



RAPPORTI ISTISAN 21|13^{IT}

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. 2019

F. Candura, M.S. Massari, S. Profili, L. De Fulvio,
C. Chelucci, C. Brutti, C. Biffoli, V. De Angelis



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Analisi della domanda
di medicinali plasmaderivati in Italia.
2019**

Fabio Candura (a), Maria Simona Massari (a),
Samantha Profili (a), Lucia De Fulvio (a), Cristiana Chelucci (b),
Chiara Brutti (c), Claudia Biffoli (c), Vincenzo De Angelis (a)

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

*(b) Centro nazionale per il controllo e la valutazione dei farmaci,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) Direzione Generale del Sistema Informativo, Ministero della Salute, Roma

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN
21/13 IT**

Istituto Superiore di Sanità

Analisi della domanda di medicinali plasmaderivati in Italia. 2019

Fabio Candura, Maria Simona Massari, Samantha Profili, Lucia De Fulvio, Cristiana Chelucci, Chiara Brutti, Claudia Biffoli, Vincenzo De Angelis

2021, vii, 138 p. Rapporti ISTISAN 21/13 IT

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 effettuato, in collaborazione con l'Ufficio IV della Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario del Ministero della Salute, 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 riporta l'aggiornamento relativo all'anno 2019 dei dati sull'argomento pubblicati nel Rapporto ISTISAN 20/23 e che si configura come uno strumento fondamentale per la programmazione dell'autosufficienza nazionale.

Parole chiave: Medicinali plasmaderivati; Domanda; Autosufficienza; Spesa

Istituto Superiore di Sanità

Demand for plasma-derived medicinal products in Italy. 2019

Fabio Candura, Maria Simona Massari, Samantha Profili, Lucia De Fulvio, Cristiana Chelucci, Chiara Brutti, Claudia Biffoli, Vincenzo De Angelis

2021, vii, 138 p. Rapporti ISTISAN 21/13 IT (in Italian)

With the aim of fulfilling the task assigned it pursuant to national regulations regarding coordinating and providing technical support to the planning of self-sufficiency in blood components and plasma-derived medicinal products at regional and national level, the Italian National Blood Centre has conducted an analysis in collaboration with the Information and Statistics Department of the Italian Health Ministry. The analysis of the demand for plasma-derived medicinal products and recombinant therapies included the assessment of self-sufficiency levels achieved and the costs sustained by the Italian National Health Service for the provision of these products. The content of this document, an update of the data for the year 2019 published in the Rapporto ISTISAN 20/23, was obtained by conducting a comparative analysis of the available data sources. The document is also an invaluable tool for planning self-sufficiency at national level.

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

Si ringraziano per il contributo al presente documento: Pierluigi Russo, Francesco Trotta (Area Strategia e Politiche del Farmaco, Agenzia Italiana del Farmaco), Odile Tchamgomena Befeuka, Concettina Oliva, Domenico Di Giorgio (Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, Agenzia Italiana del Farmaco); Livia Cannata, Giacomo Silvoli, Ilaria Gentilini (Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità); le Aziende: Baxalta SpA, Bayer SpA, Biotest Italia srl, CSL Behring SpA, Grifols Italia SpA, Kedrion SpA, Novo Nordisk A/S, Octapharma Italy SpA, Pfizer Italia, Roche SpA, Takeda Italia SpA.

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

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

Citare questo documento come segue:

Candura F, Massari MS, Profili S, De Fulvio L, Chelucci C, Brutti C, Biffoli C, De Angelis V. *Analisi della domanda di medicinali plasmaderivati in Italia. 2019*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISTISAN 21/13 IT).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Acronimi e abbreviazioni	v
Presentazione	vii
Introduzione	1
Fonti e metodologia	3
Fonti dati	3
Flusso della Tracciabilità del farmaco	3
Flusso informativo della farmaceutica convenzionata	4
Flusso informativo dell'erogazione diretta dei farmaci	4
Flusso informativo dei consumi ospedalieri di medicinali	6
Dati relativi ai medicinali plasmaderivati prodotti da plasma italiano	6
Dati relativi a medicinali plasmaderivati soggetti a procedura di importazione	7
Trattamento dei dati e sistema di classificazione ATC dei farmaci	7
Principi attivi e unità di misura	8
Autosufficienza e spesa farmaceutica	9

PARTE A

Medicinali plasmaderivati oggetto di conto-lavorazione

Albumina (ATC B05AA01)	13
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	14
Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo (ATC J06BA01) e ad uso endovenoso (ATC J06BA02)	18
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	21
Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo	23
Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso	25
Antitrombina (ATC B01AB02)	27
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	27
Fattore VIII di coagulazione (ATC B02BD02), Fattore VIII di coagulazione e Fattore di von Willebrand in associazione (ATC B02BD06), Fattore di von Willebrand (ATC B02BD10) e Fattore VIII ricombinante (ATC B02BD02)	30
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	34
Fattore VIII di origine plasmatica (B02BD02), Fattore VIII di origine plasmatica in combinazione con il Fattore di von Willebrand (B02BD06) e Fattore von Willebrand (B02BD10)	36
Fattore VIII ricombinante	41
Emicizumab (ATC B02BX06)	44
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	44

Fattore IX di coagulazione (ATC B02BD04), Fattore IX di coagulazione, ricombinante (ATC B02BD04)	46
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	47
Fattore IX di origine plasmatica	49
Fattore IX ricombinante.....	51
Concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori (ATC B02BD) e a 4 fattori (ATC B02BD01)	54
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	54
Fibrinogeno (ATC B02BB01)	58
Quantificazione della domanda	58

PARTE B

Altri medicinali plasmaderivati

Immunoglobuline specifiche antiepatite B per uso endovenoso e per uso sottocutaneo (ATC J06BB04)	63
Quantificazione della domanda	64
Immunoglobuline specifiche antitetano (ATC J06BB02)	66
Quantificazione della domanda	66
Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh) (ATC J06BB01)	68
Quantificazione della domanda	68
Immunoglobuline specifiche anti-Cytomegalovirus (ATC J06BB09)	70
Quantificazione della domanda	70
Immunoglobuline specifiche anti-varicella zoster ad uso endovenoso (ATC J06BB03)	72
Quantificazione della domanda	72
Immunoglobuline specifiche anti-rabbia (ATC J06BB05)	74
Quantificazione della domanda	74
Emostatici locali-associazioni (ATC B02BC e ATC B02BC30)	76
Quantificazione della domanda	76
Fattore VII di coagulazione del sangue (ATC B02BD05)	78
Quantificazione della domanda	78
Fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante (ATC B02BD08)	79
Quantificazione della domanda	79
Concentrati di complesso protrombinico attivato – attività di bypass dell'inibitore del FVIII (ATC B02BD03)	81
Quantificazione della domanda	81
Inibitore dell'alfa1-proteinasi (ATC B02AB02)	83
Quantificazione della domanda	83
Inibitore umano della C1 esterasi (ATC B06AC01)	85
Quantificazione della domanda	85

Fattore X di coagulazione (ATC B02BD13)	87
Quantificazione della domanda	87
Fattore XI di coagulazione (ATC B02BD)	88
Quantificazione della domanda	88
Fattore XIII di coagulazione (ATC B02BD07)	90
Quantificazione della domanda	90
Proteina C Umana (ATC B01AD12)	92
Quantificazione della domanda	92
Altre proteine plasmatiche (ATC B05AA02)	94
Quantificazione della domanda	94

PARTE C

Autosufficienza nazionale dei medicinali plasmaderivati oggetto di conto-lavorazione

Autosufficienza	99
Sistema di conto-lavorazione	99
Plasma inviato all'industria per il frazionamento	100
Offerta di medicinali plasmaderivati dal conto-lavorazione.....	103
Analisi dell'autosufficienza	108
Albumina.....	108
Immunoglobuline normali umane	109
Immunoglobuline normali ad uso sottocutaneo / intramuscolare	110
Immunoglobuline normali ad uso endovenoso	111
Antitrombina	112
Fattore VIII plasmaderivato	113
Fattore VIII di origine plasmatica.....	113
Fattore VIII plasmaderivato in combinazione con il Fattore di von Willebrand	113
Fattore IX di origine plasmatica e concentrati di complesso protrombinico a tre fattori	115
Fibrinogeno	116
Plasma virus-inattivato con solvente detergente.....	117

PARTE D

Spesa farmaceutica dei medicinali plasmaderivati e delle alternative terapeutiche di natura ricombinante

Spesa per l'acquisto dei medicinali plasmaderivati e ricombinanti	121
Costi medi unitari di acquisto regionali e nazionali	130
Considerazioni finali	134
Bibliografia	136

ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

AIC	Autorizzazione di Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ASL	Azienda Sanitaria Locale
AT	AntiTrombina
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification system</i> (sistema di classificazione anatomico terapeutico e chimico)
BHK	<i>Baby Hamster Kidney fibroblasts</i> (cellule renali di criceto neonato)
CCP3	Concentrati di Complesso Protrombinico a 3 fattori
CCP4	Concentrati di Complesso Protrombinico a 4 fattori
CCPa	Concentrati di Complesso Protrombinico Attivato
CHO	<i>Chinese Hamster Ovary cells</i> (cellule ovariche di criceto cinese)
CMV	<i>CytoMegaloVirus</i>
DL	Decreto Legge
DL.vo	Decreto Legislativo
DM	Decreto Ministeriale (Ministero della Salute)
E.-Romagna	Emilia-Romagna
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
Friuli V. Giulia	Friuli Venezia Giulia
FU	Unità FEIBA
IG	ImmunoGlobuline
ISTAT	Istituto Italiano di Statistica
UI	Unità Internazionali
U	Unità del preparato di riferimento del Paul-Ehrlich-Institute
IVA	Imposta sul Valore Aggiunto
IGIV	Immunoglobuline ad uso endovenoso
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza Sanitaria
LPS	Accordo Lombardia-Piemonte-Sardegna
M. Difesa	Ministero della Difesa
MdS	Ministero della Salute
MPD	Medicinale Plasma-Derivato
NAIP	Nuovo Accordo Interregionale per la Plasmaderivazione
NSIS	Nuovo Sistema Informativo Sanitario
PA	Provincia Autonoma
rFVIIa	Fattore VII attivato, ricombinante
FVIIIr	Fattore VIII ricombinante
FIXr	Fattore IX ricombinante
S/D	Solvente / Detergente (plasma)
SC/IM	SottoCutanea/IntraMuscolo
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
ST	Servizio/i Trasfusionale/i
UdR	Unità di Raccolta
vWF	Fattore di von Willebrand
V. d'Aosta	Valle d'Aosta
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organizzazione Mondiale della Sanità)

PRESENTAZIONE

Il Centro Nazionale Sangue è un organo tecnico del Ministero della Salute, che opera presso l'Istituto Superiore di Sanità, al quale 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 che il sistema trasfusionale deve perseguire, che includono il raggiungimento e il mantenimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti labili e medicinali plasmaderivati.

In aggiornamento ai precedenti, il presente rapporto, relativo all'anno 2019, contiene anche la domanda di medicinali plasmaderivati inseriti nei nuovi capitolati di gara regionali per l'affidamento del servizio di conto-lavorazione e rientra tra le attività consolidate a supporto della programmazione in materia di produzione di plasma e medicinali plasmaderivati nonché del monitoraggio dei consumi e della spesa farmaceutica. Esso si pone in continuità con gli analoghi rapporti pubblicati per gli anni dal 2007 al 2018; ha come scopo principale quello di fornire indicazioni e strumenti strategici per il raggiungimento e il mantenimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di plasma e medicinali plasmaderivati, secondo gli obiettivi previsti dalla programmazione nazionale (*Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati 2016-2020*, di cui al Decreto Ministeriale 2 dicembre 2016, *Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2019*, di cui al Decreto Ministeriale del 31 luglio 2019).

Dott. Vincenzo De Angelis
Direttore generale
Centro Nazionale Sangue

INTRODUZIONE

I Medicinali PlasmaDerivati (MPD) sono specialità farmaceutiche prodotte attraverso processi di lavorazione industriale del plasma, la componente liquida del sangue raccolta da donatori volontari attraverso procedure di aferesi produttiva o ottenuta dalla separazione dagli altri componenti del sangue intero attraverso mezzi fisici (centrifugazione).

Gli MPD esercitano un ruolo chiave, e talora non sostituibile, nel trattamento di molte condizioni cliniche acute e croniche (1).

Considerata la natura biologica degli MPD, la loro qualità e la sicurezza si basa sui controlli effettuati sulla materia prima “plasma” e sulla sua origine, nonché sui processi di lavorazione industriale, che includono *step* di rimozione e inattivazione virale (2).

In Italia il plasma raccolto e lavorato industrialmente proviene esclusivamente da donazioni volontarie, anonime e non remunerate effettuate per la maggior parte da donatori periodici.

Le Regioni e Province Autonome (PPAA) (di seguito Regioni), singolarmente o in associazione, conferiscono il plasma raccolto dai Servizi Trasfusionali (ST) e dalle Unità di Raccolta (UdR), gestite dalle Associazioni e Federazioni di donatori, alla/e Azienda(e) titolare(i) delle convenzioni per la trasformazione industriale del plasma per la produzione degli MPD.

Il contratto con le aziende, che operano come fornitori di servizio, è considerato una modalità di “lavorazione in conto terzi”, la cui acquisizione da parte delle Regioni viene attuata mediante procedura di gara conforme alla normativa vigente (3).

Nel giugno 2017, il Nuovo Accordo Interregionale per i medicinali derivati dal Plasma (NAIP), guidato dalla Regione Veneto, ha avviato l’invio di plasma per il frazionamento a CSL Behring, società che si è aggiudicata la gara bandita nel 2015 ai sensi della Legge n. 219 del 21 ottobre 2005 (4), il cui contratto prevede la produzione dei seguenti MPD: albumina, immunoglobuline umane normali per uso endovenoso (ImmunoGlobulina intravenosa, IGIV), sottocutanea (SC) / immunoglobuline intramuscolari (IM) (IG), concentrati di Fattore VIII di origine plasmatica (FVIIIpd), FVIIIpd e Fattore di von Willebrand (vWF) in concentrati di combinazione (FVIIIpd / vWF) e fibrinogeno.

Nel 2018 è stata registrata per la prima volta la distribuzione degli MPD prodotti da CSL Behring e restituiti alle Regioni NAIP. In attesa dell’avvio di altre gare per l’affidamento del servizio di frazionamento del plasma, le altre Regioni erano ancora affiliate esclusivamente alla società Kedrion SpA (di seguito Kedrion), il cui contratto prevedeva la produzione dei seguenti MPD: albumina, IGIV, Anti-Trombina (AT), FVIIIpd, concentrati di Fattore IX derivati dal plasma (FIXpd) e concentrati del complesso protrombinico a 3 fattori (CCP3).

In considerazione dell’interesse clinico e del loro impatto sulla spesa farmaceutica, il rapporto descrive la domanda per altri MPD e per i medicinali ricombinanti utilizzati per il trattamento dei disturbi emorragici congeniti e acquisiti distribuiti attraverso canali commerciali, con particolare riguardo a prodotti emostatici innovativi e ad azione prolungata. Per ciascuno degli MPD la cui fornitura è compresa nei contratti tra le Regioni e i frazionatori (Kedrion e CSL Behring), viene stimato il livello di autosufficienza regionale e nazionale.

Per i medicinali di interesse del presente rapporto, è descritta infine la spesa farmaceutica sostenuta dall’SSN (Servizio Sanitario Nazionale) per l’approvvigionamento sul mercato, sia che si tratti della quota della domanda SSN non coperta da conto-lavorazione per gli MPD inseriti nelle convenzioni, sia dell’intera domanda SSN per tutti gli altri.

Il rapporto, dopo una descrizione delle fonti dati e della metodologia utilizzata, analizza la domanda di ciascun principio attivo, il livello di autosufficienza per gli MPD prodotti in conto-lavorazione e la spesa farmaceutica.

Esso è strutturato in quattro sezioni analitiche:

- *Parte A*
Medicinali plasmaderivati oggetto di conto-lavorazione.
- *Parte B*
Altri medicinali plasmaderivati.
- *Parte C*
Autosufficienza nazionale dei medicinali plasmaderivati oggetto di conto-lavorazione.
- *Parte D*
Spesa farmaceutica dei medicinali plasmaderivati e delle alternative terapeutiche di natura ricombinante.

FONTI E METODOLOGIA

Fonti dati

Flusso della Tracciabilità del farmaco

Dal gennaio 2005 la banca dati della Tracciabilità del farmaco (5) 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 (Senza Obbligo di Prescrizione, farmaci da banco senza obbligo di ricetta e farmaci di automedicazione), C(nn) (classe C non negoziata), 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.) sono tracciate le singole confezioni di farmaco movimentate relative ad ogni singolo codice di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) (Figura 1).

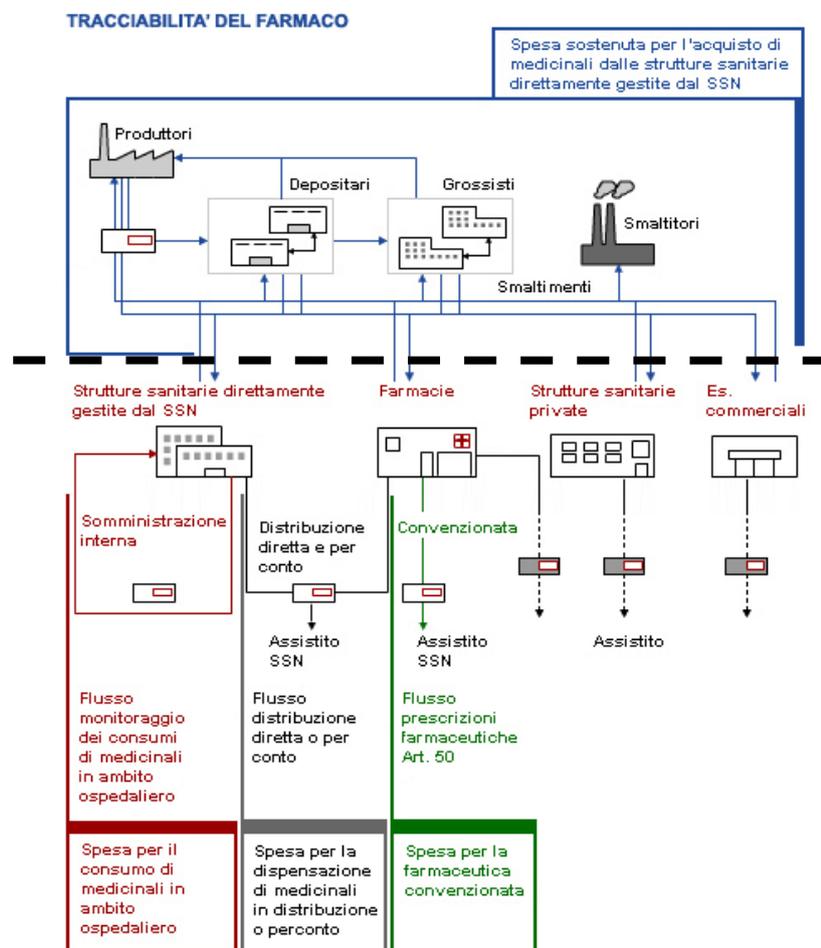


Figura 1. Il sistema di Tracciabilità del farmaco in Italia (rielaborazione CNS da www.salute.gov.it)

Nel caso in cui il ricevente finale sia un soggetto pubblico – farmacie ospedaliere, strutture sanitarie pubbliche, Aziende Sanitarie Locali (ASL), ecc. – insieme alle specifiche quantità del prodotto viene rilevato anche il corrispettivo economico della transazione ai fini del monitoraggio della spesa farmaceutica, previsto dalla norma. 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).

Pertanto il flusso informativo della Tracciabilità del farmaco risulta il più idoneo a quantificare la domanda totale degli MPD poiché tiene conto delle quantità distribuite alle strutture sanitarie, pubbliche e private, e alle farmacie indipendentemente dal tipo di dispensazione, a carico o meno dell’SSN.

Flusso informativo della farmaceutica convenzionata

Con il progetto “Tessera sanitaria” (Legge 326/2003) (6), è stato istituito il flusso informativo finalizzato al monitoraggio delle prestazioni farmaceutiche a carico dell’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 (LEA).

Questo flusso informativo su base nominale, che registra le erogazioni di farmaco riportate in Figura 2, appare il più idoneo per la rilevazione dei consumi degli MPD a carico dell’SSN, erogati attraverso il canale delle farmacie aperte al pubblico.

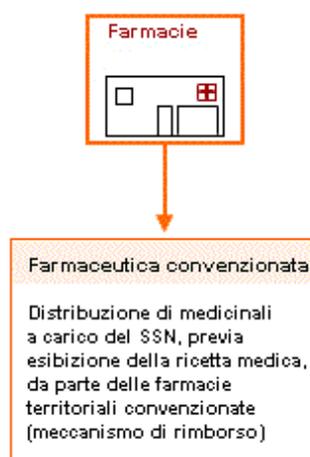


Figura 2. Ambito di rilevazione del flusso informativo della farmaceutica convenzionata (rielaborazione CNS da www.salute.gov.it)

Flusso informativo dell'erogazione diretta dei farmaci

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

Tale flusso informativo, istituito con il Decreto Ministeriale (DM) 31 luglio 2007 (7), 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 11 febbraio 1997 (8). In questi ultimi casi la prestazione farmaceutica viene individuata attraverso il codice Anatomico Terapeutico e Chimico (ATC, 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), 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 al 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.

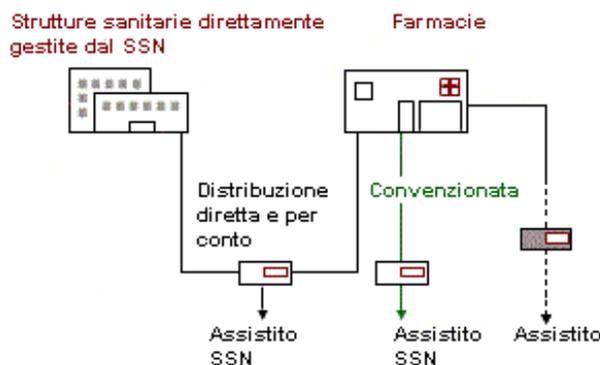


Figura 3. Ambito di rilevazione del flusso informativo dell'erogazione diretta dei farmaci (rielaborazione CNS da www.salute.gov.it)

Esso è il più idoneo per la quantificazione dei consumi degli MPD a carico dell'SSN, forniti attraverso il canale dell'erogazione diretta. L'insieme delle informazioni registrate da questo flusso permette inoltre di valutare l'appropriatezza della prescrizione rispetto alla struttura che prende in carico il paziente e l'appropriatezza del totale dei farmaci consumati dal paziente stesso registrati su più fonti, nonché di confrontare i costi di acquisizione dei farmaci sostenuti dalle singole strutture sanitarie, consentendo una valutazione indiretta delle gare di acquisto.

Flusso informativo dei consumi ospedalieri di medicinali

Il flusso informativo per il monitoraggio dei consumi di medicinali in ambito ospedaliero rileva l'utilizzo di medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche nell'espletamento delle proprie attività (ricoveri e attività ambulatoriali specialistiche, diagnostiche e strumentali).

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 (8). 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 del farmaco, data di erogazione, quantità erogata e relativa spesa (costo medio unitario ponderato sostenuto dalla struttura sanitaria per l'acquisto del medicinale). La movimentazione degli MPD provenienti dalla conto-lavorazione non è associata ad un costo di acquisizione sul mercato; tuttavia, una definizione approssimativa dei predetti costi può essere effettuata attraverso l'utilizzo delle tariffe di scambio ai sensi dell'Accordo Stato-Regioni del 20 ottobre 2015 (9).

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 dall'SSN, ad eccezione dei medicinali dispensati in distribuzione diretta. Il flusso informativo della farmaceutica ospedaliera registra pertanto, in maniera aggregata, le consegne dei singoli farmaci alle unità operative utilizzatrici, come riportato in Figura 4, ed è il più idoneo per la quantificazione dei consumi a carico dell'SSN degli MPD utilizzati in regime di ricovero o ambulatoriale.

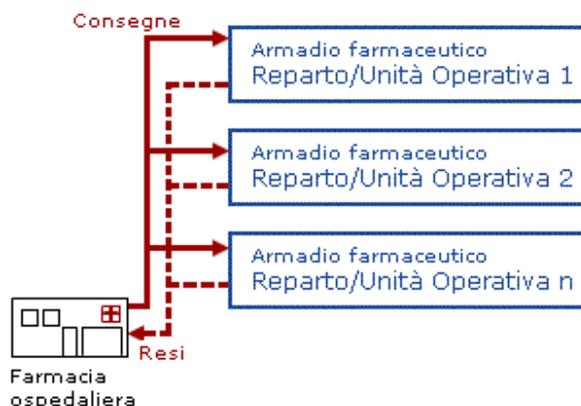


Figura 4. Ambito di rilevazione del flusso informativo del consumo ospedaliero di medicinali (rielaborazione CNS da www.salute.gov.it)

Dati relativi ai medicinali plasmaderivati prodotti da plasma italiano

Il CNS riceve i dati relativi ai MPD distribuiti da Kedrion e CSL Behring per conto delle Regioni dalle suddette società nell'ambito dei propri contratti di produzione su commissione. Queste cifre vanno a formare il *database* per l'analisi della produzione degli MPD dal plasma nazionale.

