Veneto	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4

* I valori contrassegnati come "0,0" non identificano assenza di quantità movimentate, ma consumi che avrebbero necessitato di un eccessivo numero di decimali per essere quantificati.

**Figura 39. Quantificazione della domanda a carico del SSN e privata, espressa in Unità Internazionali *pro capite*, di prodotti contenenti Concentrati di Complesso Protrombinico (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)**

Le Regioni con la domanda *pro capite* maggiore sono Valle d'Aosta, PA di Bolzano ed Emilia-Romagna rispettivamente con 1,9; 1,1 e 0,8 UI (Figura 39), con uno scarto percentuale dalla domanda media nazionale rispettivamente del +313%, +156% e +84% (Figura 40).

Le Regioni dove si è osservata la domanda minore sono Calabria, Lazio e Abruzzo con 0,1; 0,2 e 0,3 UI *pro capite* (Figura 39), con uno scarto percentuale rispettivamente del -71%, -46% e -42% rispetto al valore nazionale (Figura 40).

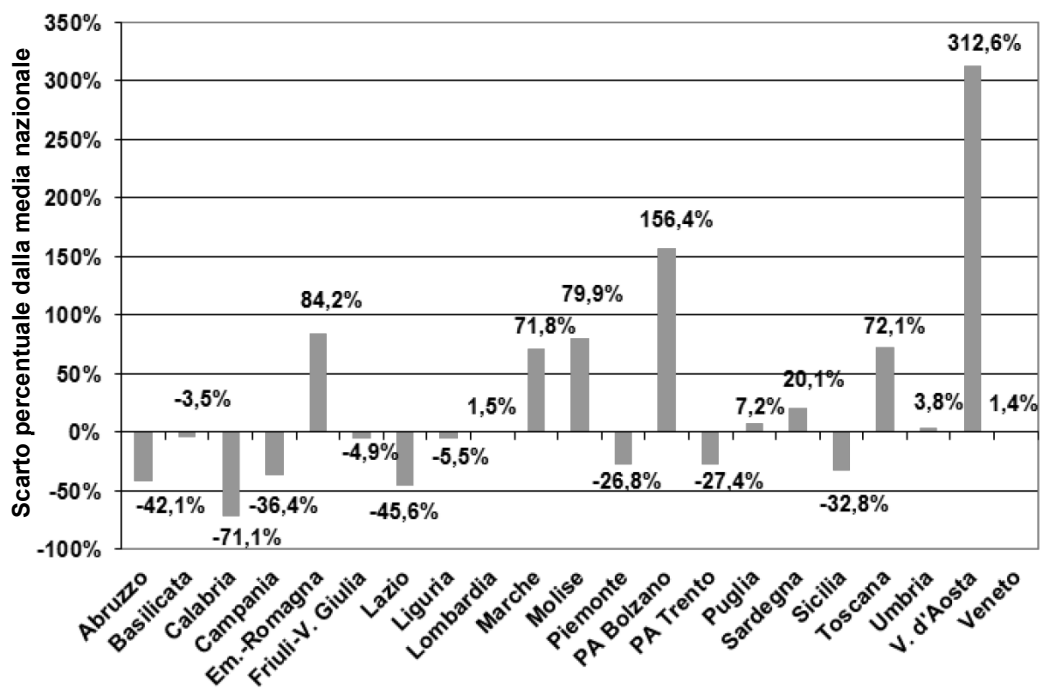


Figura 40. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Concentrati di Complesso Protrombinico per Regione, anno 2011

La distribuzione di CCP avviene quasi esclusivamente attraverso il canale distributivo delle Strutture sanitarie pubbliche. La domanda maggiore tramite questo canale è espressa da Valle d'Aosta, PA di Bolzano ed Emilia-Romagna con 1,8; 1,1 e 0,8 UI *pro capite*, ciascuna (Figura 41).

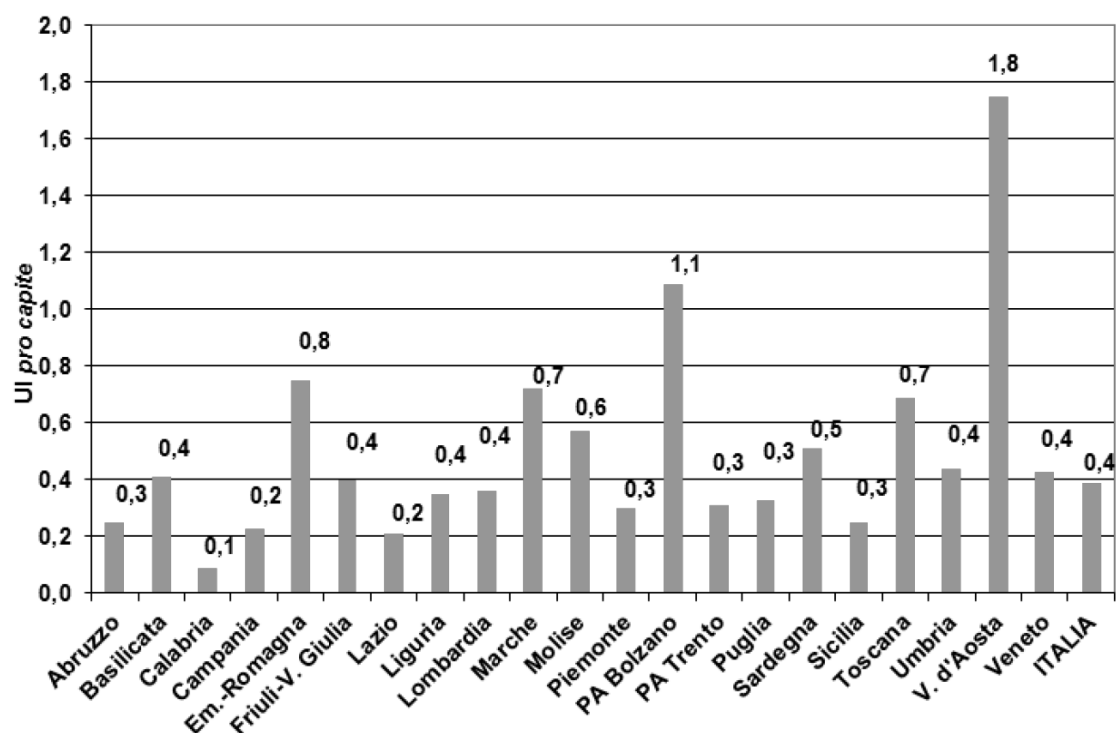


Figura 41. Domanda di Concentrati di Complesso Protrombinico (UI *pro capite*) dal canale delle Strutture sanitarie pubbliche per Regione, anno 2011

È inoltre necessario sottolineare l'utilizzo del canale delle Farmacie aperte al pubblico nelle Regioni Lazio e Campania; tale utilizzo copre in media circa il 6% della domanda totale espressa da entrambe le Regioni (dati qui non riportati).

Quantificazione e caratterizzazione della domanda delle Alternative terapeutiche al Complesso Protrombinico

Nel 2011 la domanda nazionale delle Alternative terapeutiche al CCP è stata di 2.433.000 di UI (Tabella 55) con un incremento percentuale rispetto all'anno precedente del 71%. Hanno registrato il maggiore consumo di tali prodotti Molise e PA di Bolzano, rispettivamente con 473,8 e 410,7 UI per mille abitanti nell'anno 2011, a fronte di una domanda media nazionale sensibilmente minore pari a 40,1 UI per mille abitanti. Non sono stati tracciati consumi in Umbria, Valle d'Aosta, Friuli-Venezia Giulia e PA di Trento (Tabella 56).

Tabella 55. Quantificazione della domanda assoluta e standardizzata per mille abitanti, pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali e Unità Internazionali per mille abitanti, di prodotti contenenti Alternative terapeutiche ai Concentrati di Complesso Protrombinico (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2010		2011	
Abruzzo	40.000	29,9	38.000	28,3
Basilicata	92.500	157,1	113.500	193,2
Calabria	31.500	15,7	92.000	45,7
Campania	119.000	20,4	232.000	39,8
Emilia-Romagna	26.000	5,9	42.500	9,6
Friuli-Venezia Giulia	2.000	1,6	-	nd
Lazio	181.500	31,9	362.000	63,2
Liguria	6.000	3,7	31.000	19,2
Lombardia	33.500	3,4	44.500	4,5
Marche	-	nd	7.000	4,5
Molise	31.000	96,8	151.500	473,8
Piemonte	94.000	21,1	124.000	27,8
PA Bolzano	260.000	516,5	208.500	410,7
PA Trento	-	nd	-	nd
Puglia	188.000	46,0	283.500	69,3
Sardegna	153.000	91,5	172.000	102,7
Sicilia	51.500	10,2	274.000	54,2
Toscana	107.500	28,8	247.500	66,0
Umbria	-	nd	-	nd
Valle d'Aosta	-	nd	-	nd
Veneto	2.500	0,5	9.500	1,9
Regione non significativa	-	nd	-	nd
ITALIA	1.419.500	23,5	2.433.000	40,1

Parte III

Analisi dei dati per principio attivo di altri medicinali plasmaderivati

IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTIEPATITE B AD USO ENDOVENOSO (ATC J06BB04) E AD USO SOTTOCUTANEO (ATC J06BB04)

Si riporta qui di seguito (Tabella 56) la scheda informativa sintetica relativa alle IG antiepatite B.

Tabella 56. Immunoglobuline specifiche anti epatite B - Scheda informativa sintetica

ATC	J06BB04
Definizione	IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTIEPATITE B
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	Profilassi delle recidive del virus dell'epatite B dopo trapianto di fegato nell'insufficienza epatica indotta da virus dell'epatite B, in combinazione con terapia antivirale. Immunoprofilassi dell'epatite B. In caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati (incluse le persone che non sono completamente vaccinate o il cui ciclo di vaccinazione non è conosciuto). In pazienti in emodialisi, finché la vaccinazione non è diventata efficace. Nel neonato con madre portatrice del virus dell'epatite B. In soggetti che non hanno mostrato una risposta immunitaria dopo la vaccinazione (anticorpi anti-epatite B non misurabili) e per i quali è necessaria una prevenzione continua per il rischio persistente di contrarre l'epatite B.
Classe SSN	A, H
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	-

Nelle tabelle seguenti si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti IG antiepatite B, ad uso endovenoso (Tabella 57) e ad uso sottocutaneo (Tabella 58), e la relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 57. Prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antiepatite B ad uso endovenoso attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
035561012	NEOHEPATECT*IV 1F 100UI 2ML	100	BIOTEST ITALIA Srl	H
035561024	NEOHEPATECT*IV 1F 500UI 10ML	500	BIOTEST ITALIA Srl	H
026415048	VENBIG*1F 500UI+F 10ML+SET	500	KEDRION SpA	H
038445021	NIULIVA*INF 1SIR 4ML 250IU/ML	1000	GRIFOLS ITALIA SpA	H
035561036	NEOHEPATECT*IV FL 2000UI 40ML	2000	BIOTEST ITALIA Srl	H
026415051	VENBIG*F 2500UI/50ML+F 45ML+SE	2500	KEDRION SpA	H
038445033	NIULIVA*INF 1FL 20ML 250IU/ML	5000	GRIFOLS ITALIA SpA	H
038445045	NIULIVA*INF 1FL 40ML 250IU/ML	10000	GRIFOLS ITALIA SpA	H

Tabella 58. Prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antiepatite B ad uso sottocutaneo attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
025653015	IMMUNOHBS*IM 1F 1ML 180UI	180	KEDRION SpA	A
023782016	UMANBIG*IM 1FL 3ML 540UI	540	KEDRION SpA	A
025653027	IMMUNOHBS*IM 1F 3ML 540UI	540	KEDRION SpA	A
035320011	IGANTIBE*IM 1F 3ML 600UI/3ML	600	GRIFOLS ITALIA SpA	A
025653054	IMMUNOHBS*IM 1SIR 1000UI 3ML	1000	KEDRION SpA	A
035320023	IGANTIBE*IM 1F 5ML 1000UI/5ML	1000	GRIFOLS ITALIA SpA	A
039644012	ZUTECTRA*SC 5SIR 1ML 500UI	2500	BIOTEST ITALIA Srl	A

Quantificazione della domanda di Immunoglobuline specifiche antiepatite B

Nelle Tabelle 59 e 60 sono riportate la domanda assoluta (espressa in UI) e standardizzata (espressa in UI *pro capite*) di IG antiepatite B ad uso endovenoso nel quinquennio 2007-2011, a livello nazionale e regionale.

La domanda nazionale di IG antiepatite B ad uso endovenoso nell'intervallo di tempo esaminato presenta una tendenza in diminuzione; la domanda nel 2011 si attesta a 38.677.600 UI (Tabella 59). Tuttavia, il dato relativo alla Campania condiziona fortemente il dato nazionale ed è ad oggi oggetto di verifica e approfondimento.

Tabella 59. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antiepatite B ad uso endovenoso (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	526.000	422.000	664.000	307.000	177.500
Basilicata	142.000	60.000	95.000	72.000	16.000
Calabria	1.570.000	953.000	977.000	358.100	364.000
Campania	33.916.000	33.443.700	35.130.800	31.235.900	16.615.500
Emilia-Romagna	5.065.500	5.239.000	3.907.000	3.051.000	2.438.000
Friuli-Venezia Giulia	1.175.400	568.600	362.700	82.800	13.200
Lazio	2.309.500	1.728.500	1.271.500	1.111.000	627.500
Liguria	535.500	258.500	511.500	193.000	135.500
Lombardia	4.867.500	3.813.500	4.920.000	3.930.500	2.772.000
Marche	1.460.500	1.408.000	1.970.500	2.533.500	1.360.500
Molise	122.000	204.000	146.000	184.000	120.000
Piemonte	4.896.500	4.975.000	4.689.000	4.305.500	3.038.500
PA Bolzano	-	10.000	-	-	-
PA Trento	225.000	305.000	180.000	120.000	-
Puglia	7.506.000	6.740.000	5.512.500	5.566.500	2.952.500
Sardegna	1.591.500	1.465.500	1.064.000	1.913.500	1.366.000
Sicilia	2.820.800	1.868.900	880.200	408.700	591.900
Toscana	5.993.500	4.661.500	4.948.000	3.243.000	2.251.000
Umbria	161.500	100.000	98.000	135.000	86.000
Valle d'Aosta	-	-	3.000	37.000	6.000
Veneto	4.980.500	5.117.500	4.584.000	4.215.500	3.745.500
Regione non significativa	1.000	500	500	-	500
ITALIA	79.866.200	73.342.700	71.915.200	63.003.500	38.677.600

Nel 2011, le Regioni che registrano una domanda maggiore, espressa come tasso standardizzato per la popolazione residente, sono Campania, Marche, Sardegna e Veneto con valori compresi tra 2,8 e 0,8 UI *pro capite* per le altre due (Tabella 60).

Tabella 60. Quantificazione della domanda pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali *pro capite*, di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antiepatite B ad uso endovenoso (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	0,4	0,3	0,5	0,2	0,1
Basilicata	0,2	0,1	0,2	0,1	0,0 *
Calabria	0,8	0,5	0,5	0,2	0,2
Campania	5,9	5,8	6	5,4	2,8
Emilia-Romagna	1,2	1,2	0,9	0,7	0,6
Friuli-Venezia Giulia	1	0,5	0,3	0,1	0,0
Lazio	0,4	0,3	0,2	0,2	0,1
Liguria	0,3	0,2	0,3	0,1	0,1
Lombardia	0,5	0,4	0,5	0,4	0,3
Marche	1	0,9	1,3	1,6	0,9
Molise	0,4	0,6	0,5	0,6	0,4
Piemonte	1,1	1,1	1,1	1	0,7
PA Bolzano	-	0,0	-	-	-
PA Trento	0,4	0,6	0,3	0,2	-
Puglia	1,8	1,7	1,4	1,4	0,7
Sardegna	1	0,9	0,6	1,1	0,8
Sicilia	0,6	0,4	0,2	0,1	0,1
Toscana	1,6	1,3	1,3	0,9	0,6
Umbria	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
Valle d'Aosta	-	-	0,0	0,3	0,0
Veneto	1	1,1	0,9	0,9	0,8
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	1,4	1,2	1,2	1	0,6

* I valori contrassegnati come "0,0" non identificano assenza di quantità movimentate, ma consumi che avrebbero necessitato di un eccessivo numero di decimali per essere quantificati.

La domanda nazionale di IG antiepatite B ad uso sottocutaneo tra il 2007 e il 2011 ha una tendenza in netto aumento (+69% rispetto al 2007). Nel 2011 si è registrato un consumo totale pari a 65.800.740 UI (Tabella 61). Anche in questo caso, il dato relativo alla Campania è ad oggi oggetto di verifica e approfondimento.

Nel 2011, le Regioni che registrano la domanda *pro capite* maggiore sono Campania (3,3 UI *pro capite*), Sardegna (1,8 UI *pro capite*) e Valle d'Aosta (1,4 UI *pro capite*) (Tabella 62).

Tabella 61. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antiepatite B ad uso sottocutaneo (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	315.960	443.020	493.680	541.920	584.400
Basilicata	132.200	217.600	213.500	238.620	329.680
Calabria	614.420	1.020.080	1.133.300	1.239.360	1.379.440
Campania	4.003.900	4.665.520	7.202.160	8.541.100	19.086.300
Emilia-Romagna	1.698.000	1.877.700	1.337.020	2.400.980	3.175.900
Friuli-Venezia Giulia	527.060	399.500	347.060	466.060	540.840
Lazio	883.480	1.125.820	1.460.960	1.725.760	1.936.740
Liguria	872.980	851.300	946.300	1.029.380	1.050.460
Lombardia	11.618.660	10.972.620	12.342.000	12.151.500	12.737.920
Marche	329.740	408.700	365.320	388.800	516.480
Molise	108.860	128.940	177.480	253.920	230.760
Piemonte	3.117.300	2.993.480	3.147.500	3.673.260	4.637.380
PA Bolzano	85.200	108.600	116.260	96.360	167.840
PA Trento	53.460	69.660	55.620	187.540	272.700
Puglia	3.360.180	4.671.300	5.108.780	5.206.840	5.261.600
Sardegna	2.046.860	2.136.380	2.191.720	2.762.200	3.075.660
Sicilia	1.840.540	3.027.500	3.475.400	3.191.900	3.581.780
Toscana	1.639.940	1.729.400	1.775.280	2.203.080	4.441.700
Umbria	171.000	189.720	353.880	273.840	339.700
Valle d'Aosta	154.600	110.280	72.680	254.900	178.020
Veneto	1.797.060	1.808.080	1.620.860	1.536.200	2.083.340
Regione non significativa	3.564.440	61.140	199.220	268.540	192.100
ITALIA	38.935.840	39.016.340	44.135.980	48.632.060	65.800.740

Tabella 62. Quantificazione della domanda a carico del SSN e privata, espressa in Unità Internazionali pro capite di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antiepatite B ad uso sottocutaneo (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	0,2	0,3	0,4	0,4	0,4
Basilicata	0,2	0,4	0,4	0,4	0,6
Calabria	0,3	0,5	0,6	0,6	0,7
Campania	0,7	0,8	1,2	1,5	3,3
Emilia-Romagna	0,4	0,4	0,3	0,5	0,7
Friuli-Venezia Giulia	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4
Lazio	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3
Liguria	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6
Lombardia	1,2	1,1	1,3	1,2	1,3
Marche	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3
Molise	0,3	0,4	0,6	0,8	0,7
Piemonte	0,7	0,7	0,7	0,8	1
PA Bolzano	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3
PA Trento	0,1	0,1	0,1	0,4	0,5
Puglia	0,8	1,1	1,3	1,3	1,3
Sardegna	1,2	1,3	1,3	1,7	1,8
Sicilia	0,4	0,6	0,7	0,6	0,7
Toscana	0,5	0,5	0,5	0,6	1,2
Umbria	0,2	0,2	0,4	0,3	0,4
Valle d'Aosta	1,2	0,9	0,6	2	1,4
Veneto	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	0,7	0,7	0,7	0,8	1,1

IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTITETANO (ATC J06BB02)

Si riporta qui di seguito (Tabella 63) la scheda informativa sintetica relativa alle IG antitetano.

Tabella 63. Immunoglobuline specifiche antitetano - Scheda informativa sintetica

ATC	J06BB02
Definizione	IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTITETANO
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	Profilassi delle recidive del virus dell'epatite B dopo trapianto di fegato nell'insufficienza epatica indotta da virus dell'epatite B, in combinazione con terapia antivirale. Immunoprofilassi dell'epatite B. In caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati (incluse le persone che non sono completamente vaccinate o il cui ciclo di vaccinazione non è conosciuto). In pazienti in emodialisi, finché la vaccinazione non è diventata efficace. Nel neonato con madre portatrice del virus dell'epatite B. In soggetti che non hanno mostrato una risposta immunitaria dopo la vaccinazione (anticorpi anti-epatite B non misurabili) e per i quali è necessaria una prevenzione continua per il rischio persistente di contrarre l'epatite B 1) Profilassi post esposizione Profilassi immediata dopo ferite potenzialmente tetanigene: - in pazienti non adeguatamente coperti da vaccinazione; - in pazienti il cui stato di immunizzazione non sia conosciuto con certezza; - in pazienti con grave carenza nella produzione anticorpale 2) Terapia del tetano clinicamente manifesto La vaccinazione contro il tetano deve essere sempre somministrata congiuntamente alle gammaglobuline antitetaniche, a meno che non vi siano controindicazioni o la conferma di una vaccinazione adeguata. È inoltre opportuno tenere conto di altre linee guida ufficiali sull'uso appropriato delle immunoglobuline antitetaniche per uso intramuscolare.
Classe SSN	A
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	-

Nella Tabella 64 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti IG antitetano, le sue alternative terapeutiche e la relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 64. Prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antitetano attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
022635066	GAMMATET P*IM 1SIR 250UI 1ML	250	CSL BEHRING SpA	A
033863010	IGANTET*IM 1SIR 1ML 250UI	250	GRIFOLS ITALIA SpA	A
022488047	TETANUSGAMMA*IM 1SIR 250UI 2ML	250	KEDRION SpA	A
022488062	TETANUSGAMMA*IM SIR 250UI 1ML	250	KEDRION SpA	A
022601088	TETABULIN*IM 1SIR 250UI 1ML	250	BAXTER SpA	A
022635078	GAMMATET P*IM 1SIR 500UI 2ML	500	CSL BEHRING SpA	A
033863022	IGANTET*IM 1SIR 2ML 500UI	500	GRIFOLS ITALIA SpA	A
022488050	TETANUSGAMMA*IM 1SIR 500UI 2ML	500	KEDRION SpA	A
022601090	TETABULIN*IM 1SIR 500UI 2ML	500	BAXTER SpA	A

Quantificazione della domanda di Immunoglobuline specifiche antitetano

La domanda nazionale di IG antitetano tra il 2007 e il 2011 rileva una tendenza in forte calo: 202.187.000 vs 249.238.500 UI (-19% rispetto al 2007) (Tabella 65).

Tabella 65. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antitetano (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	6.858.250	6.231.500	5.585.750	5.824.500	6.567.000
Basilicata	1.642.750	1.526.750	1.415.750	1.527.250	1.904.000
Calabria	11.845.500	10.205.000	9.980.500	10.359.750	11.941.250
Campania	45.883.500	45.076.250	48.226.250	41.784.750	42.351.500
Emilia-Romagna	9.405.500	7.297.000	3.811.250	6.900.000	8.644.500
Friuli-Venezia Giulia	2.021.250	2.029.500	1.617.250	1.702.250	1.879.750
Lazio	11.878.500	8.871.000	8.977.000	11.293.500	11.627.250
Liguria	6.763.500	3.818.250	4.444.000	3.954.750	5.630.000
Lombardia	27.865.500	17.246.500	12.466.500	19.835.250	23.740.000
Marche	6.752.250	4.360.500	5.242.250	5.802.000	8.964.750
Molise	666.750	546.750	422.250	441.250	1.255.750
Piemonte	10.224.750	4.192.250	5.059.000	6.725.250	8.372.000
PA Bolzano	1.412.000	548.000	937.750	685.000	908.250
PA Trento	762.250	398.500	839.250	502.250	582.250
Puglia	14.374.000	11.522.500	12.354.000	11.780.500	12.495.250
Sardegna	6.315.500	4.637.750	5.623.000	4.738.000	5.185.500
Sicilia	32.765.750	27.552.000	31.435.250	27.507.750	26.647.500
Toscana	15.904.750	10.370.750	16.306.250	13.331.250	11.069.250
Umbria	3.291.500	2.868.000	2.511.500	2.434.250	2.297.500
Valle d'Aosta	601.500	523.250	450.750	313.500	434.500
Veneto	9.997.750	6.469.500	8.093.750	7.133.750	8.781.750
Regione non significativa*	22.005.500	749.000	913.750	1.138.250	907.500
ITALIA	249.238.500	177.040.500	186.713.000	185.715.000	202.187.000

* Per "Regione non significativa" si intende destinatario generico: considerabile come è un soggetto identificabile giuridicamente, ma non territorialmente.

Nel 2011, la domanda nazionale di IG antitetano è di 3,3 UI *pro capite*. Le Regioni che registrano una domanda maggiore, espressa come tasso standardizzato per la popolazione residente, sono Campania (7,3 UI *pro capite*) Calabria (5,9 UI *pro capite*) e Marche (5,7 UI *pro capite*) (Tabella 66).

Tabella 66. Quantificazione della domanda pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali *pro capite* di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antitetano (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	5,2	4,7	4,2	4,4	4,9
Basilicata	2,8	2,6	2,4	2,6	3,2
Calabria	5,9	5,1	5	5,2	5,9
Campania	7,9	7,8	8,3	7,2	7,3
Emilia-Romagna	2,2	1,7	0,9	1,6	2
Friuli-Venezia Giulia	1,7	1,7	1,3	1,4	1,5
Lazio	2,2	1,6	1,6	2	2
Liguria	4,2	2,4	2,8	2,4	3,5
Lombardia	2,9	1,8	1,3	2	2,4
Marche	4,4	2,8	3,3	3,7	5,7
Molise	2,1	1,7	1,3	1,4	3,9
Piemonte	2,3	1	1,1	1,5	1,9
PA Bolzano	2,9	1,1	1,9	1,4	1,8
PA Trento	1,5	0,8	1,6	1	1,1
Puglia	3,5	2,8	3	2,9	3,1
Sardegna	3,8	2,8	3,4	2,8	3,1
Sicilia	6,5	5,5	6,2	5,5	5,3
Toscana	4,4	2,8	4,4	3,6	3
Umbria	3,8	3,2	2,8	2,7	2,5
Valle d'Aosta	4,8	4,2	3,5	2,5	3,4
Veneto	2,1	1,3	1,7	1,5	1,8
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	4,2	3	3,1	3,1	3,3

IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTI-D (RH) (ATC J06BB01)

Si riporta qui di seguito (Tabella 67) la scheda informativa sintetica relativa alle IG specifiche anti-D (Rh) (IG anti-D).

Tabella 67. Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh) - Scheda informativa sintetica

ATC	J06BB01
Definizione	IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTI-D (Rh)
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	Prevenzione della immunizzazione Rh(D) in donne Rh(D)-negative: Gravidanza e parto di un feto/neonato Rh(D)-positivo Aborto/minaccia di aborto, gravidanza ectopica o mola idatiforme. Emorragia transplacentare conseguente ad una emorragia ante-parto, ad una amniocentesi, ad una biopsia dei villi coriali o a procedure ostetriche di manipolazione, come ad esempio la versione cefalica esterna, o ad un trauma addominale. Trattamento di soggetti Rh(D) negativi dopo trasfusioni incompatibili di sangue Rh(D) positivi od altri prodotti contenenti eritrociti.
Classe SSN	A, C
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	-

Nella Tabella 68 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti IG anti-D e la con relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 68. Prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh) attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
039596010	RHESONATIV*1F 1ML 625UI/ML	625	OCTAPHARMA ITALY	A
021974035	PARTOBULIN*IM 1SIR 1250UI	1250	BAXTER SpA	A
039596022	RHESONATIV*1F 2ML 625UI/ML	1250	OCTAPHARMA ITALY	A
022547018	IMMUNORHO*IM 1FL300MCG+1F 2ML	1500	KEDRION SpA	A
033867021	IGAMAD*IM 1SIR 1500UI/2ML	1500	GRIFOLS ITALIA SpA	A
036161026	RHOPHYLAC*1SIR 300MCG/2ML	1500	CSL BEHRING GMBH	C

Quantificazione della domanda di Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh)

La domanda nazionale di IG anti-D tra il 2007 e il 2011 è in netto calo: 123.893.750 UI vs 103.798.375 UI (-16% rispetto al 2007) con una inversione di tendenza registrata nell'ultimo biennio (Tabella 69).

Il consumo *pro capite* di 1,7 UI con massimi registrati nelle PPAA di Trento e Bolzano (rispettivamente 3,9 e 3,1 UI *pro capite*) (Tabella 70).

Tabella 69. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh) (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	2.298.250	2.501.000	2.327.000	2.249.750	1.895.750
Basilicata	1.016.250	884.250	982.500	732.250	1.005.750
Calabria	2.150.750	2.209.500	2.486.250	1.981.500	2.803.750
Campania	11.390.250	11.583.250	11.232.500	8.842.750	8.897.375
Emilia-Romagna	10.772.250	10.874.500	11.376.000	7.000.000	7.551.000
Friuli-Venezia Giulia	2.928.500	2.874.000	3.063.250	2.842.500	2.545.500
Lazio	13.425.500	10.767.750	9.651.750	10.787.000	10.155.500
Liguria	4.492.000	3.944.750	4.263.250	3.056.250	3.582.500
Lombardia	21.574.250	22.123.500	19.880.500	18.311.500	20.546.750
Marche	3.190.500	2.674.750	2.547.250	1.266.750	96.000
Molise	135.750	542.750	532.500	427.500	578.750
Piemonte	9.431.500	9.057.750	8.773.750	9.537.250	7.193.000
PA Bolzano	1.352.500	1.394.500	1.624.000	1.533.000	1.563.000
PA Trento	1.359.500	1.154.250	1.585.750	1.859.000	2.073.750
Puglia	5.494.250	5.389.250	4.663.000	5.657.250	6.427.000
Sardegna	1.530.000	1.604.250	1.555.500	1.420.500	967.750
Sicilia	7.477.000	8.559.000	7.466.000	5.488.250	6.376.250
Toscana	7.465.750	6.155.250	5.993.500	5.725.000	7.091.000
Umbria	2.298.250	2.350.750	2.145.500	1.600.500	1.933.500
Valle d'Aosta	318.750	170.000	121.500	252.500	222.750
Veneto	10.357.000	9.800.250	10.245.750	9.407.500	9.970.000
Regione non significativa	3.435.000	331.000	630.500	480.750	321.750
ITALIA	123.893.750	116.946.250	113.147.500	100.459.250	103.798.375

Tabella 70. Quantificazione della domanda pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali pro capite, di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh) (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	1,8	1,9	1,7	1,7	1,4
Basilicata	1,7	1,5	1,7	1,2	1,7
Calabria	1,1	1,1	1,2	1	1,4
Campania	2	2	1,9	1,5	1,5
Emilia-Romagna	2,6	2,5	2,6	1,6	1,7
Friuli-Venezia Giulia	2,4	2,4	2,5	2,3	2,1
Lazio	2,4	1,9	1,7	1,9	1,8
Liguria	2,8	2,5	2,6	1,9	2,2
Lombardia	2,3	2,3	2	1,9	2,1
Marche	2,1	1,7	1,6	0,8	0,1
Molise	0,4	1,7	1,7	1,3	1,8
Piemonte	2,2	2,1	2	2,1	1,6
PA Bolzano	2,8	2,8	3,3	3	3,1
PA Trento	2,7	2,2	3,1	3,5	3,9
Puglia	1,3	1,3	1,1	1,4	1,6
Sardegna	0,9	1	0,9	0,8	0,6
Sicilia	1,5	1,7	1,5	1,1	1,3
Toscana	2,1	1,7	1,6	1,5	1,9
Umbria	2,6	2,7	2,4	1,8	2,1
Valle d'Aosta	2,6	1,3	1	2	1,7
Veneto	2,2	2	2,1	1,9	2
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	2,1	2	1,9	1,7	1,7

IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTI-CITOMEGALOVIRUS (ATC J06BB09)

Si riporta qui di seguito (Tabella 71) la scheda informativa sintetica relativa alle IG specifiche anti-citomegalovirus (IG anti-CMV).

Tabella 71. Immunoglobuline specifiche anti-Citomegalovirus - Scheda informativa sintetica

ATC	J06BB09
Definizione	IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTI-CITOMEGALOVIRUS
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	Profilassi delle manifestazioni cliniche dell'infezione da cytomegalovirus, in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva, in particolar modo nei pazienti sottoposti a trapianto.
Classe SSN	H
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	-

Nella Tabella 72 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti IG anti-CMV e la relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 72. Prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche anti-citomegalovirus attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
026167015	CYTOTECT BIOTEST*EV 10ML 500UI	500	BIOTEST ITALIA Srl	H
026167027	CYTOTECT BIOTEST*EV 20ML 1000UI	1000	BIOTEST ITALIA Srl	H
026167039	CYTOTECT BIOTEST*EV 50ML 2500UI	2500	BIOTEST ITALIA Srl	H

Quantificazione della domanda di Immunoglobuline specifiche anti-citomegalovirus

In Tabella 73 si riporta la domanda assoluta (espressa in UI) e in Tabella 74 quella *pro capite* (espressa in UI *pro capite*) di IG anti-CMV per il quinquennio 2007-2011 su scala nazionale e regionale.

Nel periodo 2007-2011 la domanda nazionale di IG anti-CMV presenta una tendenza generale in netta crescita (+50%). Nel 2011, ne sono state distribuite 10.367.500 UI, pari a 0,2 unità *pro capite*.

Tabella 73. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche anti-citomegalovirus (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	290.000	392.500	315.500	267.500	255.000
Basilicata	34.000	37.500	25.000	110.000	57.500
Calabria	12.500	14.500	13.000	39.500	59.500
Campania	644.500	571.500	686.500	540.500	263.000
Emilia-Romagna	1.290.000	2.064.500	2.641.500	2.150.500	2.285.500
Friuli-Venezia Giulia	39.000	180.500	98.500	165.000	286.500
Lazio	420.000	855.000	822.000	567.500	318.000
Liguria	261.500	153.000	173.500	303.000	97.500
Lombardia	486.500	484.000	697.000	1.126.500	524.500
Marche	243.000	162.500	185.000	200.000	168.000
Molise	22.500	-	-	-	-
Piemonte	882.000	625.000	945.000	1.460.500	1.277.500
PA Bolzano	42.500	50.000	72.500	-	9.000
PA Trento	-	-	-	15.000	10.000
Puglia	183.500	454.500	383.000	233.500	181.500
Sardegna	-	-	-	17.000	51.500
Sicilia	710.000	655.000	782.500	867.500	775.000
Toscana	510.500	672.500	715.000	657.000	480.000
Umbria	180.000	175.000	427.500	665.000	175.000
Valle d'Aosta	-	-	2.500	-	15.000
Veneto	660.000	1.683.000	1.840.000	3.153.500	3.078.000
Regione non significativa	-	-	-	-	-
ITALIA	6.912.000	9.230.500	10.825.500	12.539.000	10.367.500

Tabella 74. Quantificazione della domanda a carico del SSN e privata, espressa in Unità Internazionali *pro capite*, di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche anti-citomegalovirus (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2
Basilicata	0,1	0,1	0,0	0,2	0,1
Calabria	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Campania	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Emilia-Romagna	0,3	0,5	0,6	0,5	0,5
Friuli-Venezia Giulia	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2
Lazio	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
Liguria	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1
Lombardia	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Marche	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
Molise	0,1	-	-	-	-
Piemonte	0,2	0,1	0,2	0,3	0,3
PA Bolzano	0,1	0,1	0,1	-	0,0
PA Trento	-	-	-	0,0	0,0
Puglia	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0
Sardegna	-	-	-	0,0	0,0
Sicilia	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2
Toscana	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1
Umbria	0,2	0,2	0,5	0,7	0,2
Valle d'Aosta	-	-	0,0	-	0,1
Veneto	0,1	0,3	0,4	0,6	0,6
Regione non significativa	-	-	-	-	-
ITALIA	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2

* I valori contrassegnati come "0,0" non identificano assenza di quantità movimentate, ma consumi che avrebbero necessitato di un eccessivo numero di decimali per essere quantificati.

EMOSTATICI LOCALI - ASSOCIAZIONI (ATC B02BC E ATC B02BC30)

Si riporta qui di seguito (Tabella 75) la scheda informativa sintetica relativa agli Emostatici locali - Associazioni.

Tabella 75. Emostatici locali - Associazioni - Scheda informativa sintetica

ATC	B02BC - B02BC30
Definizione	EMOSTATICI LOCALI - ASSOCIAZIONI
Unità di misura	mL - confezioni
Indicazioni terapeutiche	Colla tissutale per favorire l'adesione/sigillatura di tessuti subcutanei in chirurgia plastica, chirurgia ricostruttiva e chirurgia delle ustioni, come coadiuvante o in aggiunta a suture o punti metallici in chirurgia e come coadiuvante dell'emostasi su superfici tissutali
Classe SSN	C, H
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	-

Nella Tabella 76 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti Emostatici locali – Associazioni e la relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 76. Prodotti classificabili come Emostatici locali – Associazioni attualmente in commercio (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	mL	Ditta produttrice	Classe SSN
039546015	ARTISS*1SIR 1ML+1ML	2	BAXTER SpA	C
039546027	ARTISS*1SIR 2ML+2ML	4	BAXTER SpA	C
039546039	ARTISS*1SIR 5ML+5ML	10	BAXTER SpA	C
025243179	TISSEEL*ADESIVO TISS.1SIR 2ML	2	BAXTER SpA	H
025243181	TISSEEL*ADESIVO TISS.1SIR 4ML	4	BAXTER SpA	H
025243193	TISSEEL*ADESIVO TISS.1SIR 10ML	10	BAXTER SpA	H
039591019	EVICEL*2FL 1ML 90MG/ML+1200UI/	2	OMRIX BIOPHARM.	H
039591021	EVICEL*2FL 2ML 90MG/ML+1200UI/	4	OMRIX BIOPHARM.	H
039591033	EVICEL*2FL 5ML 90MG/ML+1200UI/	10	OMRIX BIOPHARM.	H
025243130	TISSUCOL*ADESIVO TISS.2SIR 0,5ML	1	BAXTER SpA	H
025243142	TISSUCOL*ADESIVO TISS.2SIR 1ML	2	BAXTER SpA	H
025243155	TISSUCOL*ADESIVO TISS.2SIR 2ML	4	BAXTER SpA	H
025243167	TISSUCOL*ADESIVO TISS.2SIR 5ML	10	BAXTER SpA	H
035941018	BERIPLAST P*FL POLV 0,5ML+FL+S	0,5	CSL BEHRING GmbH	C
035941020	BERIPLAST P*FL POLV 1ML+FL+SET	1	CSL BEHRING GmbH	C
035941032	BERIPLAST P*FL POLV 3ML+FL+SET	3	CSL BEHRING GmbH	C
036557015	TACHOSIL*1SPUGNA 9,5CMx4,8CM	-	NYCOMED ITALIA Srl	C
036557027	TACHOSIL*2SPUGNE 4,8CMx4,8CM	-	NYCOMED ITALIA Srl	C
035601032	QUIXIL*SOL NEBUL 2F 1ML	2	OMRIX BIOPHARM.	C
035601020	QUIXIL*SOL NEBUL 2F 2ML	4	OMRIX BIOPHARM.	C
035601018	QUIXIL*SOL NEBUL 2F 5ML	10	OMRIX BIOPHARM.	C

Quantificazione della domanda di Emostatici locali – Associazioni

I diversi prodotti che rientrano nei codici ATC relativi a Emostatici locali – Associazioni, più comunemente denominati “colle”, non sempre hanno la stessa composizione, tuttavia possono essere considerati equivalenti e per la valutazione dei consumi saranno espressi in mL e in mL per mille abitanti (Tabelle 77 e 78). Poiché tra questi farmaci rientrano anche delle spugne non esprimibili in mL, per tali prodotti (varie dimensioni di spugna dal nome commerciale *Tachosil*) si fornirà la quantità di confezioni consumate (Tabella 79), senza procedere ad una standardizzazione.

Tabella 77. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata espressa in millilitri, di prodotti contenenti medicinali plasmaderivati costituenti Emostatici locali – Associazioni (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	10.380	7.243	846	5.096	9.144
Basilicata	3.469	3.090	-	1.580	4.607
Calabria	2.721	2.840	2.016	3.922	4.233
Campania	24.452	24.644	4.734	10.464	9.061
Emilia-Romagna	16.391	14.998	2.531	11.859	23.773
Friuli-Venezia Giulia	3.549	2.008	226	1.389	5.808
Lazio	30.980	32.948	10.662	25.779	34.045
Liguria	4.899	4.752	1.570	5.467	5.974
Lombardia	30.045	27.967	26.691	55.042	52.295
Marche	6.079	4.234	150	2.028	4.629
Molise	3.584	2.660	-	2.430	3.350
Piemonte	20.890	18.704	5.871	15.608	19.653
PA Bolzano	740	220	124	984	2.185
PA Trento	1.594	1.422	34	1.600	3.427
Puglia	22.377	23.492	5.972	23.816	29.937
Sardegna	5.706	5.384	300	3.664	6.284
Sicilia	10.556	11.769	7.690	4.182	10.229
Toscana	14.195	10.630	4.200	12.022	23.134
Umbria	3.172	4.334	1.396	4.037	4.803
Valle d'Aosta	396	260	-	76	112
Veneto	20.489	21.744	2.268	13.065	22.782
Regione non significativa	20.766	1.060	2.410	142	4.535
ITALIA	257.429	226.403	79.690	204.252	284.000

Tabella 78. Quantificazione della domanda pubblica e privata espressa in millilitri per mille abitanti di prodotti contenenti Emostatici locali – Associazioni (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	7,9	5,5	0,6	3,8	6,8
Basilicata	5,9	5,2	-	2,7	7,8
Calabria	1,4	1,4	1	2	2,1
Campania	4,2	4,2	0,8	1,8	1,6
Emilia-Romagna	3,9	3,5	0,6	2,7	5,4
Friuli-Venezia Giulia	2,9	1,6	0,2	1,1	4,7
Lazio	5,6	5,9	1,9	4,5	5,9
Liguria	3	3	1	3,4	3,7
Lombardia	3,1	2,9	2,7	5,6	5,3
Marche	4	2,7	0,1	1,3	3
Molise	11,2	8,3	-	7,6	10,5
Piemonte	4,8	4,2	1,3	3,5	4,4
PA Bolzano	1,5	0,4	0,2	2	4,3
PA Trento	3,1	2,8	0,1	3	6,5
Puglia	5,5	5,8	1,5	5,8	7,3
Sardegna	3,4	3,2	0,2	2,2	3,8
Sicilia	2,1	2,3	1,5	0,8	2
Toscana	3,9	2,9	1,1	3,2	6,2
Umbria	3,6	4,9	1,6	4,5	5,3
Valle d'Aosta	3,2	2,1	-	0,6	0,9
Veneto	4,3	4,5	0,5	2,7	4,6
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	4,4	3,8	1,3	3,4	4,7

Tabella 79. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata espressa in numero di spugne, di prodotti contenenti medicinali plasmaderivati costituenti Emostatici locali –Associazioni e non esprimibili in millilitri (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	52	102	342	663	936
Basilicata	517	434	769	576	1.129
Calabria	1.010	1.389	2.076	1.857	1.895
Campania	853	1.153	2.160	2.600	3.119
Emilia-Romagna	277	490	742	921	646
Friuli-Venezia Giulia	261	357	851	695	1.080
Lazio	595	1.108	1.571	2.383	2.581
Liguria	241	566	835	802	773
Lombardia	1.882	2.577	3.685	4.921	4.570
Marche	311	450	737	677	874
Molise	2.133	2.468	3.879	3.517	3.608
Piemonte	143	223	269	264	287
PA Bolzano	-	-	-	110	132
PA Trento	801	733	1.141	1.791	1.854
Puglia	99	128	532	676	663
Sardegna	693	983	1.916	2.306	2.004
Sicilia	1.912	2.042	3.085	2.987	3.464
Toscana	118	98	334	414	609
Umbria	-	22	47	129	160
Valle d'Aosta	749	772	1.556	2.124	2.001
Veneto	302	267	378	9	10
Regione non significativa	12.949	16.362	26.905	30.422	32.395
ITALIA	52	102	342	663	936

CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO ATTIVATO (ATC B02BD03)

Si riporta qui di seguito (Tabella 80) la scheda informativa sintetica relativa ai Concentrati di Complesso Protrombinico Attivato (CCPA).

Tabella 80. Complesso Protrombinico attivato - Scheda informativa sintetica

ATC	ATC B02BD03
Definizione	COMPLESSO PROTROMBINICO ATTIVATO
Unità di misura	UF
Indicazioni	Controllo degli episodi emorragici in soggetti con l'inibitore congenito o acquisito del Fattore VIII. Trattamento dei pazienti con inibitore del Fattore XIa.
Classe SSN	A
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	-

Nella Tabella 81 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti CCPA e la relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 81. Prodotti contenenti Complesso Protrombinico Attivato attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	UF	Ditta produttrice	Classe SSN
024744056	FEIBA TIM3*IV FL 1000UI+F 20ML	1000	BAXTER AG	A
024744070	FEIBA*FL 1000UF+BAXJECT II HF	1000	BAXTER AG	A

Quantificazione della domanda di Complesso Protrombinico Attivato

Nelle Tabelle 82 e 83 sono riportate la domanda assoluta (espressa in UF) e standardizzata (espressa in UF per mille abitanti) di CCPA nell'arco del quinquennio 2007-2011 a livello regionale e nazionale.

La domanda nazionale di CCPA nell'arco del quinquennio ha visto un aumento del 25% con un valore di 17.445.000 UF nell'ultimo anno (Tabella 82). La domanda nazionale standardizzata nel periodo è di circa 288 UF per mille abitanti, con una tendenza generale in aumento (+22%) (Tabella 83).

Tabella 82. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Feiba, di prodotti contenenti Concentrati di Complesso Protrombinico Attivato (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	975.000	1.223.000	-	288.000	1.044.000
Basilicata	-	-	-	-	-
Calabria	152.000	636.000	35.000	-	75.000
Campania	2.572.000	2.267.000	327.000	1.298.000	1.914.000
Emilia-Romagna	1.231.000	660.000	-	431.000	872.000
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	560.000	854.000
Lazio	3.447.000	434.000	2.264.000	5.319.000	6.357.000
Liguria	-	-	-	-	1.129.000
Lombardia	878.000	401.000	452.000	824.000	2.855.000
Marche	85.000	-	-	124.000	404.000
Molise	-	-	-	-	-
Piemonte	379.000	10.000	-	74.000	336.000
PA Bolzano	-	-	-	13.000	14.000
PA Trento	-	-	-	-	-
Puglia	528.000	378.000	502.000	221.000	165.000
Sardegna	-	-	-	-	10.000
Sicilia	876.000	389.000	768.000	384.000	183.000
Toscana	1.326.000	262.000	1.000	80.000	560.000
Umbria	-	-	-	-	40.000
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	637.000	-	12.000	518.000	633.000
Regione non significativa	911.000	5.000	176.000	-	-
ITALIA	13.997.000	6.665.000	4.537.000	10.134.000	17.445.000

Tabella 83. Quantificazione della domanda standardizzata pubblica e privata, espressa in Unità Feiba per mille abitanti, di prodotti contenenti Concentrati di Complesso Protrombinico Attivato (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	744,4	923,7	nd	215,1	777,7
Basilicata	nd	nd	nd	nd	nd
Calabria	76,1	316,8	17,4	nd	37,3
Campania	444,2	390,1	56,3	222,8	328,1
Emilia-Romagna	291,5	154,4	nd	98,1	196,7
Friuli-Venezia Giulia	nd	nd	nd	453,8	691
Lazio	627,5	78	402,4	936,1	1.109,7
Liguria	nd	nd	nd	nd	698,3
Lombardia	92	41,6	46,4	83,9	287,9
Marche	55,3	nd	nd	79,5	258,1
Molise	nd	nd	nd	nd	nd
Piemonte	87,1	2,3	nd	16,6	75,4
PA Bolzano	nd	nd	nd	25,8	27,6
PA Trento	nd	nd	nd	nd	nd
Puglia	129,7	92,7	123	54,1	40,3
Sardegna	nd	nd	nd	nd	6
Sicilia	174,6	77,3	152,4	76,1	36,2
Toscana	364,5	71,3	0,3	21,4	149,3
Umbria	nd	nd	nd	nd	44,1
Valle d'Aosta	nd	nd	nd	nd	nd
Veneto	133,4	nd	2,5	105,4	128,2
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	236,7	111,8	75,6	167,9	287,7

FATTORE VII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE (ATC B02BD05)

Si riporta qui di seguito (Tabella 84) la scheda informativa sintetica relativa ai Concentrati di Fattore VII (FVII).

Tabella 84. Fattore VII di coagulazione del sangue - Scheda informativa sintetica

ATC	B02BD05
Definizione	FATTORE VII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE UMANO LIOFILIZZATO
Unità di misura	UI
Indicazioni terapeutiche	Trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici o procedure invasive.
Classe SSN	A
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	-

Nella Tabella 85 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti FVII e la relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 85. Prodotti contenenti Fattore VII attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
024748042	PROVERTIN UM TIM3*IV FL 600UI	600	BAXTER SpA	A

Quantificazione della domanda di Fattore VII di coagulazione del sangue

La domanda nazionale totale di Fattore VII plasmatico (FVIIpd) è stata, nel 2011, di 4.371.000 UI ovvero il doppio di quella registrata nel 2007 (+2.173.800 UI) (Tabella 86).

La domanda per mille abitanti (totale, 72,1 UI) evidenzia forti oscillazioni tra le Regioni italiane con un massimo registrato in Molise (1.274 UI per mille abitanti) ed un minimo prossimo al valore nullo in Veneto, Toscana e Campania. Diverse Regioni non hanno registrato alcuna movimentazione di prodotti contenenti FVIIpd nel periodo 2007-2011 (Tabella 87).

Tabella 86. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Fattore VII plasmatico (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	23.400	48.000	-	-	63.600
Basilicata	-	-	-	-	-
Calabria	-	-	-	-	-
Campania		3.600	-	-	600
Emilia-Romagna	139.800	138.000	-	112.200	198.000
Friuli-Venezia Giulia	15.000	-	-	-	126.000
Lazio	173.400	207.000	184.200	280.200	1.755.600
Liguria	20.400	3.600	-	-	16.800
Lombardia	1.083.000	1.021.200	97.200	525.600	1.221.000
Marche	4.200	-	-	6.000	3.600
Molise	48.000	181.200	363.600	391.800	407.400
Piemonte	337.800	123.000	-	126.000	249.600
PA Bolzano	17.400	-	-	-	11.400
PA Trento	-	-	-	-	-
Puglia	43.200	-	-	198.000	280.200
Sardegna	12.000	6.000	-	-	-
Sicilia	153.000	151.200	85.200	6.600	15.600
Toscana	25.200	3.600	-	1.200	600
Umbria	3.600	3.000	-	6.000	5.400
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	68.400	97.800	88.200	136.800	2.400
Regione non significativa	29.400	-	-	-	13.200
ITALIA	2.197.200	1.987.200	818.400	1.790.400	4.371.000

Tabella 87. Quantificazione della domanda pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali pro capite di prodotti contenenti Fattore VII plasmatico (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	17,9	36,3	nd	nd	47,4
Basilicata	nd	nd	nd	nd	nd
Calabria	nd	nd	nd	nd	nd
Campania	0,0 *	0,6	nd	nd	0,1
Emilia-Romagna	33,1	32,3	nd	25,5	44,7
Friuli-Venezia Giulia	12,4	nd	nd	nd	102
Lazio	31,6	37,2	32,7	49,3	306,5
Liguria	12,7	2,2	nd	nd	10,4
Lombardia	113,5	105,9	10	53,5	123,1
Marche	2,7	nd	nd	3,8	2,3
Molise	150,0	564,8	1.133,4	1.223,5	1.274
Piemonte	77,6	27,9	nd	28,3	56
PA Bolzano	35,7	nd	nd	nd	22,5
PA Trento	nd	nd	nd	nd	nd
Puglia	10,6	nd	nd	48,5	68,5
Sardegna	7,2	3,6	nd	nd	nd
Sicilia	30,5	30,1	16,9	1,3	3,1
Toscana	6,9	1	nd	0,3	0,2
Umbria	4,1	3,4	nd	6,7	6
Valle d'Aosta	nd	nd	nd	nd	nd
Veneto	14,3	20,2	18,1	27,8	0,5
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	37,2	33,3	13,6	29,7	72,1

* I valori contrassegnati come "0,0" non identificano assenza di quantità movimentate, ma consumi che avrebbero necessitato di un eccessivo numero di decimali per essere quantificati.

FATTORE VII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE ATTIVATO, RICOMBINANTE (EPTACOG ALFA ATTIVATO) (ATC B02BD08)

Si riporta qui di seguito (Tabella 88) la scheda informativa sintetica relativa ai Concentrati di Fattore VII Attivato di origine ricombinante (rFVIIa).