Dati relativi a medicinali plasmaderivati soggetti a procedura di importazione

I dati relativi agli MPD registrati all'estero e soggetti a procedura di importazione ai sensi del DM 11 febbraio 1997 (8) e del DM 11 maggio 2001 (10), in quanto carenti sul territorio nazionale, sono forniti dall'Ufficio Qualità dei Prodotti dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Trattamento dei dati e sistema di classificazione ATC dei farmaci

Ai fini della redazione 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 di AIC, e per identificare le quantità dei principi attivi degli MPD movimentati. I singoli codici di AIC sono stati ricondotti ai relativi principi attivi e alla relativa codifica ATC. L'ATC è un sistema di classificazione dei farmaci curato dal *Nordic Council on Medicine* e dal *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* della *World Health Organization* (WHO) 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 1.

Tabella 1. 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 2.

Tabella 2. Schema di classificazione ATC applicato al FVIII in associazione con il vWF

Livello	Descrizione
B	Sangue e organi emopoietici
B02	Antiemorragici
B02B	Vitamina K e 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 in cui 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 al 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 e, 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 (11).

Al momento dell'immissione sul mercato di un farmaco, l'AIFA attribuisce allo stesso 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 specifiche 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 degli MPD, per la popolazione residente alla data del 1° gennaio di ogni anno di interesse desunta da fonte ISTAT (12) (Tabella 3).

**Tabella 3. Popolazione residente per Regione e Provincia Autonoma 2018-2019
(Elaborazione CNS su fonte ISTAT al 31/8/2020)**

Regione	2018	2019
Abruzzo	1.315.196	1.311.580
Basilicata	567.118	562.869
Calabria	1.956.687	1.947.131
Campania	5.826.860	5.801.692
Emilia-Romagna	4.452.629	4.459.477
Friuli V. Giulia	1.215.538	1.215.220
Lazio	5.896.693	5.879.082
Liguria	1.556.981	1.550.640
Lombardia	10.036.258	10.060.574
Marche	1.531.753	1.525.271
Molise	308.493	305.617
Piemonte	4.375.865	4.356.406
PA Bolzano	527.750	531.178
PA Trento	539.898	541.098
Puglia	4.048.242	4.029.053
Sardegna	1.648.176	1.639.591
Sicilia	5.026.989	4.999.891
Toscana	3.736.968	3.729.641
Umbria	884.640	882.015
Valle d'Aosta	126.202	125.666
Veneto	4.905.037	4.905.854
Italia	60.483.973	60.359.546

Principi attivi e unità di misura

Nella Tabella 4 sono riportate le unità di misura utilizzate per ciascun principio attivo degli MPD 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 le quali si fornirà il numero di confezioni consumate per anno.

Tabella 4. Principi attivi considerati nel presente rapporto e relativi codici ATC e unità di misura

Principio attivo	Codice ATC	Unità di misura
Albumina	B05AA01	g
Antitrombina	B01AB02	UI
Emostatici locali e associazioni	B02BC	mL/confezioni
	B02BC30	
Concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori	B02BD	UI
Concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori	B02BD01	UI
Complesso protrombinico attivato	B02BD03	UF
Emicizumab	B02BX06	mg
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/Fattore di von Willebrand	B02BD06	UI
Fattore di von Willebrand	B02BD10	UI
Fattore IX di coagulazione del sangue plasmatico	B02BD04	UI
Fattore IX di coagulazione del sangue ricombinante	B02BD04	UI
Fattore X di coagulazione del sangue	B02BD13	UI
Fattore XI di coagulazione del sangue	B02BD	UI
Fattore XIII di coagulazione del sangue plasmatico	B02BD07	UI
Fattore XIII di coagulazione del sangue ricombinante	B02BD11	UI
Fibrinogeno	B02BB01	g
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-D (Rh)	J06BB01	UI
Immunoglobuline specifiche anti-Cytomegalovirus	J06BB09	U
Immunoglobuline specifiche anti-varicella zoster	J06BB03	UI
Immunoglobuline specifiche anti-rabbia	J06BB05	UI
Inibitore dell'alfa-1 proteinasi	B02AB02	mg
Inibitore umano della C1 esterasi	B06AC01	UI
Proteina C umana	B01AD12	UI
Proteine plasmatiche umane	B05AA02	mL

Autosufficienza e spesa farmaceutica

Per ogni MPD incluso negli accordi tra le Regioni e le Società affiliate (Kedrion e CSL Behring), è stato valutato il grado di autosufficienza raggiunto confrontando l'offerta effettiva con la domanda dell'SSN. In questo rapporto, per capacità produttiva (o offerta potenziale) si intende la quantità teorica degli MPD derivabile dal plasma inviato da ciascuna Regione per il frazionamento da luglio 2018 a giugno 2019. Per offerta effettiva (o conto-lavorazione) si intende invece la quantità degli MPD *de facto* distribuito da Kedrion e CSL Behring a ciascuna Regione durante l'anno solare 2019. I dati relativi alla capacità produttiva e all'effettiva offerta sono forniti dalle stesse Aziende. Sia la capacità produttiva che l'effettivo approvvigionamento sono

strettamente influenzati dalla quantità e qualità del plasma inviato dalle Regioni, dalle rese industriali e dalla pianificazione.

Per domanda totale si intende il consumo degli MPD registrato dalle Regioni su tutti i canali distributivi: strutture sanitarie pubbliche, farmacie convenzionate, altre tipologie di strutture (privato convenzionato e non, ecc.). Per domanda SSN si intende, invece, solo la quota della domanda totale a carico dell'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 domanda SSN.

Nel capitolo relativo alla spesa farmaceutica, viene descritta la spesa per l'approvvigionamento sul mercato degli MPD, erogati a carico dell'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 degli MPD effettuato da strutture pubbliche e rilevato dal flusso informativo della Tracciabilità del farmaco. Per le farmacie convenzionate, le quantità delle singole AIC rilevate e fornite dall'AIFA sono state valorizzate rispetto al prezzo vigente al 31/12/2019, applicando gli sconti previsti dalla Legge 662/1996 (13), modificata dalla Legge 122/2010 (14).

Per albumina, IGIV e FVIIIpd 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.

Per i medicinali che derivano dalla 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 A
Medicinali plasmaderivati oggetto di conto-lavorazione

ALBUMINA (ATC B05AA01)

L'albumina è una proteina plasmatica prodotta dalle cellule epatiche e costituisce circa il 60% di tutte le proteine plasmatiche. La sua concentrazione nel sangue (albuminemia) varia fra 3,5 e 5,0 g/dL. Eventuali valori inferiori 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 (15,16).

In Tabella 5 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti albumina attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo espressa in grammi.

**Tabella 5. Prodotti contenenti albumina attualmente in commercio
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)**

Codice AIC	Descrizione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
034611032	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 100mL 5%	5	GRIFOLS Italia SpA	C
036504025	ALBUREX* INFUS 1FL 100mL 5%	5	CSL BEHRING GmbH	C
039187012	ALBUNORM*1FL 100mL 5% 50g/L	5	OCTAPHARMA ITALY SPA	C
010317028	ALBUMINA UM.IMMUNO*50mL 20%+S.	10	BAXTER SpA	A
011544020	ALBUMINA 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
028989046	PLASBUMIN*EV 1FL 50mL 200g/L	10	GRIFOLS Italia SpA	A
029251030	ALBUTEIN*IV FL 50mL 200g/L	10	GRIFOLS Italia SpA	A
034611018	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 50mL 20%	10	GRIFOLS Italia SpA	A
036176016	ALBUMINA LFB*FL 50mL 200mg/mL	10	LBF	A
036504052	ALBUREX*INFUS 1FL 50mL 20%	10	CSL BEHRING GmbH	A
037566054	ALBUMINA BAXTER*FL 50mL 200g/L	10	BAXALTA ITALY Srl	A
038109056	FLEXBUMIN*SAC INF 50mL 200g/L	10	BAXALTA ITALY Srl	A
038747034	OCTALBIN*IV 50mL 200mg/mL	10	OCTAPHARMA ITALY 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
042029013	KALBI*FL 50mL 200g/L	10	KEDRION SpA	A
043358011	ALBUMEON*FL 50mL 200g/L 20%	10	CSL BEHRING SpA	A
044549018	PROBUMIN*FL 50 mL 200 g/L	10	GRIFOLS Italia SPA	C (nn)
010317042	ALBUMINA UM.IMMUNO*50mL 25%+S.	12,5	BAXTER SpA	A
021111051	UMANALBUMIN*FL 250mL 5%	12,5	KEDRION SpA	C
021111087	UMANALBUMIN*INF FL 50mL 250g/L	12,5	KEDRION SpA	A
022515136	ALBITAL*1FL 50mL 25G/100mL+SET	12,5	KEDRION SpA	A
028989097	PLASBUMIN*EV 1FL 50mL 250g/L	12,5	GRIFOLS Italia SpA	A
029251016	ALBUTEIN*IV FL 250mL 50g/L	12,5	GRIFOLS Italia SpA	C
029251042	ALBUTEIN*IV FL 50mL 25%	12,5	GRIFOLS Italia SpA	A
034611044	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 250mL 5%	12,5	GRIFOLS Italia SpA	C
034611069	ALBUMINA GRIFOLS*50mL 25g/100mL	12,5	GRIFOLS Italia SpA	A
036504037	ALBUREX* INFUS 1 FL 250mL 5%	12,5	CSL BEHRING GmbH	C
036504076	ALBUREX*INFUS 1FL 50mL 25%	12,5	CSL BEHRING GmbH	A
037566015	ALBUMINA BAXTER*1FL 250mL 50G/	12,5	BAXALTA ITALY Srl	C
037566092	ALBUMINA BAXTER*FL 50mL 250g/L	12,5	BAXALTA ITALY Srl	A
038109070	FLEXBUMIN*SAC INF 50mL 250g/L	12,5	BAXALTA ITALY Srl	A
039073010	ALBIOMIN*INF 250mL 50g/L 5%	12,5	BIOTEST Italia Srl	C
039187036	ALBUNORM*1FL 250mL 5% 50g/L	12,5	OCTAPHARMA ITALY SPA	C
039187101	ALBUNORM*1FL 50mL 25% 250g/L	12,5	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
042029025	KALBI*FL 50mL 250g/L+SET	12,5	KEDRION SpA	A
021111101	UMANALBUMIN*EV FL 100mL 200g/L	20	KEDRION SpA	A
028989059	PLASBUMIN*EV 1FL 100mL 200g/L	20	GRIFOLS Italia SpA	A
034611020	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 100mL 20%	20	GRIFOLS Italia SpA	A

Codice AIC	Descrizione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
036176028	ALBUMINA LFB* FL 100mL 200 mg/mL	20	LFB	C
036504064	ALBUREX*INFUS 1FL 100mL 20%	20	CSL BEHRING GmbH	A
037566078	ALBUMINA BAXTER*1FL 100mL 200G	20	BAXALTA ITALY Srl	A
038109068	FLEXBUMIN*SAC INF 100mL 200g/L	20	BAXALTA ITALY Srl	A
038747046	OCTALBIN*IV 100mL 200mg/mL	20	OCTAPHARMA ITALY SPA	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
043358023	ALBUMEON*FL 100mL 200g/L 20%	20	CSL BEHRING SpA	A
044549020	PROBUMIN*FL 100mL 200 g/L	20	GRIFOLS Italia SPA	C (nn)
029251028	ALBUTEIN*IV FL 500mL 50g/L	25	GRIFOLS Italia SpA	C
034611057	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 500mL 5%	25	GRIFOLS Italia SpA	C
034611071	ALBUMINA GRIFOLS25G/100mL	25	GRIFOLS Italia SpA	H
036504049	ALBUREX* INFUS 1FL 500mL 5%	25	CSL BEHRING GmbH	C
036504088	ALBUREX* INFUS 1FL 100mL 25%	25	CSL BEHRING GmbH	H
037566039	ALBUMINA BAXTER*1FL 500mL 50 g/L	25	BAXALTA ITALY Srl	C
037566116	ALBUMINA BAXTER*1FL100mL 250g/L	25	BAXALTA ITALY Srl	H
038109082	FLEXBUMIN*1SACCA 100mL 250g/L	25	BAXALTA ITALY Srl	H
039187051	ALBUNORM" 1 FL 500mL 5%, 50 g/L	25	OCTAPHARMA ITALY SPA	C
039187113	ALBUNORM* 1 FL 100mL 25%, 250 g/L	25	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
039187024	ALBUNORM*10FL 100mL 5% 50g/L	50	OCTAPHARMA ITALY SPA	C
036176030	ALBUMINA 200 mg/mL INF 6*50mL	60	LFB	C
039187075	ALBUNORM* 10FL 50mL20%, 200 g/L	100	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
036176042	ALBUMINA 200 mg/mL INF 6*100mL	120	LFB	C
039187048	ALBUNORM* 10FL 250mL 5%, 50 g/L	125	OCTAPHARMA ITALY SPA	C
039187099	ALBUNORM*10FL 100mL 20%, 200 g/L	200	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
038109017	FLEXBUMIN*24SACCHE 50mL 200g/L	240	BAXALTA ITALY Srl	H
038109031	FLEXBUMIN*12SACCHE 100mL200g/L	240	BAXALTA ITALY Srl	H
037566041	ALBUMINA BAXTER*10FL 500mL 50 g/L	250	BAXALTA ITALY Srl	C
037566027	ALBUMINA BAXTER* 24FL 250mL 50 g/L	300	BAXALTA ITALY Srl	C
038109029	FLEXBUMIN*12SACCHE 100mL 250 g/L	300	BAXALTA ITALY Srl	H
038109043	FLEXBUMIN*24SACCHE50mL 250g/L	300	BAXALTA ITALY Srl	H
037566066	ALBUMINA BAXTER*70FL 50mL 200 g/L	700	BAXALTA ITALY Srl	H
037566104	ALBUMINA BAXTER*70FL 50mL 250 g/L	875	BAXALTA ITALY Srl	H
037566080	ALBUMINA BAXTER*56FL 100mL 200 g/L	1120	BAXALTA ITALY Srl	H
037566128	ALBUMINA BAXTER*56FL 100mL 250 g/L	1400	BAXALTA ITALY Srl	H

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

In Tabella 6 sono riportate la domanda totale (espressa in grammi) e la domanda totale standardizzata (espressa in grammi per mille residenti) di albumina¹ per il biennio 2018-2019 con le relative variazioni percentuali, sia a livello nazionale sia di singola Regione.

Nel 2019, la domanda nazionale di questo principio attivo è stata di circa 35.493 chilogrammi (Tabella 6), pari a 588 grammi per mille residenti. Le due Regioni dove si osserva la domanda maggiore, standardizzata per mille residenti, sono Sardegna e Campania con valori che superano gli ottocento grammi (858 e 839 grammi, rispettivamente). La domanda minore si osserva invece nelle Province Autonome di Trento e Bolzano, con circa 314 e 321 grammi per mille residenti, rispettivamente (Figura 5).

¹ Nelle elaborazioni non si è tenuto conto dei consumi del prodotto *Umanserum*®. Benché sia composto per il 90% da albumina, il prodotto *Umanserum*® è classificato con l'ATC delle proteine plasmatiche umane (ATC B05AA02, si veda capitolo relativo).

Tabella 6. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di albumina, espresse in grammi e in grammi per mille residenti, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	830.828	631,7	788.006	600,8	-4,9
Basilicata	356.763	629,1	374.618	665,6	5,8
Calabria	1.088.155	556,1	1.177.356	604,7	8,7
Campania	5.084.775	872,6	4.868.173	839,1	-3,8
E.-Romagna	2.546.528	571,9	2.719.348	609,8	6,6
Friuli V. Giulia	465.298	382,8	485.748	399,7	4,4
Lazio	3.227.708	547,4	3.640.838	619,3	13,1
Liguria	667.428	428,7	681.253	439,3	2,5
Lombardia	6.363.728	634,1	6.558.565	651,9	2,8
Marche	743.548	485,4	677.360	444,1	-8,5
Molise	225.550	731,1	215.810	706,1	-3,4
Piemonte	1.502.955	343,5	1.524.778	350,0	1,9
PA Bolzano	179.885	340,9	170.735	321,4	-5,7
PA Trento	181.903	336,9	169.975	314,1	-6,8
Puglia	2.117.368	523,0	2.149.115	533,4	2,0
Sardegna	1.428.023	866,4	1.406.075	857,6	-1,0
Sicilia	3.340.583	664,5	3.593.925	718,8	8,2
Toscana	1.710.363	457,7	1.418.978	380,5	-16,9
Umbria	485.428	548,7	487.178	552,3	0,7
Valle d'Aosta	81.970	649,5	54.740	435,6	-32,9
Veneto	2.314.323	471,8	2.331.200	475,2	0,7
Italia	34.943.103	577,7	35.493.769	588,0	1,8

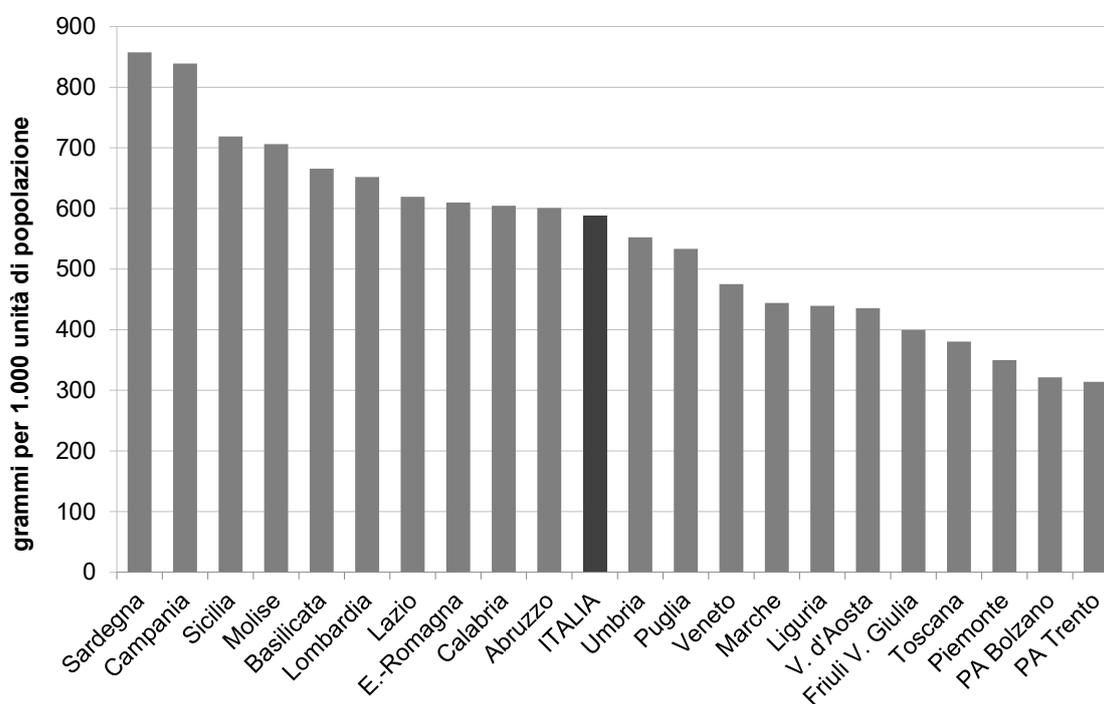


Figura 5. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) di albumina, espressa in grammi per mille residenti, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Nel biennio in esame, la domanda totale standardizzata di albumina è rimasta all'incirca costante (+1,8% rispetto al 2018) come negli anni precedenti (17). Le Regioni in cui il contenimento dell'utilizzo è stato più evidente sono Valle d'Aosta (-33%) e Toscana (-17%). Il Lazio (+13%), l'Emilia-Romagna (+7%) e la Calabria (+9%) sono le Regioni in cui la domanda mostra una maggiore crescita.

La Figura 6 evidenzia le dieci Regioni che hanno registrato una domanda maggiore rispetto alla domanda nazionale, con valori uguali o superiori al 40% per due di esse.

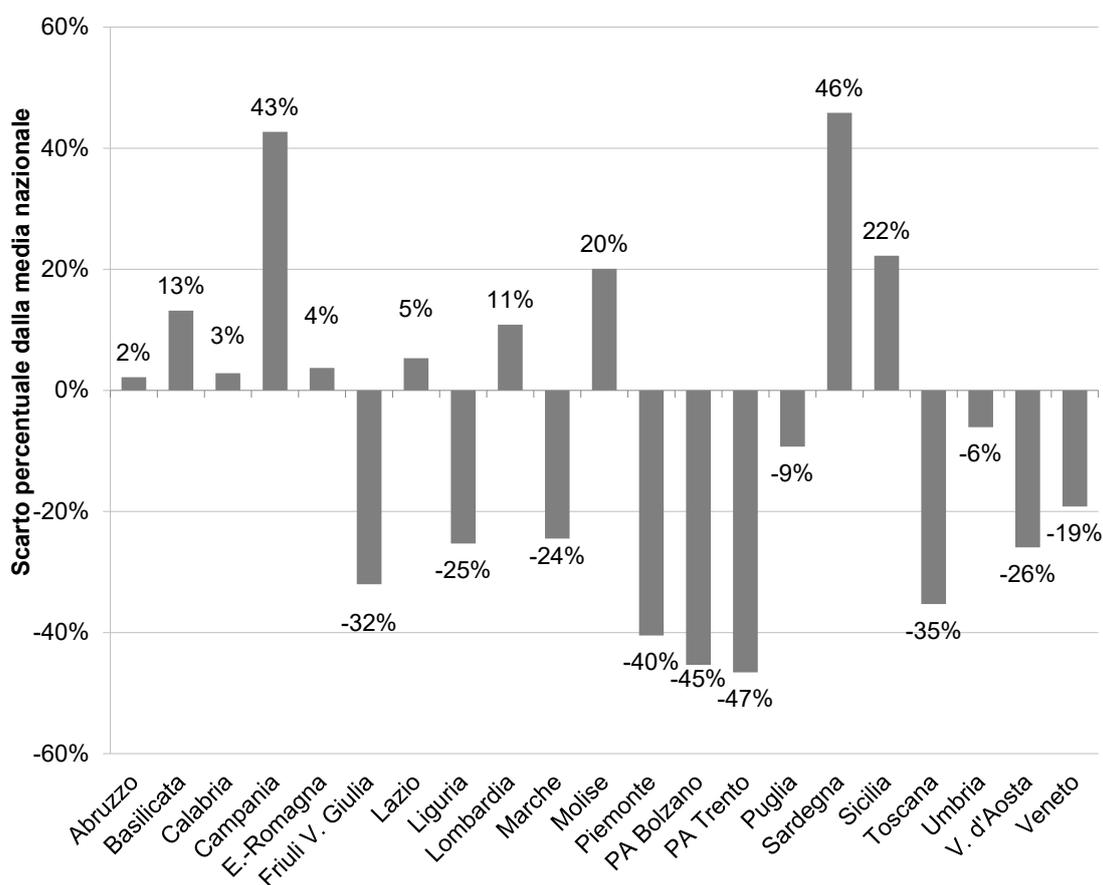


Figura 6. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di albumina per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

La Figura 7 mostra la domanda regionale standardizzata di albumina per l'anno 2019 ripartita per canale distributivo (farmacie aperte al pubblico rispetto ad altre strutture), così come rilevato dal flusso informativo della Tracciabilità del farmaco (18). Nel 2019, il 9% circa della domanda nazionale, pari a circa 3.139 chilogrammi, è transitato per il canale distributivo delle farmacie aperte al pubblico.

Questa modalità di erogazione risulta particolarmente utilizzata in Campania e in Calabria, dove rappresenta una quota compresa tra il 24% e il 27% circa delle rispettive domande regionali. L'utilizzo del canale distributivo delle farmacie si osserva, seppur in misura più moderata, anche in Lazio, Molise, Basilicata e Puglia (con percentuali comprese tra il 10 e il 16% sul totale delle rispettive domande regionali), mentre è del tutto residuale nelle restanti realtà regionali (<10%).