Tabella 88. Fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante - Scheda informativa sintetica

ATC	B02BD08
Definizione	FATTORE VII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE ATTIVATO, RICOMBINANTE
Unità di misura	mg
Indicazioni terapeutiche	Trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici a cui ci si sta sottoponendo o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti: – in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i Fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB); – in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnestica intensa alla somministrazione di Fattore VIII o Fattore IX; – in pazienti con emofilia acquisita; – in pazienti con deficit del Fattore VII congenito; – in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con anticorpi verso GP IIb - IIIa e/o HLA e con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata.
Classe SSN	H
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	-

Nella Tabella 89 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti rFVIIa e la relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 89. Prodotti contenenti Fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	mg	Ditta produttrice	Classe SSN
029447048	NOVOSEVEN*IV 1MG(50KUI)+1,1ML	1	NOVO NORDISK FARM.	H
029447012	NOVOSEVEN*IV 1,2MG(60KUI)+2,2M	1,2	NOVO NORDISK FARM.	H
029447051	NOVOSEVEN*IV 2MG(100KUI)+2,1ML	2	NOVO NORDISK FARM.	H
029447063	NOVOSEVEN*IV 5MG(250KUI)+5,2ML	5	NOVO NORDISK FARM.	H

Quantificazione della domanda di Fattore VII di coagulazione del sangue, ricombinante

Nelle Tabelle 90 e 91 si riportano la domanda assoluta (espressa in mg) e standardizzata (espressa in mg per mille abitanti) di rFVIIa nell'arco del quinquennio 2007-2011, nazionale e per singola Regione. La domanda nazionale di rFVIIa è in continuo aumento: +153% dal 2007 al 2011. Nel 2011 i consumi totali sono stati stimati in 89.170 mg (Tabella 90), pari a 1,1 mg per mille abitanti (Tabella 91).

Tabella 90. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in milligrammi, di prodotti contenenti Concentrati di Fattore VII Attivato, ricombinante (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	442	828	1.192	147	759
Basilicata	31	307	24	284	194
Calabria	-	-	2.088	2.045	3.468
Campania	3.858	8.194	7.076	5.453	11.680
Emilia-Romagna	3.169	1.343	5.530	6.972	5.950
Friuli-Venezia Giulia	6.910	7.006	5.636	8.539	9.946
Lazio	913	2.431	2.531	6.209	4.603
Liguria	164	322	203	510	819
Lombardia	7.117	6.510	3.319	6.659	7.331
Marche	341	778	2.293	4.272	4.207
Molise	-	34	44	84	48
Piemonte	6.857	8.699	8.059	8.416	10.392
PA Bolzano	187	35	54	89	58
PA Trento	62	86	189	194	53
Puglia	1.064	2.861	2.337	6.725	6.301
Sardegna	-	-	2.447	489	80
Sicilia	-	-	3.520	4.562	5.066
Toscana	739	11.414	14.583	9.016	12.627
Umbria	253	156	441	271	611
Valle d'Aosta	100	16	36	22	10
Veneto	3.067	4.420	5.346	6.333	4.961
Regione non significativa	6	1	-	-	6
ITALIA	35.281	55.439	66.949	77.291	89.170

Tabella 91. Quantificazione della domanda standardizzata pubblica e privata, espressa in milligrammi per mille abitanti, di prodotti contenenti Concentrati di Fattore VII Attivato, ricombinante (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	0,3	0,6	0,9	0,1	0,6
Basilicata	0,1	0,5	0,0	0,5	0,3
Calabria	-	-	1	1	1,7
Campania	0,7	1,4	1,2	0,9	2
Emilia-Romagna	0,8	0,3	1,3	1,6	1,3
Friuli-Venezia Giulia	5,7	5,7	4,6	6,9	8
Lazio	0,2	0,4	0,4	1,1	0,8
Liguria	0,1	0,2	0,1	0,3	0,5
Lombardia	0,7	0,7	0,3	0,7	0,7
Marche	0,2	0,5	1,5	2,7	2,7
Molise	-	0,1	0,1	0,3	0,2
Piemonte	1,6	2	1,8	1,9	2,3
PA Bolzano	0,4	0,1	0,1	0,2	0,1
PA Trento	0,1	0,2	0,4	0,4	0,1
Puglia	0,3	0,7	0,6	1,6	1,5
Sardegna	-	-	1,5	0,3	0,0
Sicilia	-	-	0,7	0,9	1
Toscana	0,2	3,1	3,9	2,4	3,4
Umbria	0,3	0,2	0,5	0,3	0,7
Valle d'Aosta	0,8	0,1	0,3	0,2	0,1
Veneto	0,6	0,9	1,1	1,3	1
Regione non significativa	nd	nd	-	-	nd
ITALIA	0,6	0,9	1,1	1,3	1,5

*I valori contrassegnati come "0,0" non identificano assenza di quantità movimentate, ma consumi che avrebbero necessitato di un eccessivo numero di decimali per essere quantificati.

PROTEINE PLASMATICHE UMANE (B05AA02)

Si riporta qui di seguito (Tabella 92) la scheda informativa sintetica relativa alle Proteine plasmatiche umane.

Tabella 92. Proteine plasmatiche umane - Scheda informativa sintetica

ATC	B05AA02
Definizione	PROTEINE PLASMATICHE UMANE
Unità di misura	mL
Indicazioni terapeutiche	Le indicazioni sono identiche a quelle del plasma fresco congelato (PFC): – deficit combinati di fattori della coagulazione come coagulopatie dovute a grave insufficienza epatica o trasfusioni massive; – deficit isolati di fattori della coagulazione, in caso di non disponibilità del concentrato dello specifico fattore; – terapia sostitutiva nel deficit di fattori della coagulazione, in situazioni di emergenza quando non è possibile una diagnosi di laboratorio specifica o quando non sia disponibile il concentrato di uno specifico fattore della coagulazione come ad esempio il Fattore V o Fattore XI; – risoluzione dell'attività fibrinolitica e rapida risoluzione dell'effetto degli anticoagulanti orali (tipo cumarina o indanedione) quando l'azione della vitamina K è insufficiente per riduzione della funzionalità epatica o in situazioni di emergenza; – Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT), in genere in associazione a plasmaferesi; – in procedure di plasmaferesi intensive, dovrebbe essere utilizzato esclusivamente per correggere anomalie coagulative durante le emorragie gravi.
Classe SSN	C, H
Nota CUF	-
Informazioni gestionali	-

Nella Tabella 93 si riportano le confezioni attualmente in commercio in Italia contenenti Proteine plasmatiche umane e la relativa quantità di principio attivo contenuta.

Tabella 93. Prodotti contenenti Proteine plasmatiche umane attualmente in commercio (elaborazione CNS su fonte Farmadati al 01/03/2012)

Codifica AIC	Denominazione farmaco	mL	Ditta produttrice	Classe SSN
033369012	PLASMASAFE*INFUS SACCA 200ML	200	KEDRION SpA	H
034540017	OCTAPLAS*INFUS SACCA 200ML	200	OCTAPHARMA ITALY	H
021112040	UMANSERUM*INFUS 250ML 5%	250	KEDRION SpA	C

Quantificazione della domanda di Proteine plasmatiche umane

Sebbene dal punto di vista della classificazione ATC il prodotto *Umanserum*¹ rientri in questa categoria, il fatto che esso contenga Albumina per una quota del 90%, rende controverso se debba essere conteggiato in questo raggruppamento o in quello relativo l'Albumina medesima. Per tale ragione, di seguito si riportano separatamente i dati di *Umanserum*.

La domanda nazionale di Proteine plasmatiche umane, escluso *Umanserum* tra il 2007 e il 2011 è in netto aumento: 22.396.150mL vs 30.542.000 mL (+36% rispetto al 2007) (Tabelle 94 e 95). La domanda assoluta di *Umanserum* è invece riportata nella Tabella 96.

Tabella 94. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in millilitri, di prodotti contenenti Proteine plasmatiche umane, escluso *Umanserum* (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	3.750	15.000	-	25.250	-
Basilicata	288.750	288.000	328.000	362.000	688.000
Calabria	588.000	578.000	636.000	540.400	652.800
Campania	2.885.100	2.259.800	3.729.000	3.317.400	4.065.000
Emilia-Romagna	17.500	18.000	2.000	11.000	-
Friuli-Venezia Giulia	12.000	14.000	-	44.000	-
Lazio	1.543.750	1.394.500	1.533.000	2.616.300	4.128.000
Liguria	390.000	352.000	436.000	480.000	592.000
Lombardia	489.000	473.250	674.000	712.000	548.000
Marche	1.582.100	1.885.400	2.474.400	2.830.200	2.541.600
Molise	215.500	91.000	88.000	62.000	68.000
Piemonte	4.548.000	4.606.000	3.976.000	4.102.800	3.855.600
PA Bolzano	-	-	-	-	-
PA Trento	-	-	-	-	-
Puglia	3.417.300	3.809.550	3.796.000	3.742.500	4.032.100
Sardegna	51.500	72.000	2.000	95.500	53.000
Sicilia	4.248.000	3.912.050	2.776.900	2.820.200	3.373.400
Toscana	376.000	393.400	583.000	910.000	974.000
Umbria	-	-	-	5.000	-
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	1.654.400	2.424.200	2.528.600	3.915.600	4.961.000
Regione non significativa	85.500	33.000	38.000	30.000	10.000
ITALIA	22.396.150	22.619.150	23.600.900	26.622.150	30.542.500

¹ Un flacone da 250 mL di soluzione per infusione endovenosa contiene: soluzione isotonica contenente 50 g/L di plasma proteine, costituite da non meno del 90% di Albumina umana e da a- e b- globuline termostabili. $50/4=12,5$ g di plasma proteine contenuto nel flacone $12,5*90/100=11,25$ g contenuto minimo di Albumina per flacone.

Tabella 95. Quantificazione della domanda standardizzata pubblica e privata, espressa in millilitri *pro capite*, di prodotti contenenti Proteine plasmatiche umane escluso *Umanserum* (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	0,0*	0,0	-	0,0	-
Basilicata	0,5	0,5	0,6	0,6	1,2
Calabria	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Campania	0,5	0,4	0,6	0,6	0,7
Emilia-Romagna	0,0	0,0	0,0	0,0	-
Friuli-Venezia Giulia	0,0	0,0	-	0,0	-
Lazio	0,3	0,3	0,3	0,5	0,7
Liguria	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4
Lombardia	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1
Marche	1	1,2	1,6	1,8	1,6
Molise	0,7	0,3	0,3	0,2	0,2
Piemonte	1	1	0,9	0,9	0,9
PA Bolzano	-	-	-	-	-
PA Trento	-	-	-	-	-
Puglia	0,8	0,9	0,9	0,9	1
Sardegna	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
Sicilia	0,8	0,8	0,6	0,6	0,7
Toscana	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3
Umbria	-	-	-	0,0	-
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	0,3	0,5	0,5	0,8	1
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5

* I valori contrassegnati come "0,0" non identificano assenza di quantità movimentate, ma consumi che avrebbero necessitato di un eccessivo numero di decimali per essere quantificati.

Tabella 96. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in millilitri, del prodotto *Umanserum* (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco)

Regione	2007	2008	2009	2010	2011
Abruzzo	-	-	-	-	-
Basilicata	240.250	232.000	165.000	238.750	301.250
Calabria	93.750	145.000	37.500	65.000	31.500
Campania	5.000	21.500	17.000	-	-
Emilia-Romagna	-	-	-	-	-
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	-
Lazio	-	-	-	-	-
Liguria	-	-	-	-	-
Lombardia	-	-	3.000	-	-
Marche	3.750	-	-	-	-
Molise	-	17.000	74.500	145.250	24.250
Piemonte	-	25.000	-	55.000	375.000
PA Bolzano	-	-	-	-	-
PA Trento	-	-	-	-	-
Puglia	278.750	174.750	520.000	1.134.500	1.177.000
Sardegna	-	5.000	-	-	132.500
Sicilia	1.094.000	1.082.750	788.750	1.242.500	1.410.000
Toscana	9.000	-	-	-	-
Umbria	12.500	20.000	46.250	-	-
Valle d'Aosta	-	-	10.000	-	9.750
Veneto	48.750	-	-	-	-
Regione non significativa	-	-	-	-	-
ITALIA	1.785.750	1.723.000	1.662.000	2.881.000	3.461.250

Parte IV

Autosufficienza

AUTOSUFFICIENZA

Nel presente rapporto, con il termine autosufficienza di MP si intende la capacità dei sistemi sanitari regionali (siano essi espressi da un accordo di più Regioni o Regioni singole) e del sistema trasfusionale nazionale di garantire il soddisfacimento dei propri bisogni in materia di MP attraverso l'utilizzo dei prodotti ottenuti dalla lavorazione del plasma raccolto ed inviato all'azienda di frazionamento, in regime di conto-lavorazione, riducendo gli approvvigionamenti dal mercato farmaceutico. L'autosufficienza dei MP, tuttavia, deve tenere conto dei livelli di appropriatezza dell'utilizzo clinico e della gestione delle risorse disponibili.

L'autosufficienza di MP, oltre a quella di sangue ed emocomponenti rappresenta uno degli obiettivi della L 219/05 (1) *finalizzato a garantire a tutti i cittadini uguali condizioni di qualità e sicurezza della terapia trasfusionale*. Essa costituisce un interesse nazionale sovraregionale e sovraziendale non frazionabile per il cui raggiungimento è richiesto il concorso delle Regioni e delle Aziende sanitarie. La Legge individua nel Programma annuale di autosufficienza nazionale (art. 14) lo strumento atto a determinare gli elementi che la compongono, quali i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del Sistema, le modalità di compensazione tra le Regioni ed i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari. Inoltre il DL.vo 20 dicembre 2007, n. 261 (34), prevede (art. 26) la predisposizione, da parte del MdS, tramite apposito decreto, di un programma finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei ST e nelle UdR ed alla promozione del razionale ed appropriato utilizzo dei MP.

Il “conto-lavorazione”

Il plasma raccolto in Italia proviene da donazioni volontarie, periodiche, responsabili, anonime e gratuite.

Le Regioni, singolarmente o in forme associate, conferiscono il plasma raccolto dai ST del proprio territorio all'azienda autorizzata alla trasformazione industriale del plasma per la produzione di MP.

Il contratto con le aziende, che operano come fornitori di servizio, è considerato una modalità di “lavorazione per conto terzi” e si configura come convenzione per la produzione di MP. L'acquisizione viene attuata mediante procedura di gara conforme alla normativa vigente.

Gli attuali contratti tra le Regioni e la ditta di trasformazione aggiudicataria prevedono almeno la produzione dei seguenti MP: Albumina, IVIG, FVIII, FIX, CCP e AT. Inoltre includono anche servizi di pre-lavorazione, quali ad esempio ritiro e stoccaggio del plasma, e di post-produzione, come l'acquisizione del certificato di controllo di stato (*batch release*), lo stoccaggio e la consegna dei prodotti finiti.

In accordo al nuovo schema tipo di convenzione, previsto dal relativo DM 12 aprile 2012 (35), la produzione di MP da parte dell'Azienda è definita in un piano di produzione qualitativo a fronte del quale il fornitore del servizio si impegna a produrre la quantità e la qualità dei MP richiesti dal committente nei tempi e nelle modalità concordati; il committente, a sua volta, si impegna a rendere disponibile la quantità di plasma necessario. Il fornitore del servizio di trasformazione industriale non può utilizzare il plasma, le frazioni intermedie o i prodotti finiti e la materia prima residuale, compresi gli scarti, per finalità diverse da quelle previste dalla convenzione, senza un preventivo accordo con il committente. Le Regioni restano proprietarie a pieno titolo del plasma inviato alla lavorazione industriale, di tutte le specialità farmaceutiche da esso derivate, nonché della materia prima residuale, compresi gli scarti.

Analisi del contesto regolatorio

Attualmente il sistema nazionale plasma e plasmaderivati è interessato da una evoluzione del contesto regolatorio nell'ambito di un più ampio processo di qualificazione del sistema trasfusionale italiano volto a garantire l'adeguamento e la piena conformità del settore alla normativa europea. Tale processo è stato avviato con l'emanazione dell'Accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010 relativo ai requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta ed alla definizione del modello per le visite di verifica di conformità. L'Accordo, inoltre, ha stabilito in trentasei mesi dalla messa a disposizione dell'elenco dei valutatori per il sistema trasfusionale, il termine ultimo per il recepimento dei requisiti e per il completamento della prima tornata di visite di verifica, fissato dal "Decreto Milleproroghe" (L 10/11) al 31 dicembre 2014 (36). In particolare, è stato svolto un lavoro di revisione e aggiornamento della normativa nazionale che ha condotto all'emanazione di quattro DM che modificheranno significativamente gli ambiti della produzione e della lavorazione della materia prima, dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali prodotti da plasma nazionale nonché delle procedure di esportazione ed importazione del plasma e dei suoi derivati.

La L 219/05 (1) identifica, tra i livelli essenziali di assistenza sanitaria, *la lavorazione del sangue e degli emocomponenti, compreso il plasma per le finalità relative alla produzione MP e invio del plasma stesso alle aziende di frazionamento convenzionate secondo le modalità previste dall'art. 15 della legge medesima*. Tali modalità sono disciplinate in due dei DM emanati il 12 aprile 2012. Il decreto sulle "Modalità per la presentazione e valutazione delle istanze volte ad ottenere l'inserimento tra i centri e le aziende di produzione di medicinali emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le Regioni per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale" (37) disciplina le modalità con le quali le aziende interessate possono presentare idonee istanze per la lavorazione del plasma nazionale attestando il possesso dei requisiti previsti dalla norma. A seguito della valutazione delle stesse, con successivo decreto, il Ministero, sentiti la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome, il CNS e la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, individuerà le aziende di frazionamento autorizzate alla lavorazione del plasma italiano. Il Decreto 12 aprile 2012 recante lo "Schema tipo di convenzione tra le Regioni e le Province autonome e le Aziende produttrici di medicinali emoderivati per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale" (35) riporta i contenuti essenziali degli atti contrattuali. Ai sensi dell'articolo 16 della L 219/05 sono inoltre consentite l'importazione e l'esportazione del sangue e dei suoi prodotti per uso terapeutico, profilattico e diagnostico e la lavorazione del plasma per conto terzi affidata da committenti esteri, secondo le modalità definite nel DM 12 aprile 2012 sulle "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti" (38). Con questo decreto sono inoltre consentite la lavorazione all'estero del plasma nazionale, l'esportazione in relazione a specifici accordi e programmi di prodotti intermedi e finali eccedenti il fabbisogno nazionale e l'importazione di plasma e prodotti del sangue destinati alla produzione di medicinali da commercializzare esclusivamente in Paesi terzi. Infine, con riferimento al progressivo adeguamento dei ST e delle UdR alla normativa europea, il DM 12 aprile 2012, relativo alle "Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale" (5), disciplina l'immissione in commercio dei MP da plasma nazionale nel periodo transitorio previsto dalla L 10/11 per permettere al sistema italiano il recepimento dei requisiti previsti dall'Accordo Stato-Regioni sopracitato e fissato entro e non oltre il 31/12/2014.

Analisi del plasma inviato all'industria per il frazionamento

Nel corso dell'ultimo decennio, in seguito alle azioni promosse dalle Regioni, d'intesa con le Associazioni e Federazioni del Volontariato, si è realizzata una costante crescita della quantità e qualità del plasma raccolto su scala nazionale (Figura 42). Si è passati infatti da un totale di 462.805 chilogrammi inviati al frazionamento nell'anno 2000 ai 747.982 chilogrammi del 2011, con un incremento percentuale, nell'arco del decennio considerato, del 61,6%. Il tasso di incremento medio annuo all'interno del periodo considerato è del 5,6%, con due momenti di maggiore crescita nei periodi compresi tra gli anni 2004-2006 e 2008-2010. Si è registrata una variazione negativa solo per l'anno 2001 (-1,1%).

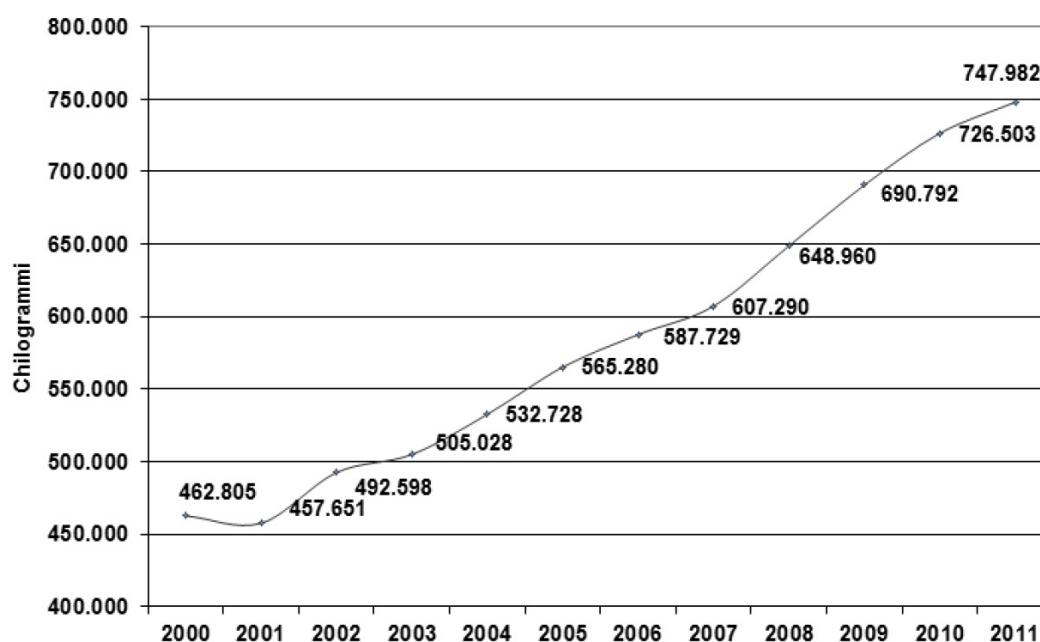


Figura 42. Plasma (chilogrammi) conferito all'industria, 2000–2011
(Fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion)

Si osserva, tuttavia, un'estrema variabilità delle quantità (e qualità) di plasma inviate dalle singole Regioni al frazionamento industriale.

I due principali accordi interregionali, l'Accordo Lombardia-Piemonte-Sardegna² (LPS) e l'Accordo Interregionale per la Plasmaderivazione (AIP)³, che coinvolgono nel complesso 14 tra Regioni e Province Autonome, raccolgono circa i tre quarti (75,6%) del plasma totale inviato al frazionamento industriale. Nello specifico, nell'anno 2011, l'AIP ha inviato alla lavorazione 334.871 chilogrammi di plasma, l'Accordo LPS 230.563 chilogrammi e l'insieme delle restanti Regioni non consorziate 182.112 chilogrammi di plasma, rispettivamente il 45, il 31 ed il 24%

² Regione capofila Lombardia

³ Regioni aderenti all'AIP: Veneto (Regione capofila), Abruzzo, Basilicata, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Province Autonome di Bolzano e Trento, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta.

del totale nazionale (Figura 43) a cui vanno aggiunti 436 chilogrammi raccolti presso le strutture militari.

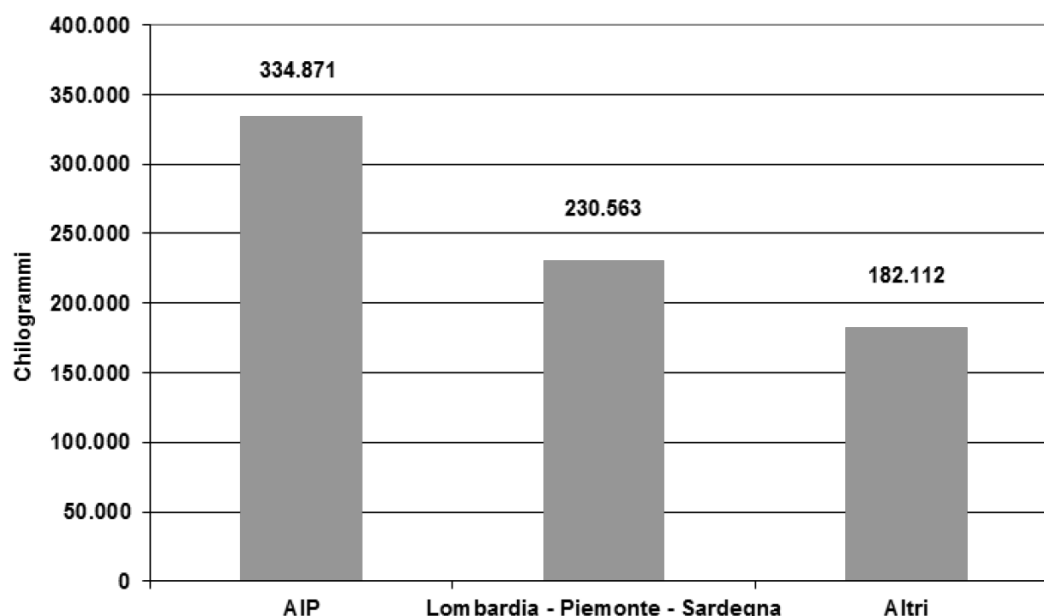


Figura 43. Quantità (chilogrammi) di plasma totale conferito all'industria per accordi interregionali, anno 2011 (Fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion)

Se si considerano le quantità di plasma conferito all'industria standardizzate per la popolazione residente nel 2011, l'AIP ha inviato alla lavorazione 16,8 chilogrammi di plasma per mille abitanti, il Consorzio LPS 14,4 chilogrammi per mille abitanti e l'insieme delle rimanenti Regioni 7,4 chilogrammi di plasma per mille abitanti (Figura 44).

Il valore medio nazionale in Italia è stato di 12,3 chilogrammi per mille abitanti, con contributi delle singole Regioni molto diversi tra loro. Si registrano, infatti, valori massimi di 22,7 chilogrammi per mille abitanti in Friuli-Venezia Giulia (quasi il doppio del dato nazionale), 21,8 in Valle d'Aosta e 18,4 in Toscana. Gli apporti minimi vengono offerti, con contributi assai modesti e ben al di sotto del dato nazionale, da Regioni demograficamente importanti come Lazio e Campania con 5,5 e 4 chilogrammi per mille abitanti ciascuna (Figura 45).

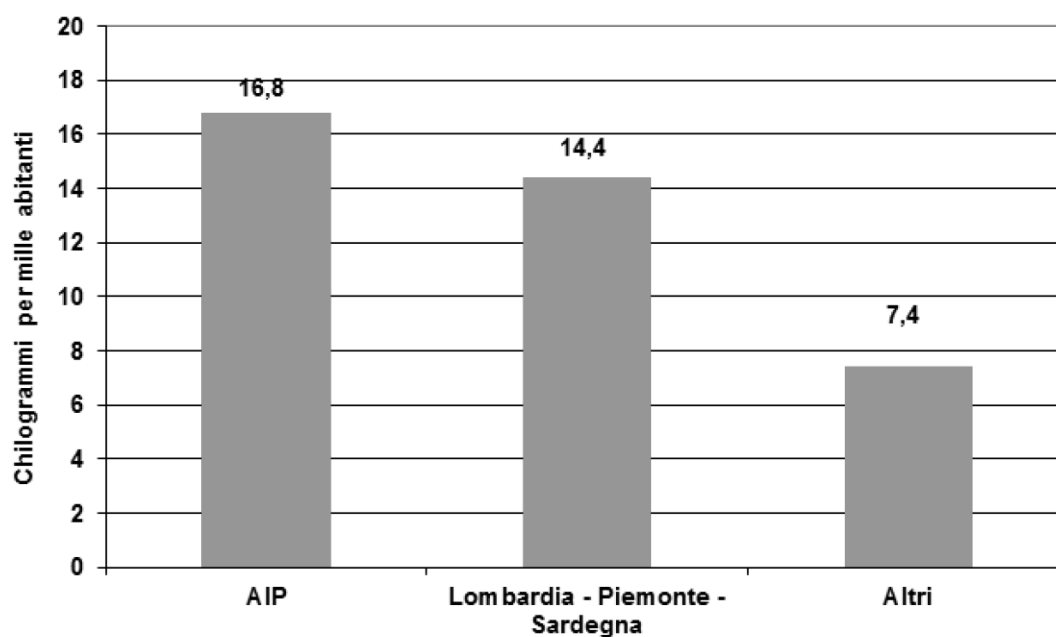


Figura 44. Quantità (chilogrammi per mille abitanti) di plasma conferito all'industria per accordi interregionali, anno 2011 (Fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion)

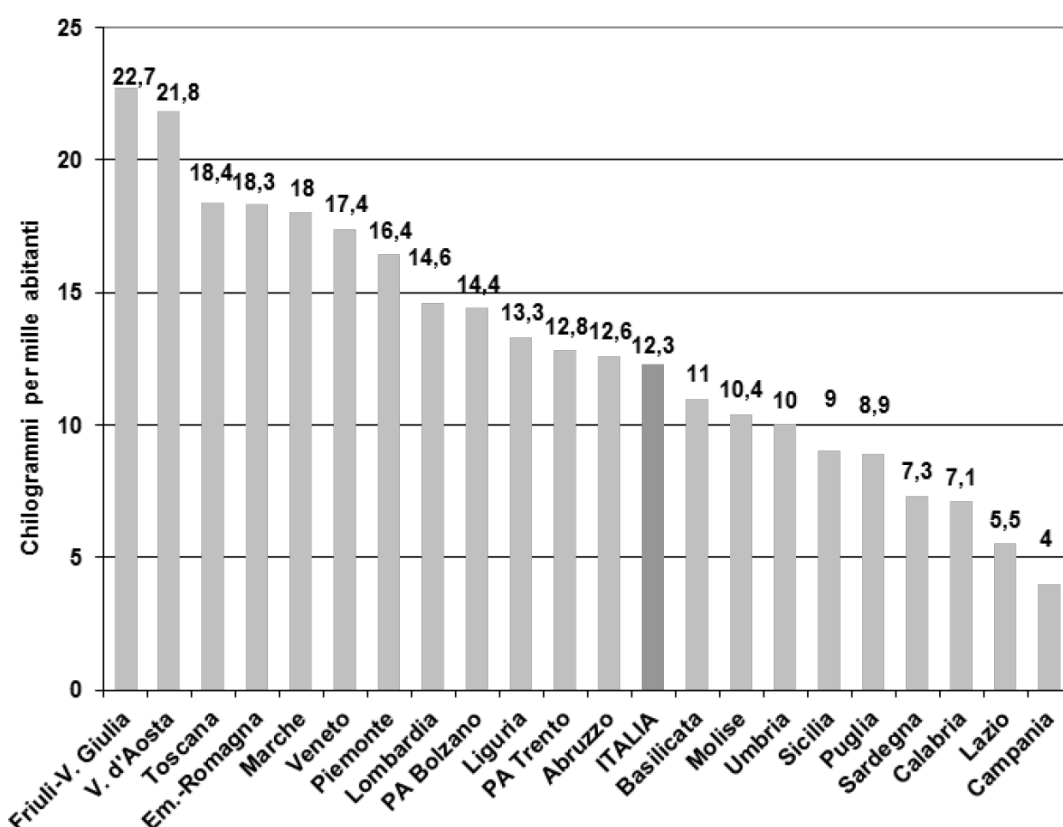


Figura 45. Quantità (chilogrammi per mille abitanti) di plasma conferito all'industria per Regione, anno 2011 (Fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion)

Offerta di medicinali plasmaderivati dal conto-lavorazione

Nel 2011 sono state raccolte 3.105.373 unità di plasma, di cui 338.905 sono state trasfuse e 125.000 non utilizzate (elaborazione CNS su fonte dati SISTRA).

Anche le Forze armate, tramite il Servizio trasfusionale militare, cooperano *con le strutture del Servizio sanitario nazionale, del Ministero dell'interno e del Dipartimento della protezione civile, al fine di assicurare, in relazione alle previsioni delle necessità trasfusionali per le situazioni di emergenza, il mantenimento di adeguate scorte di prodotti* (art. 24 della L 219/05).

La quantità totale di plasma inviata all'industria nel 2011 dalle Regioni italiane è stata di 747.982 chilogrammi, di questi, il 25% (188.523 chilogrammi) è rappresentato da plasma da aferesi (categoria A), il 61% (455.922 chilogrammi) da plasma da separazione di categoria B e il restante 14% (102.998 chilogrammi) da plasma da separazione di categoria C⁴ oltre a 539 chilogrammi di plasma iperimmune antiepatite B. Le percentuali di conferimento al frazionamento delle tre categorie di plasma variano nei diversi ambiti regionali; in particolare, le Regioni che inviano le quote percentuali maggiori di plasma da aferesi rispetto al totale del plasma conferito sono Toscana (40%), Marche (39%) e Abruzzo (37%). Le Regioni che non conferiscono quote significative di plasma di tipo A sono Campania, Sardegna e Calabria (<5%). In riferimento al plasma di categoria B i maggiori contributi percentuali sul totale regionale si registrano in Calabria (93%), Umbria (91%) e Lazio (88%), mentre la quota percentuale minore si registra in Veneto (37%)⁵ (Tabella 97).

Nella Tabella 98 è riportata la quantità di MP ottenibili dal frazionamento industriale del plasma totale conferito e lavorato nel corso del secondo semestre 2010 e del primo 2011, in base alle rese dichiarate da Kedrion (*offerta teorica o capacità produttiva*).

⁴ In base agli accordi contrattuali vigenti tra le Regioni e Kedrion, il plasma inviato al frazionamento è classificato come segue: "A", plasma da aferesi congelato entro 6 ore dalla raccolta; "B", plasma da separazione congelato entro 7 ore dalla raccolta; "C", plasma da separazione congelato tra 7 e 72 ore dalla raccolta. In accordo alle stesse specifiche, i fattori della coagulazione possono essere ottenuti solo da plasma di tipo "A" e "B".

⁵ Per la PP.AA di Trento e Bolzano Trento e per le Regioni Friuli-Venezia Giulia e Veneto, le percentuali di plasma di tipo B e C non rispecchiano fedelmente la tipologia di raccolta effettuata, ma sono il frutto di un declassamento di una minima parte del plasma di tipo B a C attuato per motivi amministrativi (fonte Kedrion).

Tabella 97. Quantità totale, espressa in chilogrammi, quantità per mille abitanti e percentuale sul totale di plasma conferito all'industria per Regione e categoria – anno 2011

Regione	A	%	B	%	C	%	TOTALE 2011	TOTALE kg per 1000 res.
Abruzzo	6.304,5	37,4	10.565,2	62,6	2,4	0	16.872,1	12,6
Basilicata	1.830,8	28,4	3.365,5	52,2	1.246,9	19,4	6.443,2	11
Calabria	680	4,8	13.256,3	92,7	358,5	2,5	14.294,7	7,1
Campania	282,4	1,2	16.372,9	69,4	6.924,9	29,4	23.580,1	4
E.-Romagna	22.472,5	27,8	47.210	58,3	11.273,8	13,9	80.956,3	18,3
Friuli-V. Giulia	9.454,9	33,7	11.790,8	42	6.838,1	24,3	28.083,8	22,7
Lazio	2.383,2	7,6	27.594,9	88,3	1.257,7	4	31.235,8	5,5
Liguria	4.825,1	22,4	16.050,3	74,7	620,3	2,9	21.495,7	13,3
Lombardia*	41.066,4	28,4	83.926,2	57,9	19.841,1	13,7	145.260,3	14,6
Marche	10.909,6	38,7	16.335,8	58	924	3,3	28.169,4	18
Molise	695,9	21	2.616,1	79	-	-	3.312	10,4
Piemonte*	17.575	24,1	46.336,2	63,5	9.097,8	12,5	73.121,1	16,4
PA Bolzano	720,3	9,9	4.587,4	62,9	1.988,9	27,3	7.296,6	14,4
PA Trento	1.573,2	23,2	3.245	47,8	1.972,2	29	6.790,4	12,8
Puglia	7.231,3	20	23.199,4	64	5.799,4	16	36.230,1	8,9
Sardegna	180,5	1,5	9.749,6	80	2.251,8	18,5	12.181,8	7,3
Sicilia	7.217,3	15,9	36.159,4	79,8	1.913,3	4,2	45.290	9
Toscana	27.645,7	40,1	41.349,8	59,9	5,3	0	69.000,8	18,4
Umbria	839,2	9,3	8.189,9	90,7	-	-	9.029,1	10
V. d'Aosta	949,8	33,9	1.848,2	66	0,6	0	2.798,5	21,8
Veneto	23.677	27,5	32.069,2	37,2	30.358,8	35,3	86.105	17,4
Ministero Difesa	8,7	2	104	23,9	322,2	74,1	434,9	nd
ITALIA	188.523,3	-	455.921,9	-	102.997,6	-	747.981,6	12,3

* Le Regioni Lombardia e Piemonte hanno conferito rispettivamente 426,6 e 112,2 chilogrammi di plasma iperimmune anti-epatite B.

Tabella 98. Offerta teorica dei medicinali plasmaderivati in base alla quantità di plasma conferito durante il secondo semestre 2010 e il primo semestre 2011 e alle rese comunicate dall'industria di frazionamento per Regione, anno 2011 (Fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion)

Regione	II semestre 2010 kg	I semestre 2011 kg	Totale kg	Albumina g	Immunoglobulina Umana Uso Endovenoso g	Fattore VIII		Fattore IX/Complesso Protrombinico UI	Antitrombina UI
						UI	UI		
Abruzzo	7.617,1	8.014,8	15.631,9	393.923	56.275	2.062.596	2.859.508	2.343.859	
Basilicata	3.286,9	2.982	6.268,9	157.976	22.568	677.001	938.569	769.319	
Calabria	6.927,7	7.012,2	13.939,9	351.285	50.184	1.806.867	2.504.975	2.053.258	
Campania	10.683,1	11.822,2	22.505,3	567.134	81.019	2.004.108	2.778.422	2.277.395	
Emilia-R.	39.748,9	40.171,4	79.920,3	2.013.992	287.713	8.969.980	12.435.655	10.193.160	
Friuli-V. Giulia	14.126,4	14.603,3	28.729,7	723.989	103.427	3.510.867	4.867.339	3.989.622	
Lazio	13.599,6	14.793,1	28.392,8	715.498	102.214	3.571.763	4.951.762	4.058.821	
Liguria	11.215,4	9.289,8	20.505,2	516.731	73.819	2.641.563	3.662.167	3.001.777	
Lombardia	70.997,2	71.704,2	142.701,3	3.596.074	513.725	16.256.624	22.537.592	18.473.436	
Marche	15.489,1	13.486,6	28.975,6	730.186	104.312	3.670.638	5.088.839	4.171.179	
Molise	1.592,9	1.655,5	3.248,4	81.860	11.694	428.791	594.461	487.263	
Piemonte	35.839,2	36.331,2	72.170,4	1.818.694	259.813	8.388.522	11.629.542	9.532.412	
PA Bolzano	3.290,2	3.603,7	6.893,9	173.726	24.818	909.996	1.261.585	1.034.086	
PA Trento	3.151,7	3.395,5	6.547,2	164.988	23.570	864.225	1.198.131	982.074	
Puglia	18.256,4	17.646,8	35.903,2	904.760	129.251	4.019.190	5.572.059	4.567.261	
Sardegna	5.738,8	7.043,2	12.782	322.106	46.015	1.343.187	1.862.146	1.526.349	
Sicilia	22.439,1	21.654,3	44.093,4	1.111.153	158.736	5.347.087	7.413.006	6.076.235	
Toscana	33.821,6	33.652,5	67.474,1	1.700.348	242.907	8.906.583	12.347.763	10.121.118	
Umbria	4.607,5	4.301,4	8.908,9	224.504	32.072	1.175.974	1.630.328	1.336.334	
Valle d'Aosta	1.342,8	1.470	2.812,7	70.881	10.126	371.208	514.629	421.827	
Veneto	42.641	43.205,8	85.846,9	2.163.341	309.049	10.599.248	14.694.412	12.044.600	
Minist. Difesa	127,1	247	374,2	9.429	1.347	12.513	17.348	14.220	
ITALIA	366.539,7	368.086,4	734.626,1	18.512.577	2.644.654	87.538.532	121.360.237	99.475.604	

Nella Tabella 99, sono espresse le quantità, in grammi e Unità Internazionali, dei sei principali MP distribuiti alle singole Regioni nel corso dell'anno solare 2011, in base ai programmi di produzione e distribuzione concordati (*offerta effettiva o conto-lavorazione*).

Tabella 99. Offerta effettiva (g e UI) dei medicinali plasmaderivati distribuiti in conto-lavorazione per Regione, anno 2011 (Fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion)

Regione	TOTAL	Albumina	Immunoglobulina Umana Uso Endovenoso	Fattore VIII	Fattore IX	Complesso Protrombinico	Antitrombina
	kg	g	g	UI	UI	UI	UI
Abruzzo	16.872,1	350.500	49.000	44.000	26.000	166.500	2.011.000
Basilicata	6.443,2	261.500	18.720	22.000	15.000	218.500	1.675.000
Calabria	14.294,7	307.860	57.280	657.000	49.000	102.500	1.500.000
Campania	23.580,1	488.040	69.870	965.000	-	800.000	5.604.000
Emilia- Romagna	80.956,3	1.828.500	235.693	2.175.000	625.000	3.228.500	1.402.000
Friuli-V. Giulia	28.083,8	320.000	76.280	808.000	225.000	500.000	3.250.000
Lazio	31.235,8	587.380	96.130	4.083.000	536.000	1.148.000	3.398.000
Liguria	21.495,7	700.000	113.535	835.000	370.000	560.000	4.554.000
Lombardia	145.260,3	3.146.290	482.425	12.250.500	1.426.500	3.885.500	4.917.000
Marche	28.169,4	467.910	104.965	2.029.000	381.000	1.132.500	2.150.000
Molise	3.312	58.050	13.465	50.000	-	100.000	300.000
Piemonte	73.121,1	1.277.500	244.650	7.656.000	2.006.500	1.254.000	9.891.000
PA Bolzano	7.296,6	113.000	29.780	360.000	125.000	553.500	400.000
PA Trento	6.790,4	105.000	20.160	-	-	162.500	75.000
Puglia	36.230,1	744.610	97.580	2.799.000	-	1.150.000	3.052.000
Sardegna	12.181,8	417.500	47.470	216.000	-	715.000	3.590.000
Sicilia	45.290	1.234.870	121.840	1.953.000	167.000	1.186.000	9.623.000
Toscana	69.000,8	2.117.250	278.265	4.690.000	558.000	2.288.000	8.844.000
Umbria	9.029,1	455.000	60.105	251.000	12.000	400.000	701.000
Valle d'Aosta	2.798,5	74.000	8.600	147.000	-	225.000	125.000
Veneto	86.105	1.797.500	315.415	4.178.000	1.098.000	2.068.000	7.455.000
Ministero Difesa	434,9	-	-	-	-	-	-
ITALIA	747.981,6	16.852.260	2.541.228	46.168.500	7.620.000	21.844.000	74.517.000

Analisi dell'autosufficienza

Albumina

Nel 2011, la *domanda SSN* ha rappresentato l'84% della *domanda totale* di Albumina. L'*autosufficienza teorica* nazionale, stimata sulla base del rapporto tra *offerta teorica* e *domanda SSN*, è stata del 60% mentre quella *effettiva*, intesa quale rapporto tra *offerta effettiva* del conto-lavorazione e *domanda SSN*, è stata appena del 55% (Tabella 100).

Le Regioni che nel 2011 hanno raggiunto un'*autosufficienza effettiva* > 90% sono state: Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Marche, PA di Bolzano, PA di Trento, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta e Veneto. Ad esclusione delle Marche, tutte le sopramenzionate Regioni aderiscono all'AIP. Le Regioni che hanno beneficiato maggiormente delle compensazioni interregionali all'interno dell'AIP sono state Umbria (autosufficienza effettiva 99% vs teorica 49%), Basilicata (77% vs 47%) e Liguria (92% vs 68%). Le Regioni più lontane dall'obiettivo dell'*autosufficienza effettiva* sono invece Calabria, Puglia, Sardegna e Lazio, con percentuali che oscillano tra il 23 e il 21%, e Campania, con appena il 15% della domanda SSN soddisfatta dall'offerta del conto-lavorazione.

Se si mettono a confronto le aggregazioni regionali, l'AIP ha presentato un'offerta effettiva molto simile a quella teorica, con un rapporto tra i due valori pari al 98%; lo stesso rapporto è stato del 84% per l'Accordo LPS e del 87% per le restanti Regioni. Questo dato sembrerebbe suggerire una maggiore efficienza organizzativa dell'AIP. In termini di autosufficienza effettiva, l'AIP ha registrato una copertura della domanda SSN pari al 90% rispetto al 63% dell'accordo LPS e al 28% dell'insieme delle altre Regioni. Particolare è la situazione delle Marche che, non aderendo a nessun accordo interregionale, presenta delle eccedenze regionali di Albumina (circa 262 chilogrammi) di cui non beneficiano altre Regioni.

In Figura 46 è rappresentata la collocazione delle diverse Regioni italiane rispetto alla capacità produttiva e al consumo *pro capite* in relazione al dato medio nazionale evidenziato dall'intersezione dagli assi secondari.

In Sardegna, Puglia, Calabria, Campania il basso tasso di autosufficienza è conseguenza sia dei consumi decisamente eccessivi rispetto al dato medio nazionale sia della modesta raccolta di plasma da inviare al frazionamento.

Tabella 100. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di Albumina, anno 2011

Regione	Domanda Totale g	Domanda SSN g	Offerta teorica g	Offerta effettiva g	Offerta teorica / Domanda SSN %	Offerta effettiva / Domanda SSN %
Abruzzo	802.783	666.798	393.923	350.500	59	53
Basilicata	354.735	338.903	157.976	261.500	47	77
Calabria	1.466.588	1.345.648	351.285	307.860	26	23
Campania	4.328.273	3.226.335	567.134	488.040	18	15
E.-Romagna	2.254.210	1.946.500	2.013.992	1.828.500	103	94
Friuli-V. Giulia	340.380	330.135	723.989	320.000	219	97
Lazio	4.036.993	2.863.000	715.498	587.380	25	21
Liguria	806.700	759.058	516.731	700.000	68	92
Lombardia	5.517.158	4.281.590	3.596.074	3.146.290	84	73
Marche	571.033	505.065	730.186	467.910	145	93
Molise	191.583	146.670	81.860	58.050	56	40
Piemonte	1.659.628	1.437.240	1.818.694	1.277.500	127	89
PA Bolzano	116.570	116.440	173.726	113.000	149	97
PA Trento	123.475	110.530	164.988	105.000	149	95
Puglia	3.762.990	3.322.238	904.760	744.610	27	22
Sardegna	2.046.890	2.015.680	322.106	417.500	16	21
Sicilia	2.929.808	2.449.470	1.111.153	1.234.870	45	50
Toscana	2.493.200	2.344.098	1.700.348	2.117.250	73	90
Umbria	464.650	461.763	224.504	455.000	49	99
Valle d'Aosta	74.480	74.480	70.881	74.000	95	99
Veneto	2.029.680	1.839.743	2.163.341	1.797.500	118	98
Regione non significativa	70.858	105.928*	9.429	-	nd	nd
ITALIA	36.442.660	30.687.308	18.512.577	16.852.260	60	55

* La domanda SSN può risultare superiore alla domanda totale in quanto la prima tiene conto delle movimentazioni registrate in Tracciabilità relative alla spesa SSN ma associate anche a destinatari intermedi (Depositari, Grossisti, ecc.) non conteggiati nella domanda totale. Quest'ultima tiene conto dei soli consumi degli utilizzatori finali. Per il calcolo dell'autosufficienza a scopo cautelativo si è considerato sempre il valore maggiore tra i due dati.

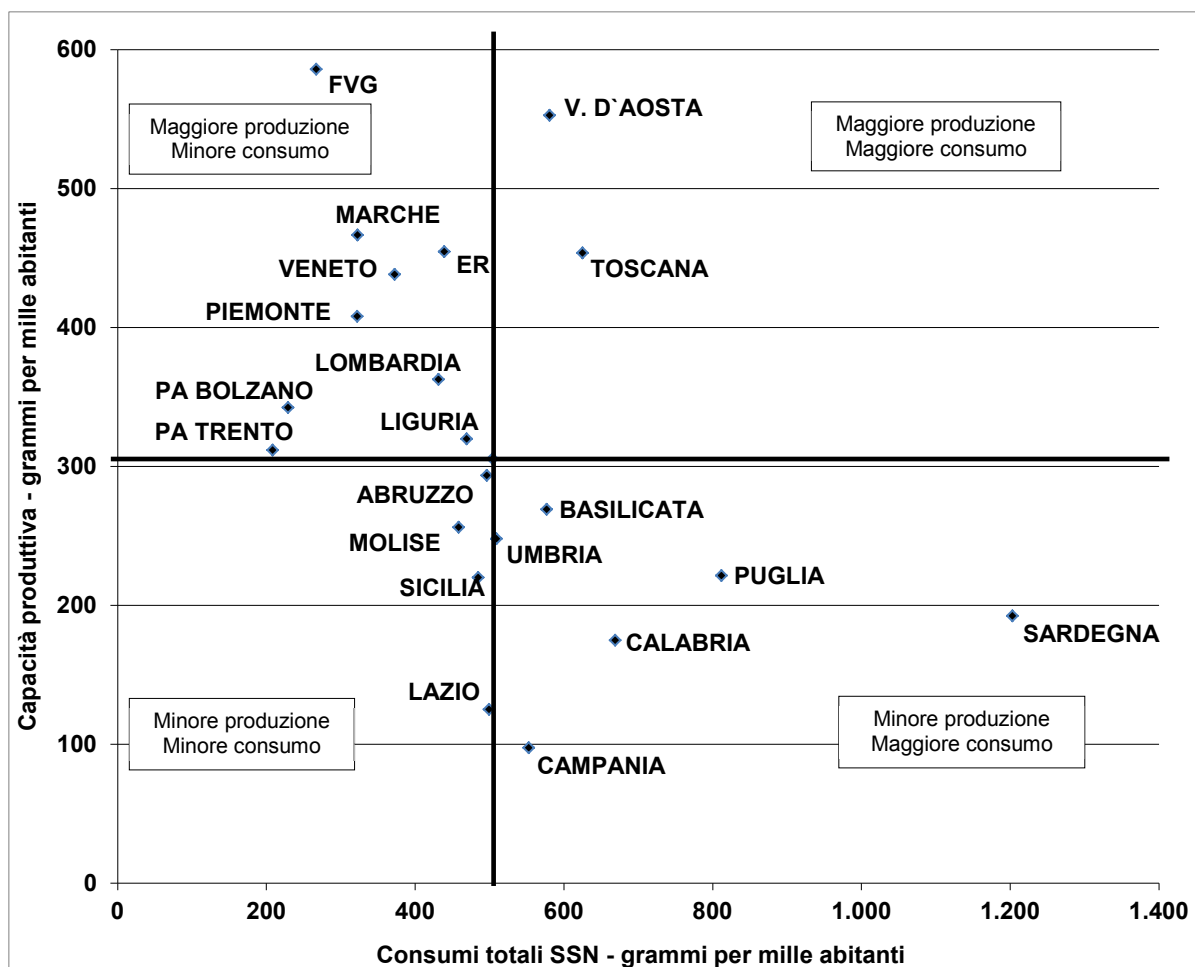


Figura 46. Distribuzione delle Regioni italiane rispetto alla capacità produttiva di Albumina ed ai propri consumi a carico SSN (Fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion e Tracciabilità del farmaco)

Immunoglobulina umana uso endovenoso

Nel 2011, la *domanda SSN* di IVIG ha rappresentato il 96% della *domanda totale*. L'*autosufficienza effettiva* nazionale è stata del 81%, molto simile a quella *teorica* del 83%. (Tabella 101).

Le Regioni che nel 2011 hanno raggiunto un'*autosufficienza effettiva* > 90% sono state: Basilicata, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Lombardia, Marche, Molise e Veneto. Le Regioni che hanno beneficiato maggiormente delle compensazioni interregionali all'interno degli accordi sono state Umbria (*autosufficienza effettiva* 88% vs *teorica* 47%) e Liguria (90% vs 58%). Le Regioni più lontane dagli obiettivi di *autosufficienza effettiva* sono invece Campania (43%), Lazio (48%), Puglia e Sardegna (56%).

Dal confronto delle aggregazioni regionali risulta che l'AIP ha conseguito un'*autosufficienza effettiva* del 83%, l'accordo LPS del 85% e le restanti Regioni mediamente del 61%.

Tabella 101. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di Immunoglobulina umana ad uso endovenoso, anno 2011

Regione	Domanda Totale g	Domanda SSN g	Offerta teorica g	Offerta effettiva g	Offerta teorica / Domanda SSN %	Offerta effettiva / Domanda SSN %
Abruzzo	70.793	70.768	56.275	49.000	80%	69%
Basilicata	19.964	19.964	22.568	18.720	113%	94%
Calabria	84.301	84.301	50.184	57.280	60%	68%
Campania	165.094	160.817	81.019	69.870	50%	43%
Emilia-Romagna	251.585	251.350	287.713	235.693	114%	94%
Friuli-Venezia Giulia	80.653	80.803*	103.427	76.280	128%	94%
Lazio	249.788	201.225	102.214	96.130	51%	48%
Liguria	126.676	126.567	73.819	113.535	58%	90%
Lombardia	576.666	526.132	513.725	482.425	98%	92%
Marche	117.283	117.173	104.312	104.965	89%	90%
Molise	21.950	14.575	11.694	13.465	80%	92%
Piemonte	306.901	303.691	259.813	244.650	86%	81%
PA Bolzano	35.829	35.829	24.818	29.780	69%	83%
PA Trento	22.740	22.740	23.570	20.160	104%	89%
Puglia	194.847	175.257	129.251	97.580	74%	56%
Sardegna	84.439	84.364	46.015	47.470	55%	56%
Sicilia	200.402	196.677	158.736	121.840	81%	62%
Toscana	432.952	432.414	242.907	278.265	56%	64%
Umbria	67.955	67.955	32.072	60.105	47%	88%
Valle d'Aosta	11.843	11.843	10.126	8.600	86%	73%
Veneto	335.054	331.809	309.049	315.415	93%	95%
Regione non significativa	83	-	1.347	-	-	-
ITALIA	3.457.793	3.316.251	2.644.654	2.541.228	83%	81%

* La domanda SSN può risultare superiore alla domanda totale in quanto la prima tiene conto delle movimentazioni registrate in Tracciabilità relative alla spesa SSN, ma associate anche a destinatari intermedi (Depositari, Grossisti, ecc.) non conteggiati nella domanda totale. Quest'ultima tiene conto dei soli consumi degli utilizzatori finali. Per il calcolo dell'autosufficienza a scopo cautelativo si è considerato sempre il valore maggiore tra i due dati.