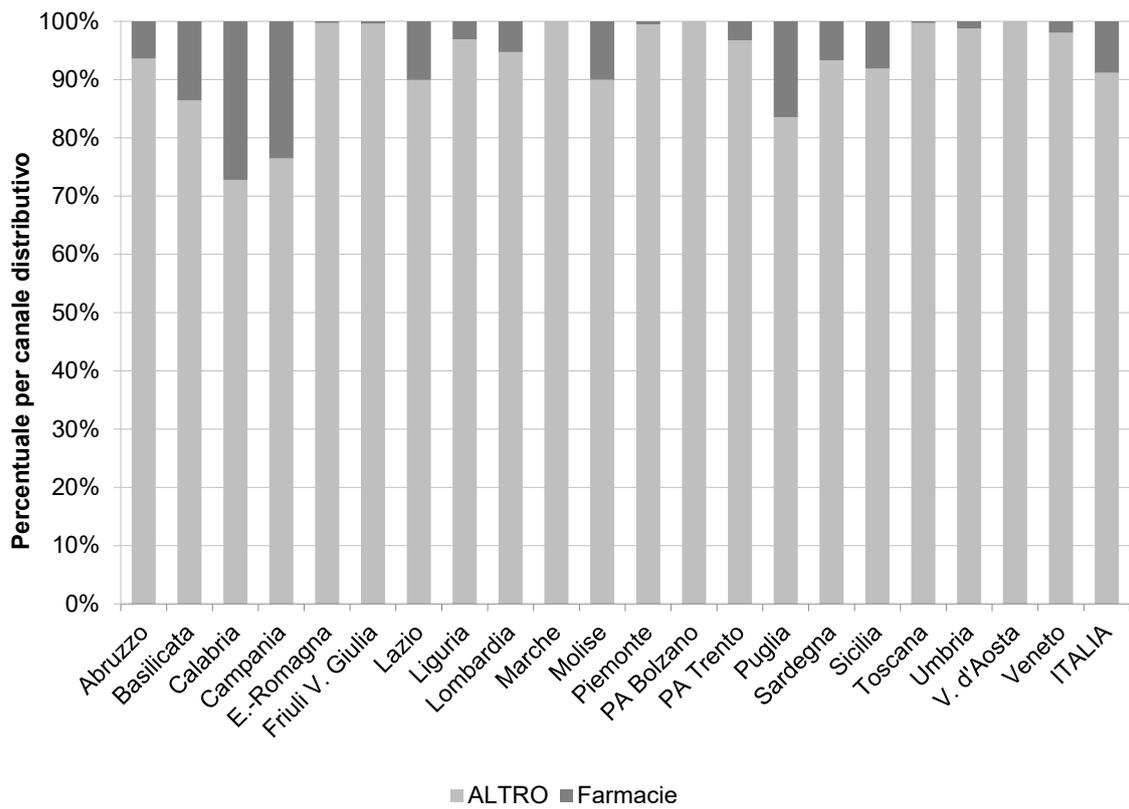


Figura 7. Distribuzione di albumina rispetto ai canali distributivi per Regione, 2019
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

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

Le IG sono utilizzate nella terapia sostitutiva delle immunodeficienze e nel trattamento di patologie autoimmuni o di processi infiammatori sistemici. Tuttavia, nella pratica clinica sono utilizzate in maniera molto più estensiva e non sempre il loro uso appare pienamente giustificato dalle evidenze disponibili nella letteratura scientifica. Dal 2007 sono disponibili in Italia preparazioni di IG solubili per infusione sottocutanea/intramuscolare (SC/IM) oltre a quelle per uso endovenoso (*IntraVenous*, IV) (19). Le IG, così come tutti gli altri MPD, sono preparate utilizzando pool di plasma umano; da questo deriva una significativa diversità idiotipica, che garantisce una più alta copertura anticorpale al ricevente. Le preparazioni contengono IG 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.

Nella Tabella 7 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti IG attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in grammi.

Tabella 7. Prodotti contenenti immunoglobuline ad uso sottocutaneo/intramuscolare ed endovenoso attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Descrizione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
Immunoglobulina umana normale ad uso sottocutaneo / intramuscolare				
036800011	SUBCUVIA*SC IM FL 5mL 160mg/mL	0,8	BAXALTA ITALY Srl	H
036800047	SUBCUVIA*SC IM FL10mL 160mg/mL	1,6	BAXALTA ITALY Srl	H
036800023	SUBCUVIA*SC IM 20FL5mL 160mg/mL	16	BAXALTA ITALY Srl	H
036800035	SUBCUVIA*SC IM 20FL10mL 160mg/mL	32	BAXALTA ITALY Srl	H
Immunoglobulina umana normale ad uso sottocutaneo				
045996016	CUTAQUIG*SC 1 FL 6 mL 165 mg/mL	0,9	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
040652075	OCTANORM*1FL 6mL 165mg/mL	0,99	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
041157013	HIZENTRA*SC 1FL 5mL 200mg/mL	1	CSL BEHRING SpA	H
041157153	HIZENTRA*SC 1SIR 5mL 200mg/mL	1	CSL BEHRING SpA	C(nn)
044244010	CUVITRU*SC 1FL 5mL 200mg/mL	1	BAXALTA ITALY Srl	H
043396011	NAXIGLO*SC FL 10mL 160mg/mL	1,6	KEDRION SpA	H
043398015	KEYCUTE*SC FL 10mL 160mg/mL	1,6	KEDRION SpA	H
040652012	OCTANORM*1FL10mL 165mg/mL	1,65	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996028	CUTAQUIG*SC 1 FL 10 mL 165 mg/mL	1,65	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
040652101	OCTANORM*FL 12mL 165mg/mL	1,98	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996030	CUTAQUIG*SC 1 FL 12 mL 165 mg/mL	1,98	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
041157049	HIZENTRA*SC 1FL 10mL 200mg/mL	2	CSL BEHRING SpA	H
041157177	HIZENTRA*SC 1SIR 10mL 200mg/mL	2	CSL BEHRING SpA	C(nn)
044244022	CUVITRU*SC 1FL 10mL 200mg/mL	2	BAXALTA ITALY Srl	H
042804017	HYQVIA*SC 1FL 25mL+1FL 1,25mL	2,5	BAXALTA ITALY Srl	H
041157076	HIZENTRA*1FL 15mL 200 mg/mL	3	CSL BEHRING SpA	H
040652048	OCTANORM*1FL 20mL 165mg/mL	3,3	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996042	CUTAQUIG*SC 1 FL 20 mL 165 mg/mL	3,3	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
040652137	OCTANORM*FL 24mL 165mg/mL	3,96	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996055	CUTAQUIG*SC 1 FL 24 mL 165 mg/mL	3,96	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
041157102	HIZENTRA*SC 1FL 20mL 200mg/mL	4	CSL BEHRING SpA	H
043396023	NAXIGLO*SC FL 25mL 160mg/mL	4	KEDRION SpA	H
043398027	KEYCUTE*SC FL 25mL 160mg/mL	4	KEDRION SpA	H
044244034	CUVITRU*SC 1FL 20mL 200mg/mL	4	BAXALTA ITALY Srl	H

Codice AIC	Descrizione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
042804029	HYQVIA*SC 1FL 50mL+1FL 2,5mL	5	BAXALTA ITALY Srl	H
040652164	OCTANORM*FL 48mL 165mg/mL	7,92	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996067	CUTAQUIG*SC 1 FL 48 mL 165 mg/mL	7,92	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
044244046	CUVITRU*SC 1FL 40mL 200mg/mL	8	BAXALTA ITALY Srl	H
040652087	OCTANORM*10FL 6mL 165 mg/mL	9,9	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996079	CUTAQUIG*SC 10 FL 6 mL 165 mg/mL	9,9	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
041157025	HIZENTRA*10FL 5mL 200mg/mL	10	CSL BEHRING SpA	H
041157138	HIZENTRA*SC 1FL 50mL 200mg/mL	10	CSL BEHRING SpA	H
041157165	HIZENTRA*SC 10SIR 5mL 200mg/mL	10	CSL BEHRING SpA	C(nn)
042804031	HYQVIA*SC 1FL 100mL+1FL 5mL	10	BAXALTA ITALY Srl	H
044244059	CUVITRU*SC 1 FL 50mL 200 mg/mL	10	BAXALTA INN. GMBH	C(nn)
044244061	CUVITRU*SC 10FL 5mL 200 mg/mL	10	BAXALTA INN. GMBH	C(nn)
040652024	OCTANORM*10FL 10mL 165mg/mL	16,5	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996081	CUTAQUIG*SC 10 FL 10 mL 165 mg/mL	16,5	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
040652099	OCTANORM*20FL 6mL 165mg/mL	19,8	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
040652113	OCTANORM*10FL 12mL 165mg/mL	19,8	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996093	CUTAQUIG*SC 10 FL 12 mL 165 mg/mL	19,8	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
045996131	CUTAQUIG*SC 20 FL 6 mL 165 mg/mL	19,8	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
041157037	HIZENTRA*20FL 5mL 200mg/mL	20	CSL BEHRING SpA	H
041157052	HIZENTRA*10FL 10mL 200mg/mL	20	CSL BEHRING SpA	H
041157189	HIZENTRA*SC 10SIR 10mL 200mg/mL	20	CSL BEHRING SpA	C(nn)
042804043	HYQVIA*SC 1FL 200mL+1FL 10mL	20	BAXALTA ITALY Srl	H
044244073	CUVITRU*SC 20FL 5mL 200 mg/mL	20	BAXALTA INN. GMBH	C(nn)
044244085	CUVITRU*SC 10FL 10mL 200 mg/mL	20	BAXALTA INN. GMBH	C(nn)
041157088	HIZENTRA*10FL 15mL 200mg/mL	30	CSL BEHRING SpA	H
042804056	HYQVIA*SC 1FL 300mL+1FL 15mL	30	BAXALTA ITALY Srl	H
040652036	OCTANORM*20FL 10mL 165mg/mL	33	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
040652051	OCTANORM*10FL 20mL 165mg/mL	33	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996105	CUTAQUIG*SC 10 FL 20 mL 165 mg/mL	33	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
045996143	CUTAQUIG*SC 20 FL 10 mL 165 mg/mL	33	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
040652125	OCTANORM*20FL 12mL 165 mg/mL	39,6	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
040652149	OCTANORM*10FL 24mL 165 mg/mL	39,6	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996117	CUTAQUIG*SC 10 FL 24 mL 165 mg/mL	39,6	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
045996156	CUTAQUIG*SC 20 FL 12 mL 165 mg/mL	39,6	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
041157064	HIZENTRA*20FL 10mL 200mg/mL	40	CSL BEHRING SpA	H
041157114	HIZENTRA*10FL 20mL 200mg/mL	40	CSL BEHRING SpA	H
044244109	CUVITRU*SC 10FL 20mL 200 mg/mL	40	BAXALTA INN. GMBH	C(nn)
044244123	CUVITRU*SC 5FL 40mL 200 mg/mL	40	BAXALTA INN. GMBH	C(nn)
041157090	HIZENTRA*20FL 15mL 200mg/mL	60	CSL BEHRING SpA	H
044244097	CUVITRU*SC 30FL 10mL 200 mg/mL	60	BAXALTA INN. GMBH	C(nn)
040652063	OCTANORM*20FL 20mL 165mg/mL	66	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996168	CUTAQUIG*SC 20 FL 20 mL 165 mg/mL	66	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
040652152	OCTANORM* 20FL 24mL 165mg/mL	79,2	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
040652176	OCTANORM*10FL 48mL 165mg/mL	79,2	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996129	CUTAQUIG*SC 10 FL 48 mL 165 mg/mL	79,2	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
045996170	CUTAQUIG*SC 20 FL 24 mL 165 mg/mL	79,2	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
041157126	HIZENTRA*20FL 20mL 200mg/mL	80	CSL BEHRING SpA	H
041157140	HIZENTRA*10FL 50mL 200mg/mL	100	CSL BEHRING SpA	H
044244111	CUVITRU*SC 30FL 20mL 200 mg/mL	120	BAXALTA INN. GMBH	C(nn)
040652188	OCTANORM* 20FL 48mL 165mg/mL	158,4	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045996182	CUTAQUIG*SC 20 FL 48 mL 165 mg/mL	158,4	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
044244135	CUVITRU*SC 20FL 40mL 200 mg/mL	160	BAXALTA INN. GMBH	C(nn)
Immunoglobulina umana normale ad uso endovenoso				
029021019*	PENTAGLOBIN*EV FL 50mg/mL 10mL	0,5	BIOTEST Italia Srl	C
029249075	PLITAGAMMA *INF 1 FL 10mL 50mg/mL	0,5	ISTITUTO GRIFOLS SA	H
040267015	FLEBOGAMMA*INF 1FL 10mL 50 mg/mL	0,5	GRIFOLS Italia SpA	H
025266141	IGVENA*EV 1FL 20mL 50g/L	1	KEDRION SpA	H
035143054	OCTAGAM*IV 1FL 20mL 50mg/mL	1	OCTAPHARMA ITALY SPA	H

Codice AIC	Descrizione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
037107012	KIOVIG*EV FL 10mL 100mg/mL	1	BAXTER SpA	H
037240052	INTRATECT*INF FL 50g/L 20mL	1	BIOTEST Italia Srl	H
037240090	INTRATECT*INF FL 100g/L 10mL	1	BIOTEST Italia Srl	H
037254012	VENITAL*EV FL 20mL 50g/L	1	KEDRION SpA	H
044187019	GLOBIGA*INF 1FL 1G 100mg/mL	1	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045410014	GAMUNEX *INF 1FL 10 mL 100mg/mL	1	Grifols Deutschland GmbH	H
037240126	INTRATECT*INF FL100g/L 200mL	2	BIOTEST Italia Srl	H
039457015	GAMTEN*INF 1FL 20mL 100mg/mL	2	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
043736014	IQYMUNE*FL INF 20mL 100mg/mL	2	LFB	C(nn)
025266154	IGVENA*EV 1FL 50mL 50g/L+SET	2,5	KEDRION SpA	H
029021033*	PENTAGLOBIN*EV 1FL 50mg/mL50mL	2,5	BIOTEST Italia Srl	C
029249048	PLITAGAMMA*50mL(2,5G)5%+SET	2,5	GRIFOLS Italia SpA	H
035143015	OCTAGAM*IV FL 50mL 5%	2,5	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
037107024	KIOVIG*EV FL 25mL 100mg/mL	2,5	BAXTER SpA	H
037240064	INTRATECT*INF FL 50g/L 50mL	2,5	BIOTEST Italia Srl	H
037240138	INTRATECT*INF FL100 g/L 25mL	2,5	BIOTEST Italia Srl	H
037254024	VENITAL*EV FL 50mL 50g/L+SET	2,5	KEDRION SpA	H
039712043	PRIVIGEN*EV 1FL 25mL 100mg/mL	2,5	CSL BEHRING SpA	H
040267027	FLEBOGAMMA DIF*FL 50mL 50mg/mL	2,5	GRIFOLS Italia SpA	H
044187021	GLOBIGA*INF 1FL 2,5G 100mg/mL	2,5	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
033240033	GAMMAGARD*EV 1FL 50mg/mL 96mL	4,8	BAXTER SpA	H
025266166	IGVENA*EV 1FL 100mL 50g/L+SET	5	KEDRION SpA	H
029021045*	PENTAGLOBIN*EV 1FL 50mg/mL100mL	5	BIOTEST Italia Srl	C
029249051	PLITAGAMMA*100mL(5G)5%+SET	5	GRIFOLS Italia SpA	H
035143027	OCTAGAM*IV FL 100mL 5%	5	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
037107036	KIOVIG*EV FL 50mL 100mg/mL	5	BAXTER SpA	H
037240076	INTRATECT*INF FL 50g/L 100mL	5	BIOTEST Italia Srl	H
037240102	INTRATECT*INF FL 100g/L 50mL	5	BIOTEST Italia Srl	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
039457027	GAMTEN*INF 1FL 50mL 100mg/mL	5	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
039712017	PRIVIGEN*EV 1FL 50mL 100mg/mL	5	CSL BEHRING SpA	H
040267039	FLEBOGAMMA DIF*FL 100mL 5g	5	GRIFOLS Italia SpA	H
040267066	FLEBOGAMMA DIF*EV 50mL 5g	5	GRIFOLS Italia SpA	H
043736026	IQYMUNE*FL INF 50mL 100mg/mL	5	LFB	C(nn)
044187033	GLOBIGA*INF 1FL 5G 100mg/mL	5	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045410026	GAMUNEX *INF 1FL 50 mL 100mg/mL	5	Grifols Deutschland GmbH	H
045410038	GAMUNEX *INF1FL 50mL 100mg/mL C.o	5	Grifols Deutschland GmbH	H
039457054	GAMTEN*INFUS 1FL 60mL 100mg/mL	6	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
044187045	GLOBIGA*INF 1FL 6G 100mg/mL	6	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
033240045	GAMMAGARD*EV 1FL 50mg/mL 192mL	9,6	BAXTER SpA	H
025266178	IGVENA*EV 1FL 200mL 50g/L+SET	10	KEDRION SpA	H
029249063	PLITAGAMMA*200mL(10G)5%+SET	10	GRIFOLS Italia SpA	H
035143039	OCTAGAM*IV FL 200mL 5%	10	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
037107048	KIOVIG*EV FL 100mL 100mg/mL	10	BAXTER SpA	H
037240088	INTRATECT*INF FL 50g/L 200mL	10	BIOTEST Italia Srl	H
037240114	INTRATECT*INF FL100g/L 100mL	10	BIOTEST Italia Srl	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
039457039	GAMTEN*INF 1FL100mL 100mg/mL	10	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
039712029	PRIVIGEN*EV 1FL 100mL 100mg/mL	10	CSL BEHRING SpA	H
040267041	FLEBOGAMMA DIF*FL 200mL 10g	10	GRIFOLS Italia SpA	H
040267078	FLEBOGAMMA DIF*EV 100mL 10g	10	GRIFOLS Italia SpA	H
043736038	IQYMUNE*FL INF100mL 100mg/mL	10	LFB	C(nn)
044187058	GLOBIGA*INF 1FL 10G 100mg/mL	10	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045410040	GAMUNEX *INF 1FL 100 mL 100mg/mL	10	Grifols Deutschland GmbH	H
045410053	GAMUNEX *INF 1FL100mL 100mg/mL C.o	10	Grifols Deutschland GmbH	H
029249087	PLITAGAMMA*INF 1 FL 400mL 50mg/mL	20	ISTITUTO GRIFOLS SA	H

Codice AIC	Descrizione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
035143066	OCTAGAM*IV 2FL 200mL 50mg/mL	20	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
037107051	KIOVIG*EV FL 200mL 100mg/mL	20	BAXTER SpA	H
039457041	GAMTEN*INF 1 FL 200mL 100mg/mL	20	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
039712031	PRIVIGEN*EV 1FL 200mL 100mg/mL	20	CSL BEHRING SpA	H
040267054	FLEBOGAMMA DIF*FL 400mL 20g	20	GRIFOLS Italia SpA	H
040267080	FLEBOGAMMA DIF*EV 200mL 20g	20	GRIFOLS Italia SpA	H
043736040	IQYMUNE*FL INF 200mL 100mg/mL	20	LFB	C(nn)
044187072	GLOBIGA*INF 1FL 20G 100mg/mL	20	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
045410065	GAMUNEX *INF 1FL 200 mL 100mg/mL	20	Grifols Deutschland GmbH	H
045410077	GAMUNEX *INF1FL200mL 100mg/mL C.o	20	Grifols Deutschland GmbH	H
035143041	OCTAGAM*IV FL 500mL 5%	25	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
035143078	OCTAGAM*IV 3 FL 200mL 50mg/mL	30	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
037107063	KIOVIG*EV FL 300mL 100mg/mL	30	BAXTER SpA	H
037240140	INTRATECT* INF 3FL 200mL 50g/L	30	BIOTEST Italia Srl	C
037240153	INTRATECT*INF 3FL 100mL 100g/L	30	BIOTEST Italia Srl	C
039457066	GAMTEN*INF 3FL 100mL 100mg/mL	30	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
039712056	PRIVIGEN*EV 3FL 100mL 100mg/mL	30	CSL BEHRING GMBH	C
044187060	GLOBIGA*INF 3FL 10G 100mg/mL	30	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
044187096	GLOBIGA*INF 1FL 30G 100mg/mL	30	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
039712070	PRIVIGEN*EV 1FL 400mL 100mg/mL	40	CSL BEHRING GMBH	C(nn)
045410089	GAMUNEX *INF 1FL 400 mL 100mg/mL	40	Grifols Deutschland GmbH	H
045410091	GAMUNEX *INF1FL400 mL 100mg/mL C.o	40	Grifols Deutschland GmbH	H
037240165	INTRATECT* INF 3FL 200mL 100 g/L	60	BIOTEST Italia Srl	C
039457078	GAMTEN*INF 3FL 200mL 100mg/mL	60	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)
039712068	PRIVIGEN*EV 3FL 200mL 100mg/mL	60	CSL BEHRING GMBH	C
044187084	GLOBIGA*INF 3FL 20G 100mg/mL	60	OCTAPHARMA ITALY SPA	C(nn)

* Immunoglobuline umane normali per uso endovenoso, ad alto titolo di IgM, indicate nella terapia di supporto di gravi infezioni batteriche in aggiunta alla terapia antibiotica nonché nella terapia sostitutiva in pazienti immunocompromessi

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

Nella Tabella 8 è riportata la domanda totale (espressa in grammi) e la domanda totale standardizzata (in grammi per mille residenti) di IG per gli anni 2018-2019, indipendentemente dalla via di somministrazione, e le relative variazioni percentuali, a livello nazionale e di singola Regione. Si riportano le analoghe informazioni per quanto concerne le preparazioni per via di somministrazione SC/IM (Tabella 9) e IV (Tabella 10). Nel 2019, la domanda totale nazionale di IG è stata di 6.408.888 grammi, pari a 106,2 grammi per mille residenti (Tabella 8).

Le tre Regioni dove si registra la maggiore domanda standardizzata per mille residenti sono Valle d'Aosta, Toscana e Liguria, con circa 192, 183 e 154 grammi, rispettivamente. La domanda minore si osserva invece in Sardegna, Calabria e Basilicata, dove i consumi sono compresi tra 60 e 63 grammi per mille residenti. La domanda di questi MPD risulta in forte ascesa nel biennio 2018-2019 (+8%), soprattutto per quanto concerne le formulazioni SC/IM (+17%), ed è caratterizzata da ampie differenze tra le Regioni.

La tendenza all'aumento della domanda nel biennio non è stata osservata in Calabria, Basilicata e Molise che presentano una sostanziale stabilità. Una flessione marcata si presenta invece per la Regione Friuli V. Giulia (-14%).

La Figura 8 mostra la diversa propensione all'utilizzo tra formulazioni SC/IM e IV tra le Regioni. Le formulazioni SC/IM trovano maggiore utilizzo in Basilicata, Umbria e Calabria (rispettivamente 32,3%, 31,7% e 29,4% del totale) e minore in Friuli V. Giulia, Sardegna e Molise (<8%). A livello nazionale, la domanda di IG SC/IM si attesta al 21% del totale della domanda di IG (19% nel 2018).

Tabella 8. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di immunoglobuline, espresse in grammi e in grammi per mille residenti, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	119.245	90,7	123.896	94,5	4,2
Basilicata	35.668	62,9	35.573	63,2	0,5
Calabria	118.232	60,4	118.200	60,7	0,5
Campania	408.658	70,1	448.300	77,3	10,2
E.-Romagna	466.126	104,7	506.953	113,7	8,6
Friuli V. Giulia	137.063	112,8	117.266	96,5	-14,4
Lazio	597.037	101,2	671.547	114,2	12,8
Liguria	203.291	130,6	238.587	153,9	17,8
Lombardia	865.107	86,2	953.728	94,8	10,0
Marche	209.528	136,8	217.951	142,9	4,5
Molise	45.757	148,3	45.059	147,4	-0,6
Piemonte	497.587	113,7	526.250	120,8	6,2
PA Bolzano	44.385	84,1	46.847	88,2	4,9
PA Trento	42.183	78,1	51.816	95,8	22,6
Puglia	451.209	111,5	464.367	115,3	3,4
Sardegna	95.110	57,7	99.427	60,6	5,1
Sicilia	335.524	66,7	348.393	69,7	4,4
Toscana	638.183	170,8	682.203	182,9	7,1
Umbria	94.805	107,2	101.526	115,1	7,4
Valle d'Aosta	20.623	163,4	24.098	191,8	17,3
Veneto	508.498	103,7	586.903	119,6	15,4
Italia	5.933.819	98,1	6.408.888	106,2	8,2

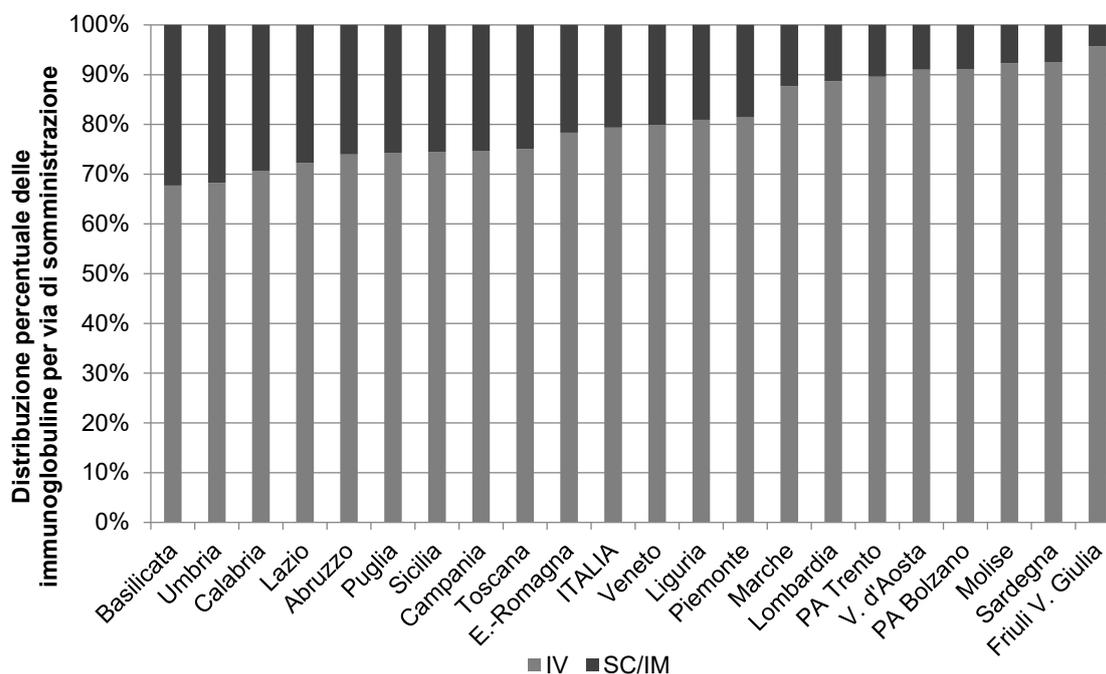


Figura 8. Domanda totale standardizzata (a carico SSN e privata) di immunoglobuline per via di somministrazione (percentuale sul totale), per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo

Nel 2019 la domanda totale di IG SC/IM si attesta a circa 1.322.527 grammi (21,9 grammi per mille abitanti), con un aumento del 17% rispetto al 2018 (Tabella 9).

Tabella 9. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata, espresse in grammi e in grammi per mille residenti, di immunoglobuline per via di somministrazione sottocutanea/intramuscolare e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	29.696	22,6	32.252	24,6	8,9
Basilicata	9.683	17,1	11.480	20,4	19,5
Calabria	32.970	16,8	34.748	17,8	5,9
Campania	89.513	15,4	113.749	19,6	27,6
E.-Romagna	94.088	21,1	109.782	24,6	16,5
Friuli V. Giulia	9.231	7,6	5.008	4,1	-45,7
Lazio	161.603	27,4	186.314	31,7	15,6
Liguria	39.621	25,4	45.487	29,3	15,3
Lombardia	104.276	10,4	107.879	10,7	3,2
Marche	23.693	15,5	26.846	17,6	13,8
Molise	4.697	15,2	3.459	11,3	-25,7
Piemonte	81.344	18,6	97.821	22,5	20,8
PA Bolzano	2.740	5,2	4.151	7,8	50,5
PA Trento	3.293	6,1	5.386	10,0	63,2
Puglia	111.664	27,6	119.373	29,6	7,4
Sardegna	6.220	3,8	7.397	4,5	19,5
Sicilia	70.441	14,0	88.861	17,8	26,8
Toscana	131.107	35,1	170.137	45,6	30,0
Umbria	30.445	34,4	32.231	36,5	6,2
Valle d'Aosta	1.944	15,4	2.163	17,2	11,7
Veneto	94.006	19,2	118.001	24,1	25,5
Italia	1.132.275	18,7	1.322.527	21,9	17,0

Le domande regionali risultano diversificate e i valori massimi, compresi tra 46 e i 29 grammi per mille residenti, si registrano in Toscana, Umbria, Puglia e Liguria. I valori minimi si registrano, invece, in Friuli V. Giulia, Sardegna e nella PA di Bolzano e sono pari a circa 4, 5 e 8 grammi per mille residenti, rispettivamente (Figura 9).

Abruzzo, Emilia-Romagna, Lazio, Liguria, Piemonte, Puglia, Toscana, Umbria e Veneto registrano valori di domanda che superano più o meno significativamente il dato nazionale (*range*: 2-108%) (Figura 10).

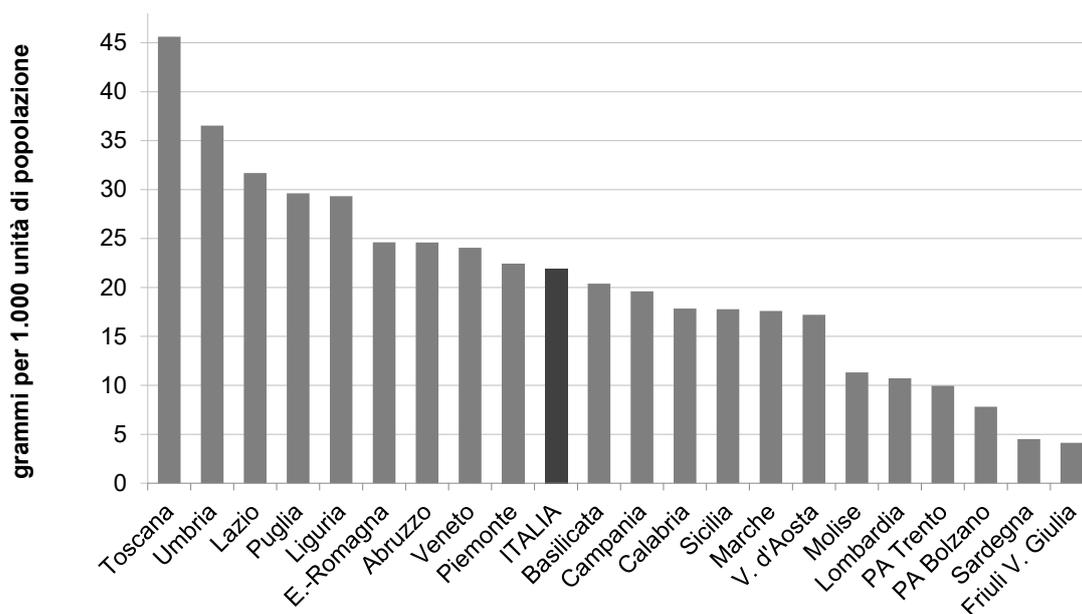


Figura 9. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in grammi per mille residenti di immunoglobuline per via di somministrazione sottocutanea/intramuscolare, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

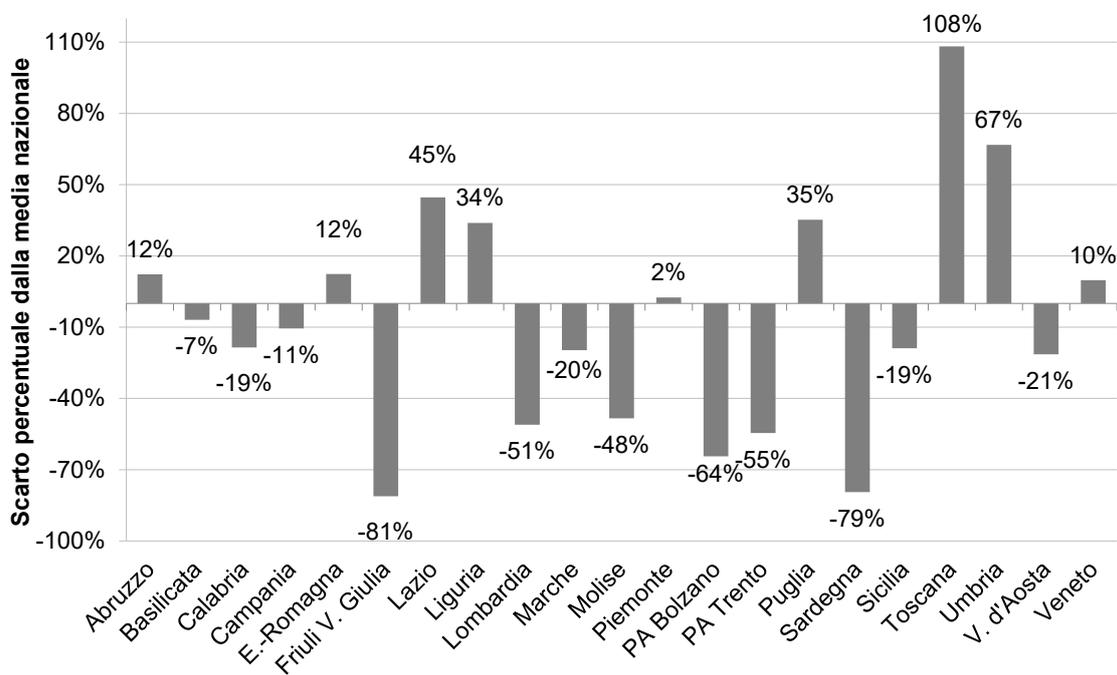


Figura 10. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di immunoglobuline per via di somministrazione sottocutanea/intramuscolare per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso

Infine, in Tabella 10 si riportano le domande totali e standardizzate per il biennio 2018-2019 delle formulazioni a uso endovenoso. Anche in questo caso si osserva una generale tendenza all'aumento (+6% circa) che, tuttavia, non è confermata in Friuli V. Giulia, Basilicata, Sicilia e Calabria.

Tuttavia, in alcune di queste Regioni (Basilicata, Sicilia e Calabria), appare verosimile una sostituzione di utilizzo delle preparazioni per uso IV con quelle ad uso SC/IM.

Tabella 10. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di immunoglobuline per via di somministrazione endovenosa, espresse in grammi e in grammi per mille residenti, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018 - 2019
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	89.549	68,1	91.644	69,9	2,6
Basilicata	25.985	45,8	24.093	42,8	-6,6
Calabria	85.262	43,6	83.452	42,9	-1,6
Campania	319.145	54,8	334.551	57,7	5,3
E.-Romagna	372.038	83,6	397.171	89,1	6,6
Friuli V. Giulia	127.833	105,2	112.258	92,4	-12,2
Lazio	435.434	73,8	485.232	82,5	11,8
Liguria	163.670	105,1	193.100	124,5	18,5
Lombardia	760.831	75,8	845.848	84,1	10,9
Marche	185.835	121,3	191.105	125,3	3,3
Molise	41.060	133,1	41.600	136,1	2,3
Piemonte	416.243	95,1	428.430	98,3	3,4
PA Bolzano	41.645	78,9	42.696	80,4	1,9
PA Trento	38.890	72,0	46.430	85,8	19,1
Puglia	339.545	83,9	344.993	85,6	2,1
Sardegna	88.890	53,9	92.030	56,1	4,1
Sicilia	265.083	52,7	259.532	51,9	-1,6
Toscana	507.076	135,7	512.067	137,3	1,2
Umbria	64.360	72,8	69.295	78,6	8,0
Valle d'Aosta	18.679	148,0	21.935	174,5	17,9
Veneto	414.492	84,5	468.902	95,6	13,1
Italia	4.801.544	79,4	5.086.361	84,3	6,2

La Figura 11 mostra la domanda regionale standardizzata di IGIV così come rilevata dal flusso informativo della Tracciabilità del Farmaco nel 2019.

La domanda di IGIV maggiore si registra in Valle d'Aosta, Toscana e Molise con consumi compresi tra i 136 e i 174 grammi per mille abitanti (rispettivamente +107, +63, +62% rispetto al valore nazionale – Figura 12). Le Regioni dove la domanda standardizzata è più modesta sono invece Basilicata e Calabria, nelle quali si registrano valori di circa 43 grammi per mille unità di popolazione.

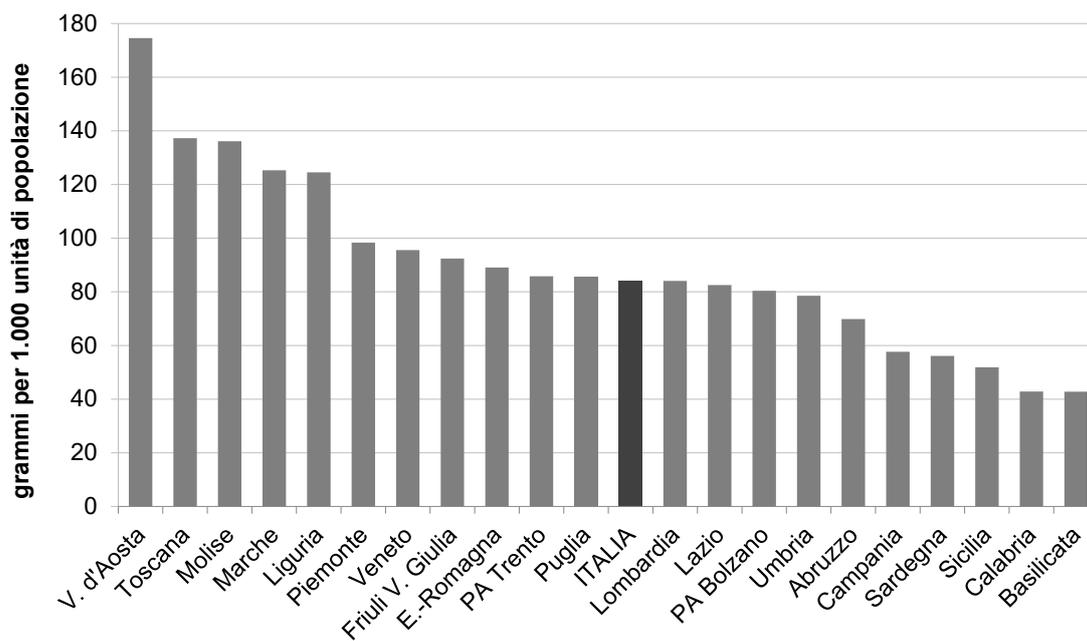


Figura 11. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in grammi per mille residenti di immunoglobuline per via di somministrazione endovenosa, 2019. (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

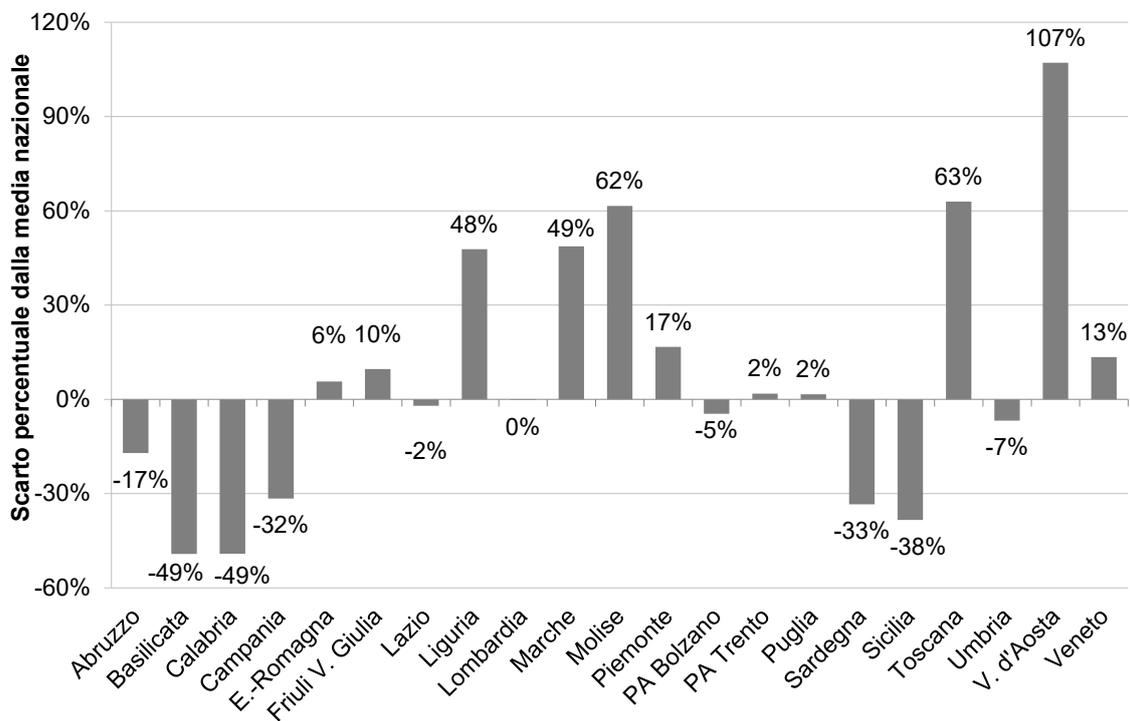


Figura 12. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di immunoglobuline per via di somministrazione endovenosa per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

ANTITROMBINA (ATC B01AB02)

L'AT è una glicoproteina a sintesi epatica presente nel plasma ad una concentrazione di circa 150 µg/mL (19). 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 emostatico. Essa inibisce l'azione di tutti i fattori della coagulazione attivati, eccetto il FV e il FVIII; ha una particolare affinità per la trombina ed è detta anche "cofattore" dell'eparina, in quanto l'azione anticoagulante dell'eparina è mediata dall'AT. Possiede inoltre proprietà anti-infiammatorie e anti-aggreganti mediate dalla liberazione di prostaciline da parte delle cellule endoteliali (20, 21). In Tabella 11 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti AT attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in Unità Internazionali (UI).

Tabella 11. Prodotti contenenti antitrombina attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
025766039	KYBERNIN P*IV FL 500UI+10mL+SET	500	CSL BEHRING SpA	H
027113012	ANTITROMBINA III IMMUNO*FL10mL	500	BAXALTA ITALY Srl	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
041800018	ATKED*FL 500UI+FL 20mL+SET	500	KEDRION SpA	H
044565012	ATTERTIUM FL 500UI+SIR 10mL	500	GRIFOLS Italia SpA	C(nn)
025766027	KYBERNIN P*IV FL 1000UI+F 20mL	1000	CSL BEHRING SpA	H
027113024	ANTITROMBINA III IMMUNO*FL20mL	1000	BAXALTA ITALY Srl	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
041800020	ATKED*FL 1000UI+FL 20mL+SET	1000	KEDRION SpA	H
044565024	ATTERTIUM FL 1000UI+SIR 20mL	1000	GRIFOLS Italia SpA	C(nn)
029378039	AT III KED*2000UI+FL 20mL+SET	2000	KEDRION SpA	H
041800032	ATKED*FL 2000UI+FL 20mL+SET	2000	KEDRION SpA	H

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

In Tabella 12 sono riportate la domanda totale (espressa in UI) e la domanda totale standardizzata (espressa in UI *pro capite*) di AT per il biennio 2018-2019 con le relative variazioni percentuali, a livello nazionale e regionale. Nel 2019 la domanda totale di AT è stata di 117.966.500 UI, pari a 2,0 UI *pro capite*, evidenziando un aumento in controtendenza rispetto ai consumi registrati negli anni precedenti (+2,4% rispetto al 2018). In tre Regioni si è registrata una tendenza significativa all'aumento di utilizzo [range: Umbria (+47,6%) – Sardegna (+32,3%)]. La Regione in cui il contenimento dell'utilizzo è stato più evidente è la Valle d'Aosta (-47%).

La Figura 13 mostra la domanda regionale e nazionale standardizzata di AT nell'anno 2019. Le Regioni dove si osserva la domanda *pro capite* maggiore sono Calabria, Sicilia, Lazio e Molise, con una domanda di 5,3 UI per la prima, 3,5, 3,4 e 3,2 UI rispettivamente per le altre Regioni. La domanda minore, compresa tra 0,4 e 0,6 UI *pro capite*, si osserva invece nella PA di Trento, PA di Bolzano ed Emilia-Romagna.

Tabella 12. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, di antitrombina e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	2.458.000	1,9	1.408.500	1,1	-42,5
Basilicata	1.556.000	2,7	1.170.000	2,1	-24,2
Calabria	7.806.000	4,0	10.402.500	5,3	33,9
Campania	17.832.000	3,1	16.209.000	2,8	-8,7
E.-Romagna	2.826.500	0,6	2.732.000	0,6	-3,5
Friuli V. Giulia	3.253.000	2,7	2.634.000	2,2	-19,0
Lazio	19.004.500	3,2	20.023.500	3,4	5,7
Liguria	2.374.000	1,5	2.508.500	1,6	6,1
Lombardia	8.020.500	0,8	8.671.500	0,9	7,9
Marche	2.665.000	1,7	2.917.000	1,9	9,9
Molise	1.225.500	4,0	972.000	3,2	-19,9
Piemonte	6.410.500	1,5	6.898.000	1,6	8,1
PA Bolzano	250.000	0,5	202.000	0,4	-19,7
PA Trento	200.000	0,4	200.000	0,4	-0,2
Puglia	6.907.000	1,7	8.360.500	2,1	21,6
Sardegna	1.507.000	0,9	1.984.000	1,2	32,3
Sicilia	17.713.000	3,5	17.292.500	3,5	-1,8
Toscana	6.434.000	1,7	6.400.500	1,7	-0,3
Umbria	534.000	0,6	786.000	0,9	47,6
Valle d'Aosta	363.000	2,9	192.000	1,5	-46,9
Veneto	6.046.500	1,2	6.002.500	1,2	-0,7
Italia	115.386.000	1,9	117.966.500	2,0	2,4

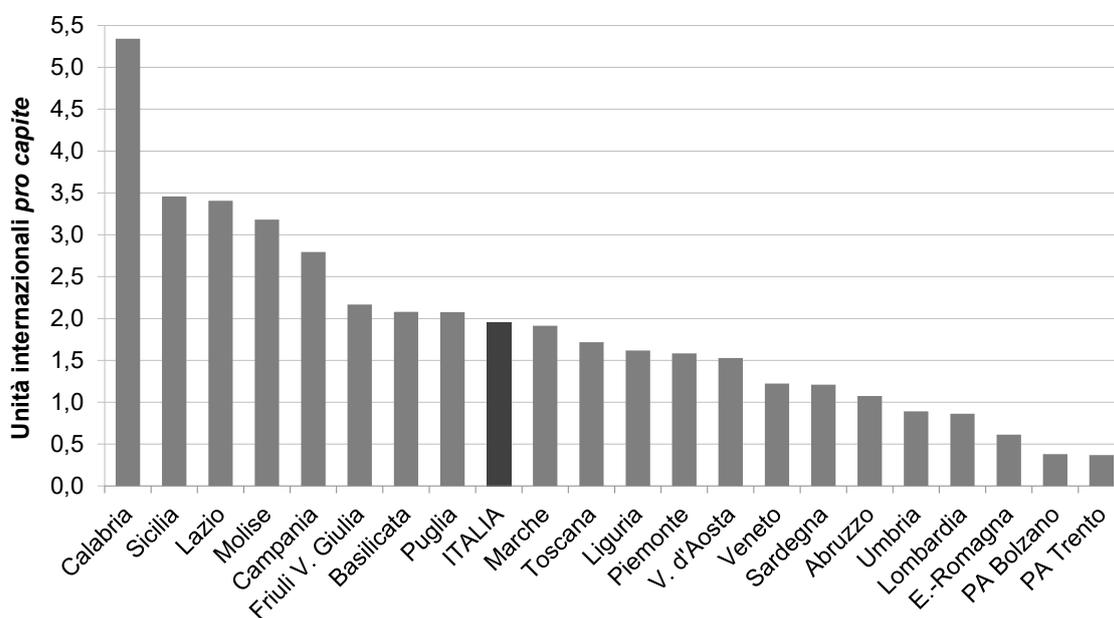


Figura 13. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di antitrombina, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

In Figura 14 è mostrato, per l'anno 2019, lo scostamento percentuale della domanda regionale *pro capite* rispetto al valore nazionale.

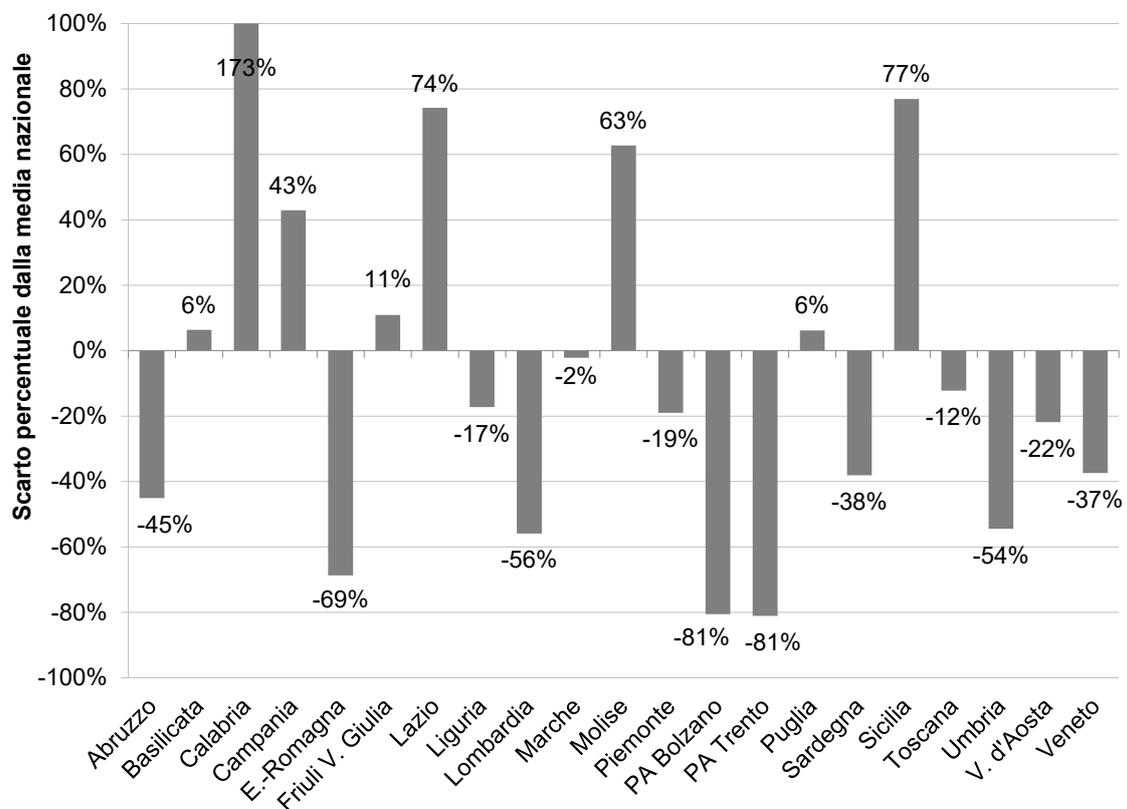


Figura 14. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di antitrombina per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

FATTORE VIII DI COAGULAZIONE (ATC B02BD02), FATTORE VIII DI COAGULAZIONE E FATTORE DI VON WILLEBRAND IN ASSOCIAZIONE (ATC B02BD06), FATTORE DI VON WILLEBRAND (ATC B02BD10) E FATTORE VIII RICOMBINANTE (ATC B02BD02)

Il FVIII di coagulazione è utilizzato nella terapia sostitutiva dell'emofilia A, una malattia rara, emorragica, ereditaria, a trasmissione recessiva legata al sesso, o acquisita, causata da un deficit del FVIII. In base al livello di attività del FVIII circolante, si distinguono forme di emofilia A gravi (FVIII < 1%), moderate (tra 1 e 5%) e lievi (fra >5%) (22).