In Figura 47 è rappresentato il posizionamento delle diverse Regioni italiane rispetto alla loro capacità produttiva e al consumo *pro capite* comparato col dato medio nazionale, evidenziato dall'intersezione dagli assi secondari.

Sebbene le Regioni del quadrante in alto a destra presentino livelli di capacità produttiva elevati e superiori alla media nazionale, la loro autosufficienza teorica può risultare bassa a causa di consumi molto elevati rispetto al dato medio nazionale. Questa domanda andrebbe indagata dal punto di vista dell'appropriatezza anche ai fini del governo delle compensazioni interregionali per il raggiungimento dell'autosufficienza.

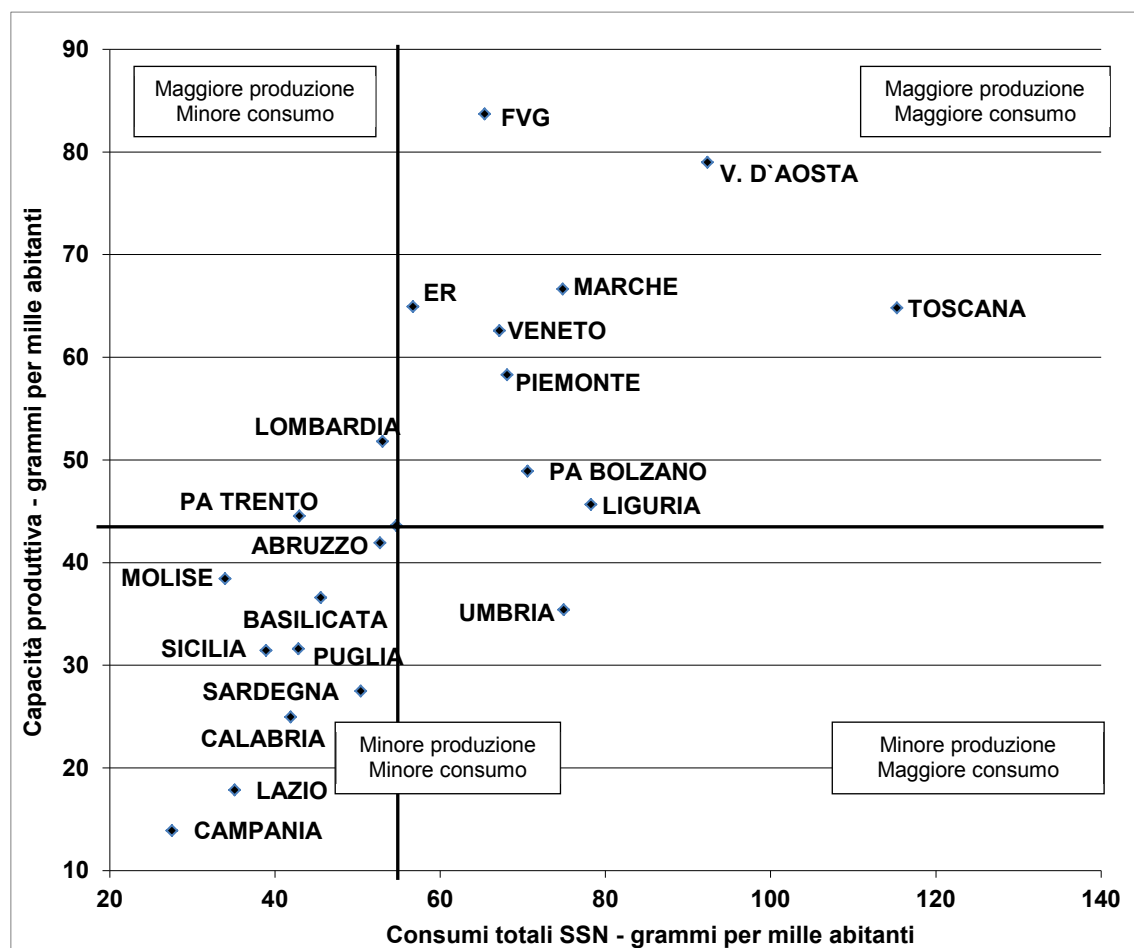


Figura 47. Distribuzione delle Regioni italiane rispetto alla capacità produttiva di Immunoglobulina Umana Uso Endovenoso ed ai consumi a carico SSN (Fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion e Tracciabilità del farmaco)

Antitrombina

La *domanda SSN* di AT a livello nazionale è sovrapponibile alla *domanda totale* (pari al 94%). L'*autosufficienza effettiva* risulta notevolmente inferiore all'*autosufficienza teorica* (65% vs 86%). Tale differenza potrebbe essere ridotta dall'adozione di più efficaci meccanismi di compensazione interregionale, all'interno degli accordi o a livello nazionale, e da una più efficiente programmazione della produzione industriale, volta a utilizzare le potenzialità ad oggi inesprese. Le Regioni che nel 2011 hanno raggiunto un'*autosufficienza effettiva* > 90% sono state: Abruzzo, Basilicata, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Marche, Piemonte, PA di Bolzano, PA di Trento, Umbria, Valle d'Aosta e Veneto. Le Regioni che hanno beneficiato maggiormente delle compensazioni all'interno degli accordi sono state Basilicata (autosufficienza effettiva 93% vs teorica 43%) e Liguria (100% vs 66%). Le Regioni più lontane dall'obiettivo di *autosufficienza effettiva* sono invece Calabria, Campania, Lazio, Molise e Puglia, con percentuali che oscillano tra il 23 e il 47%. Si evidenzia come la Regione Toscana abbia raggiunto un'*autosufficienza effettiva* inferiore a quella teorica (88% contro 101%) e si sia approvvigionata sul mercato di circa 1 milione di UI mentre l'AIP, cui la stessa aderisce, nel corso del 2011 ha messo a disposizione più di 11 milioni di UI dell'intermedio eccedente di lavorazione dell'AT alla Sicilia (fonte AIP). Conseguentemente a questa iniziativa, la Regione Sicilia ha raggiunto un'*autosufficienza effettiva* del 66% pur avendo una capacità produttiva pari al 42% (Tabella 102). È auspicabile la definizione di regole e meccanismi di trasferimento delle quantità di prodotti e semilavorati dalle Regioni con offerta teorica eccedente verso quelle carenti.

Tabella 102. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di Antitrombina, anno 2011

Regione	Domanda Totale UI	Domanda SSN UI	Offerta teorica UI	Offerta effettiva UI	Offerta teorica / Domanda SSN %	Offerta effettiva / Domanda SSN %
Abruzzo	2.149.500	2.146.000	2.343.859	2.011.000	109%	94%
Basilicata	1.805.500	1.805.500	769.319	1.675.000	43%	93%
Calabria	5.996.500	5.570.500	2.053.258	1.500.000	37%	27%
Campania	17.222.500	16.398.500	2.277.395	5.604.000	14%	34%
E.-Romagna	2.031.000	1.408.000	10.193.160	1.402.000	724%	100%
Friuli-V. Giulia	3.250.000	3.250.000	3.989.622	3.250.000	123%	100%
Lazio	16.017.000	14.771.500	4.058.821	3.398.000	27%	23%
Liguria	4.911.000	4.554.000	3.001.777	4.554.000	66%	100%
Lombardia	9.169.000	6.709.500	18.473.436	4.917.000	275%	73%
Marche	2.160.000	2.160.000	4.171.179	2.150.000	193%	100%
Molise	983.500	643.000	487.263	300.000	76%	47%
Piemonte	11.059.500	10.633.000	9.532.412	9.891.000	90%	93%
PA Bolzano	400.000	400.000	1.034.086	400.000	259%	100%
PA Trento	77.000	75.000	982.074	75.000	1309%	100%
Puglia	7.387.500	6.717.000	4.567.261	3.052.000	68%	45%
Sardegna	5.303.000	5.301.500	1.526.349	3.590.000	29%	68%
Sicilia	14.978.000	14.522.500	6.076.235	9.623.000	42%	66%
Toscana	10.064.000	10.062.500	10.121.118	8.844.000	101%	88%
Umbria	701.000	701.000	1.336.334	701.000	191%	100%
Valle d'Aosta	130.000	130.000	421.827	125.000	324%	96%
Veneto	7.524.000	7.455.000	12.044.600	7.455.000	162%	100%
Regione non significativa	10.000	44.500*	14.220	-	-	-
ITALIA	123.329.500	115.458.500	99.475.604	74.517.000	86%	65%

* La domanda SSN può risultare superiore alla domanda totale in quanto la prima tiene conto delle movimentazioni registrate in Tracciabilità relative alla spesa SSN, ma associate anche a destinatari intermedi (Depositari, Grossisti, ecc.) non conteggiati nella domanda totale. Quest'ultima tiene conto dei soli consumi degli utilizzatori finali. Per il calcolo dell'autosufficienza a scopo cautelativo si è considerato sempre il valore maggiore tra i due dati.

Fattore VIII di origine plasmatica

Nella stima della domanda di FVIII, sia della quota a carico del SSN sia di quella totale, si è presa in considerazione la domanda di tutte le specialità medicinali contenenti FVIII di origine plasmatica, indipendentemente dal contenuto di vWF e dall'eventuale indicazione aggiuntiva per la terapia sostitutiva nella malattia di von Willebrand (si vedano Tabelle 27 e 28). Nell'analisi della domanda e dell'offerta di FVIIIpd si deve tener conto che la scelta della specialità farmaceutica per il trattamento dell'emofilia A si fonda su considerazioni di tollerabilità e sicurezza e su decisioni cliniche, maturate nell'ambito dell'alleanza terapeutica tra medico e paziente, che devono essere salvaguardate e che non permettono necessariamente la sostituibilità nella prescrizione medica. Pertanto, la domanda complessiva di FVIIIpd non è interamente soddisfatta dall'unico prodotto oggi ottenibile dal conto-lavorazione, ovvero *Emoclot* prodotto da Kedrion, mentre la domanda specifica di *Emoclot* viene interamente corrisposta dall'offerta del conto-lavorazione. L'offerta teorica di *Emoclot* da conto-lavorazione, raggiunge quantitativi tali da soddisfare la domanda specifica e da produrre inoltre eccedenze. Infatti, in base alle convenzioni attuali, l'Azienda porta a prodotto finito tutti gli intermedi di produzione.

Questi elementi possono quindi spiegare le motivazioni per cui in molte Regioni l'offerta effettiva risulti inferiore a quella teorica e perché il valore dell'autosufficienza conseguita sia inferiore al 100%. Inoltre, la specialità Kedrion non presenta l'indicazione per il trattamento della malattia di von Willebrand, pur presentando un contenuto standardizzato di tale fattore. Se si considera la domanda di tutte le specialità contenenti FVIIIpd, la *domanda SSN* risulta sovrapponibile alla *domanda totale* (pari al 94%). L'*autosufficienza teorica* è stata del 101% mentre quella *effettiva* è stata solo del 53%, con un *range* a livello regionale variabile da 0 a 100% (Tabella 103). Il FVIIIpd distribuito alle Regioni nell'ambito dei contratti di conto-lavorazione copre poco più della metà della domanda complessiva di FVIIIpd. Pur nel rispetto dei principi del trattamento dell'emofilia A e delle indicazioni e caratteristiche della specialità Kedrion sopramenzionati, è auspicabile un ampliamento dell'utilizzo del FVIIIpd da conto-lavorazione nella copertura della domanda totale di FVIII, in particolare di quello plasmatico, al fine di ridurre le eccedenze di tale prodotto e aumentare i benefici dei contratti di conto-lavorazione per le Regioni.

Tabella 103. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di Fattore VIII plasmatico, anno 2011

Regione	Domanda Totale UI	Domanda SSN UI	Offerta teorica UI	Offerta effettiva UI	Offerta teorica / Domanda SSN %	Offerta effettiva / Domanda SSN %
Abruzzo	276.000	276.000	2.062.596	44.000	747%	16%
Basilicata	22.000	22.000	677.001	22.000	3.077%	100%
Calabria	2.583.500	1.199.500	1.806.867	657.000	151%	55%
Campania	6.911.000	6.482.000	2.004.108	965.000	31%	15%
Emilia-R.	4.756.500	4.281.500	8.969.980	2.175.000	210%	51%
Friuli-V. Giulia	986.000	986.000	3.510.867	808.000	356%	82%
Lazio	12.518.500	5.570.000	3.571.763	4.083.000	64%	73%
Liguria	1.916.000	1.825.000	2.641.563	835.000	145%	46%
Lombardia	21.935.500	23.905.500*	16.256.624	12.250.500	68%	51%
Marche	2.261.000	2.261.000	3.670.638	2.029.000	162%	90%
Molise	317.000	99.000	428.791	50.000	433%	51%
Piemonte	10.323.500	10.271.500	8.388.522	7.656.000	82%	75%
PA Bolzano	1.140.000	1.140.000	909.996	360.000	80%	32%
PA Trento	125.000	125.000	864.225	-	691%	0%
Puglia	6.318.000	6.296.000	4.019.190	2.799.000	64%	44%
Sardegna	360.000	360.000	1.343.187	216.000	373%	60%
Sicilia	5.259.500	5.307.500*	5.347.087	1.953.000	101%	37%
Toscana	8.465.000	8.474.000*	8.906.583	4.690.000	105%	55%
Umbria	315.000	315.000	1.175.974	251.000	373%	80%
Valle d'Aosta	147.000	147.000	371.208	147.000	253%	100%
Veneto	4.692.000	4.538.000	10.599.248	4.178.000	234%	92%
Regione non significativa	300.500	2.532.500*	12.513	-	-	-
ITALIA	91.928.500	86.414.000	87.538.532	46.168.500	101%	53%

* La domanda SSN può risultare superiore alla domanda totale in quanto la prima tiene conto delle movimentazioni registrate in Tracciabilità relative alla spesa SSN, ma associate anche a destinatari intermedi (Depositari, Grossisti, ecc.) non conteggiati nella domanda totale. Quest'ultima tiene conto dei soli consumi degli utilizzatori finali. Per il calcolo dell'autosufficienza a scopo cautelativo si è considerato sempre il valore maggiore tra i due dati.

Fattore IX di origine plasmatica e Complesso Protrombinico

La produzione industriale di FIXpd e CCP è strettamente alternativa (uno esclude l'altro); pertanto, l'autosufficienza per questi due MP viene analizzata congiuntamente. In base agli attuali contratti, Kedrion porta a prodotto finito la quota di intermedi di produzione richiesta dalle Regioni.

Relativamente al FIX, valgono le considerazioni fatte per il FVIII in relazione al principio di non necessaria sostituibilità nell'ambito della prescrizione medica tra le specialità farmaceutiche (in applicazione del principio di "continuità terapeutica").

La *domanda SSN* di FIX e CCP è pari al 93% della *domanda totale*. L'*autosufficienza teorica* nazionale è del 347% mentre quella *effettiva* del 84%.

Si può affermare, quindi, che è stata raggiunta l'autosufficienza nazionale per il FIX e per i CCP. Tuttavia, l'*autosufficienza effettiva* regionale varia dal 19 al 100%, mostrando criticità nella programmazione e nei meccanismi di scambio e compensazione interregionale (Tabella 104). In particolare, si evidenzia come le Regioni Abruzzo (autosufficienza effettiva del 19%), Calabria (45%), Campania (60%), Molise (54%), Puglia (38%), Sardegna (83%) ed Umbria (79%), nonostante presentino una capacità produttiva 2 o 3 volte superiore alla loro domanda SSN, si approvvigionino comunque in modo significativo sul mercato (Tabella 104).

Tabella 104. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di Fattore IX plasmatico e Concentrati di Complesso Protrombinico, anno 2011

Regione	Domanda Totale UI	Domanda SSN UI	Offerta teorica UI	Offerta effettiva UI	Offerta teorica / Domanda SSN %	Offerta effettiva / Domanda SSN %
Abruzzo	996.900	996.900	2.859.508	192.500	287%	19%
Basilicata	256.000	256.000	938.569	233.500	367%	91%
Calabria	469.400	336.400	2.504.975	151.500	745%	45%
Campania	1.577.400	1.324.800	2.778.422	800.000	210%	60%
Emilia-Romagna	4.329.600	4.170.100	12.435.655	3.853.500	298%	92%
Friuli-Venezia Giulia	777.000	888.000*	4.867.339	725.000	548%	82%
Lazio	1.948.200	1.832.400	4.951.762	1.684.000	270%	92%
Liguria	1.019.900	930.000	3.662.167	930.000	394%	100%
Lombardia	5.941.000	5.488.400	22.537.592	5.312.000	411%	97%
Marche	1.647.500	1.513.500	5.088.839	1.513.500	336%	100%
Molise	245.700	183.500	594.461	100.000	324%	54%
Piemonte	3.621.000	3.614.000	11.629.542	3.260.500	322%	90%
PA Bolzano	678.500	678.500	1.261.585	678.500	186%	100%
PA Trento	163.500	163.500	1.198.131	162.500	733%	99%
Puglia	3.482.500	3.031.200	5.572.059	1.150.000	184%	38%
Sardegna	855.400	864.400*	1.862.146	715.000	215%	83%
Sicilia	2.042.800	1.523.900	7.413.006	1.353.000	486%	89%
Toscana	3.437.800	3.177.500	12.347.763	2.846.000	389%	90%
Umbria	520.000	520.000	1.630.328	412.000	314%	79%
Valle d'Aosta	225.000	225.000	514.629	225.000	229%	100%
Veneto	3.349.900	3.265.000	14.694.412	3.166.000	450%	97%
Regione non significativa	38.400	-	17.348	-	-	-
ITALIA	37.623.400	34.983.000	121.360.237	29.464.000	347%	84%

* La domanda SSN può risultare superiore alla domanda totale in quanto la prima tiene conto delle movimentazioni registrate in Tracciabilità relative alla spesa SSN, ma associate anche a destinatari intermedi (Depositari, Grossisti, ecc.) non conteggiati nella domanda totale. Quest'ultima tiene conto dei soli consumi degli utilizzatori finali. Per il calcolo dell'autosufficienza a scopo cautelativo si è considerato sempre il valore maggiore tra i due dati.

Gestione delle eccedenze e delle carenze dei medicinali plasmaderivati

A seguito della crescita costante del plasma raccolto e inviato alla lavorazione industriale, del programmato aumento delle rese industriali e del migliore governo dell'appropriatezza clinica, l'Italia è destinata verosimilmente, nei prossimi anni, a raggiungere e superare i livelli di autosufficienza per alcuni MP e a dover gestire le eccedenze. Tale situazione si è già verificata per il FVIII della coagulazione e per il relativo prodotto intermedio "pasta di cryo", determinata in parte dalla progressiva riduzione, a partire dagli anni novanta, della domanda del prodotto di tipo plasmaderivato a vantaggio di quello di natura ricombinante, dovuta ad una maggiore attenzione alla sicurezza dei prodotti destinati ai pazienti emofilici dopo le infezioni verificatisi nel corso degli anni Ottanta. Situazioni di surplus dell'intermedio di produzione "pasta di cryo" e del prodotto finito FVIII si stanno verificando anche in altri Paesi ad economie avanzate, in cui sono già attivi "Programmi di autosufficienza" degli emocomponenti e prodotti MP, quali Francia, Olanda, Australia e Canada. In Italia, l'eccedenza si aggira intorno ai 20-30 milioni di

UI l'anno. Per il FIX, di cui solo una piccola parte, rispondente ai bisogni delle Regioni, viene portata a prodotto finito, si può parlare di *surplus* potenziale. In considerazione dell'importanza dei fattori della coagulazione, inseriti nella lista dei farmaci essenziali del WHO (39) e tenuto conto che, secondo le stime fornite dalla World Federation of Haemophilia (40), il 75% dei pazienti emofilici a livello mondiale non riceve alcun trattamento o un trattamento inadeguato, nei citati Paesi sono stati avviati progetti di cooperazione e collaborazione scientifica con Paesi in transizione per collocare i prodotti eccedenti.

Dal 2008 il CNS ha istituito un gruppo di lavoro dedicato al tema della gestione delle eccedenze, cui hanno partecipato l'AIFA, il MdS, le SRC, le Associazioni/Federazioni dei donatori, le Società Scientifiche, le Associazioni di Pazienti, con il mandato di monitorare la situazione, valutare le relative aree di intervento e proporre azioni finalizzate ad iniziative di compensazione interregionale, all'approfondimento del contesto regolatorio, alla condivisione di raccomandazioni organizzative ed allo sviluppo di nuove progettualità. Le componenti scientifiche e quelle del volontariato (AVIS, CRI, FIDAS e FRATRES) del sistema trasfusionale italiano sono risultate concordi nel voler valorizzare la materia prima plasma proveniente dalle donazioni volontarie, periodiche e non remunerate dei donatori favorendone un utilizzo etico e razionale piuttosto che lasciare che il plasma giunga a scadenza e venga conseguentemente distrutto. La recente emanazione del DM 12 aprile 2012 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti" (37), in cui sono definite le modalità di attuazione dell'articolo 16 della L 219/2005 consente, al fine di perseguire un utilizzo etico e razionale del plasma nazionale, l'esportazione o cessione dei MP e dei loro prodotti intermedi eventualmente eccedenti in relazione a specifici accordi, programmi o progetti, con recupero dei costi di produzione e comunque senza fini di lucro.

In coerenza con quanto dettato dalla normativa e con i principi etici ad essa sottesi, il CNS ha istituito il coordinamento di un "magazzino virtuale" ove sono collocate le eccedenze dei MP provenienti da plasma nazionale delle Regioni e Province Autonome da destinare, in accordo con le stesse, a progetti internazionali di ricerca e/o umanitari dotati di adeguata ricaduta. In tale ambito, a partire dall'1 marzo 2012, il CNS ha sottoscritto una convenzione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico di Milano volta a sviluppare un "Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di FVIII da plasma nazionale". All'iniziativa hanno aderito Regioni⁶, aderenti all'AIP, che hanno reso disponibili complessivamente 33.005 flaconi di FVIII da 1.000 UI in un periodo di tre anni. Le confezioni saranno erogati nell'ambito di quattro progetti destinati a pazienti affetti da Emofilia A grave e moderata in India, Egitto ed Afghanistan. Sono, inoltre, in fase di studio e approfondimento progetti di cooperazione umanitaria finalizzati al miglioramento della qualità dei sistemi trasfusionali di alcuni Paesi dell'America Latina nel contesto dei quali potrebbe essere prevista la cessione di MP eccedenti il fabbisogno nazionale o loro intermedi.

Per medicinale carente, anche nell'ambito dei plasmaderivati, si intende un "medicinale non disponibile o reperibile in commercio su tutto il territorio nazionale in quanto il titolare dell'AIC non ne assicura la fornitura appropriata e continua in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti". La carenza di un farmaco può essere determinata da vari fattori, tra i quali, ad esempio, l'irreperibilità del principio attivo, problemi legati alla produzione, alla distribuzione e alla commercializzazione, provvedimenti a carattere regolatorio, un imprevisto aumento della domanda, emergenze sanitarie nei Paesi di produzione o in altri Paesi (40). In Italia la gestione generale delle carenze dei medicinali compete all'AIFA, in particolare dell'Ufficio Qualità dei Prodotti. In base ad una procedura definita, l'AIFA raccoglie le segnalazioni relative alle

⁶ Abruzzo, Basilicata, Province Autonome di Bolzano e Trento, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Umbria, Valle d'Aosta e Veneto

carenze dei medicinali provenienti da operatori sanitari, assessorati alla sanità, aziende titolari di AIC, pazienti/cittadini e loro associazioni, altre autorità e altri uffici interni. Accertata l'effettività e l'entità della carenza, l'AIFA valuta le specifiche criticità verificando la tipologia della carenza (periodica, ricorrente, cronica o di nuova segnalazione), la disponibilità di prodotti analoghi sul mercato italiano o estero ovvero se si tratta di farmaci "unici" e, se del caso, prende i necessari contatti con le aziende titolari dell'AIC del medicinale carente, degli analoghi e con gli altri interlocutori coinvolti (produttori, intermediari, distributori, importatori, strutture ed Autorità sanitarie, ecc.). Alla luce delle valutazioni effettuate, infine, l'ufficio Qualità dei Prodotti adotta i necessari provvedimenti. Nel caso dei MP, tenuto conto della materia prima, ai sensi della L 219/05 (1), al CNS spetta il compito di fornire indicazioni al MdS ed alle Regioni in merito alle modalità di compensazione tra le Regioni ed ai livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari, nonché al prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra Regioni dei MP prodotti in convenzione. A titolo di esempio, nel febbraio del 2011 il CNS ha segnalato una potenziale carenza di MP all'Ufficio Qualità dei Prodotti determinata dall'adozione di due provvedimenti di natura cautelativa in un breve lasso di tempo. Il divieto di utilizzo dei lotti di medicinali in cui erano confluite le donazioni di donatori italiani con sospetto di Malattia di Creutzfeldt-Jakob ha comportato una drastica riduzione delle disponibilità di IVIG presso le 11 Regioni aderenti all'AIP pari al 20% del consumo medio annuo, non sanabile attraverso le compensazioni interregionali. L'ufficio Qualità dei Prodotti si è prontamente attivato convocando, in collaborazione con il CNS, le aziende titolari di AIC delle IVIG per verificare la disponibilità di prodotti analoghi sul mercato italiano. La disponibilità dimostrata dalle aziende ha reso possibile l'approvvigionamento del prodotto da parte delle Regioni attraverso il canale commerciale.

Confronti internazionali

L'appropriatezza di utilizzo dei MP costituisce un obiettivo strategico delle politiche finalizzate al raggiungimento dell'autosufficienza nazionale. Considerando che l'Albumina e le IVIG sono i prodotti *driver* della programmazione nazionale della raccolta di plasma, risulta fondamentale stabilire quale sia la domanda appropriata di questi prodotti al fine di determinare i bisogni nazionali e i relativi livelli di-autosufficienza da perseguire.

Attualmente non esistono dei riferimenti internazionali riconosciuti e/o condivisi sul consumo *pro capite* da ritenere indicativi di un utilizzo appropriato; tuttavia il confronto del dato italiano (dato Italia: elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco) con quelli rilevati in altri Paesi (42), confrontabili per livello socio-economico, fornisce una prima indicazione sulla propensione di utilizzo di questi medicinali.