I prodotti contenenti FVIII si distinguono in concentrati plasmaderivati e prodotti ottenuti con tecniche di ricombinazione genetica (23). I concentrati di FVIIIpd sono ottenuti da pool di plasma di migliaia di donatori. Il FVIII viene inizialmente separato dal plasma tramite precipitazione a freddo (crioprecipitazione) e poi ulteriormente purificato con diverse tecniche quali la cromatografia a scambio ionico e di affinità (24).

Il numero di unità di FVIII somministrate è espresso in UI, correlate ai correnti standard internazionali WHO (25) per i concentrati di FVIII umano. Una UI equivale alla quantità di FVIII in 1 millilitro (mL) di plasma umano normale. Il calcolo del dosaggio richiesto si basa sulla evidenza empirica che 1 UI di FVIII per chilogrammo di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica del FVIII del $2,1 \pm 0,4\%$ dell'attività normale.

Molti dei concentrati di FVIIIpd contengono anche il vWF con un rapporto variabile rispetto al contenuto di FVIII: alcuni di tali medicinali, a fronte di studi clinici a supporto, sono stati approvati, oltre che per il trattamento dell'emofilia, anche per quello della malattia di von Willebrand (26).

I prodotti ricombinanti ottenuti con tecniche di ingegneria genetica sono entrati a far parte della pratica clinica, in Italia, negli anni '90. La proteina ricombinante è sintetizzata inserendo le regioni codificanti il gene umano del FVIII in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) o in cellule renali di criceto neonato (BHK) (23).

Nelle Tabelle 13-15 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti FVIII (plasmatico e ricombinante) attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 13. Prodotti contenenti Fattore VIII plasmatico attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia A (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
033657014	BERIATE*F 250UI+SOLV+SET	250	CSL BEHRING SpA	A
038541013	HAEMOCTIN*FL 250UI+FL 5mL+SIR	250	BIOTEST PHARMA GMBH	A
023564216	EMOCLOT*FL 500UI+FL 10mL+SET	500	KEDRION SpA	A
033657026	BERIATE*F 500UI+SOLV+SET	500	CSL BEHRING SpA	A
038541025	HAEMOCTIN*FL 500UI+FL 10mL+SIR	500	BIOTEST PHARMA GMBH	A
041649017	KLOTT*FL 500UI+FL 10mL+SET	500	KEDRION SpA	A
023564228	EMOCLOT*FL 1000UI+FL 10mL+SET	1000	KEDRION SpA	A
033657038	BERIATE*F 1000UI+SOLV+S	1000	CSL BEHRING SpA	A
038541037	HAEMOCTIN*FL 1000UI+FL 10mL+SIR	1000	BIOTEST PHARMA GMBH	A
041649029	KLOTT*FL 1000UI+FL 10mL+SET	1000	KEDRION SpA	A
033657040	BERIATE*FL 2000UI+FL 10mL	2000	CSL BEHRING SpA	A

Tabella 14. Prodotti contenenti Fattore VIII e Fattore di von Willebrand in associazione e Fattore di von Willebrand attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
Fattore VIII e Fattore di von Willebrand in associazione				
033077088	ALPHANATE*INF 1F 250UI+SIR+AD	250	GRIFOLS Italia SpA	A
033866043	FANHDI*INF FL 250UI+SIR SOLV+S	250	GRIFOLS Italia SpA	A
037148018	TALATE*250UI/190UI+FL5mL+SIR	250	BAXALTA INN.Gmbh	A
040112017	OCTANATE*INIET FL 250UI+FL 5mL	250	OCTAPHARMA ITALY SpA	A
042939013	VONCENTO*250UI/600UI+FL 5mL	250	CSL BEHRING SpA	C(nn)
044564019	PLITATE*INF FL 250UI+SIR SOLV+SET	250	GRIFOLS Italia SpA	C(nn)
023308152	EMOWIL*1F 500UI+F 10mL	500	KEDRION SpA	A
026600080	HAEMATEP*FL 500UI+FL 10mL+SET	500	CSL BEHRING SpA	A
033077090	ALPHANATE*INF 1F 500UI+SIR+AD	500	GRIFOLS Italia SpA	A
033866056	FANHDI*INF FL 500UI+SIR SOLV+S	500	GRIFOLS Italia SpA	A
037148020	TALATE*500UI/375UI+FL10mL+SIR	500	BAXALTA INN. Gmbh	A
039385036	WILATE*FL 500+500UI+FL 5mL+SIR	500	OCTAPHARMA ITALY SpA	A
040112029	OCTANATE*INIET FL 500UI+FL 10mL	500	OCTAPHARMA ITALY SpA	A
040112056	OCTANATE*INIET FL 5mL100UI/mL	500	OCTAPHARMA ITALY SpA	A
042939025	VONCENTO*500UI/1200UI+FL 10mL	500	CSL BEHRING SpA	C(nn)
042939037	VONCENTO*500UI/1200UI+FL 5mL	500	CSL BEHRING SpA	C(nn)
044564021	PLITATE*INF FL 500UI+SIR SOLV+SET	500	GRIFOLS Italia SpA	C(nn)
023308188	EMOWIL*1F 1000UI+F 10mL	1000	KEDRION SpA	A
026600078	HAEMATEP*FL 1000UI+FL 15mL+SET	1000	CSL BEHRING SpA	A
033077102	ALPHANATE*INF 1F 1000UI+SIR+AD	1000	GRIFOLS Italia SpA	A
033866068	FANHDI*INF FL 1000UI+SIR SOLV+S	1000	GRIFOLS Italia SpA	A
037148032	TALATE*1000UI/750UI+FL10mL+SIR	1000	BAXALTA ITALY Srl	A
039385024	WILATE*FL 900+800UI+FL 10mL+SIR	1000	OCTAPHARMA ITALY SpA	A
039385048	WILATE*FL 1000+1000UI+FL 10mL+SI	1000	OCTAPHARMA ITALY SpA	A
040112031	OCTANATE*INIET FL 1000UI+FL 10mL	1000	OCTAPHARMA ITALY SpA	A
040112068	OCTANATE*INIET FL 5mL 200UI/mL	1000	OCTAPHARMA ITALY SpA	A
042939049	VONCENTO*1000UI/2400UI+FL 10mL	1000	CSL BEHRING SpA	C(nn)
044564033	PLITATE*INF FL1000UI+SIR SOLV+SET	1000	GRIFOLS Italia SpA	C(nn)
033077114	ALPHANATE*INF 1F 1500UI+SIR+AD	1500	GRIFOLS Italia SpA	A
033866070	FANHDI*INF FL1500UI+SIR SOLV+S	1500	GRIFOLS ITALIA SpA	A
044564045	PLITATE*INF FL1500UI+SIR SOLV+SET	1500	GRIFOLS Italia SpA	C(nn)
033077126	ALPHANATE *INF 1F 2000 UI+SIR+SET	2000	GRIFOLS Italia SpA	C
Fattore di von Willebrand				
037392026	WILFACTIN* 500UI+FL 5mL	500	LFB	C
037392014	WILFACTIN*1000UI+FL 10mL	1000	LFB	C
037392038	WILFACTIN*2000UI+FL 20mL	2000	LFB	C

Tabella 15. Prodotti contenenti Fattore VIII ricombinante attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
028687010	RECOMBIMATE*FL 250UI+FL 10mL	250	BAXALTA ITALY Srl	A
028687046	RECOMBIMATE*FL 250UI+FL 5mL	250	BAXALTA ITALY Srl	A
028687073	RECOMBIMATE*FL 250UI+FL 5mL	250	BAXALTA ITALY Srl	A
028687109	RECOMBIMATE*FL 250UI+FL 10mL	250	BAXALTA ITALY Srl	A
034421014	REFACTOAF*IV 1FL 250UI+SIR 4mL	250	PFIZER Italia Srl	A
034421091	REFACTOAF*IV 1SIR PRER 250UI	250	PFIZER Italia Srl	A
034955017	KOGENATE BAYER*250UI+1FL+1KIT	250	BAYER SpA	A
034955043	KOGENATE BAYER*FL 250UI+SIR+1KIT	250	BAYER SpA	A
034955070	KOGENATE BAYER*EV 250UI+SIR	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

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
036160075	ADVATE*FL 250UI+FL SOLV 2mL	250	BAXALTA ITALY Srl	A
036160113	ADVATE*FL 250UI+FL SOLV 5mL	250	BAXALTA ITALY Srl	A
036160176	ADVATE*FL 250UI+FL SOLV 2mL	250	BAXALTA ITALY Srl	A
043153016	NOVOEIGHT*EV FL 250UI+SIR 4mL	250	NOVO NORDISK SpA	A
043534015	NUWIQ*EV FL 250UI+SIR 2,5mL	250	KEDRION SpA	A
044725012	IBLIAS*FL POLV EV 250UI+FL 2,5mL	250	BAYER SpA	A
044726014	KOVALTRY*1FL POLV EV 250UI+SOLV	250	BAYER SpA	A
044726026	KOVALTRY*1FL POLV EV 250UI+SOLV	250	BAYER SpA	A
044726115	KOVALTRY* 1FL POLV EV 250 UI	250	BAYER AG	C(nn)
044726127	KOVALTRY* 1FL POLV EV 250 UI	250	BAYER AG	C(nn)
045255015	AFSTYLA 250UI+FL SOLV 2,5mL+SIR	250	CSL BEHRING GmbH	A
045273012	VIHUMA*EV 250UI+FL SOLV 2,5mL	250	OCTAPHARMA AB	C(nn)
028687022	RECOMBIMATE*FL 500UI+FL 10mL	500	BAXALTA ITALY Srl	A
028687059	RECOMBIMATE*FL 500UI+FL 5mL	500	BAXALTA ITALY Srl	A
028687085	RECOMBIMATE*FL 500UI+FL 5mL	500	BAXALTA ITALY Srl	A
028687111	RECOMBIMATE*FL 500UI+FL 10mL	500	BAXALTA ITALY Srl	A
034421026	REFACTOAF*IV 1FL 500UI+SIR 4mL	500	PFIZER Italia Srl	A
034421065	REFACTOAF*IV 1SIR PRER 500UI	500	PFIZER Italia Srl	A
034955029	KOGENATE BAYER*500UI+1FL+1KIT	500	BAYER SpA	A
034955056	KOGENATE BAYER*FL 500UI+SIR	500	BAYER SpA	A
034955082	KOGENATE BAYER*EV 500UI+SIR	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
036160087	ADVATE*FL 500UI+FL SOLV 2mL	500	BAXALTA ITALY Srl	A
036160125	ADVATE*FL 500UI+FL SOLV 5mL	500	BAXALTA ITALY Srl	A
036160188	ADVATE*FL 500UI+FL SOLV 2mL	500	BAXALTA ITALY Srl	A
043153028	NOVOEIGHT*EV FL 500UI+SIR 4mL	500	NOVO NORDISK SpA	A
043534027	NUWIQ*EV FL 500UI+SIR 2,5mL	500	KEDRION SpA	A
044725024	IBLIAS*FL POLV EV 500UI+FL 2,5mL	500	BAYER SpA	A
044726038	KOVALTRY*1FL POLV EV 500UI+SOLV	500	BAYER SpA	A
044726040	KOVALTRY*1FL POLV EV 500UI+SOLV	500	BAYER SpA	A
044726139	KOVALTRY*1FL POLV EV 500UI	500	BAYER AG	C(nn)
044726141	KOVALTRY*1FL POLV EV 500UI	500	BAYER AG	C(nn)
045255027	AFSTYLA 500UI+FL SOLV 2,5mL+SIR	500	CSL BEHRING GmbH	A
045273024	VIHUMA*EV500UI+FL SOLV 2,5mL	500	OCTAPHARMA AB	C(nn)
028687034	RECOMBIMATE*FL 1000UI+FL 10mL	1000	BAXALTA ITALY Srl	A
028687061	RECOMBIMATE*FL 1000UI+FL 5mL	1000	BAXALTA ITALY Srl	A
028687097	RECOMBIMATE*FL 1000UI+FL 5mL	1000	BAXALTA ITALY Srl	A
028687123	RECOMBIMATE*FL 1000UI+FL 10mL	1000	BAXALTA ITALY Srl	A
034421038	REFACTO AF*IV 1FL 1000UI+SIR 4mL	1000	PFIZER Italia Srl	A
034421077	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 1000UI	1000	PFIZER Italia Srl	A
034955031	KOGENATE BAYER*1000UI+1FL+1KIT	1000	BAYER SpA	A
034955068	KOGENATE BAYER*FL 1000UI+SIR	1000	BAYER SpA	A
034955094	KOGENATE BAYER*EV 1000UI+SIR	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
036160099	ADVATE*FL 1000UI+FL SOLV 2mL	1000	BAXALTA ITALY Srl	A
036160137	ADVATE*FL 1000UI+FL SOLV 5mL	1000	BAXALTA ITALY Srl	A
036160190	ADVATE*FL 1000UI+FL SOLV 2mL	1000	BAXALTA ITALY Srl	A
043153030	NOVOEIGHT*EV FL 1000UI+SIR 4mL	1000	NOVO NORDISK SpA	A
043534039	NUWIQ*EV FL 1000UI+SIR 2,5mL	1000	KEDRION SpA	A
044725036	IBLIAS*FL POLV EV 1000UI+2,5 mL	1000	BAYER SpA	A
044726053	KOVALTRY*FL POLV EV 1000UI+SOLV	1000	BAYER SpA	A
044726065	KOVALTRY*FL POLV EV 1000UI+SOLV	1000	BAYER SpA	A
044726154	KOVALTRY* 1FL POLV EV 1000 UI	1000	BAYER AG	C(nn)
044726166	KOVALTRY* 1FL POLV EV 1000 UI	1000	BAYER AG	C(nn)
045255039	AFSTYLA 1000UI+FL SOLV 2,5mL+SIR	1000	CSL BEHRING GmbH	A
045273036	VIHUMA*EV 1000UI+FL SOLV 2,5mL	1000	OCTAPHARMA AB	C(nn)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
036160048	ADVATE*FL 1500UI+FL SOLV 5mL	1500	BAXTER SpA	A
036160101	ADVATE*FL 1500UI+FL SOLV 2mL	1500	BAXALTA ITALY Srl	A
036160149	ADVATE*FL 1500UI+FL SOLV 5mL	1500	BAXALTA ITALY Srl	A
036160202	ADVATE*FL 1500UI+FL SOLV 2mL	1500	BAXALTA ITALY Srl	A
043153042	NOVOEIGHT*EV FL 1500UI+SIR 4mL	1500	NOVO NORDISK SpA	A
045255041	AFSTYLA 1500UI+FL SOLV 2,5mL+SIR	1500	CSL BEHRING GmbH	A
034421040	REFACTOAF*IV 1FL 2000UI+SIR 4mL	2000	PFIZER Italia Srl	A
034421089	REFACTOAF*IV 1SIR PRER 2000UI	2000	PFIZER Italia Srl	A
034955106	KOGENATE BAYER*EV 2000UI+SIR	2000	BAYER SpA	A
034955118	KOGENATE BAYER*EV 2000UI+SIR	2000	BAYER SpA	A
036160051	ADVATE*FL 2000UI+FL SOLV 5mL	2000	BAXTER SpA	A
036160152	ADVATE*FL 2000UI+FL SOLV 5mL	2000	BAXALTA ITALY Srl	A
043153055	NOVOEIGHT*EV FL 2000UI+SIR 4mL	2000	NOVO NORDISK SpA	A
043534041	NUWIQ*EV FL 2000UI+SIR 2,5mL	2000	KEDRION SpA	A
044725048	IBLIAS*FL POLV EV 2000UI+FL 5mL	2000	BAYER SpA	A
044726077	KOVALTRY*FL POLV EV 2000UI+SOLV	2000	BAYER SpA	A
044726089	KOVALTRY*FL POLV EV 2000UI+SOLV	2000	BAYER SpA	A
045255054	AFSTYLA 2000UI+FL SOLV 2,5mL+SIR	2000	CSL BEHRING GmbH	A
045273048	VIHUMA*EV 2000UI+FL SOLV 2,5mL	2000	OCTAPHARMA AB	C(nn)
043534054	NUWIQ*EV FL 2500UI+SIR 2,5mL	2500	OCTAPHARMA AB	A
045255066	AFSTYLA 2500UI+FL SOLV 2,5mL+SIR	2500	CSL BEHRING GmbH	A
034421053	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 3000UI	3000	PFIZER Italia Srl	A
034955120	KOGENATE BAYER*EV 3000UI+SIR	3000	BAYER SpA	A
034955132	KOGENATE BAYER*EV 3000UI+SIR	3000	BAYER SpA	A
034956058	HELIXATE NEXGEN*3000UI+1FL+KIT	3000	CSL BEHRING SpA	A
036160063	ADVATE*FL 3000UI+FL SOLV 5mL	3000	BAXTER SpA	A
036160164	ADVATE*FL 3000UI+FL SOLV 5mL	3000	BAXALTA ITALY Srl	A
043153067	NOVOEIGHT*EV FL 3000UI+SIR 4mL	3000	NOVO NORDISK SpA	A
043534066	NUWIQ*EV FL 3000UI+SIR 2,5mL	3000	OCTAPHARMA AB	A
044725051	IBLIAS*FL POLV EV 3000UI+FL 5mL	3000	BAYER SpA	A
044726091	KOVALTRY*FL POLV EV 3000UI+SOLV	3000	BAYER SpA	A
044726103	KOVALTRY*FL POLV EV 3000UI+SOLV	3000	BAYER SpA	A
045255078	AFSTYLA 3000UI+FL SOLV 2,5mL+SIR	3000	CSL BEHRING GmbH	A
043534078	NUWIQ*EV FL 4000UI+SIR 2,5mL	4000	OCTAPHARMA AB	C
Fattore VIII ricombinante long-acting				
044563017	ELOCTA*IV 1FL 250UI+SIR PRERI	250	SOBI Srl	A
045936010	ADYNOVI*EV 250 UI+FL 2 mL+DISP	250	BAXALTA INN. GmbH.	A
045936022	ADYNOVI*EV 250 UI + FL 2 mL + DISP	250	BAXALTA INN. GmbH.	A
045936034	ADYNOVI*EV 250 UI + FL 5 mL + DISP	250	BAXALTA INN. GmbH.	A
045936046	ADYNOVI*EV 250 UI + FL 5 mL + DISP	250	BAXALTA INN. GmbH	A
047418013	JIVI* EV 250 UI + FL SOLV 2,5 mL + SIR	250	BAYER AG	C(nn)
044563029	ELOCTA*IV 1FL 500UI+SIR PRERI	500	SOBI Srl	A
045936059	ADYNOVI*EV 500UI + FL 2 mL + DISP	500	BAXALTA INN. GmbH.	A
045936061	ADYNOVI*EV 500UI + FL 2 mL + DISP	500	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
045936073	ADYNOVI*EV 500UI + FL 5 mL + DISP	500	BAXALTA INN. GmbH.	C(nn)
045936085	ADYNOVI*EV 500UI + FL 5 mL + DISP	500	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
047418025	JIVI* EV 500 UI + FL SOLV 2,5 mL + SIR	500	BAYER AG	C(nn)
048083012	ESPEROCT* EV 500 UI + FL 4 mL + SIR	500	NOVO NORDISK A/S	C(nn)
044563031	ELOCTA*IV 1FL 750UI+SIR PRERI	750	SOBI Srl	A
044563056	ELOCTA*IV 1FL 1000UI+SIR PRERI	1000	SOBI Srl	A
045936097	ADYNOVI*EV 1000 UI + FL 2 mL + DISP	1000	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
045936109	ADYNOVI*EV 1000 UI + FL 2 mL + DISP	1000	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
045936111	ADYNOVI*EV 1000 UI + FL 5 mL + DISP	1000	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
045936123	ADYNOVI*EV 1000 UI + FL 5 mL + DISP	1000	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
047418037	JIVI* EV 1000 UI + FL 2,5 mL + SIR	1000	BAYER AG	C(nn)
048083024	ESPEROCT* EV 1000 UI+ FL 4 mL + SIR	1000	NOVO NORDISK A/S	C(nn)
044563068	ELOCTA*IV 1FL 1500UI+SIR PRERI	1500	SOBI Srl	A
048083036	ESPEROCT* EV 1500 UI+ FL 4 mL + SIR	1500	NOVO NORDISK A/S	C(nn)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
044563070	ELOCTA*IV 1FL 2000UI+SIR PRERI	2000	SOBI Srl	A
045936135	ADYNOVI*EV 2000 UI + FL 5 mL + DISP	2000	BAXALTA INN. Gmbh	C(nn)
045936147	ADYNOVI*EV 2000 UI + FL 5 mL + DISP	2000	BAXALTA INN. Gmbh	C(nn)
047418049	JIVI* EV 2000 UI + FL 2,5 mL + SIR	2000	BAYER AG	C(nn)
048083048	ESPEROCT* EV 2000 UI+ FL 4 mL + SIR	2000	NOVO NORDISK A/S	C(nn)
044563082	ELOCTA*IV 1FL 3000UI+SIR PRERI	3000	SOBI Srl	A
047418052	JIVI* EV 3000 UI + FL 2,5 mL + SIR	3000	BAYER AG	C(nn)
048083051	ESPEROCT* EV 3000 UI+ FL 4 mL + SIR	3000	NOVO NORDISK A/S	C(nn)
044563094	ELOCTA*IV 1FL 4000UI+SIR PRERI	4000	SOBI Srl	C(nn)
044563106	ELOCTA*IV 1FL 5000UI+SIR PRERI	5000	SOBI Srl	C(nn)
044563118	ELOCTA*IV 1FL 6000UI+SIR PRERI	6000	SOBI Srl	C(nn)

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

In Italia, la domanda totale di FVIII, nelle sue diverse formulazioni plasmatica e ricombinante, ha registrato per l'anno 2019 un valore complessivo di 611.800.250 UI (Tabella 16): di queste, circa un quinto (il 18% del totale, 111.059.750 UI) è di origine plasmatica (Figura 15). La propensione all'utilizzo del FVIIIpd varia significativamente nei diversi contesti regionali e registra un valore minimo, pari al 1%, in Valle d'Aosta e un massimo, pari al 34%, nella PA di Bolzano. Nel 2019, la domanda totale *pro capite* di FVIII (plasmatico e ricombinante) si attesta intorno a 10 UI con un incremento pari al 5,5% rispetto al 2018.

Tabella 16. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di Fattore VIII, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	10.392.750	7,9	14.686.500	11,2	41,7
Basilicata	5.501.000	9,6	6.830.500	12,1	25,8
Calabria	25.121.750	12,8	30.021.500	15,4	20,1
Campania	72.703.250	12,5	74.252.750	12,8	2,6
E.-Romagna	34.100.000	7,7	39.877.750	8,9	16,8
Friuli V. Giulia	7.825.000	6,4	4.550.500	3,7	-41,8
Lazio	84.913.500	14,4	97.726.750	16,6	15,4
Liguria	12.154.500	7,8	13.287.000	8,6	9,8
Lombardia	75.610.250	7,5	79.028.750	7,9	4,3
Marche	10.459.000	6,8	10.446.000	6,8	0,3
Molise	3.488.000	11,3	2.812.500	9,2	-18,6
Piemonte	45.210.250	10,3	43.113.250	9,9	-4,2
PA Bolzano	3.219.500	6,1	3.553.750	6,7	9,7
PA Trento	3.066.500	5,7	3.715.500	6,9	20,9
Puglia	49.464.250	12,2	49.264.750	12,2	0,1
Sardegna	13.950.000	8,5	13.258.500	8,1	-4,5
Sicilia	49.959.500	9,9	49.252.250	9,9	-0,6
Toscana	27.082.000	7,2	26.442.000	7,1	-2,2
Umbria	7.543.500	8,5	6.840.500	7,8	-9,0
Valle d'Aosta	844.000	6,7	858.000	6,8	2,1
Veneto	38.850.500	7,9	41.981.250	8,6	8,0
Italia	581.459.000	9,6	611.800.250	10,1	5,5

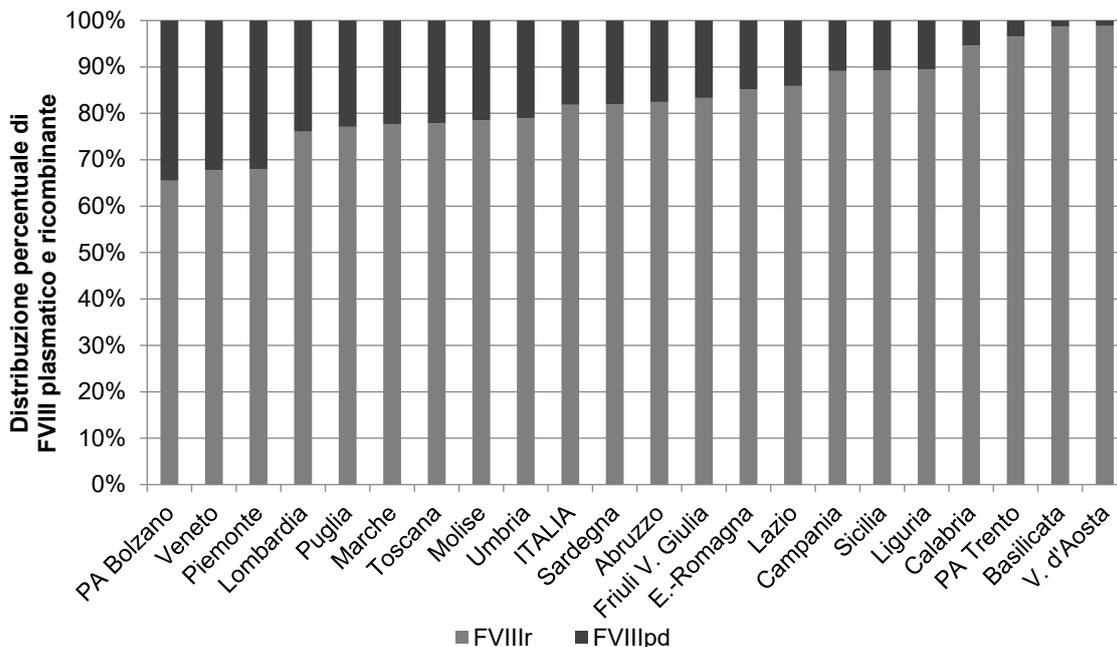


Figura 15. Distribuzione % di Fattore VIII per tipologia, per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

La domanda regionale *pro capite* mostra significative oscillazioni che vanno da circa 3,7 UI in Friuli Venezia Giulia a circa 17 UI nel Lazio (Figura 16).

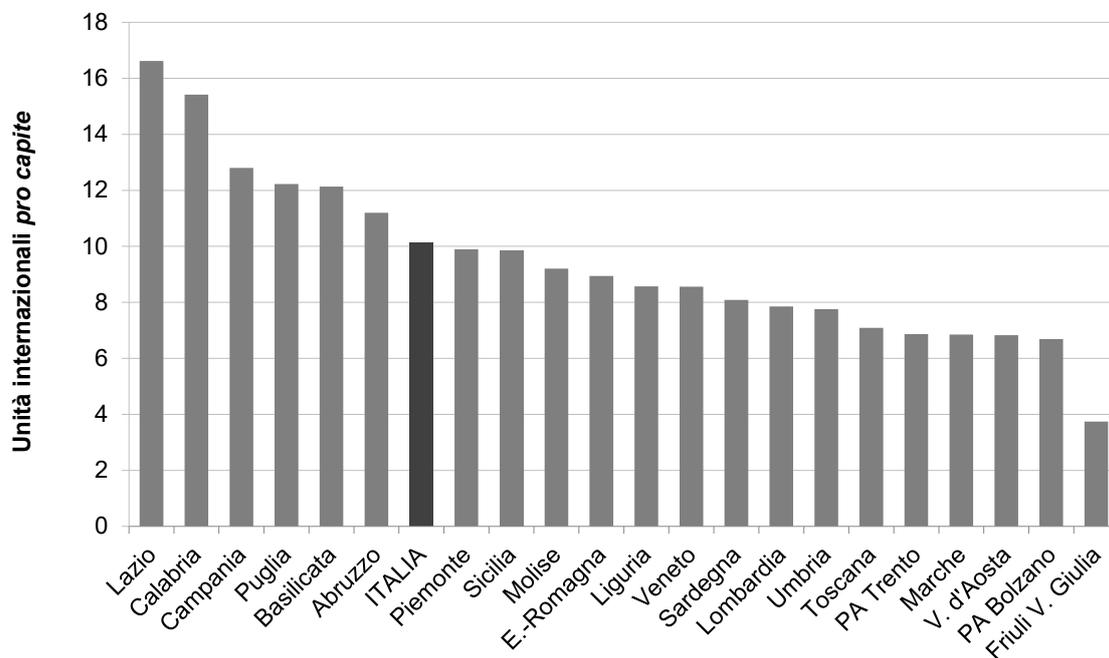


Figura 16. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali pro capite di Fattore VIII, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Gli incrementi più significativi della domanda regionale *pro capite* sono osservabili in Abruzzo e Basilicata, dove i consumi hanno registrato una crescita pari al 42% e 26%, rispettivamente.

È importante sottolineare che, per questo tipo di medicinali, forti oscillazioni possono verificarsi per necessità contingenti di pochi pazienti (trattamenti di immunotolleranza, interventi chirurgici, traumi gravi, ecc.). Sei Regioni mostrano una domanda maggiore rispetto al dato nazionale (Figura 17).

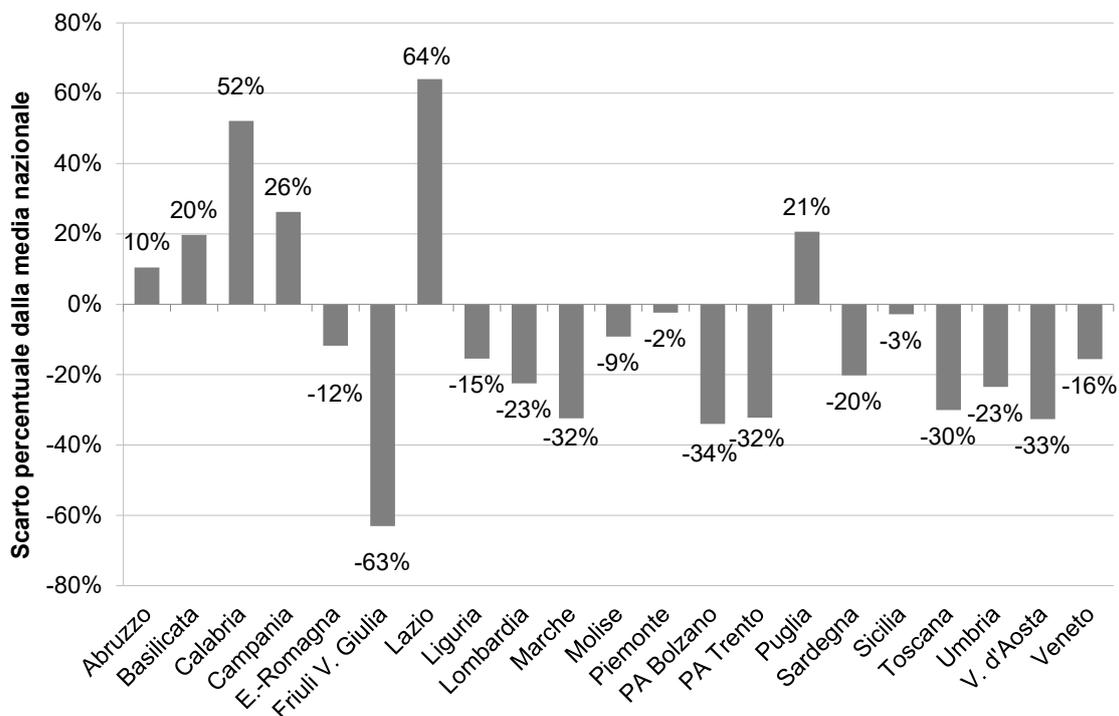


Figura 17. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Fattore VIII, per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Fattore VIII di origine plasmatica (B02BD02), Fattore VIII di origine plasmatica in combinazione con il Fattore di von Willebrand (B02BD06) e Fattore von Willebrand (B02BD10)

Nel 2019, la domanda nazionale di FVIIIpd è circa il 18% della domanda totale e ha un valore pari a 111.059.750 UI. Si registra una tendenza alla diminuzione del 8,3% rispetto al valore del 2018 e una domanda totale standardizzata di 1,8 UI *pro capite* (Tabella 17). La domanda *pro capite* risulta molto differenziata e i valori massimi sono registrati in Piemonte (3,2 UI *pro capite*), Puglia e Veneto (2,8 UI *pro capite*) e nel Lazio (2,3 UI *pro capite*); ai predetti valori corrispondono scostamenti percentuali dalla media nazionale pari a +72%, +52%, +50% e +27%, rispettivamente. I valori minimi (inferiori a 1 UI *pro capite*) si sono registrati in Valle d'Aosta, PA di Trento, Basilicata, Liguria e Friuli Venezia Giulia (Figure 18 e 19). Il dato nazionale di tendenza alla diminuzione si conferma in quasi tutte le Regioni italiane (*range*: -75%; -3,4%), ad eccezione di Abruzzo, Calabria, PA di Bolzano, PA di Trento, Sicilia, Valle d'Aosta e Veneto, dove si registrano aumenti compresi tra il 3% e il 235%.

Tabella 17. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di Fattore VIII di origine plasmatica, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	1.560.000	1,2	2.577.000	2,0	65,6
Basilicata	402.000	0,7	92.000	0,2	-75,1
Calabria	1.531.000	0,8	1.614.500	0,8	6,0
Campania	9.242.000	1,6	8.072.500	1,4	-12,3
E.-Romagna	6.389.750	1,4	5.900.250	1,3	-7,8
Friuli V. Giulia	1.313.500	1,1	759.000	0,6	-41,9
Lazio	17.220.000	2,9	13.778.500	2,3	-19,7
Liguria	1.694.000	1,1	1.401.000	0,9	-17,0
Lombardia	19.623.000	2,0	18.924.000	1,9	-3,8
Marche	2.565.000	1,7	2.331.000	1,5	-8,7
Molise	819.000	2,7	605.000	2,0	-25,4
Piemonte	17.268.500	3,9	13.798.000	3,2	-19,7
PA Bolzano	1.180.000	2,2	1.226.000	2,3	3,2
PA Trento	67.000	0,1	128.000	0,2	90,6
Puglia	11.731.500	2,9	11.284.500	2,8	-3,4
Sardegna	4.213.000	2,6	2.395.000	1,5	-42,9
Sicilia	5.049.000	1,0	5.324.000	1,1	9,6
Toscana	6.672.000	1,8	5.857.000	1,6	-12,0
Umbria	1.567.000	1,8	1.441.000	1,6	-7,8
Valle d'Aosta	3.000	0,0	10.000	0,1	234,8
Veneto	11.506.500	2,3	13.541.500	2,8	17,7
Italia	121.616.750	2,0	111.059.750	1,8	-8,3

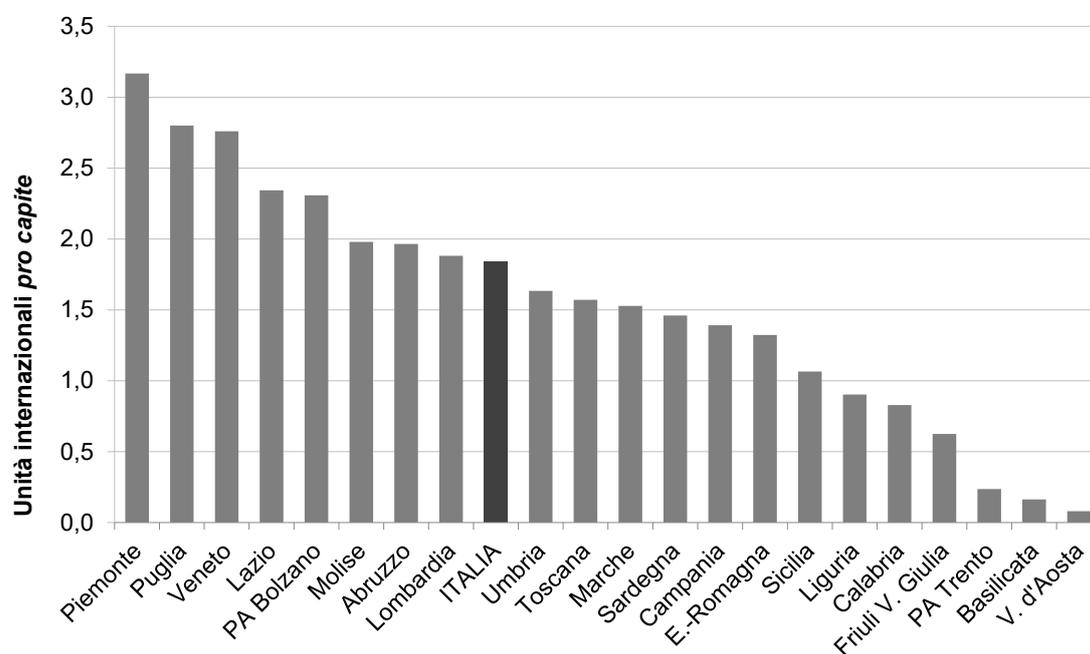


Figura 18. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di Fattore VIII di origine plasmatica, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

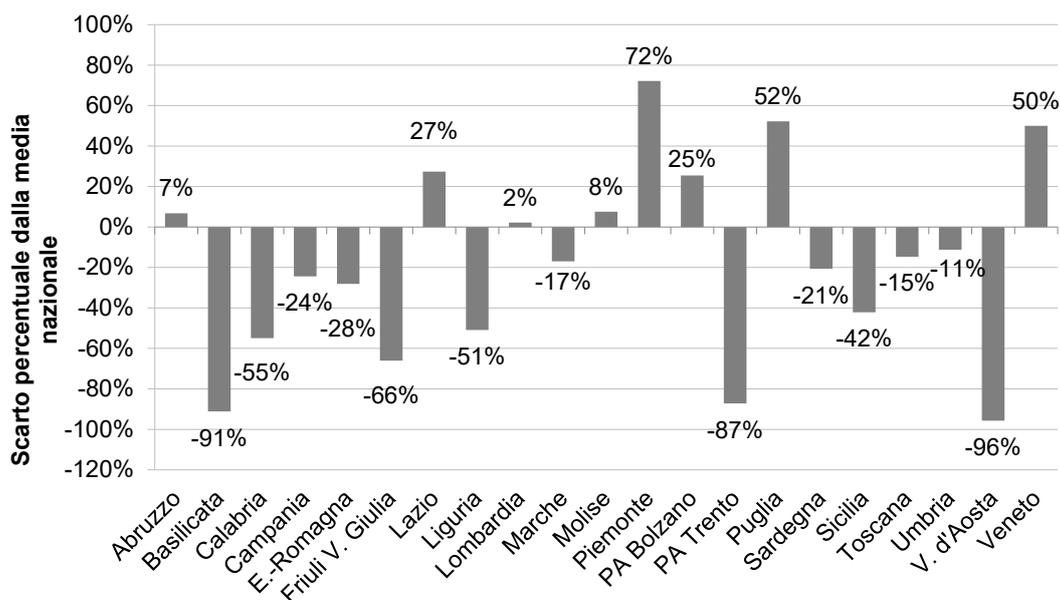


Figura 19. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Fattore VIII di origine plasmatica, per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Fattore VIII di origine plasmatica (B02BD02)

Nel 2019 la domanda totale di Fattore VIII di origine plasmatica è stata di 60.571.000 UI (Tabella 18).

Tabella 18. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di Fattore VIII di origine plasmatica, espresse in Unità internazionali e in Unità Internazionali *pro capite* e relative variazioni % negli anni 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	43.000	0,0	60.000	0,0	39,9
Basilicata	85.000	0,1	52.000	0,1	-38,4
Calabria	777.000	0,4	507.000	0,3	-34,4
Campania	5.130.000	0,9	3.846.000	0,7	-24,7
E.-Romagna	2.053.000	0,5	2.881.000	0,6	40,1
Friuli V. Giulia	911.000	0,7	576.000	0,5	-36,8
Lazio	8.765.000	1,5	4.713.000	0,8	-46,1
Liguria	864.000	0,6	992.000	0,6	15,3
Lombardia	14.212.000	1,4	12.987.000	1,3	-8,8
Marche	1.835.000	1,2	1.792.000	1,2	-1,9
Molise	608.000	2,0	200.000	0,7	-66,8
Piemonte	11.613.000	2,7	10.127.000	2,3	-12,4
PA Bolzano	330.000	0,6	352.000	0,7	6,0
PA Trento	13.000	0,0	17.000	0,0	30,5
Puglia	5.046.000	1,2	4.543.000	1,1	-9,5
Sardegna	2.738.000	1,7	869.000	0,5	-68,1
Sicilia	811.000	0,2	1.017.000	0,2	26,1
Toscana	4.317.000	1,2	3.582.000	1,0	-16,9
Umbria	534.000	0,6	496.000	0,6	-6,8
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	9.151.000	1,9	10.962.000	2,2	19,8
Italia	69.836.000	1,2	60.571.000	1,0	-13,1

La media nazionale di domanda *pro capite* è stata di circa 1,0 UI, con un range tra le Regioni di 0,03 UI e 2,3 UI.

Le Regioni con il consumo *pro capite* più elevato sono state Piemonte (2,3 UI) e Veneto (2,2 UI). L'utilizzo più modesto è stato osservato nella PA di Trento e in Abruzzo (0,03 UI and 0,04 UI *pro capite* rispettivamente). Non si è registrato nessun consumo in Valle d'Aosta. La Figura 20 mostra la percentuale di distribuzione di Fattore VIII plasmaderivato e Fattore VIII plasmaderivato in combinazione con il Fattore di von Willebrand nelle Regioni italiane.

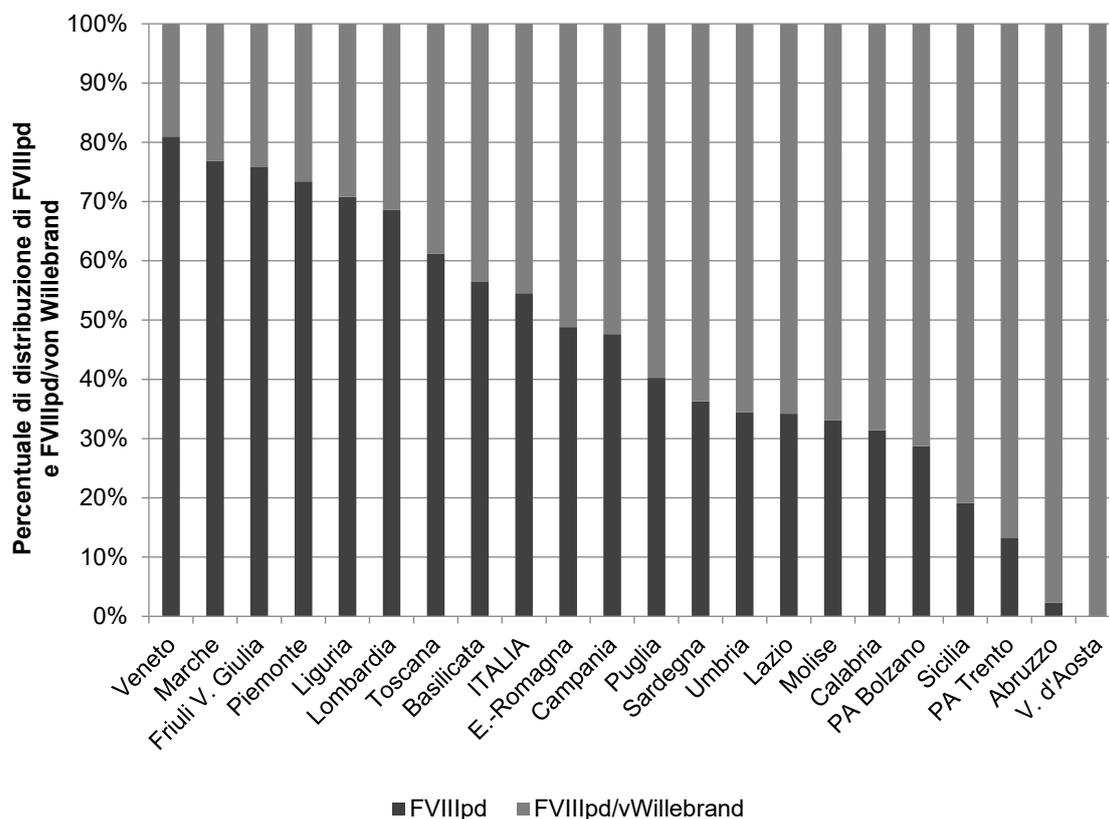


Figura 20. Distribuzione percentuale di FVIII di origine plasmatica e Fattore VIII di origine plasmatica in associazione con il Fattore di von Willebrand, per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Fattore VIII e Fattore di von Willebrand in combinazione (ATC B02BD06) e Fattore di von Willebrand (ATC B02BD10)

Nel 2019 la domanda nazionale di Fattore VIII in combinazione con il Fattore di von Willebrand è stata di 50.488.750 UI, circa il 43% della domanda totale di FVIIIpd. La media nazionale *pro capite* è stata di 0,8 UI, con un range tra le Regioni di 0,1 UI (Basilicata) e 1,9 UI (Abruzzo) (Tabella 19).

Le Regioni con la più alta domanda *pro capite* sono state Abruzzo (1,9 UI), Puglia (1,7 UI) e la PA di Bolzano (1,6 UI). L'utilizzo più basso pari a 0,1 UI *pro capite* – è stato osservato in Valle d'Aosta e Basilicata (Figura 21).

Tabella 19. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di Fattore VIII di origine plasmatica in associazione con il Fattore di von Willebrand, espresse in Unità internazionali e in Unità Internazionali *pro capite* e relative variazioni % negli anni 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	1.517.000	1,2	2.517.000	1,9	66,4
Basilicata	317.000	0,5	40.000	0,1	-86,0
Calabria	754.000	0,4	1.107.500	0,6	47,6
Campania	4.112.000	0,7	4.226.500	0,7	3,2
E.-Romagna	4.336.750	1,0	3.019.250	0,7	-30,5
Friuli V. Giulia	402.500	0,3	183.000	0,2	-53,8
Lazio	8.455.000	1,4	9.065.500	1,5	7,5
Liguria	830.000	0,5	409.000	0,3	-50,5
Lombardia	5.411.000	0,5	5.937.000	0,6	9,5
Marche	730.000	0,5	539.000	0,4	-25,9
Molise	211.000	0,7	405.000	1,3	93,7
Piemonte	5.655.500	1,3	3.671.000	0,8	-34,8
PA Bolzano	850.000	1,6	874.000	1,6	2,2
PA Trento	54.000	0,1	111.000	0,2	105,1
Puglia	6.685.500	1,7	6.741.500	1,7	1,3
Sardegna	1.475.000	0,9	1.526.000	0,9	4,0
Sicilia	4.238.000	0,8	4.307.000	0,9	6,3
Toscana	2.355.000	0,6	2.275.000	0,6	-3,2
Umbria	1.033.000	1,2	945.000	1,1	-8,2
Valle d'Aosta	3.000	0,0	10.000	0,1	234,8
Veneto	2.355.500	0,5	2.579.500	0,5	9,5
Italia	51.780.750	0,9	50.488.750	0,8	-1,9

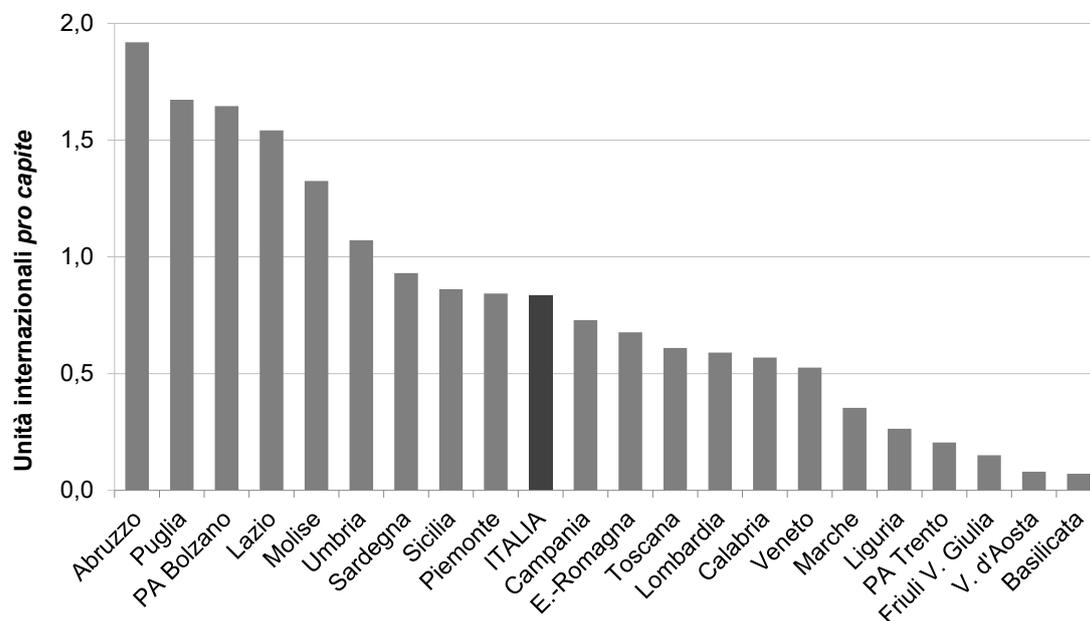


Figura 21. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di Fattore VIII di origine plasmatica in combinazione con il Fattore di von Willebrand, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Fattore VIII ricombinante

Nel 2019, la domanda totale di FVIIIr si è attestata su un valore pari a 500.740.500 UI, con un incremento di circa il 9% rispetto al 2018.

La domanda media nazionale *pro capite* è invece di circa 8,3 UI, con un *range* tra le Regioni compreso tra 3,1 UI e 14,6 UI *pro capite* (Tabella 20).