In Figura 48 si pone a confronto la domanda di Albumina per mille abitanti osservata in Italia con quella espressa in altri Paesi europei ed extra-europei: l'Italia si colloca al primo posto con un utilizzo *pro capite* fino a tre volte maggiore rispetto a Paesi di pari livello socio-economico. Questo dato risulta degno di attenzione se si considera che nell'ambito della variabilità osservata a livello regionale alcune Regioni (Sardegna, Puglia e Campania) mostrano picchi di utilizzo fino a 6 volte superiori ai valori di altre Regioni o Paesi europei ed extra-europei.

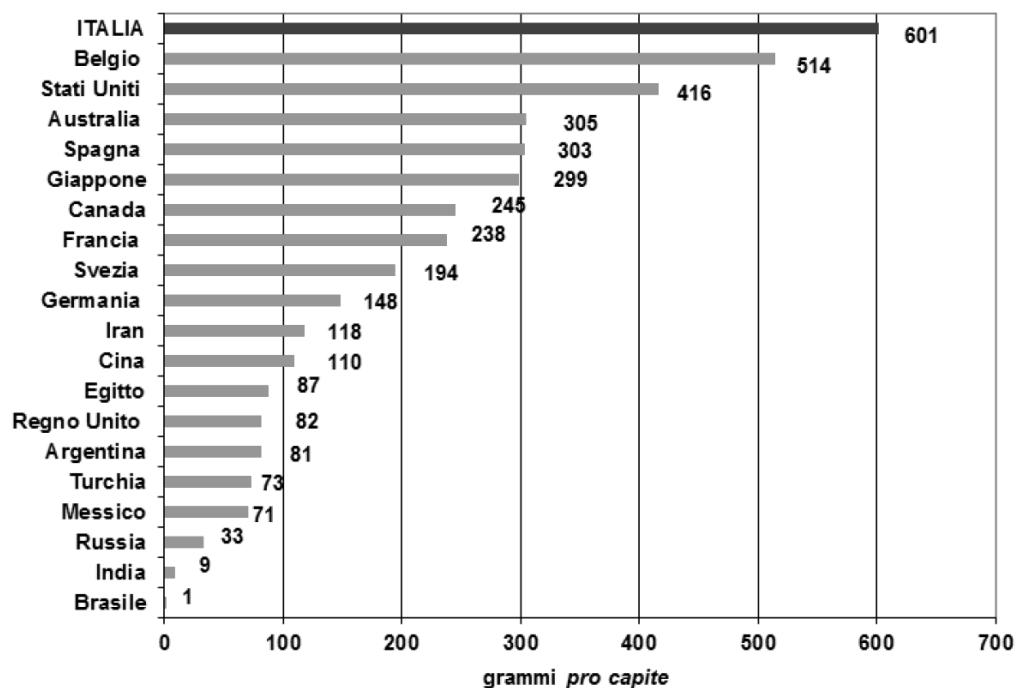


Figura 48. Domanda per mille abitanti di Albumina espressa in alcuni Paesi europei ed extra-europei

Il confronto della domanda nazionale per mille abitanti di IG aspecifiche espressa in alcuni Paesi ad economia avanzata evidenzia, invece, come l'utilizzo di tale MP sia più contenuto in Italia (Figura 49).

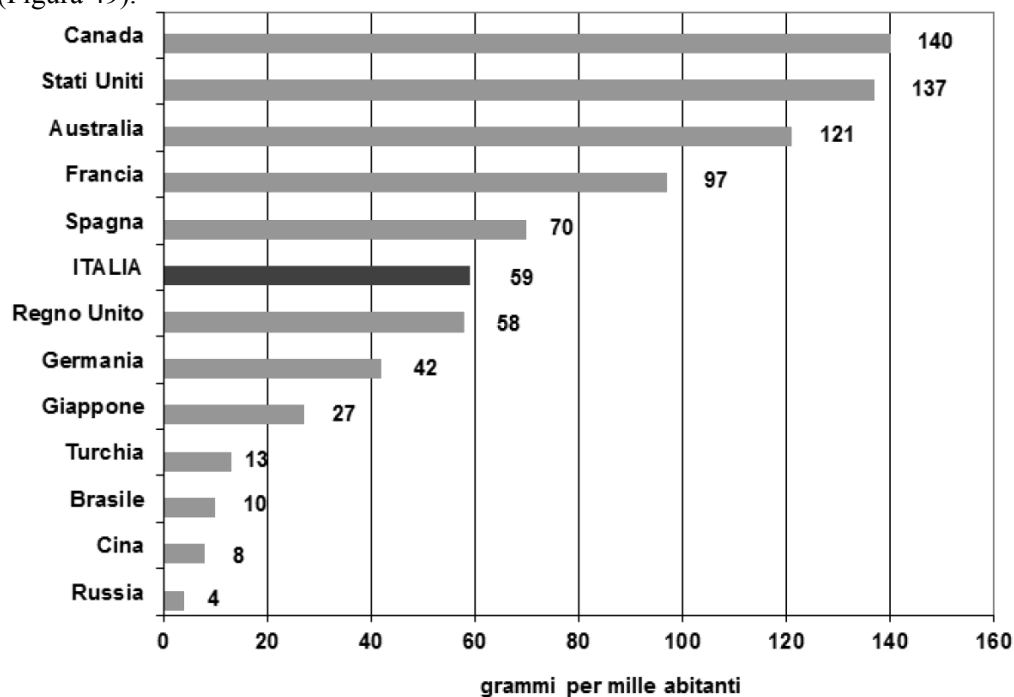


Figura 49. Domanda per mille abitanti di Immunoglobuline aspecifiche ad uso sottocutaneo ed endovenoso espressa in alcuni Paesi europei ed extra-europei

Per quanto riguarda i concentrati dei fattori della coagulazione (FVIII, FIX) (Figure 50 - 51), il confronto con Paesi europei ed extra-europei con analoghi standard di trattamento dei pazienti emofilici, dimostra che i consumi nazionali *pro capite* sono in linea con i valori espressi a livello internazionale (40, 42) (dato Italia: elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco) . In questo contesto, i valori osservati nel Lazio (2011: 14,7 UI *pro capite*) rendono opportune valutazioni più approfondite circa l'appropriatezza di utilizzo del FVIII.

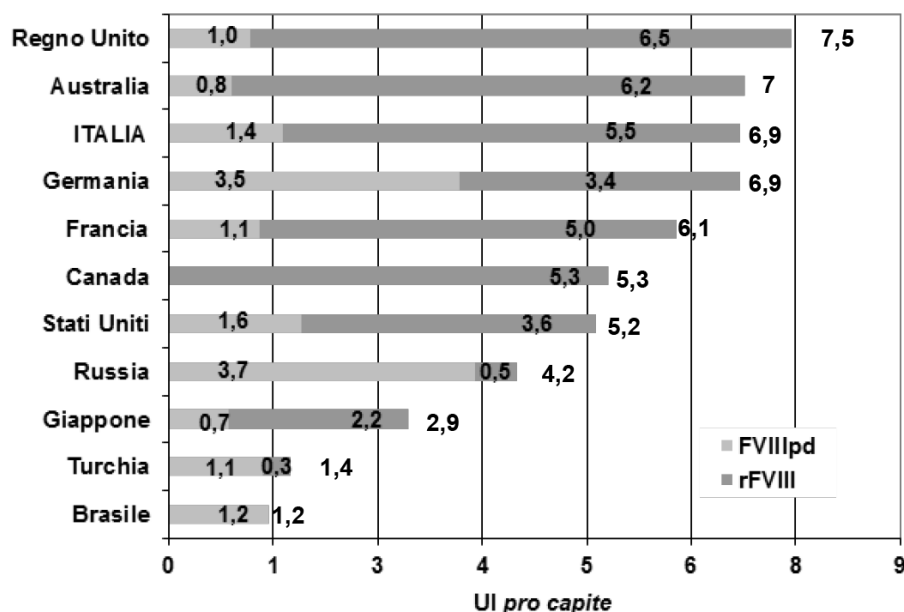


Figura 50. Domanda *pro capite* di Fattore VIII di origine plasmatica e ricombinante espressa in alcuni Paesi europei ed extra-europei

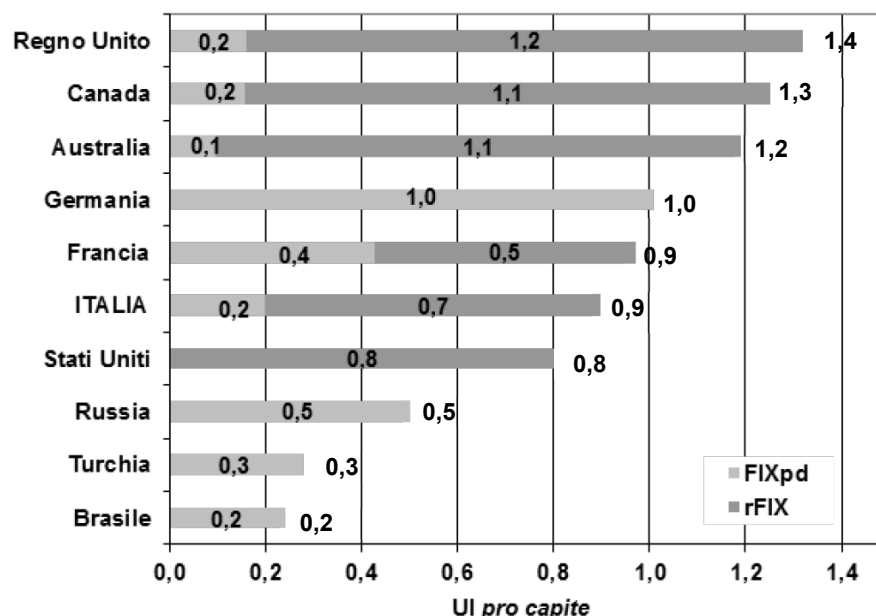


Figura 51. Domanda *pro capite* di Fattore IX di origine plasmatica e ricombinante espressa in alcuni Paesi europei ed extra-europei

Per quanto riguarda l'AT e i CCP, esistono dei problemi di classificazione e comparazione dei dati a livello internazionale. In particolare per questi MP emerge un quadro particolarmente disomogeneo nell'ambito delle pratiche mediche in grado di spiegare le differenze rilevate. Il consumo mondiale di CCP si attesta a circa 400 milioni di UI, di cui circa 30 a livello italiano. Per quanto riguarda la domanda di AT, stimata a livello mondiale in 700 milioni, l'Italia (2 UI *pro capite*) si colloca al secondo posto dopo il Giappone (circa 3 UI *pro capite*) e davanti a Germania e Francia (rispettivamente 1 e 0,3 UI *pro capite*) (*International blood plasma news*. Orange, Connecticut, USA: The Marketing Research Bureau Inc.; 2011).

Parte V

Spesa farmaceutica

SPESA PER L'ACQUISTO DEI MEDICINALI PLASMADERIVATI E RICOMBINANTI

Nel presente capitolo è descritta la spesa farmaceutica sostenuta dal SSN per l'approvvigionamento sul mercato commerciale dei seguenti medicinali:

- 1) MP compresi nelle convenzioni tra le Regioni e l'Azienda Kedrion acquistati per la quota di fabbisogno non coperta dalla distribuzione del conto-lavorazione (Albumina, IVIG, FVIIIpd, FIXpd, CCP e AT);
- 2) medicinali ricombinanti utilizzati nel trattamento dei difetti della coagulazione (rFVIIa, rFVIII e rFIX);
- 3) altri MP, non attualmente inseriti nei contratti di conto-lavorazione⁷.

Per quanto riguarda i medicinali distribuiti attraverso il canale delle strutture pubbliche, è stato quantificato il costo aggregato di acquisto, rilevato dal flusso informativo della Tracciabilità del farmaco. Per il canale delle Farmacie aperte al pubblico, invece, le quantità dei MP fornite da OsMed sono state valorizzate in base al prezzo vigente al 01/03/2012, applicando gli sconti previsti dalla legge per la spesa farmaceutica convenzionata.

Per il 2011 la stima della spesa nazionale per questi medicinali, escludendo quindi quelli prodotti in conto-lavorazione, è risultata di circa 535 milioni di euro, pari ad una spesa *pro capite* di 8,8 euro e costituisce circa il 3,1% della spesa farmaceutica totale SSN registrata nel 2011 (43).

Le Tabelle 105-110 descrivono la spesa farmaceutica per Regione e singolo principio attivo.

Nelle Tabelle 105 e 106, in particolare, è riportata la spesa totale e *pro capite* a carico del SSN per l'acquisizione sul mercato dei medicinali di cui al punto 1 da parte delle Regioni, pari a circa 120 milioni di euro (1,98 euro *pro capite*). Per quanto concerne l'Albumina, la spesa totale ammonta a circa 46 milioni di euro, pari ad una spesa media *pro capite* di 0,75 euro, con massimi di 2,91 e 2,29 euro *pro capite* per le Regioni Sardegna e Puglia. La spesa complessiva per le IVIG è di circa 39 milioni di euro, quella *pro capite* si attesta sui 0,64 euro con la Toscana che mostra il valore più elevato pari a 1,96 euro.

Nelle tabelle 107 e 108 sono descritte la spesa assoluta e *pro capite* relativa all'approvvigionamento dei medicinali ricombinanti (rFVIIa, rFVIII e rFIX). La spesa totale risulta di circa 310 milioni di euro (5,11 euro *pro capite*). Le Regioni dove si registra la spesa *pro capite* maggiore sono Friuli-Venezia Giulia, Toscana e Puglia rispettivamente con 7,98, 6,75 e 6,37 euro.

In Tabella 109 è riportata la spesa relativa all'approvvigionamento degli altri MP, non attualmente inseriti nei contratti di conto-lavorazione: IG umane normali ad uso sottocutaneo, IG antiepatite B ad uso endovenoso, IG antiepatite B ad uso sottocutaneo, IG antitetano, IG anti-D, IG anti-CMV, Colle, FVIIIpd, CCPA e Proteine plasmatiche umane. Nel loro insieme, questi MP comportano una spesa complessiva di circa 103 milioni di euro e *pro capite* di 1,7 euro. La spesa regionale *pro capite* (Tabella 110) presenta valori molto differenti registrando dei minimi, nelle PA di Bolzano e Trento con 0,72 euro *pro capite*, e un massimo in Campania, con 3,34 euro *pro capite*. Le IG antiepatite B incidono per quasi un terzo sulla spesa totale di questa categoria di MP con un valore nazionale di circa 31 milioni di euro e con una spesa *pro capite* media di 0,51 euro. Il valore economico stimato nell'ambito delle Proteine plasmatiche umane e riconducibile al prodotto *Umanserum* (che potrebbe essere conteggiato con l'Albumina) è, a livello nazionale, pari a circa 500.000 euro.

⁷ Le IG antiepatite B ad uso endovenoso sono prodotte in quantità limitate dall'Accordo Lombardia – Piemonte – Sardegna nell'ambito dei contratti di conto-lavorazione. Le Proteine plasmatiche umane (*Plasmasafe*) sono prodotte solo per alcune Regioni italiane.

Tabella 105. Stima della spesa totale a carico SSN per l'acquisizione sul mercato di medicinali plasmaderivati i cui principi attivi sono ricompresi nel contratto di conto-lavorazione del plasma nazionale, anno 2011

Regione	Albumina	Immunoglobulina Umana Usa Endovenoso	FVIII Plasmatico	FIX Plasmatico	Complesso Protrombinico	Antitrombina	Totale Spesa
Abruzzo	1.024.618	1.186.222	124.542	296.621	45.911	45.045	2.722.958
Basilicata	279.997	62.073	-	-	7.220	45.936	395.227
Calabria	3.490.110	1.399.738	269.177	49.280	23.255	1.307.473	6.539.032
Campania	8.644.955	4.679.837	3.033.254	-	166.718	2.275.936	18.800.698
Emilia-Romagna	333.719	888.743	1.155.622	113.850	21.951	1.914	2.515.797
F-Venezia Giulia	31.531	311.713	99.304	25.740	-	-	468.288
Lazio	7.682.160	5.242.471	811.679	38.974	49.929	3.447.548	17.272.761
Liguria	223.817	705.569	524.710	-	-	-	1.454.096
Lombardia	3.202.222	2.049.818	6.632.639	86.737	2.640	411.227	12.385.283
Marche	134.654	662.670	101.288	-	-	3.190	901.802
Molise	319.611	59.004	23.213	-	27.158	116.963	545.948
Piemonte	536.689	3.144.086	1.470.629	158.532	3.564	231.572	5.545.073
PA Bolzano	10.654	310.796	437.580	-	-	-	759.030
PA Trento	22.035	125.982	70.125	-	341	-	218.483
Puglia	9.351.682	3.661.065	1.924.567	761.740	75.719	1.138.121	16.912.893
Sardegna	4.875.499	1.649.075	80.784	-	38.214	520.460	7.164.032
Sicilia	4.283.992	3.732.270	1.885.114	41.525	26.945	1.519.483	11.489.328
Toscana	616.569	7.365.258	2.000.269	12.860	87.428	322.325	10.404.709
Umbria	25.006	365.941	35.904	49.896	-	-	476.747
Valle d'Aosta	1.891	154.864	-	-	-	1.634	158.389
Veneto	164.459	957.963	185.490	41.580	3.548	-	1.353.040
Regione non significativa.	340.781	-	1.415.892	-	-	14.196	1.770.868
ITALIA	45.596.649	38.715.158	22.281.780	1.677.335	580.540	11.403.021	120.254.483

Tabella 106. Stima della spesa totale *pro capite* a carico SSN per l'acquisizione sul mercato di medicinali plasmaderivati i cui principi attivi sono ricompresi nel contratto di conto-lavorazione del plasma nazionale, anno 2011

Regione	Albumina	Immunoglobulina Umana Uso Endovenoso	FVIII Plasmatico	FIX Plasmatico	Complesso Protrombinico	Antitrombina	Spesa totale <i>pro capite</i>
Abruzzo	0,76	0,88	0,09	0,22	0,03	0,03	2,03
Basilicata	0,48	0,11	-	-	0,01	0,08	0,67
Calabria	1,74	0,70	0,13	0,02	0,01	0,65	3,25
Campania	1,48	0,80	0,52	-	0,03	0,39	3,22
Emilia-Romagna	0,08	0,20	0,26	0,03	0,00*	0,00	0,57
F-Venezia Giulia	0,03	0,25	0,08	0,02	-	-	0,38
Lazio	1,34	0,92	0,14	0,01	0,01	0,60	3,02
Liguria	0,14	0,44	0,32	-	-	-	0,90
Lombardia	0,32	0,21	0,67	0,01	0,00	0,04	1,25
Marche	0,09	0,42	0,06	-	-	0,00	0,58
Molise	1,00	0,18	0,07	-	0,08	0,37	1,71
Piemonte	0,12	0,71	0,33	0,04	0,00	0,05	1,24
PA Bolzano	0,02	0,61	0,86	-	-	-	1,50
PA Trento	0,04	0,24	0,13	-	0,00	-	0,41
Puglia	2,29	0,89	0,47	0,19	0,02	0,28	4,13
Sardegna	2,91	0,98	0,05	-	0,02	0,31	4,28
Sicilia	0,85	0,74	0,37	0,01	0,01	0,30	2,27
Toscana	0,16	1,96	0,53	0,00	0,02	0,09	2,77
Umbria	0,03	0,40	0,04	0,06	-	-	0,53
Valle d'Aosta	0,01	1,21	-	-	-	0,01	1,24
Veneto	0,03	0,19	0,04	0,01	0,00	-	0,27
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	0,75	0,64	0,37	0,03	0,01	0,19	1,98

* I valori contrassegnati come "0,00" non identificano assenza di quantità movimentate, ma consumi che avrebbero necessitato di un eccessivo numero di decimali per essere quantificati.

Tabella 107. Stima della spesa totale per i Fattori VII, VIII e IX di origine plasmatica, anno 2011

Regione	FVII Attivato, Ricombinante	FVIII, Ricombinante	FIX, Ricombinante	Spesa Totale
Abruzzo	545.899	3.548.826	1.314.055	5.408.781
Basilicata	139.532	3.240.600	119.691	3.499.823
Calabria	2.491.430	7.307.866	286.476	10.085.772
Campania	8.386.210	15.672.631	3.175.088	27.233.929
Emilia-Romagna	4.272.256	15.558.173	1.568.851	21.399.280
Friuli Venezia Giulia	7.045.626	2.244.334	572.890	9.862.849
Lazio	2.625.927	24.812.008	692.043	28.129.979
Liguria	568.915	4.935.284	1.621.150	7.125.349
Lombardia	3.644.148	32.913.679	2.429.173	38.986.999
Marche	3.025.822	4.617.648	725.253	8.368.722
Molise	25.892	249.458	-	275.351
Piemonte	7.460.625	15.961.358	1.374.250	24.796.233
PA Bolzano	41.716	1.691.559	11.307	1.744.582
PA Trento	38.119	1.705.574	441.261	2.184.954
Puglia	4.507.446	18.988.394	2.546.993	26.042.833
Sardegna	53.223	8.129.989	36.542	8.219.755
Sicilia	3.495.482	8.997.225	1.802.088	14.294.795
Toscana	9.081.637	13.349.529	2.898.401	25.329.567
Umbria	439.453	2.205.450	384.724	3.029.627
Valle d'Aosta	7.192	369.691	-	376.883
Veneto	3.568.125	12.344.653	1.155.847	17.068.625
Regione non significativa	379.036	20.269.835	5.966.181	26.615.053
ITALIA	61.843.710	219.113.765	29.122.265	310.079.741

Tabella 108. Stima della spesa totale *pro capite* Fattori VII, VIII e IX di origine ricombinante, anno 2011

Regione	FVII Attivato, Ricombinante	FVIII, Ricombinante	FIX, Ricombinante	Spesa Totale
Abruzzo	0,41	2,64	0,98	4,03
Basilicata	0,24	5,52	0,20	5,96
Calabria	1,24	3,63	0,14	5,01
Campania	1,44	2,69	0,54	4,67
Emilia-Romagna	0,96	3,51	0,35	4,83
Friuli Venezia Giulia	5,70	1,82	0,46	7,98
Lazio	0,46	4,33	0,12	4,91
Liguria	0,35	3,05	1,00	4,41
Lombardia	0,37	3,32	0,24	3,93
Marche	1,93	2,95	0,46	5,35
Molise	0,08	0,78	-	0,86
Piemonte	1,67	3,58	0,31	5,56
PA Bolzano	0,08	3,33	0,02	3,44
PA Trento	0,07	3,22	0,83	4,13
Puglia	1,10	4,64	0,62	6,37
Sardegna	0,03	4,85	0,02	4,91
Sicilia	0,69	1,78	0,36	2,83
Toscana	2,42	3,56	0,77	6,75
Umbria	0,48	2,43	0,42	3,34
Valle d'Aosta	0,06	2,88	-	2,94
Veneto	0,72	2,50	0,23	3,46
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd
ITALIA	1,02	3,61	0,48	5,11

Tabella 109. Stima della spesa totale per altri medicinali plasmaderivati, anno 2011

Regione	Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo	Immunoglobuline specifiche antipatite B ad uso endovenoso	Immunoglobuline specifiche antipatite B ad uso sottocutaneo	Immunoglobuline specifiche antitetano	Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh)	Immunoglobuline specifiche anti- citomegalovirus	Fattore VII di coagulazione del sangue	Complesso Protrombinico	Emostatici locali - Associazioni	Proteine Plasmatiche Umane	Totale Spesa
Abruzzo	189.649	62.773	261.283	199.874	45.010	48.658	49.472	1.263.240	709.995	-	2.829.953
Basilicata	68.566	5.984	138.722	61.116	22.519	10.972	-	-	599.707	297.883	1.205.469
Calabria	231.181	123.398	547.922	391.920	55.740	11.535	-	90.750	828.856	208.939	2.490.241
Campania	293.317	5.758.448	9.191.958	1.592.071	101.516	37.024	-	1.062.862	1.350.625	116.762	19.504.584
Emilia-Romagna	156.991	884.926	1.114.424	248.372	163.543	430.901	154.017	1.022.218	1.101.678	-	5.277.071
Friuli-Venezia Giulia	77.793	4.217	219.640	49.683	66.147	54.311	98.011	1.000.571	689.186	-	2.259.559
Lazio	665.256	198.671	928.266	357.735	148.806	45.772	704.902	5.798.477	1.850.476	842.113	11.540.474
Liguria	24.051	48.441	461.941	134.880	70.827	20.016	13.068	1.371.850	476.744	209.300	2.831.118
Lombardia	569.015	214.308	6.533.521	534.041	377.192	91.750	937.048	3.191.358	2.355.462	4.884	14.808.579
Marche	206.181	481.074	188.540	269.721	1.301	35.161	2.800	494.617	534.881	-	2.214.276
Molise	17.741	46.200	114.983	38.372	12.009	-	20.590	-	87.075	31.358	368.328
Piemonte	743.760	552.709	2.140.735	226.961	189.475	253.648	180.400	369.600	1.888.613	73.955	6.619.856
PA Bolzano	14.193	-	60.817	25.507	25.925	1.719	8.868	17.140	213.800	-	367.968
PA Trento	32.288	-	109.038	18.587	29.599	1.908	-	-	188.557	-	379.977
Puglia	565.632	992.765	2.776.085	437.648	103.595	25.383	217.958	202.011	1.471.219	959.590	7.751.887
Sardegna	93.057	443.711	1.351.125	163.282	15.337	9.853	-	12.243	530.855	27.126	2.646.590
Sicilia	296.789	146.827	1.919.625	1.053.641	114.386	147.881	11.085	205.470	1.132.226	857.595	5.885.525
Toscana	833.330	831.835	1.496.438	358.571	156.580	95.394	467	685.614	2.253.713	292.052	7.003.992
Toscana	154.345	32.164	152.838	67.700	37.925	33.530	4.200	48.972	401.850	-	933.523
Umbria	8.279	2.178	66.158	12.716	5.318	2.862	-	-	56.978	1.373	155.862
Valle d'Aosta	603.739	1.220.714	988.879	237.554	230.412	576.345	466	774.985	1.576.400	-	6.209.494
Veneto	37.756	-	2.669	1.610	1.199	-	-	-	-11.454	-	31.779
R. non significativa	5.882.910	12.051.344	30.765.607	6.481.561	1.974.361	1.934.623	2.403.353	17.611.980	20.287.439	3.922.929	103.316.107
ITALIA											

Tabella 110. Stima della spesa totale pro capite per altri medicinali plasmaderivati, anno 2011

Regione	Immunoglobuline umane normali a uso sottocutaneo	Immunoglobuline specifiche ad uso endovenoso	Immunoglobuline specifiche ad uso sottocutaneo	Immunoglobuline specifiche antitetano	Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh)	Immunoglobuline specifiche anti- citomegalovirus	Fattore VII di coagulazione del sangue	Complesso Protrombinico	Emostatici locali - Associazioni	Proteine Plasmatiche Umane	Spesa totale pro capite
Abruzzo	0,14	0,05	0,19	0,15	0,03	0,04	0,04	0,94	0,53	-	2,11
Basilicata	0,12	0,01	0,24	0,10	0,04	0,02	-	-	1,02	0,51	2,05
Calabria	0,11	0,06	0,27	0,19	0,03	0,01	-	0,05	0,41	0,10	1,24
Campania	0,05	0,99	1,58	0,27	0,02	0,01	-	0,18	0,23	0,02	3,34
Emilia-Romagna	0,04	0,20	0,25	0,06	0,04	0,10	0,03	0,23	0,25	-	1,19
Friuli-Venezia Giulia	0,06	0,00	0,18	0,06	0,05	0,04	0,08	0,81	0,56	-	1,83
Lazio	0,12	0,03	0,16	0,06	0,03	0,01	0,12	1,01	0,32	0,15	2,01
Liguria	0,01	0,03	0,29	0,08	0,04	0,01	0,01	0,85	0,29	0,13	1,75
Lombardia	0,06	0,02	0,66	0,05	0,04	0,01	0,09	0,32	0,24	0,00	1,49
Marche	0,13	0,31	0,12	0,17	0,00	0,02	0,00	0,32	0,34	-	1,41
Molise	0,06	0,14	0,36	0,12	0,04	-	0,06	-	0,27	0,10	1,15
Piemonte	0,17	0,12	0,48	0,05	0,04	0,06	0,04	0,08	0,42	0,02	1,49
PA Bolzano	0,03	-	0,12	0,05	0,05	0,00	0,02	0,03	0,42	-	0,72
PA Trento	0,06	-	0,21	0,04	0,06	0,00	-	-	0,36	-	0,72
Puglia	0,14	0,24	0,68	0,11	0,03	0,01	0,05	0,05	0,36	0,23	1,89
Sardegna	0,06	0,26	0,81	0,10	0,01	0,01	-	0,01	0,32	0,02	1,58
Sicilia	0,06	0,03	0,38	0,21	0,02	0,03	0,00	0,04	0,22	0,17	1,17
Toscana	0,22	0,22	0,40	0,10	0,04	0,03	0,00	0,18	0,60	0,08	1,87
Umbria	0,17	0,04	0,17	0,07	0,04	0,04	0,00	0,05	0,44	-	1,03
Valle d'Aosta	0,06	0,02	0,52	0,10	0,04	0,02	-	-	0,44	0,01	1,22
Veneto	0,12	0,25	0,20	0,05	0,05	0,12	0,00	0,16	0,32	-	1,26
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
ITALIA	0,10	0,20	0,51	0,11	0,03	0,03	0,04	0,29	0,33	0,06	1,70

COSTI MEDI UNITARI DI ACQUISTO

Nelle Tabelle 111-114, con riferimento all'anno 2011, sono riportati i costi medi di acquisto per unità di misura sostenuti dalle Regioni per l'acquisto di Albumina, IVIG, FVIIIpd e rFVIII. Il costo si differenzia in base al canale distributivo (Strutture SSN e Farmacie aperte al pubblico) e, per ogni MP, è riportata inoltre la ripartizione percentuale dei volumi acquistati e dei relativi costi tra i due canali distributivi.

Per quanto riguarda l'Albumina (Tabella 111) il costo medio nazionale di acquisto per grammo è pari a 3,30 euro con un *range* tra le Regioni compreso tra 2,72 (Toscana) e 3,98 (PA Trento). La variabilità osservata tra le Regioni risente, oltre che dei volumi di acquisto, del diverso contributo di ciascun canale distributivo alla definizione dei costi. In particolare, il costo di acquisizione dal mercato delle strutture SSN è soggetto a variabilità collegabile ai prezzi differenti di aggiudicazione di gara mentre il costo registrato attraverso il canale delle Farmacie aperte al pubblico è sostanzialmente simile per tutte le Regioni. Infatti per quest'ultimo canale i prezzi delle confezioni e la tipologia di sconto applicata sono gli stessi a livello nazionale e le lievi differenze osservate sono riconducibili alla diversa composizione del paniere d'acquisto rispetto ai dosaggi e ai relativi prezzi. Risulta, invece, evidente come le procedure di acquisizione adottate dalle strutture sanitarie SSN influenzino sensibilmente il costo di acquisizione che va dai 2 euro della PA di Bolzano ai 3,43 euro del Molise. Come si osserva, la Regione Toscana mostra un costo medio totale minore rispetto alle altre Regioni: in quanto, oltre il 90% della domanda di mercato è espressa dalle strutture SSN, mentre la Regione Valle d'Aosta e la PA di Trento, le cui domande di mercato sono concentrate per intero sulle Farmacie, mostrano costi medi totali sensibilmente superiori.

Tabella 111. Costi unitari (euro per grammo) per l'acquisto di Albumina per canale distributivo e definizione percentuale della domanda e dei costi associati per canale distributivo, per Regione, anno 2011

Regione	Spesa unitaria per g Strutture SSN	Spesa unitaria per g Farmacie	Spesa unitaria Totale	Domanda Totale Strutture SSN	% Canale Domanda Strutture SSN	Domanda Totale Farmacie	% Canale Domanda Farmacie	Spesa Totale Strutture SSN	% Spesa Strutture SSN	Spesa Totale Farmacie	% Spesa Farmacie
Abruzzo	3,09	3,97	3,24	262.375	83	53.923	17	810.492	79	214.126	21
Basilicata	3,15	3,96	3,62	32.395	42	45.008	58	101.889	36	178.108	64
Calabria	2,92	3,95	3,36	587.590	57	450.198	43	1.712.981	49	1.777.129	51
Campania	2,79	3,92	3,16	1.851.598	68	886.698	32	5.169.827	60	3.475.128	40
Emilia-Romagna	2,63	3,96	2,83	100.150	85	17.850	15	262.973	79	70.746	21
Friuli-Venezia Giulia	2,62	3,98	3,11	6.500	64	3.635	36	17.047	54	14.484	46
Lazio	3,23	3,95	3,38	1.816.135	80	459.485	20	5.867.208	76	1.814.952	24
Liguria	2,97	3,95	3,79	9.745	17	49.313	83	28.914	13	194.903	87
Lombardia	2,24	3,96	2,82	753.270	66	382.030	34	1.689.532	53	1.512.690	47
Marche	2,60	3,98	3,62	9.575	26	27.580	74	24.889	18	109.764	82
Molise	3,43	3,97	3,61	59.760	67	28.860	33	205.103	64	114.508	35
Piemonte	3,29	3,98	3,36	144.275	90	15.465	10	475.145	88	61.544	12
PA Bolzano	2,00	3,95	3,10	1.500	44	1.940	56	3.000	28	7.654	72
PA Trento	-	3,98	3,98	-	0	5.530	100	-	0	22.035	100
Puglia	3,34	3,94	3,63	1.352.115	52	1.225.513	48	4.520.636	48	4.831.046	52
Sardegna	2,95	3,98	3,05	1.442.368	90	155.813	10	4.255.183	87	620.316	13
Sicilia	3,30	3,94	3,53	786.158	65	428.443	35	2.595.768	61	1.688.224	39
Toscana	2,63	3,95	2,72	211.783	93	15.065	7	557.043	90	59.526	10
Umbria	2,46	3,96	3,70	1.175	17	5.588	83	2.895	12	22.111	88
Valle d'Aosta	-	3,94	3,94	-	0	480	100	-	0	1.891	100
Veneto	2,43	3,98	3,89	2.278	5	39.965	95	5.536	3	158.923	97
Regione non significativa	3,22	-	3,22	105.928	100	-	0	340.781	100	-	0
ITALIA	3,00	3,94	3,30	9.536.670	69	4.298.378	31	28.646.840	62	16.949.808	38

Il grafico rappresentato in Figura 52 mette in relazione i consumi totali SSN relativi a farmaci acquisiti sul mercato, espressi in grammi per mille abitanti, e il costo medio unitario di acquisto da parte delle Strutture SSN, espresso in euro per grammo. I due assi secondari identificano l'intersezione dei costi medi unitari e la quantità di domanda da mercato per mille abitanti espressi a livello nazionale. Alcune Regioni (Molise, Sicilia, Lazio, Calabria e Puglia) si collocano all'interno del secondo quadrante dove sia i consumi SSN (mediamente circa il doppio) sia i costi unitari sono superiori al valore medio nazionale (nel caso della Puglia si raggiunge un +10% circa).

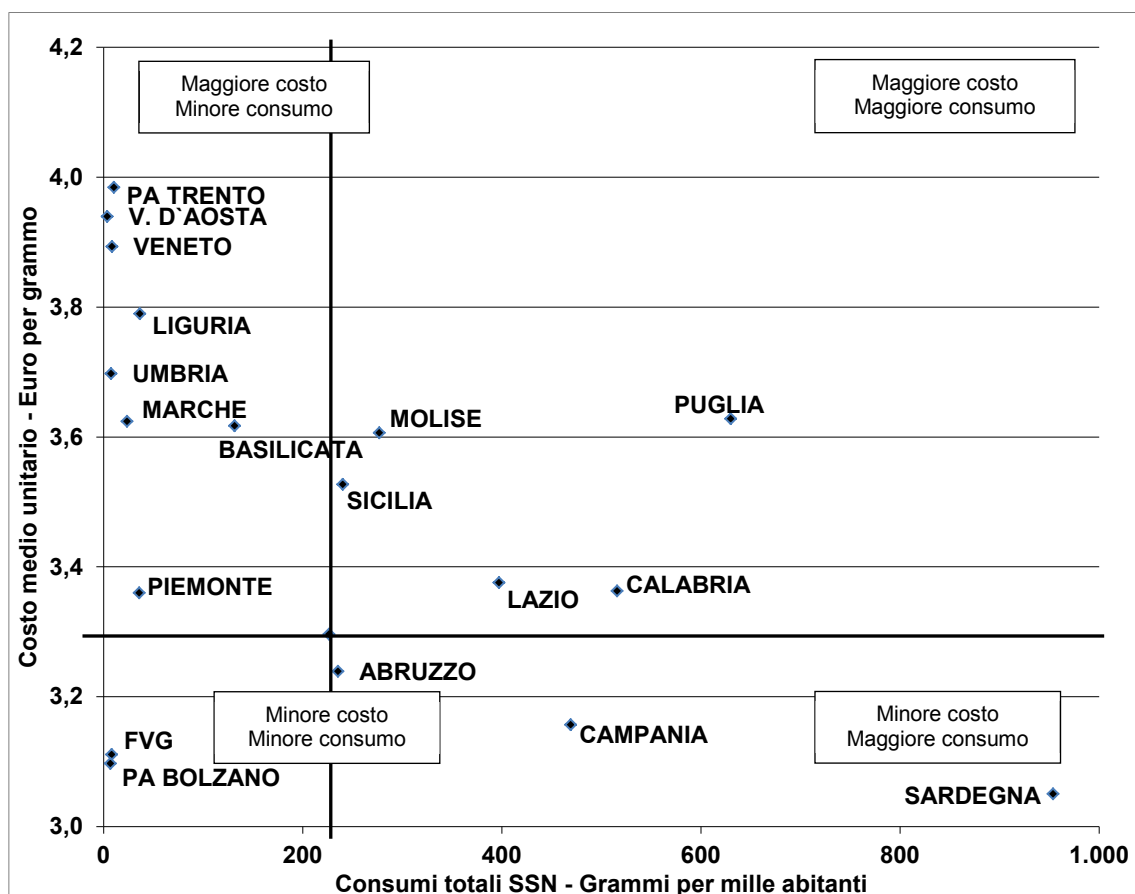


Figura 52. Distribuzione delle Regioni italiane rispetto ai consumi SSN per mille abitanti di Albumina e il costo medio unitario di acquisizione sul mercato (Fonte: elaborazioni CNS su dati OsMed e Tracciabilità del farmaco)

Il costo medio nazionale di acquisizione sul mercato di un grammo di IVIG (Tabella 112) è di circa 50 euro con il valore minimo registrato in Sardegna (44,61 euro per grammo) e quello massimo in Friuli-Venezia Giulia (68,93 euro per grammo).

Tabella 112. Costi unitari (euro per grammo) per l'acquisto di Immunoglobuline aspecifiche ad uso endovenoso, per Regione, anno 2011

Regione	Spesa unitaria per g Strutture SSN	Domanda Totale Strutture SSN	Spesa Totale Strutture SSN
Abruzzo	54,49	21.768	1.186.222
Basilicata	49,91	1.244	62.073
Calabria	51,80	27.021	1.399.738
Campania	51,46	90.947	4.679.837
Emilia-Romagna *	56,76	15.658	888.743
Friuli-Venezia Giulia *	68,93	4.523	311.713
Lazio	49,88	105.095	5.242.471
Liguria	54,14	13.032	705.569
Lombardia	46,90	43.707	2.049.818
Marche	54,28	12.208	662.670
Molise	53,16	1.110	59.004
Piemonte	53,25	59.041	3.144.086
PA Bolzano	51,38	6.049	310.796
PA Trento	48,83	2.580	125.982
Puglia	47,13	77.677	3.661.065
Sardegna	44,61	36.894	1.649.075
Sicilia	49,87	74.837	3.732.270
Toscana	47,78	154.149	7.365.258
Umbria	46,62	7.850	365.941
Valle d'Aosta	47,76	3.243	154.864
Veneto *	58,44	16.394	957.963
Regione non significativa	-	-	-
ITALIA	49,95	775.023	38.715.158

* Dati in corso di verifica

In Figura 53 è espressa la relazione tra i consumi totali SSN di IVIG, in grammi per mille abitanti, e il costo medio unitario di acquisto delle Strutture SSN, in euro per grammo. I due assi secondari identificano l'intersezione delle variabili prese in esame espresse a livello nazionale. All'interno del primo quadrante si collocano quelle Regioni che presentano consumi delle Strutture SSN molto limitati e presentano costi medi unitari molto elevati rispetto al valore medio nazionale: dal +3% della PA di Bolzano al +38% della Regione Friuli-Venezia Giulia. All'interno del secondo quadrante si posizionano le Regioni nelle quali si rilevano bassi consumi associati a bassi costi unitari di acquisto: PA di Trento, Lombardia e Umbria. All'interno del terzo quadrante si trovano le Regioni con consumi al di sopra della media nazionale e con costi medi unitari minori. Da segnalare il dato relativo alla Toscana che presenta livelli di consumo estremamente elevati a cui non si associano significative riduzioni di costo (solo -4% rispetto al costo medio unitario nazionale). Nel quarto quadrante si posizionano le Regioni con maggiori consumi da parte di Strutture SSN e maggiori costi medi unitari, il cui valore massimo viene registrato in Abruzzo (+9% rispetto al costo medio unitario nazionale).

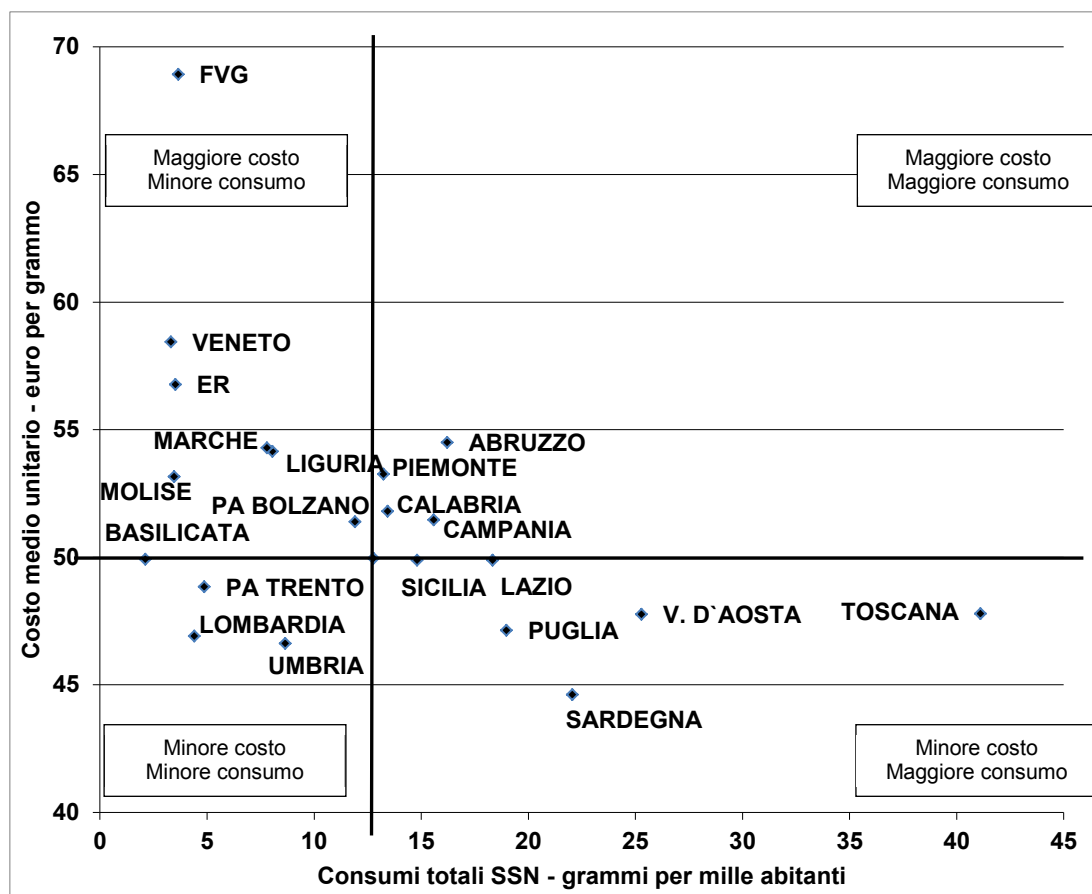


Figura 53. Distribuzione delle Regioni italiane rispetto ai consumi SSN per mille abitanti di IVIG e il costo medio unitario di acquisizione sul mercato (Fonte: elaborazioni CNS su dati OsMed e Tracciabilità)

Il costo medio nazionale di acquisizione di una Unità Internazionale di FVIIIpd (Tabella 113) è 0,54 euro. Il valore più basso si osserva nelle Marche (0,44 euro per UI) mentre il valore più alto, seppure di poco superiore alla media nazionale, si registra in Lombardia (0,57 euro per UI). Il canale di approvvigionamento prevalente è quello delle Strutture sanitarie pubbliche ma quote significative di FVIIIpd sono distribuite attraverso il canale della Farmacie aperte al pubblico in Lazio (85%), Lombardia (38%) e Calabria (28%). In queste ultime Regioni si registrano anche i più alti costi medi unitari.

Tabella 113. Costi unitari (euro per Unità Internazionale) per l'acquisto di Fattore VIII di origine plasmatica per canale distributivo e definizione percentuale della domanda e dei costi associati per canale distributivo, per Regione, anno 2011

Regione	Spesa unitaria per UI Strutturali SSN	Spesa unitaria per UI Farmacie	Spesa unitaria per UI Totale	Domanda Totale Strutturali SSN	% Domanda Strutturali SSN	Domanda Totale Farmacie	% Domanda Farmacie	Spesa Totale Strutturali SSN	% Spesa Strutturali SSN	Spesa Totale Farmacie	% Spesa Farmacie
Abruzzo	0,54	-	0,54	232.000	100	-	0	124.542	100	-	0
Basilicata	-	-	-	-	0	-	0	-	0	-	0
Calabria	0,45	0,61	0,50	390.000	72	152.500	28	175.890	65	93.287	35
Campania	0,54	0,61	0,55	4.714.000	85	803.000	15	2.542.522	84	490.732	16
Emilia-Romagna	0,55	-	0,55	2.106.500	100	-	0	1.155.622	100	-	0
Friuli-Venezia Giulia	0,56	0,61	0,56	175.000	98	3.000	2	97.471	98	1.833	2
Lazio	0,47	0,56	0,55	216.500	15	1.270.500	85	102.179	13	709.499	87
Liguria	0,53	0,61	0,53	976.000	99	14.000	1	516.196	98	8.514	2
Lombardia	0,54	0,61	0,57	7.209.000	62	4.446.000	38	3.917.403	59	2.715.236	41
Marche	0,44	-	0,44	232.000	100	-	0	101.288	100	-	0
Molise	0,46	0,61	0,47	45.000	92	4.000	8	20.768	89	2.445	11
Piemonte	0,56	-	0,56	2.615.500	100	-	0	1.470.629	100	-	0
PA Bolzano	0,56	-	0,56	780.000	100	-	0	437.580	100	-	0
PA Trento	0,56	-	0,56	125.000	100	-	0	70.125	100	-	0
Puglia	0,55	0,61	0,55	3.488.000	100	9.000	0	1.919.082	100	5.485	0
Sardegna	0,56	-	0,56	144.000	100	-	0	80.784	100	-	0
Sicilia	0,56	0,54	0,56	3.310.500	99	44.000	1	1.861.322	99	23.792	1
Toscana	0,53	0,61	0,53	3.777.000	100	7.000	0	1.995.991	100	4.277	0
Umbria	0,56	-	0,56	64.000	100	-	0	35.904	100	-	0
Valle d'Aosta	-	-	-	-	0	-	0	-	0	-	0
Veneto	0,50	0,61	0,52	322.000	89	38.000	11	162.293	87	23.198	13
Regione non significativa	0,56	-	0,56	2.532.500	100	-	0	1.415.892	100	-	0
ITALIA	0,54	0,60	0,55	33.454.500	83	6.791.000	17	18.203.482	82	4.078.298	18

Il costo medio nazionale di acquisizione di una Unità Internazionale di rFVIII (Tabella 114) è 0,76 euro. Il valore più basso si osserva nella Regione Veneto (0,71 euro per UI), mentre il valore più alto si registra in Basilicata, Calabria e Campania (0,81 euro per UI). Il canale di approvvigionamento prevalente è quello delle Strutture sanitarie pubbliche, seppure si registrino quote significative distribuite tramite le Farmacie aperte al pubblico in Campania (38%), Calabria e Friuli-Venezia Giulia (15%) e Lazio (7%), con il conseguente trasferimento su tale canale di una quota significativa della spesa farmaceutica. Come per il FVIIIpd, le differenze che si osservano nel costo medio unitario di acquisto del rFVIII tra le Regioni italiane è riconducibile sia ai volumi di acquisto sia alla composizione del “paniere” di acquisto, che può comprendere specialità di diverse generazioni in base alla presenza, nel processo di produzione o nel prodotto finale, di proteine di origine plasmatica (es. Albumina, utilizzato quale stabilizzatore) associate a diversi costi unitari.

Tabella 114. Costi unitari (euro per Unità Internazionale) per l'acquisto di Fattore VIII di origine ricombinante per canale distributivo e definizione percentuale della domanda e dei costi associati per canale distributivo, per Regione, anno 2011

Regione	Spesa unitaria per UI Strutture SSN	Spesa unitaria per UI Farmacie	Spesa unitaria per UI Totale	Domanda Totale Strutture SSN	Domanda Totale Farmacie	Canale Domanda Farmacie	Spesa Totale Strutture SSN	Spesa Totale Farmacie	Spesa Totale Farmacie	Spesa Farmacie
Abruzzo	0,77	-	0,77	4.592.750	-	0	3.548.826	-	-	0
Basilicata	0,81	-	0,81	4.010.500	-	0	3.240.600	-	-	0
Calabria	0,79	0,93	0,81	7.665.500	1.244.216	17	6.063.650	1.331.000	1.331.000	15
Campania	0,74	0,93	0,81	12.061.750	6.787.038	43	8.885.594	7.286.500	7.286.500	38
Emilia-Romagna	0,74	-	0,74	20.910.250	-	0	15.558.173	-	-	0
Friuli-Venezia Giulia	0,75	0,90	0,76	2.764.500	176.274	8	2.068.060	195.000	195.000	7
Lazio	0,79	0,95	0,79	31.185.500	248.792	1	24.563.216	263.250	263.250	1
Liguria	0,74	-	0,74	6.691.000	-	0	4.935.284	-	-	0
Lombardia	0,74	0,95	0,75	43.311.750	650.104	2	32.263.575	686.000	686.000	2
Marche	0,76	-	0,76	6.062.000	-	0	4.617.648	-	-	0
Molise	0,75	0,90	0,75	315.500	13.464	5	235.994	15.000	15.000	5
Piemonte	0,74	-	0,74	21.438.250	-	0	15.961.358	-	-	0
PA Bolzano	0,77	-	0,77	2.210.750	-	0	1.691.559	-	-	0
PA Trento	0,73	-	0,73	2.330.000	-	0	1.705.574	-	-	0
Puglia	0,75	-	0,75	25.229.000	-	0	18.988.394	-	-	0
Sardegna	0,75	-	0,75	10.826.500	-	0	8.129.989	-	-	0
Sicilia	0,76	0,90	0,76	11.861.000	1.795	0	8.995.430	2.000	2.000	0
Toscana	0,75	0,90	0,75	17.838.000	23.503	0	13.326.026	26.000	26.000	0
Umbria	0,75	-	0,75	2.946.000	-	0	2.205.450	-	-	0
Valle d'Aosta	0,80	-	0,80	461.000	-	0	369.691	-	-	0
Veneto	0,71	0,92	0,71	16.927.000	361.884	3	11.982.769	394.000	394.000	2
Reg. non significativa	0,71	-	0,71	28.370.500	-	0	20.269.835	-	-	0
ITALIA	0,75	0,93	0,76	280.009.000	9.507.070	4	209.606.695	10.198.750	10.198.750	4

SPESA PER L'ACQUISIZIONE DEI SERVIZI CONTO-LAVORAZIONE

La spesa sostenuta dalle Regioni per i MP prodotti in conto-lavorazione viene stimata in 123.420.000 euro. Per questi medicinali non è possibile fornire una stima della spesa associata a ciascun prodotto ma solo il valore complessivo della spesa sostenuta dalle Regioni per l'acquisizione dei servizi di lavorazione del plasma. La stima è ottenuta sulla base dei valori economici previsti dagli attuali contratti per la lavorazione di un chilogrammo di plasma, comprensivi dell'imposta sul valore aggiunto al 10%, indipendentemente dalla categoria (A, B o C) e dalle differenze contrattuali in essere nelle diverse Regioni (o accordi).

Per una corretta stima dei costi complessivi dei MP prodotti in conto-lavorazione, alla spesa sostenuta dalle Regioni per lavorazione andrebbe aggiunta la spesa associata alla produzione del plasma (attività di raccolta, lavorazione, qualificazione biologica, ecc.).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Ai fini della valutazione della domanda dei MP, dal confronto tra le fonti dati disponibili, la Tracciabilità del farmaco si è dimostrato il flusso informativo più affidabile e completo per il grado di copertura delle diverse tipologie di utilizzatori finali.

In generale, nel periodo di osservazione (anni 2007-2011), l'andamento della domanda dei MP da conto-lavoro e relative formulazioni ricombinanti è caratterizzato da una crescita, con una flessione nell'anno 2009 che si è rilevata più accentuata per l'Albumina. Tali variazioni sono presumibilmente associate ad un aumento reale della domanda (es. IVIG, FVIIIpd, ecc.), ad un fisiologico e progressivo consolidamento del sistema informativo (es. Albumina, rFVIII, ecc.) o ad una combinazione di entrambi gli elementi (es. rFVIII).