Tabella 20. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, Fattore VIII di origine ricombinante e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	8.832.750	6,7	12.109.500	9,2	37,5
Basilicata	5.099.000	9,0	6.738.500	12,0	33,2
Calabria	23.590.750	12,1	28.407.000	14,6	21,0
Campania	63.461.250	10,9	66.180.250	11,4	4,7
E.-Romagna	27.710.250	6,2	33.977.500	7,6	22,4
Friuli V. Giulia	6.511.500	5,4	3.791.500	3,1	-41,8
Lazio	67.693.500	11,5	83.948.250	14,3	24,4
Liguria	10.460.500	6,7	11.886.000	7,7	14,1
Lombardia	55.987.250	5,6	60.104.750	6,0	7,1
Marche	7.894.000	5,2	8.115.000	5,3	3,2
Molise	2.669.000	8,7	2.207.500	7,2	-16,5
Piemonte	27.941.750	6,4	29.315.250	6,7	5,4
PA Bolzano	2.039.500	3,9	2.327.750	4,4	13,4
PA Trento	2.999.500	5,6	3.587.500	6,6	19,3
Puglia	37.732.750	9,3	37.980.250	9,4	1,1
Sardegna	9.737.000	5,9	10.863.500	6,6	12,2
Sicilia	44.910.500	8,9	43.928.250	8,8	-1,7
Toscana	20.410.000	5,5	20.585.000	5,5	1,1
Umbria	5.976.500	6,8	5.399.500	6,1	-9,4
Valle d'Aosta	841.000	6,7	848.000	6,7	1,3
Veneto	27.344.000	5,6	28.439.750	5,8	4,0
Italia	459.842.250	7,6	500.740.500	8,3	9,1

Le Regioni nelle quali si osserva il maggior consumo *pro capite* di FVIIIr sono Calabria (14,6 UI), Lazio (14,3 UI) e Basilicata (12 UI) (Figura 22), con uno scarto percentuale dal dato nazionale del +76%, +72% e +44%, rispettivamente (Figura 23).

Le Regioni nelle quali si osserva il consumo minore sono Friuli V. Giulia, Marche, Toscana e Veneto, nelle quali i consumi sono compresi tra 3,1 e 5,8 UI *pro capite*.

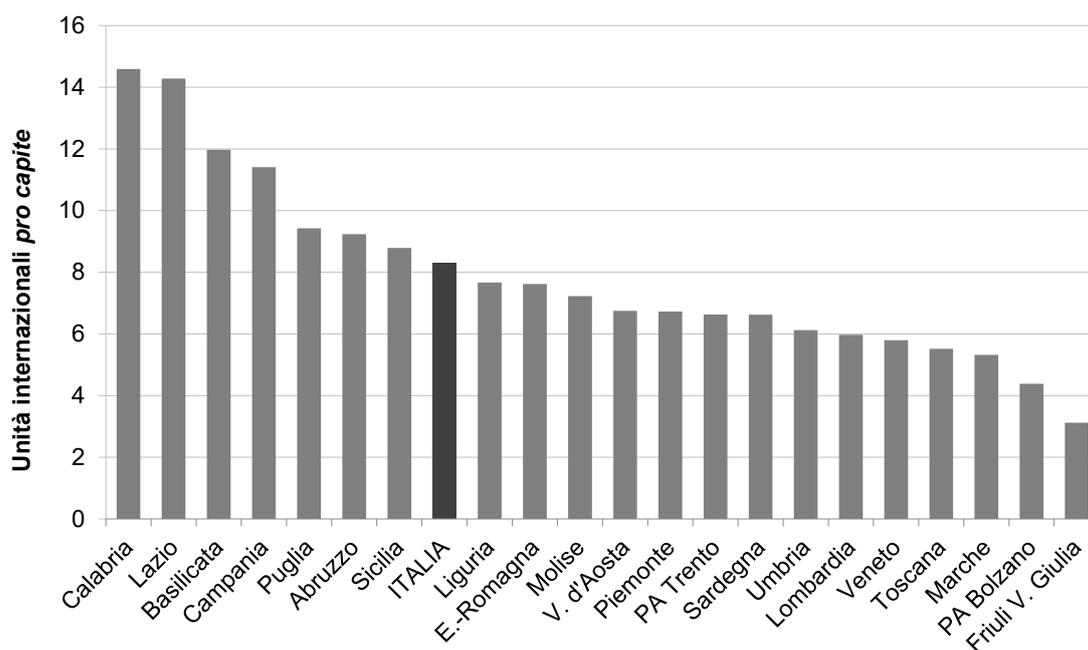


Figura 22. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espresse in Unità Internazionali pro capite di Fattore VIII di origine ricombinante, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

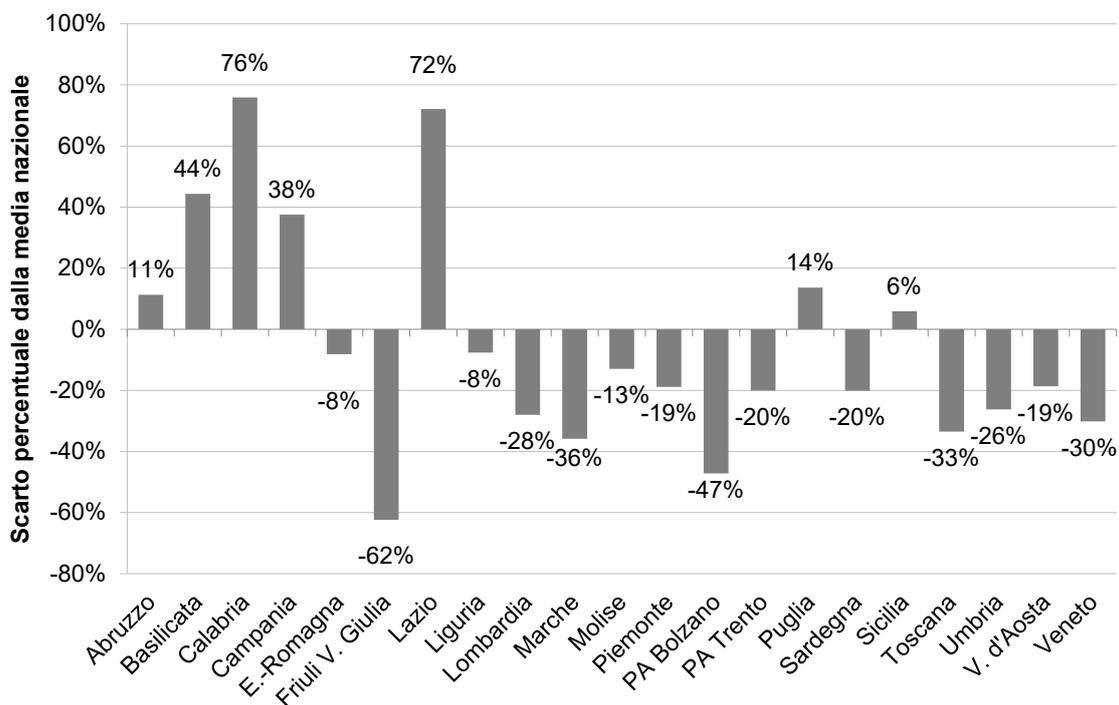


Figura 23. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Fattore VIII di origine ricombinante, per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Fattore VIII ricombinante *long-acting*

Parte della domanda totale di Fattore VIII ricombinante è rappresentata da medicinali contenenti molecole a lunga emivita. Nel 2019, la domanda di questi prodotti è stata pari 84.572.000 UI, circa 17% della domanda totale di FVIIIr.

La domanda nazionale *pro capite* è stata di circa 1,4 UI, con un range tra le Regioni di 0,4 UI in Friuli Venezia Giulia e 2,8 UI in Liguria. In Valle d'Aosta, Basilicata, Molise e nelle PA di Trento e Bolzano non è stata registrata alcuna domanda. (Tabella 21).

Tabella 21. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, Fattore VIII ricombinante *long-acting* e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	908.250	0,7	1.189.000	0,9	30
Basilicata	-	-	-	-	NA
Calabria	2.907.000	1,5	3.407.500	1,8	17
Campania	6.511.750	1,1	7.436.750	1,3	17
E.-Romagna	5.710.000	1,3	10.023.750	2,2	73
Friuli V. Giulia	462.500	0,4	430.000	0,4	-12
Lazio	6.454.500	1,1	13.924.500	2,4	115
Liguria	3.248.000	2,1	4.360.000	2,8	34
Lombardia	9.063.500	0,9	13.838.500	1,4	53
Marche	456.000	0,3	853.500	0,6	87
Molise	-	-	-	-	NA
Piemonte	6.215.500	1,4	10.402.250	2,4	71
PA Bolzano	90000	0,2	-	-	-100
PA Trento	-	-	-	-	NA
Puglia	1.522.000	0,4	2.768.250	0,7	72
Sardegna	552.000	0,3	812000	0,5	65
Sicilia	2.040.000	0,4	4.188.500	0,8	109
Toscana	2.782.500	0,7	4.887.500	1,3	87
Umbria	438000	0,5	1.454.000	1,6	230
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	2.994.000	0,6	4.596.000	0,9	56
Italia	52.355.500	0,9	84.572.000	1,4	56

EMICIZUMAB (ATC B02BX06)

Emicizumab è un anticorpo monoclonale modificato umanizzato, immunoglobulina G4 (IgG4), prodotto utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) di mammifero. Emicizumab è indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di FVIII) con inibitori del FVIII, che risultano essere le complicanze più gravi del trattamento dell'emofilia A grave a causa dello sviluppo di alloanticorpi contro FVIII esogeno.

Gli inibitori del FVIII rendono inefficace la terapia sostitutiva dei fattori, esponendo i pazienti a un rischio notevolmente elevato di morbilità e mortalità. Emicizumab è indicato anche in pazienti con emofilia A grave (deficit congenito di FVIII, FVIII <1%) senza inibitori di FVIII. Emicizumab può essere utilizzato in tutte le fasce d'età e viene somministrato solo per uso sottocutaneo (27). Oltre ai ben noti agenti bypassanti, ai concentrati del complesso protrombinico attivato (CCPa) e al Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) usati per trattare o prevenire il sanguinamento nei pazienti con emofilia con inibitori, Emicizumab è stato progettato per svolgere la normale funzione del FVIII– riunendo 2 fattori di coagulazione (IXa e X) come parte di una catena di reazioni necessarie per la coagulazione del sangue.

Nella Tabella 22 sono riportati i nomi commerciali dei preparati contenenti Emicizumab attualmente commercializzati in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in milligrammi (mg).

Tabella 22. Prodotti contenenti Emicizumab attualmente disponibili sul mercato italiano (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	mg	Ditta produttrice	Classe SSN
046130011	HEMLIBRA*SC1 FL 1mL 30 mg/mL -	30	ROCHE GMBH	A
046130023	HEMLIBRA*SC 1FL 0.4 mL 150mg/mL	60	ROCHE GMBH	A
046130035	HEMLIBRA *SC 1 FL 0.7 mL 150mg/mL	105	ROCHE GMBH	A
046130047	HEMLIBRA*SC 1FL 1mL 150 mg/mL	150	ROCHE GMBH	A

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

La Tabella 23 mostra la domanda totale e la domanda standardizzata per 1.000 unità di popolazione dei medicinali contenenti Emicizumab per l'anno 2019, a livello regionale e nazionale e la percentuale di variazione rispetto all'anno precedente.

La domanda totale nazionale per le formulazioni contenenti Emicizumab per l'anno 2019 è stata pari a 237.885 mg.

La domanda nazionale standardizzata (mg per 1.000 unità di popolazione) è stata di circa 3,9 mg, ma non si registra consumo di Emicizumab in tutte le Regioni (Tabella 23). La domanda standardizzata di Emicizumab mostra un range che va da 0,3 mg in Friuli V. Giulia, fino ad un massimo di 9,2 in Piemonte (Figura 24).

Tabella 23. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di Emicizumab, espresse in mg e in mg per mille unità di popolazione per l'anno 2019 e relative variazioni % negli anni 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	mg	mg per 1.000 pop	mg	mg per 1.000 pop	
Abruzzo	-	-	6.660	5,1	NA
Basilicata	-	-	-	-	NA
Calabria	-	-	14.520	7,5	NA
Campania	4.650	0,8	28.770	5,0	521,4
E.-Romagna	1.620	0,4	10.020	2,2	517,6
Friuli V. Giulia	-	-	420	0,3	NA
Lazio	-	-	5.070	0,9	NA
Liguria	-	-	840	0,5	NA
Lombardia	8.820	0,9	49.830	5,0	463,6
Marche	-	-	6.300	4,1	NA
Molise	-	-	-	-	NA
Piemonte	1.470	0,3	39.870	9,2	2624,4
PA Bolzano	-	-	3.120	5,9	NA
PA Trento	-	-	-	-	NA
Puglia	-	-	7.740	1,9	NA
Sardegna	-	-	-	-	NA
Sicilia	-	-	16.980	3,4	NA
Toscana	960	0,3	21.480	5,8	2141,9
Umbria	1.500	1,7	4.440	5,0	196,9
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	7.215	1,5	21.825	4,4	202,4
Italia	26.235	0,4	237.885	3,9	808,6

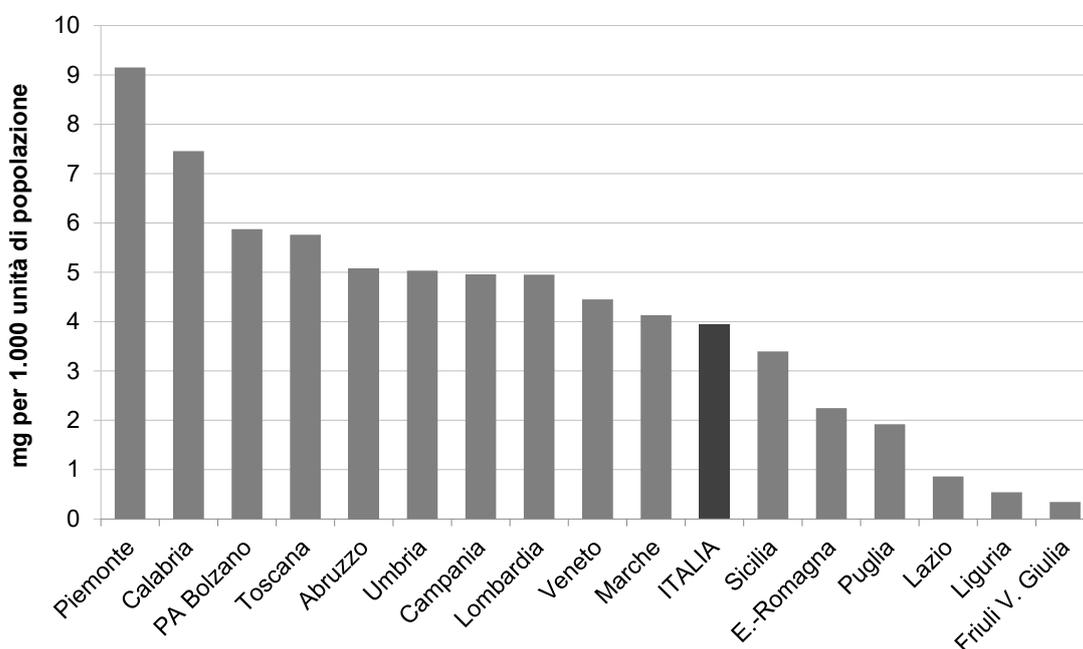


Figura 24. Domanda totale e regionale (a carico SSN e privata di Emicizumab, espresse in mg per 1.000 unità di popolazione per l'anno 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

FATTORE IX DI COAGULAZIONE (ATC B02BD04), FATTORE IX DI COAGULAZIONE, RICOMBINANTE (ATC B02BD04)

Il FIX di coagulazione è utilizzato nella terapia sostitutiva dell'emofilia B, detta anche Malattia di Christmas, una malattia rara, emorragica, ereditaria, a trasmissione recessiva legata al sesso, o acquisita, con prevalenza stimata pari a 2-3/100.000 soggetti maschi (28) e causata da un deficit del FIX. In base al livello di attività del Fattore circolante, si distinguono forme di emofilia B gravi (FIX < 1%), moderatamente gravi (tra 1 e 5%) e lievi (> 5%) (29). I concentrati del FIX della coagulazione si distinguono in concentrati plasmaderivati e prodotti ottenuti con tecniche di ricombinazione genetica (29). Nelle Tabelle 24 e 25 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti FIXpd e FIXr attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 24. Prodotti contenenti Fattore IX plasmatico attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia B (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
025841089	AIMAFIX*FL 500UI+FL 10mL+SET	500	KEDRION SpA	A
028142026	MONONINE*EV F 500UI+F 5mL+KIT	500	CSL BEHRING SpA	A
029250065	ALPHANINE*EV 500UI+SIR 10mL+A	500	GRIFOLS Italia SpA	A
039072020	HAEMOBIONINE*1FL 500UI	500	BIOTEST Italia Srl	A
040092013	OCTANINE*FL 500UI+FL 5mL	500	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
041799026	IXED*FL 500UI+FL 10mL+SET	500	KEDRION SpA	A
038324024	FIXNOVE*FL 600UI+FL 10mL	600	BAXALTA ITALY Srl	A
025841103	AIMAFIX*FL 1000UI+FL 10mL+SET	1000	KEDRION SpA	A
028142038	MONONINE*EV F 1000UI	1000	CSL BEHRING SpA	A
029250077	ALPHANINE "1000 UI/10 mL	1000	GRIFOLS Italia SpA	A
039072032	HAEMOBIONINE*1FL 1000UI	1000	BIOTEST Italia Srl	A
040092025	OCTANINE*FL 1000UI+FL	1000	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
041799038	IXED*FL 1000UI+FL 10mL+SET	1000	KEDRION SpA	A
038324036	FIXNOVE*FL 1200UI+FL 10mL	1200	BAXALTA ITALY Srl	A
029250089	ALPHANINE "1500 UI/10 mL	1500	GRIFOLS Italia SpA	A

Tabella 25. Prodotti contenenti Fattore IX ricombinante e Fattore IX ricombinante long-acting attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia B (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
033535016	BENEFIX*IV 1FL 250UI	250	PFIZER Italia Srl	A
033535042	BENEFIX*IV 1FL 250UI+SIR 5mL+SE	250	PFIZER Italia Srl	A
043796010	RIXUBIS*IV 1FL 250UI 5mL	250	BAXTER SpA	A
033535028	BENEFIX*IV 1FL 500UI	500	PFIZER Italia Srl	A
033535055	BENEFIX*IV 1FL 500UI+SIR 5mL+SE	500	PFIZER Italia Srl	A
043796022	RIXUBIS*IV 1FL 500UI 5mL	500	BAXTER SpA	A
033535030	BENEFIX*IV 1FL 1000UI	1000	PFIZER Italia Srl	A
033535067	BENEFIX*IV 1FL 1000UI+SIR 5mL+S	1000	PFIZER Italia Srl	A
043796034	RIXUBIS*IV 1FL 1000UI 5mL	1000	BAXTER SpA	A
033535093	BENEFIX*IV 1FL 1500UI+SIR5mL+S	1500	PFIZER EUROPE MA EEIG	A
033535079	BENEFIX*IV 1FL 2000UI+SIR 5mL+S	2000	PFIZER Italia Srl	A
043796046	RIXUBIS*IV 1FL 2000UI 5mL	2000	BAXTER SpA	A
033535081	BENEFIX*IV 1FL 3000UI+SIR 5mL+S	3000	PFIZER Italia Srl	A
043796059	RIXUBIS*IV 1FL 3000UI 5mL	3000	BAXTER SpA	A

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
Fattore IX ricombinante long-acting				
044888016	ALPROLIX*1FL 250UI+1SIR 5mL	250	SOBI Srl	A
044891012	IDELVION*EV FL 250UI+FL 2,5mL	250	CSL BEHRING SpA	A
044888028	ALPROLIX*1FL 500UI+1SIR 5mL	500	SOBI Srl	A
044891024	IDELVION*EV FL 500UI+FL 2,5mL	500	CSL BEHRING SpA	A
045488018	REFIXIA*EV FL 500 UI+ FL 4 mL+SIR	500	NOVO NORDISK A/S	C
044888030	ALPROLIX*1FL 1000UI+1SIR 5mL	1000	SOBI Srl	A
044891036	IDELVION*EV FL 1000UI+FL 2,5mL	1000	CSL BEHRING SpA	A
045488020	REFIXIA*EV FL 1000UI+ FL 4mL+SIR	1000	NOVO NORDISK A/S	C
045488032	REFIXIA*EV FL 2000 UI+FL 4mL+SIR	1500	NOVO NORDISK A/S	C
044888042	ALPROLIX*1FL 2000UI+1SIR 5mL	2000	SOBI Srl	A
044891048	IDELVION*EV FL 2000UI+FL 2,5mL	2000	CSL BEHRING SpA	A
044888055	ALPROLIX*1FL 3000UI+1SIR 5mL	3000	SOBISrl	A

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

In Tabella 26 si riporta la domanda totale e *pro capite* di FIX plasmaderivato e ricombinante per il biennio 2018-2019, su scala nazionale e per singola Regione. Il FIX, nelle sue diverse formulazioni plasmatiche e ricombinanti, ha registrato una domanda totale per l'anno 2019 di 60.968.750 UI (Tabella 26); circa il 12% della predetta quantità (7.519.500 UI) è di origine plasmatica. Si registra una domanda in crescita sia per il FIXpd (+5%) che per il FIXr (+7%).

Tabella 26. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, Fattore IX e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	2.119.000	1,6	2.000.000	1,5	-5,4
Basilicata	299.750	0,5	264.750	0,5	-11,0
Calabria	1.123.250	0,6	2.180.250	1,1	95,1
Campania	7.550.000	1,3	5.906.000	1,0	-21,4
E.-Romagna	3.962.250	0,9	3.952.500	0,9	-0,4
Friuli V. Giulia	1.052.000	0,9	804.000	0,7	-23,6
Lazio	4.674.500	0,8	6.330.750	1,1	35,8
Liguria	1.957.000	1,3	2.322.000	1,5	19,1
Lombardia	6.944.250	0,7	7.988.000	0,8	14,8
Marche	1.878.000	1,2	1.688.000	1,1	-9,7
Molise	-	-	-	0,0	NA
Piemonte	4.165.250	1,0	4.301.000	1,0	3,7
PA Bolzano	21.000	0,0	30.000	0,1	41,9
PA Trento	461.000	0,9	438.500	0,8	-5,1
Puglia	6.351.000	1,6	5.926.000	1,5	-6,2
Sardegna	44.000	0,0	89.000	0,1	103,3
Sicilia	3.904.500	0,8	4.562.000	0,9	17,5
Toscana	6.484.000	1,7	8.267.000	2,2	27,7
Umbria	278.000	0,3	440.500	0,5	58,9
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	3.788.500	0,8	3.478.500	0,7	-8,2
Italia	57.057.250	0,9	60.968.750	1,0	7,1

*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.

Nel 2019, la domanda standardizzata di FIX (plasmatico e ricombinante) è di 1 UI *pro capite*, con differente andamento regionale: minimo osservato in Sardegna e nella PA di Bolzano, con quantità prossime al valore nullo (rispettivamente -95% e -94% rispetto la domanda nazionale); massimo in Toscana (2,2 UI), e Abruzzo, Liguria e Puglia con 1,5 UI *pro capite* (+119%, +51%, 48% e +46% rispetto la domanda nazionale, rispettivamente) (Figure 25 e 26).