La domanda nazionale di Albumina è caratterizzata da due fenomeni distintivi: valori particolarmente elevati, con un utilizzo *pro capite* fino a tre volte maggiore rispetto a Paesi di pari livello socio-economico o ad altri Paesi europei ed extra-europei e una quota significativa di tale domanda espressa tramite il canale delle Farmacie aperte al pubblico. In accordo alle indicazioni cliniche per l'utilizzo dell'Albumina, l'approvvigionamento attraverso questo canale dovrebbe rivestire un carattere residuale. A livello regionale, si osserva un'ampia variabilità della domanda *pro capite*, con picchi di utilizzo in Sardegna, Puglia e Campania (fino a 6 volte i valori di altre Regioni o Paesi europei) e una distribuzione attraverso le Farmacie aperte al pubblico particolarmente elevata in Campania, Puglia e Calabria. Tali utilizzi, ove non suffragati da specifici bisogni della popolazione, richiedono interventi immediati e incisivi a favore del governo dell'appropriatezza clinica.

La domanda di IVIG a livello nazionale presenta una crescita costante in linea con l'andamento internazionale e, seppur con qualche eccezione a livello regionale, si contraddistingue per un utilizzo più moderato rispetto a quello riscontrato in altri Paesi.

Per quanto riguarda i concentrati dei fattori della coagulazione (FVIII, FIX), si rilevano consumi in linea con i Paesi di pari livello socio-economico o con altri Paesi europei ed extra-europei con analoghi *standard* di trattamento dei pazienti emofilici. Tuttavia in alcune Regioni (es. Lazio) si registrano valori *pro capite* ben al di sopra della media nazionale, che richiedono un'analisi dei fattori determinanti ed eventuali azioni di miglioramento delle pratiche cliniche e dell'appropriatezza prescrittiva. La ripartizione della domanda a favore dei medicinali ricombinanti rispetto a quelli plasmaderivati risulta in linea con quanto osservato a livello internazionale e con le raccomandazioni fino ad oggi emanate dalle società scientifiche di settore. Dal dibattito scientifico in corso, tuttavia, sembra emergere una rivalutazione delle caratteristiche del prodotto di origine plasmatica, soprattutto in particolari situazioni cliniche, che potrebbe influire sulla domanda in tempi e modi ad oggi difficili da prevedere.

La domanda di AT e CCP presenta una variabilità regionale tale da rendere opportune analisi più approfondite ai fini della valutazione e promozione dell'appropriatezza.

Nel corso dell'ultimo decennio, si è osservata una crescita costante della quantità e qualità del plasma inviato dalle Regioni al frazionamento industriale, seppure l'indice di conferimento del plasma all'industria risulti molto differente tra le stesse, con un gradiente decrescente tra le Regioni del Nord e quelle del Sud e delle Isole. L'obiettivo dell'autosufficienza di Albumina e IVIG non è stato ancora raggiunto, la domanda SSN per questi MP è infatti solo parzialmente corrisposta dall'offerta del conto-lavorazione. Sebbene entrambi costituiscano i prodotti *driver* della programmazione della produzione nazionale di MP, il livello di autosufficienza dell'Albumina è fortemente influenzato dall'appropriatezza dell'utilizzo clinico. L'obiettivo dell'autosufficienza nazionale del prodotto da conto-lavorazione è stato invece raggiunto per

FVIII, FIX da conto-lavorazione, ferme restando le considerazioni espresse nei relativi paragrafi, e CCP. Per quanto riguarda il FVIII si verifica una situazione di *surplus* che giustifica interventi finalizzati a garantire una gestione etica e razionale delle eccedenze. Pur nel rispetto delle peculiarità del trattamento dell'emofilia e delle malattie emorragiche congenite, si rendono opportune più approfondite valutazioni circa l'utilizzo del FVIII e FIX da conto-lavorazione nella copertura della domanda totale, in particolare di FVIIIpd. Relativamente al CCP e alle sue alternative terapeutiche, a livello regionale il quadro non risulta omogeneo, con Regioni (Abruzzo, Calabria, Campania, Molise, Puglia, Sardegna, Umbria) che si approvvigionano ancora sul mercato in modo significativo e nonostante presentino una capacità produttiva 2 o 3 volte superiore alla loro domanda SSN.

La spesa sostenuta dal SSN per l'approvvigionamento dei MP e dei medicinali ricombinanti indicati nel trattamento dell'emofilia sul mercato (senza considerare la spesa per il conto-lavorazione), ammonta a circa 550 milioni di euro e costituisce circa il 3,1% della spesa farmaceutica SSN totale registrata nel 2011 pari a circa 17.786,6 milioni di euro. Si osserva, tuttavia, un'ampia variabilità della spesa *pro capite* fra le Regioni, influenzata sia dai volumi degli acquisti sia dal prezzo medio d'acquisto per unità. Sulla base di tale osservazione, è auspicabile l'avvio di un percorso di confronto da parte delle Regioni finalizzato, in prima istanza, alla condivisione di un *range* nazionale di riferimento per i prezzi di acquisto ed eventualmente alla valutazione di forme di centralizzazione degli acquisti.

Si ritengono, infine, opportune alcune brevi considerazioni in merito al tema dell'autosufficienza, con particolare riguardo al punto di vista adottato per l'analisi. La L 219/05 identifica nell'autosufficienza nazionale di MP, assieme a quella di sangue ed emocomponenti, uno degli obiettivi prioritari del sistema trasfusionale italiano, ma non esiste, né a livello normativo né tecnico, una definizione di tale concetto che ne comprenda tutti gli aspetti. Ad esempio, non è stata finora individuata la domanda di MP da prendere in considerazione per il raggiungimento dell'autosufficienza: se quella a carico del SSN, come assunto nel presente documento, oppure quella totale, comprendente anche la domanda espressa dalle strutture private e dai singoli cittadini, che incide comunque sulla spesa farmaceutica generale. La definizione della domanda a cui far riferimento determina anche il valore dell'autosufficienza "effettiva" raggiunta dalle Regioni, laddove la domanda espressa dai privati rappresenta una quota rilevante rispetto al totale. Attualmente è in corso un vivo confronto tra i principali attori del sistema trasfusionale sulle possibili declinazioni, in termini qualitativi e quantitativi, del concetto di autosufficienza. Sebbene si riscontri un generale consenso sul principio che l'offerta dei MP in conto-lavorazione debba soddisfare solo quella quota della domanda che risulti "appropriata", è particolarmente complessa e dibattuta la determinazione di tale quota, nonché del "valore soglia" a cui tendere, per garantire e conseguentemente accertare l'autosufficienza. Ai fini dell'individuazione della domanda "appropriata", l'analisi degli scostamenti delle singole Regioni rispetto al valore medio nazionale, delle movimentazioni per canale distributivo, nonché i confronti a livello internazionale, possono già fornire utili indicazioni, che dovrebbero essere confermate da valutazioni più approfondite sulla tipologia delle strutture che erogano i prodotti e sulle indicazioni di utilizzo (auspicabile oggetto di prossimi rapporti). Per quanto riguarda, invece, la determinazione del livello di autosufficienza da perseguire, in assenza di esplicite indicazioni in merito, nel presente rapporto la soglia è stata arbitrariamente fissata al 90% della domanda SSN. La scelta di tale valore non è scevra da importanti implicazioni di carattere programmatico, organizzativo ed economico.

Lungi dal poter fornire un'esauritiva trattazione di questo argomento, si ritiene opportuno accennare ad alcune delle conseguenze di una soglia dell'autosufficienza fissata al 100%, in grado di rendere le Regioni completamente indipendenti dal mercato commerciale, attraverso una disponibilità teorica dei MP derivanti dal conto-lavorazione per 12 mesi all'anno. In questo caso,

sarebbero scongiurati i possibili rischi legati alle fluttuazioni dei prezzi internazionali dei MP e alle situazioni di carenze, causate da diversi fattori, tra i quali, problemi legati all'indisponibilità della materia prima plasma, alla produzione, alla distribuzione, a provvedimenti a carattere regolatorio. Tuttavia, poiché tali evenienze possono interessare allo stesso modo anche la produzione in conto-lavorazione, aumenterebbe il rischio per le Regioni di dipendere da un'unica modalità di approvvigionamento. L'aumento dei possibili partner industriali per le Regioni, già previsto dal nuovo quadro normativo, e l'identificazione di un secondo fornitore di servizio nell'ambito dei nuovi contratti di conto-lavorazione, potrebbero ridurre ma non eliminare del tutto tale rischio ove sia interessata la materia prima o siano adottati provvedimenti cautelativi, come nel caso riportato ad esempio nel capitolo relativo alla gestione delle carenze. Si deve comunque tenere conto che l'aumento del contributo del conto-lavorazione all'autosufficienza potrebbe comportare una ridotta disponibilità delle aziende commerciali a fornire prodotti in eventuali situazioni di carenza, dovuta alla riduzione della quota del mercato destinata ai prodotti commerciali e dei margini di profitto. Ai fini della continuità della fornitura, pertanto, anche soglie inferiori di autosufficienza che assicurino una disponibilità di prodotto per almeno 9 mesi, come ad esempio quella garantita dai livelli attuali di produzione di IVIG, potrebbero essere identificate come il grado di autosufficienza da perseguire tale da bilanciare i possibili rischi finora descritti, interni ed esterni al sistema. Indipendentemente dai criteri adottati, la determinazione della soglia dell'autosufficienza richiede approfondite valutazioni dei costi e dei benefici ottenibili, in un'ottica di sostenibilità del sistema stesso. Risulta pertanto strategico il progetto avviato dal CNS, nell'ambito dei compiti ad esso assegnati dalla norma, finalizzato alla definizione dei "costi medi standard di produzione" e, successivamente, delle tariffe nazionali di cessione degli emocomponenti e dei MP. Dal confronto dei risultati di questo studio con i dati relativi alla spesa farmaceutica contenuti nel presente rapporto potranno scaturire utili indicazioni, anche per l'individuazione del livello sostenibile e auspicabile di autosufficienza.

La modifica del quadro regolatorio, sancita dall'emanazione dei Decreti 12 aprile 2012 (33, 35-37), introduce nuovi elementi nello scenario della produzione dei MP descritto nel presente rapporto. Verosimilmente, ai fini dell'autosufficienza, le Regioni potrebbero beneficiare di una maggiore competizione nell'offerta di MP ottenuti tramite conto-lavorazione, sia per l'aumento delle rese industriali, sia per l'incremento del portafoglio di prodotti. L'opportunità di stipulare nuovi contratti con le aziende di frazionamento potrebbe avviare inoltre una ridefinizione delle aggregazioni interregionali per la lavorazione del plasma, allo scopo di costituire raggruppamenti omogenei, nell'ottica di una migliore gestione ed una maggiore economia nella produzione dei MP.

L'ultimo elemento, non in ordine di importanza, di cui tenere conto in merito alle considerazioni finora espresse sull'autosufficienza riguarda gli aspetti etici ed i principi fondanti del sistema della plasmaderivazione che richiedono misure ed azioni coerenti. Il sistema trasfusionale italiano ha come fondamento, sancito dalla norma, la donazione volontaria, periodica, responsabile, anonima e gratuita e riconosce il ruolo e il contributo fornito dalle Associazioni e Federazioni dei Donatori di sangue al SSN. La norma, inoltre, prevede che il sangue umano non possa essere fonte di profitto, in analogia e coerenza con il divieto di commercializzazione del corpo umano e delle sue parti contenuto nella Convenzione di Oviedo, sottoscritta dall'Italia il 4 aprile 1997 (44).

Tutti questi aspetti dovranno essere tenuti in debita considerazione nell'ambito della programmazione annuale della produzione di plasma, prevista dal programma annuale di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, e nella predisposizione di un programma finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei ST e nelle UdR ed alla promozione del razionale ed appropriato utilizzo dei MP, come previsto dalla normativa vigente.

BIBLIOGRAFIA

1. Italia. Legge 21 ottobre 2005, n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 251, 27 ottobre 2005.
2. Ministero della Salute. Decreto 15 luglio 2004. Istituzione, presso l'Agenzia italiana del farmaco, di una banca dati centrale finalizzata a monitorare le confezioni dei medicinali all'interno del sistema distributivo. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 2, 4 gennaio 2005.
3. Italia. Decreto Legge 4 luglio 2006, 223. Disposizioni urgenti per il rilancio economico e sociale, per il contenimento e la razionalizzazione della spesa pubblica, nonché interventi in materia di entrate e di contrasto all'evasione fiscale. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 153, 4 luglio 2006.
4. Italia. Legge 4 agosto 2006, n. 248. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 4 luglio 2006, n. 223, recante disposizioni urgenti per il rilancio economico e sociale, per il contenimento e la razionalizzazione della spesa pubblica, nonché interventi in materia di entrate e di contrasto all'evasione fiscale. *Gazzetta Ufficiale* n. 186, 11 agosto 2006 – *Supplemento Ordinario* n. 183.
5. Ministero della Salute. Decreto 12 aprile 2012 (4). Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 147, 26 giugno 2012.
6. Italia. Legge 24 novembre 2003, n. 326. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 274, 25 novembre 2003.
7. Italia. Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269. Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici. *Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario* n. 229, 2 ottobre 2003.
8. Italia. Ministero della Salute. Decreto dell'11 luglio 1988, n. 350. Disciplina dell'impiego nel Servizio sanitario nazionale del ricettario standardizzato a lettura automatica. *Gazzetta Ufficiale* 17 agosto 1988, n. 192.
9. Italia. Ministero della Salute. Decreto 31 luglio 2007. Istituzione del flusso informativo delle prestazioni farmaceutiche effettuate in distribuzione diretta o per conto. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 229, 2 ottobre 2007.
10. Italia. Ministero della Salute. Decreto 11 febbraio 1997. Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 72, 27 marzo 1997.
11. Italia. Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali. Decreto 4 febbraio 2009. Istituzione del flusso informativo per il monitoraggio dei consumi di medicinali in ambito ospedaliero. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 54, 6 marzo 2009.
12. Gruppo di lavoro OsMed. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2012.
13. Italia. Ministero della Salute. Decreto 31 marzo 2008. Ambiti di intervento delle prestazioni sanitarie e socio-sanitarie e-rogate dai Fondi sanitari integrativi del Servizio sanitario nazionale e da enti e casse aventi esclusivamente fini assistenziali. *Gazzetta Ufficiale* n. 141 del 18-6-2008.
14. Europa. Direttiva 2004/27/CE, 31 marzo 2004. codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale - Unione europea* n. 136/34, 30 aprile 2004.
15. Italia. Ministero della Salute. Decreto 21 dicembre 2007. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 18, 22 gennaio 2008.

16. Ente Nazionale Italiano di Unificazione. UNI 10529:1996. *Medicina trasfusionale. Scambio di informazioni tra le strutture del sistema trasfusionale*. Data entrata in vigore: 30 aprile 1996
17. Agenzia Italiana del Farmaco. *Gli strumenti: il metodo di classificazione secondo il sistema ATC/DDD*. Bollettino d'informazione sui Farmaci; Roma: AIFA; 6/2002.
18. Italia. Legge 23 dicembre 1996, n. 662. Misure di razionalizzazione della finanza pubblica. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 303, 28 dicembre 1996.
19. Italia. Legge 30 luglio 2010, n. 122. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 31 maggio 2010, n. 78, recante misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e di competitività economica. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 176, 30 luglio 2010.
20. Italia. Decreto Legge 31 maggio 2010, n. 78 (in Supplemento ordinario n. 114/L alla *Gazzetta Ufficiale - Serie generale - n. 125 del 31 maggio 2010*), coordinato con la legge di conversione 30 luglio 2010, n. 122 (in questo stesso supplemento ordinario, alla pag. 1), recante: «Misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e di competitività economica».
21. Europa. European Commission Directorate-General III Industry - EC Administrative Procedure For The Official Control Authority Batch Release To Be Followed By The Competent Authorities for the Implementation of the Council directive 89/342/EEC (Article 4.3) and the Council directive 89/381/EEC (Article 4.3). Bruxelles - Belgium 24 September 1998
22. Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia. *Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati*. Milano: SIMTI; 2008.
23. Associazione Italiana Centri Emofilia. *Linee Guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione 2003*. Disponibile all'indirizzo: http://www.aiceonline.it/documenti/LineeGuida/italia_Coagulopatie.pdf; ultima consultazione 31/08/2012.
24. Evans TW. Review article: albumin as a drug: biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;6 (Suppl 5):6-11
25. Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007; 21:101-17
26. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). *Guideline on the Core SPC for human albumin solution (CPMP/PhVWP/BPWG/2231/99 rev.2)*. 2005. Disponibile all'indirizzo: <http://www.albumin-ppta.com/newsletters/corespc2005.pdf>; ultima consultazione 31/08/2012
27. Italia. Ministero della Salute. Decreto 2 ottobre 2002. Modifica degli stampati di specialità medicinali contenenti immunoglobuline umane normali per uso endovenoso. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 260, 6 novembre 2002.
28. Hathaway WE, Goodnight SH Jr. *Malattie dell'Emostasi e Trombosi*. Milano: McGraw-Hill Companies Italia; 1994.
29. National Institute for Biological Standards and Control. *WHO International Standard. 8th International Standard Factor VIII Concentrate*. Geneva: WHO, 2010.
30. Medical and Scientific Advisory Council at National Haemophilia Foundation. *Recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders*. National Haemophilia Foundation. New York 2012.
31. Orphanet. Prevalenza delle malattie rare: Dati bibliografici Maggio. *I Quaderni di Orphanet. Collezione di Malattie Rare*. 2012(1). Disponibile all'indirizzo: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/IT/Prevalenza_delle_malattie_rare_in_ordine_alfab_etico.pdf; ultima consultazione 28/12/2012.
32. Barillari G, Pasca S, Barillari A, De Angelis V. Emergency reversal of anticoagulation: from theory to real use of prothrombin complex concentrates. A retrospective Italian experience. *Blood Transfus* 2012; 10: 87-94

33. Massimo Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus* 2010;8:149-54
34. Italia. Decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261. Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 19 del 23 gennaio 2008
35. Italia. Ministero della Salute. Decreto 12 aprile 2012 (1). Schema tipo di convenzione tra le Regioni e le Province autonome e le Aziende produttrici di medicinali emoderivati per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 147, 26 giugno 2012.
36. Italia. Legge 26 febbraio 2011, n. 10 recante Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 29 dicembre 2010, n. 225, recante proroga di termini previsti da disposizioni legislative e di interventi urgenti in materia tributaria e di sostegno alle imprese e alle famiglie; . *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 47, suppl. ordinario n. 53, del 26 febbraio 2011.
37. Italia. Ministero della Salute. Decreto 12 aprile 2012 (4). Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 147, 26 giugno 2012.
38. Italia. Ministero della Salute. Decreto 12 aprile 2012 (3). Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 147, 26 giugno 2012.
39. WHO *Model List of Essential Medicines - 17th list*. Geneva: World Health Organization, March 2011.
40. World Federation of Hemophilia. *Report on the Annual Global Survey 2010*. Montreal: World Federation of Haemophilia, 2011
41. Agenzia Italiana del Farmaco. *Carenze di Medicinali*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/carenze-dei-medicinali>; ultima consultazione 28/12/2012.
42. Farrugia A. *The global demand for plasma protein therapies - myths and realities*. XL Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale. Rimini 23/05/2012 26/05/2012. Disponibile all'indirizzo: <http://www.simti.it/convegno.aspx?id=000344&prec=1>; ultima consultazione 28/12/2012.
43. Agenzia Italiana del Farmaco. Spesa farmaceutica: nel 2011 rispettato tetto della territoriale. Comunicato stampa n° 245 del 1 giugno 2012; Roma: AIFA; 6/2012. Disponibile all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/spesa-farmaceutica-nel-2011-rispettato-tetto-della-territoriale>; ultima consultazione 31/08/2012.
44. Europa. Consiglio d'Europa. Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina. Oviedo, 4 aprile 1997. Disponibile all'indirizzo: <http://conventions.coe.int/Treaty/ita/Treaties/Html/164.htm>; ultima consultazione 28/12/2012.

APPENDICE

Nota 15 AIFA

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:

- * dopo paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica
- * grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (ad es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia

Background

Il trattamento con Albumina ha indicazioni non frequenti ed è spesso soggetto ad uso incongruo, sia in ospedale sia nella pratica extra-ospedaliera. Come documentato dalle evidenze riportate nel testo che segue, l'ipoalbuminemia di per sé non è un'indicazione all'infusione di Albumina. L'uso di Albumina o di altri colloidi in pazienti in condizioni critiche associate o no a ipovolemia non è preferibile all'uso di soluzioni di cristalloidi. Le soluzioni concentrate di Albumina hanno specifiche indicazioni nella cirrosi, rappresentate dalla protezione della funzione renale post-paracentesi e nella peritonite batterica spontanea.

Evidenze disponibili

Secondo linee guida non recenti elaborate da una *Consensus Conference*, l'Albumina può trovare indicazione in pazienti in condizioni critiche con ipovolemia, ustioni estese o ipoalbuminemia. Più recentemente sono state pubblicate tre metanalisi relative all'impiego terapeutico dell'Albumina: non vi sono evidenze che l'Albumina riduca la mortalità in pazienti in condizioni particolarmente critiche.

La prima e la seconda (quest'ultima è un aggiornamento della prima), rispettivamente di 23 e 32 trial, hanno esaminato gli effetti dell'Albumina in pazienti in condizioni critiche e con ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia. La prima metanalisi mostra una mortalità più alta nei pazienti trattati con Albumina che in quelli trattati con soluzioni di cristalloidi sia nei pazienti con ipovolemia, che in quelli con ustioni o con ipoalbuminemia. I risultati della seconda metanalisi non mostrano evidenze tali per cui l'Albumina, nella stessa tipologia di pazienti, possa ridurre la mortalità: secondo questo aggiornamento, nei pazienti con ustioni è confermato che l'uso di Albumina possa aumentare il rischio di morte, mentre nei pazienti con ipovolemia o con ipoalbuminemia il rischio aumenta ma non è statisticamente significativo (RR = 1,01; IC 95%: 0,92 – 1,10 per gli ipovolemici e RR = 1,38; IC 95%: 0,94 – 2,03 per i pazienti con ipoalbuminemia).

I risultati della prima di queste due metanalisi furono esaminati da un gruppo di esperti, riunito dal *Committee on Safety of Medicines* inglese, il quale concluse che non erano presenti sufficienti evidenze per ritirare l'Albumina dal mercato, raccomandando tuttavia prudenza e, in particolare, la sorveglianza per eventuale sovraccarico circolatorio nell'eventuale uso dell'Albumina in queste condizioni.

La terza metanalisi ha esaminato separatamente i trial sull'uso di Albumina in differenti condizioni. I risultati evidenziano che l'aumento del rischio di mortalità correlato all'uso di Albumina in pazienti gravi è probabilmente basso; i dati mostrano una tendenza, anche se non significativa, all'aumento di mortalità dopo trattamento con Albumina nei pazienti chirurgici o traumatizzati (RR = 1,12; IC 95%: 0,85-1,46), negli ustionati (RR = 1,76; IC 95%: 0,97-3,17), e nei pazienti con ipoalbuminemia (RR = 1,59; IC 95%: 0,91-2,78).

Risultati sovrapponibili di effetti sfavorevoli dell'Albumina si ritrovano in altre due revisioni sistematiche, che esaminavano i trial sull'uso di Albumina o di altri colloidali. Anche una recente metanalisi non ha evidenziato un minor rischio di morte associato all'uso di colloidali versus cristalloidi nei pazienti critici.

Di maggior interesse per la pratica extra-ospedaliera è l'eventuale impiego di Albumina nella cirrosi e nelle sindromi nefrosiche. Nella cirrosi è generalmente ammesso, con qualche riserva, un effetto favorevole dell'Albumina dopo paracentesi evacuativa; più recentemente è stato riportato un effetto favorevole significativo di quantità molto alte di Albumina sulla mortalità nella peritonite batterica spontanea (SBP, dall'inglese *Spontaneous Bacterial Peritonitis*), che rappresenta una severa e frequente complicazione nei pazienti cirrotici con ascite. Limiti del trial sono la mancanza di cecità, e di un dose finding che spieghi la scelta di dosi così elevate di Albumina. In entrambi i casi l'effetto sembra mediato attraverso la protezione della funzione renale.

Uno schema di trattamento multifasico non usuale, studiato in un trial, ha mostrato un debole effetto favorevole di brevi cicli di Albumina nei pazienti con grave ritenzione idrosalina non responsiva al trattamento diuretico; nello stesso trial, però, trattamenti prolungati non miglioravano la sopravvivenza né riducevano significativamente le complicanze. Nella metanalisi di Wilkes e Navickis sono inclusi quattro trial sull'uso di Albumina nella cirrosi, esaminati separatamente da quelli condotti in altra patologia. Fra i quattro trial sono compresi i due sopracitati. Il risultato della metanalisi dei quattro trial non è significativo (RR = 0,93; IC 95%: 0,67-1,28); è significativo l'aumento di sopravvivenza nel trial condotto nella SBP, mentre il risultato puntiforme degli altri tre trial è sul versante dell'aumento di mortalità, con intervallo di confidenza che attraversa la linea di equivalenza. Un trial recente dimostrerebbe un aumento di sopravvivenza in pazienti trattati *long-term* con infusioni (25g/settimana nel primo anno, 25g/ogni due settimane nel secondo anno). Tuttavia, i risultati negativi degli studi precedenti e riserve metodologiche di questo studio più recente (per es.: 10 anni per reclutare 100 pazienti consecutivi con cirrosi; sovrapposizione dei 10 anni di reclutamento con i 4 anni di reclutamento di un precedente trial dello stesso gruppo, senza che sia chiaro il rapporto fra i due trial; paracentesi non associate ad infusioni di Albumina; analisi per *protocol*, senza indicazione di *withdrawal* o cambiamenti di gruppo; non cecità e non indicazione di cecità degli sperimentatori che hanno condotto le analisi) suggeriscono di attendere altri trial. Un'ulteriore linea di evidenza emerge dall'esame di revisioni non sistematiche e di trattati recenti, che non citano l'impiego dell'Albumina come complemento alla terapia diuretica nella cirrosi ascitica; fra queste revisioni, l'aggiornamento al maggio 2000 delle linee guida dello *University Hospital Consortium* limiterebbe l'uso dell'Albumina alle paracentesi evacuative e conclude che "l'uso dell'Albumina senza paracentesi dovrebbe essere evitato".

Occasionalmente, l'uso dell'Albumina può apparire logico nella sindrome nefrosica o nelle condizioni di malassorbimento o proteino-dispersione intestinale, in cui l'edema massivo è associato a ipovolemia clinicamente manifesta (ipotensione, tachicardia, oliguria).

Particolari avvertenze

Il plasma e i sostituti del plasma sono spesso usati in pazienti molto gravi, in condizioni instabili. Pertanto è necessario un controllo molto accurato e la terapia idratante ed elettrolitica dovrebbe essere di continuo aggiustata in base alle condizioni del paziente.

L'Albumina non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale per altre indicazioni autorizzate.

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2012 (n. 4) 27° Suppl.