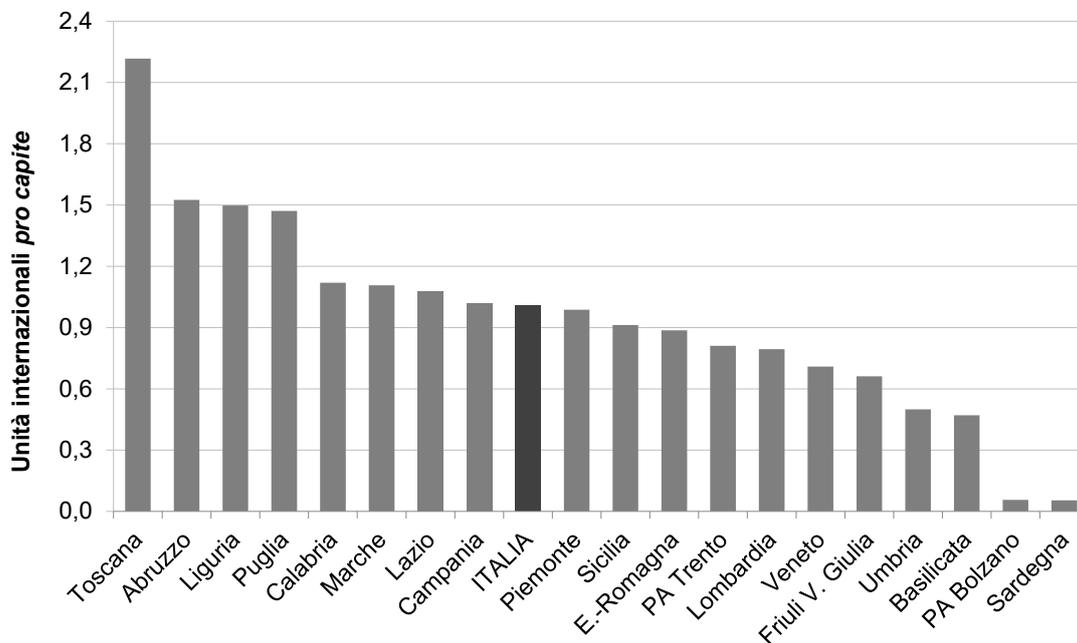


Figura 25. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali pro capite di Fattore IX, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

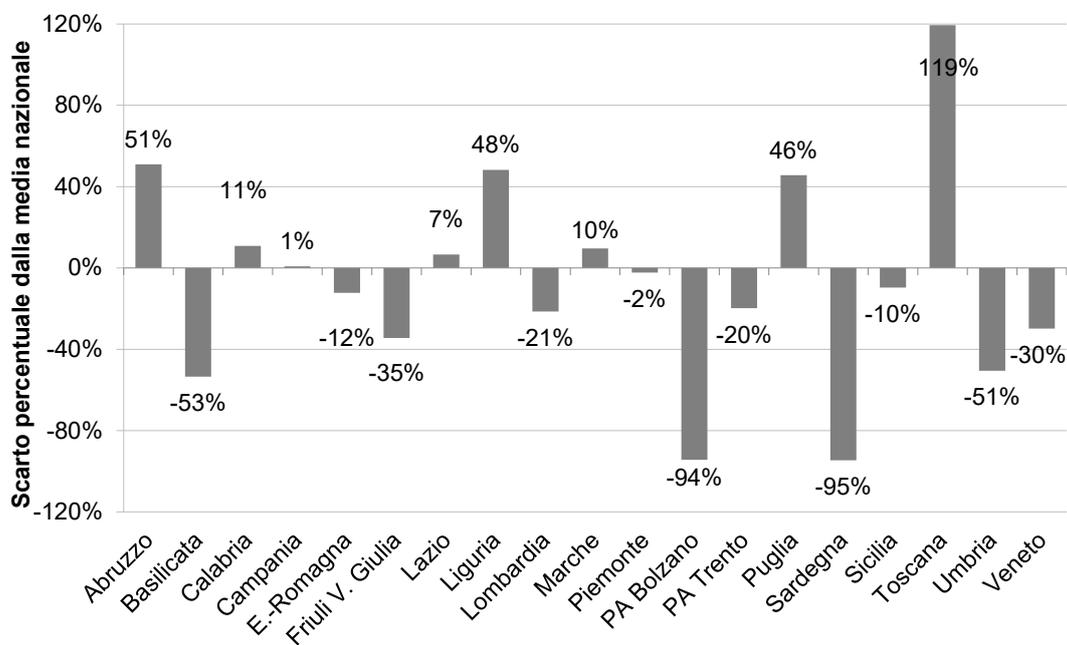


Figura 26. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Fattore IX, per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

In dieci Regioni si registrano incrementi percentuali della domanda (*range*: 3-103%) che è invece in diminuzione in nove Regioni (*range*: -0,4; -24%) (Tabella 26).

In Campania, PA di Trento e Sardegna è stato utilizzato il FIXr in maniera pressoché esclusiva, mentre in Puglia, Abruzzo, Calabria, Liguria, Sicilia, Basilicata, Friuli V. Giulia, Piemonte e Emilia-Romagna la domanda di FIXr ha raggiunto valori superiori al 90% (Figura 27).

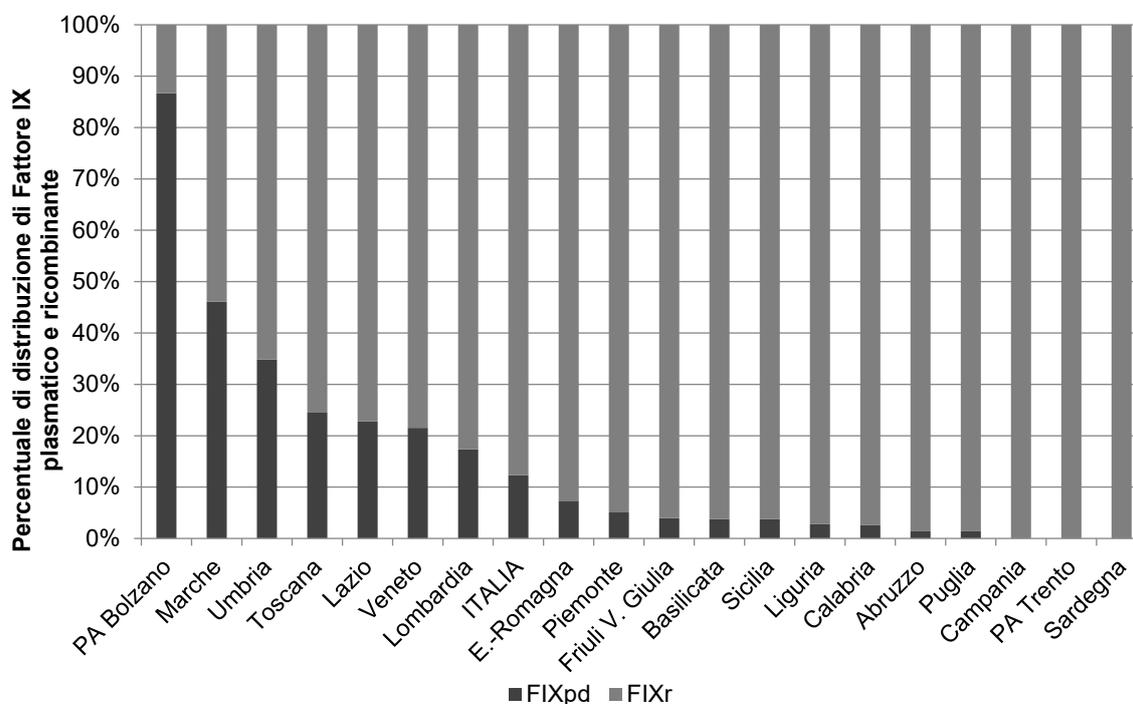


Figura 27. Distribuzione % di Fattore IX per tipologia, per Regione, 2019
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Fattore IX di origine plasmatica

Nel 2019, la domanda totale di FIXpd (espressa in valore assoluto e *pro capite*), ha presentato un incremento del 5% rispetto al 2018, per un valore assoluto di 7.519.500 UI, pari a 0,1 UI *pro capite* (Tabella 27).

Le Regioni che hanno presentato la domanda *pro capite* maggiore di FIXpd sono Toscana e Marche con 0,5 UI; in Campania, Molise, PA di Trento, Sardegna e Valle d'Aosta non si è registrato consumo di Fattore IX plasmatico (Figure 28 e 29).

Tabella 27. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di Fattore IX di origine plasmatica, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	214.000	0,2	30.000	0,0	-85,9
Basilicata	30.000	0,1	10.000	0,0	-66,4
Calabria	82.000	0,0	58.000	0,0	-28,9
Campania	-	-	-	-	NA
E.-Romagna	787.000	0,2	290.500	0,1	-63,1
Friuli V. Giulia	316.000	0,3	32.000	0,0	-89,9
Lazio	205.500	0,0	1.441.500	0,2	603,6
Liguria	-	-	64.000	0,0	NA
Lombardia	771.000	0,1	1.388.000	0,1	79,6
Marche	640.000	0,4	778.000	0,5	22,1
Molise	-	-	-	-	NA
Piemonte	905.000	0,2	218.000	0,1	-75,8
PA Bolzano	-	-	26.000	0,0	NA
PA Trento	-	-	-	-	NA
Puglia	489.000	0,1	83.000	0,0	-82,9
Sardegna	-	-	-	-	NA
Sicilia	114.000	0,0	172.000	0,0	51,7
Toscana	1.212.000	0,3	2.026.000	0,5	67,5
Umbria	114.000	0,1	153.500	0,2	35,0
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	1.295.000	0,3	749.000	0,2	-42,2
Italia	7.174.500	0,1	7.519.500	0,1	5,0

* Non sono inclusi i quantitativi di FIXpd contenuti in Factor X P Behring®

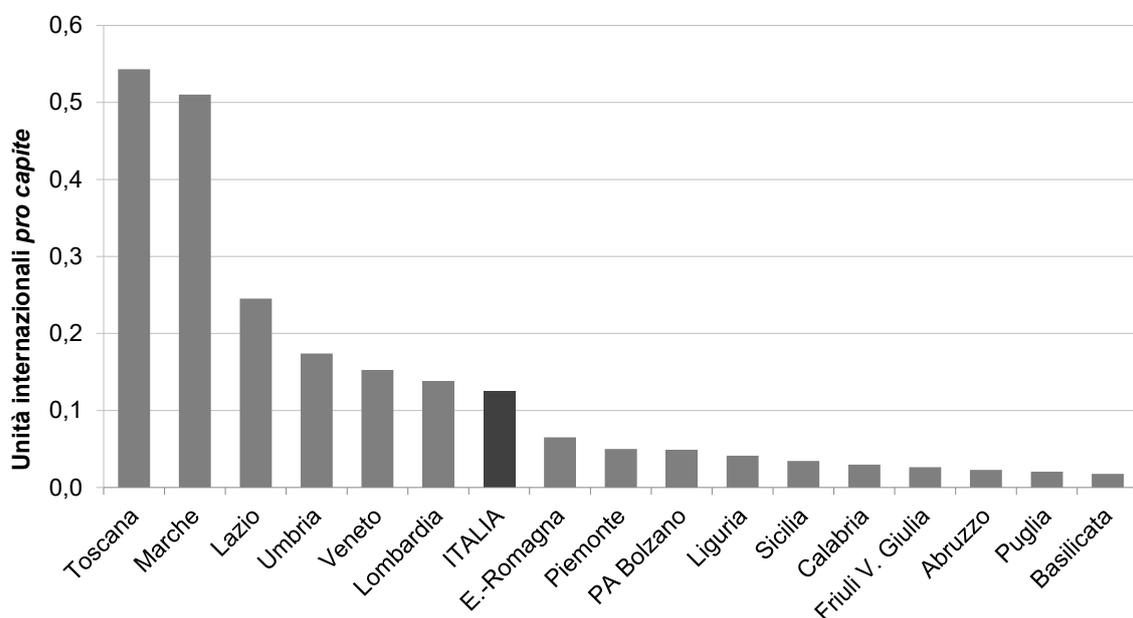


Figura 28. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di Fattore IX di origine plasmatica, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

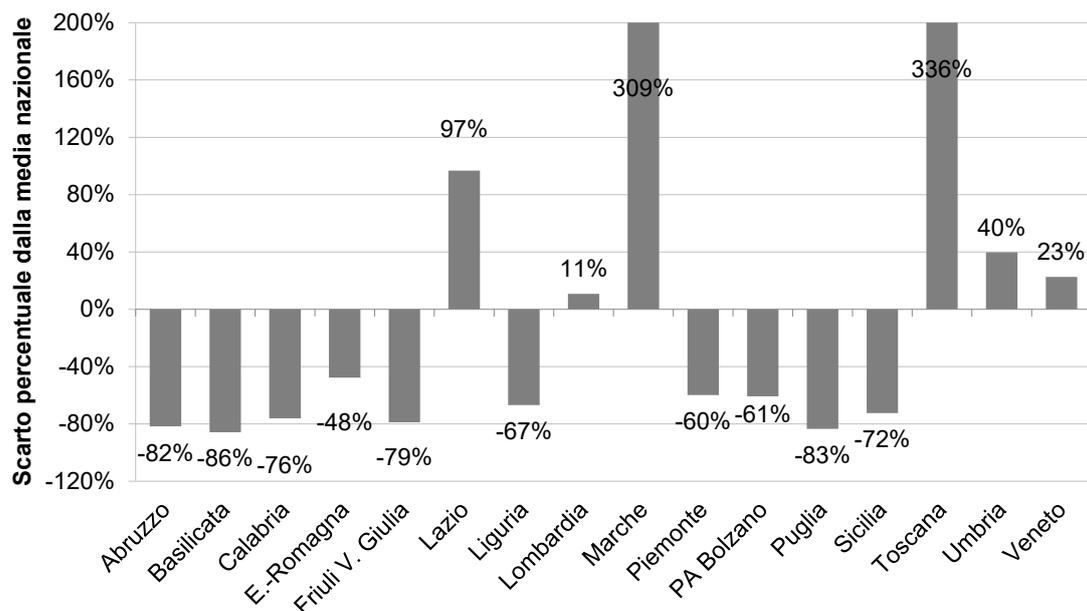


Figura 29. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Fattore IX di origine plasmatica, per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Fattore IX ricombinante

La domanda totale di FIXr ha mostrato, nel periodo 2018-2019, un aumento del 7% registrando un valore di 53.449.250 UI nel 2019, pari a 0,9 UI *pro capite* (Tabella 28).

Tabella 28. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di Fattore IX di origine ricombinante, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	1.905.000	1,4	1.970.000	1,5	3,7
Basilicata	269.750	0,5	254.750	0,5	-4,8
Calabria	1.041.250	0,5	2.122.250	1,1	104,8
Campania	7.550.000	1,3	5.906.000	1,0	-21,4
E.-Romagna	3.175.250	0,7	3.662.000	0,8	15,2
Friuli V. Giulia	736.000	0,6	772.000	0,6	4,9
Lazio	4.469.000	0,8	4.889.250	0,8	9,7
Liguria	1.957.000	1,3	2.258.000	1,5	15,9
Lombardia	6.173.250	0,6	6.600.000	0,7	6,7
Marche	1.238.000	0,8	910.000	0,6	-26,2
Molise	-	-	-	-	NA
Piemonte	3.260.250	0,7	4.083.000	0,9	25,8
PA Bolzano	21000	0,0	4.000	0,0	-81,1
PA Trento	461000	0,9	438.500	0,8	-5,1
Puglia	5.862.000	1,4	5.843.000	1,5	0,2
Sardegna	44000	0,0	89.000	0,1	103,3
Sicilia	3.790.500	0,8	4.390.000	0,9	16,4
Toscana	5.272.000	1,4	6.241.000	1,7	18,6
Umbria	164.000	0,2	287.000	0,3	75,5
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	2.493.500	0,5	2.729.500	0,6	9,4
Italia	49.882.750	0,8	53.449.250	0,9	7,4

Le Regioni che hanno presentato la domanda *pro capite* maggiore di FIXr (Figura 30) sono Toscana, Abruzzo, Liguria e Puglia con 1,7 UI per la prima ed 1,5 UI per le altre tre (+89%, +70%, +64% e +64% rispetto al valore medio nazionale) (Figura 31).

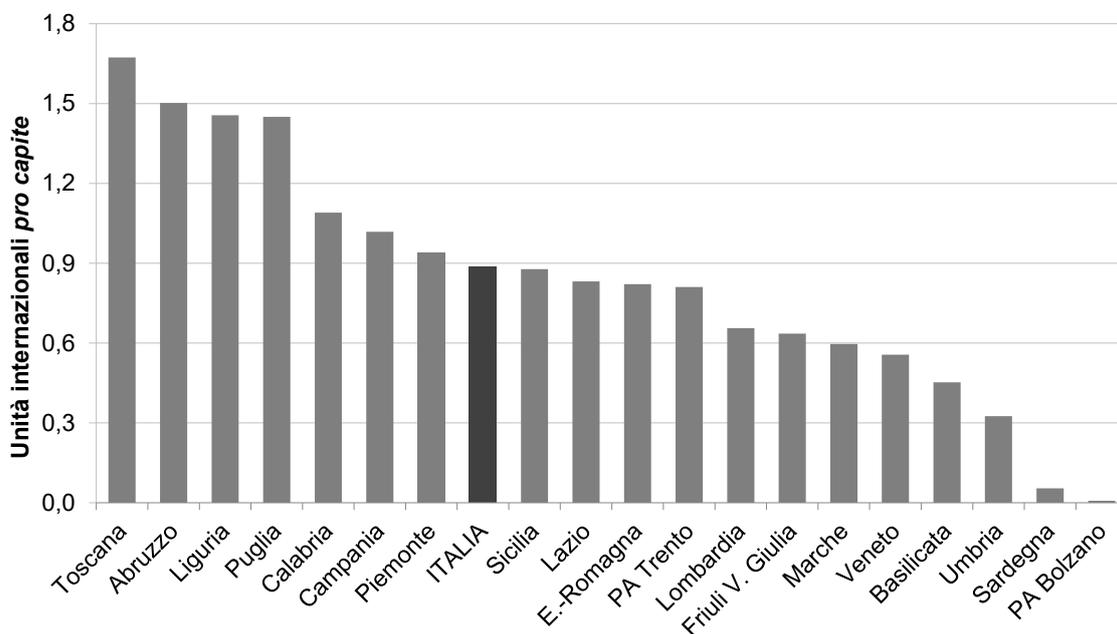


Figura 30. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali pro capite di Fattore IX di origine ricombinante, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

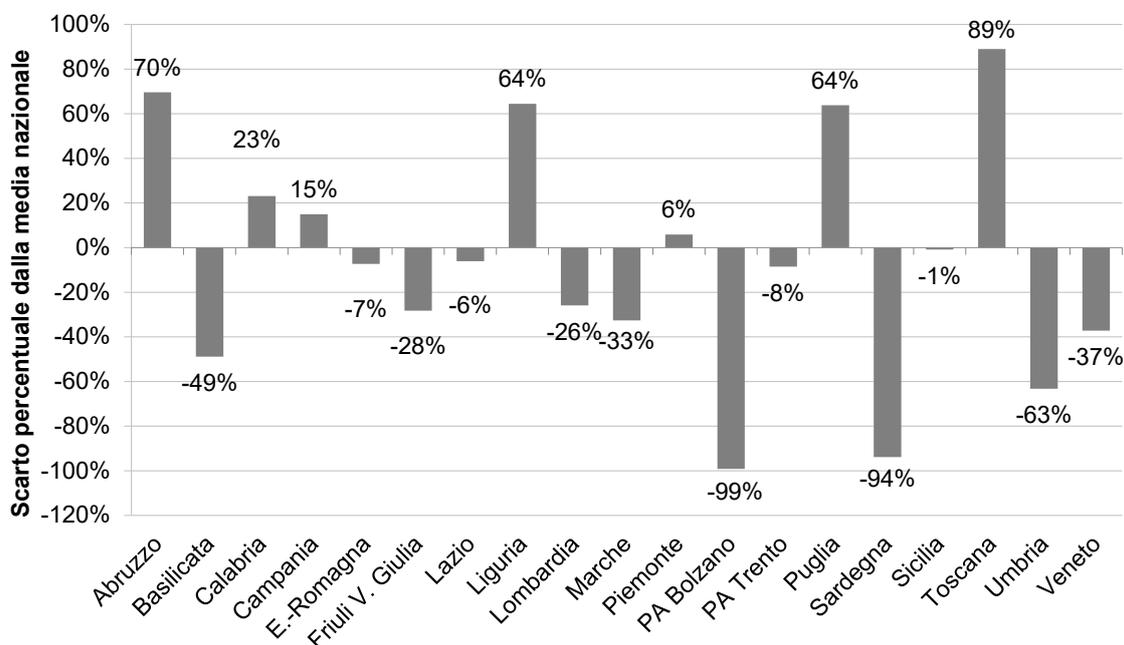


Figura 31. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di Fattore IX di origine ricombinante, per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

In Valle d'Aosta e Molise non si registrano consumi tracciati di FIXr nel 2019. Nel 2019 si registra un aumento della domanda *pro capite*, rispetto al 2018, in quasi tutte le Regioni. Gli incrementi maggiori si sono evidenziati in Calabria, Sardegna e Umbria.

Fattore IX long-acting

Dei 53 milioni di UI di domanda di FIXr, la quota di long-acting ammonta a 30.360.500 UI, circa il 57% del totale (Tabella 29).

Tabella 29. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di Fattore IX di origine ricombinante long-acting, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	969.500	0,7	1.317.000	1,0	43,4
Basilicata	74.750	0,1	68.750	0,1	22,1
Calabria	408.250	0,2	1.198.250	0,6	207,7
Campania	1.309.000	0,2	2.534.750	0,4	118,4
E.-Romagna	1.957.000	0,4	2.822.000	0,6	58,2
Friuli V. Giulia	448.000	0,4	686.000	0,6	41,1
Lazio	1.626.500	0,3	2.253.000	0,4	27,7
Liguria	1.488.000	1	1.836.000	1,2	18,4
Lombardia	4.207.750	0,4	5.261.750	0,5	30,8
Marche	587.500	0,4	484.000	0,3	-20,7
Molise	-	-	-	-	NA
Piemonte	2.448.750	0,6	2.576.500	0,6	-1,4
PA Bolzano	10000	0,0	-	-	NA
PA Trento	-	-	-	-	NA
Puglia	2.969.500	0,7	3.681.500	0,9	30,5
Sardegna	-	-	40.000	0,0	NA
Sicilia	1.141.500	0,2	1.504.000	0,3	50,4
Toscana	2.639.500	0,7	2.050.000	0,5	-21,5
Umbria	137.000	0,2	245.000	0,3	38,9
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	764.500	0,2	1.802.000	0,4	83,7
Italia	23.187.000	0,4	30.360.500	0,5	25,7

La media nazionale di domanda *pro capite* è stata di 0,5 UI, con un range tra le Regioni di 0,1 UI e 1,2 UI. In Molise, nelle PA di Trento e Bolzano e in Valle d'Aosta non si sono registrati consumi per questi farmaci nell'anno 2019.

CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO A 3 FATTORI (ATC B02BD) E A 4 FATTORI (ATC B02BD01)

I CCP rappresentano un presidio terapeutico di origine plasmatica utile per la correzione acuta e temporanea della carenza dei fattori del complesso protrombinico (19). Attraverso differenti processi produttivi possono essere ottenuti CCP a tre o a quattro fattori. I CCP3 contengono Fattore II (FII), FIX e Fattore X (FX), e i CCP4 contengono FII, FVII, FIX, FX ad azione procoagulante, nonché inibitori naturali e fisiologici della coagulazione come la proteina C, la proteina S e tracce di AT, eparina e vitronectina (30). Così come per tutti gli altri MPD, i CCP sono sottoposti a metodiche di inattivazione virale, sia fisiche (calore) sia chimiche (impiego di solvente-detergente) e di rimozione virale (nanofiltrazione) (31). Nelle Tabelle 30 e 31 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti CCP3 e CCP4 attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 30. Prodotti contenenti concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
023309103	UMANCOMPLEX D.I.*FL 500UI+F20mL	500	KEDRION SpA	A
041850013	KEDCOM*FL 500UI+FL 20mL+SET	500	KEDRION SpA	H
023288032	PROTROMPLEX TIM3*F 600UI+20mL	600	BAXTER AG	A

Tabella 31. Prodotti contenenti concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
038844015	CONFIDEX*500UI+1FL SOLV 20mL	500	CSL BEHRING GMBH	H
039240015	PRONATIV*500UI+FL SOLV 20mL	500	OCTAPHARMA ITALY	H
043304017	PROPLEX*FL 600UI/20mL+FL SOLV	600	BAXALTA ITALY Srl	H
038844027	CONFIDEX 1000*FL POLV+FL 40mL	1000	CSL BEHRING SpA	H
039240027	PRONATIV*1000UI+FL SOLV 20mL	1000	OCTAPHARMA ITALY	H

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

Nella Tabella 32 sono riportate la domanda totale e quella standardizzata (espressa in UI *pro capite*) di CCP3 nel biennio 2018-2019, sia a livello nazionale sia per singola Regione.

Nel 2019 si osserva un lieve decremento della domanda totale (-0,7%) rispetto al 2018; la domanda totale si attesta a 37.443.300 UI, pari a 0,6 UI *pro capite*. L'utilizzo dei CCP3 mostra una considerevole variabilità tra Regioni: i valori standardizzati oscillano da 0,2 UI (Calabria) a 1 UI (Sardegna), con uno scarto percentuale dal dato nazionale superiore al 50% per la sola Sardegna (+67%) (Figure 32 e 33). Nel 2019, la domanda nazionale di CCP4 si è attestata a 9.591.500, UI pari al 20% della domanda di CCP, con una domanda standardizzata di 0,2 UI *pro capite* e un aumento del 6,5% rispetto all'anno precedente (Tabella 33)

Tabella 32. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	448.500	0,3	715.000	0,5	59,9
Basilicata	190.000	0,3	340.000	0,6	80,3
Calabria	487.500	0,2	404.500	0,2	-16,6
Campania	2.962.000	0,5	2.210.500	0,4	-25,0
E.-Romagna	4.448.500	1,0	3.761.500	0,8	-15,6
Friuli V. Giulia	1.097.500	0,9	832.000	0,7	-24,2
Lazio	1.702.000	0,3	1.837.500	0,3	8,3
Liguria	1.491.000	1,0	1.053.000	0,7	-29,1
Lombardia	5.483.800	0,5	6.343.300	0,6	15,4
Marche	742.000	0,5	1.286.000	0,8	74,1
Molise	250.000	0,8	260.500	0,9	5,2
Piemonte	2.778.000	0,6	3.276.500	0,8	18,5
PA Bolzano	592.000	1,1	432.000	0,8	-27,5
PA Trento	451.500	0,8	379.000	0,7	-16,2
Puglia	2.033.500	0,5	2.238.000	0,6	10,6
Sardegna	1.110.800	0,7	1.697.000	1,0	53,6
Sicilia	3.459.500	0,7	3.173.000	0,6	-7,8
Toscana	3.303.500	0,9	2.519.500	0,7	-23,6
Umbria	555.000	0,6	586.000	0,7	5,9
Valle d'Aosta	96.000	0,8	80.000	0,6	-16,3
Veneto	4.110.500	0,8	4.018.500	0,8	-2,3
Italia	37.793.100	0,6	37.443.300	0,6	-0,7

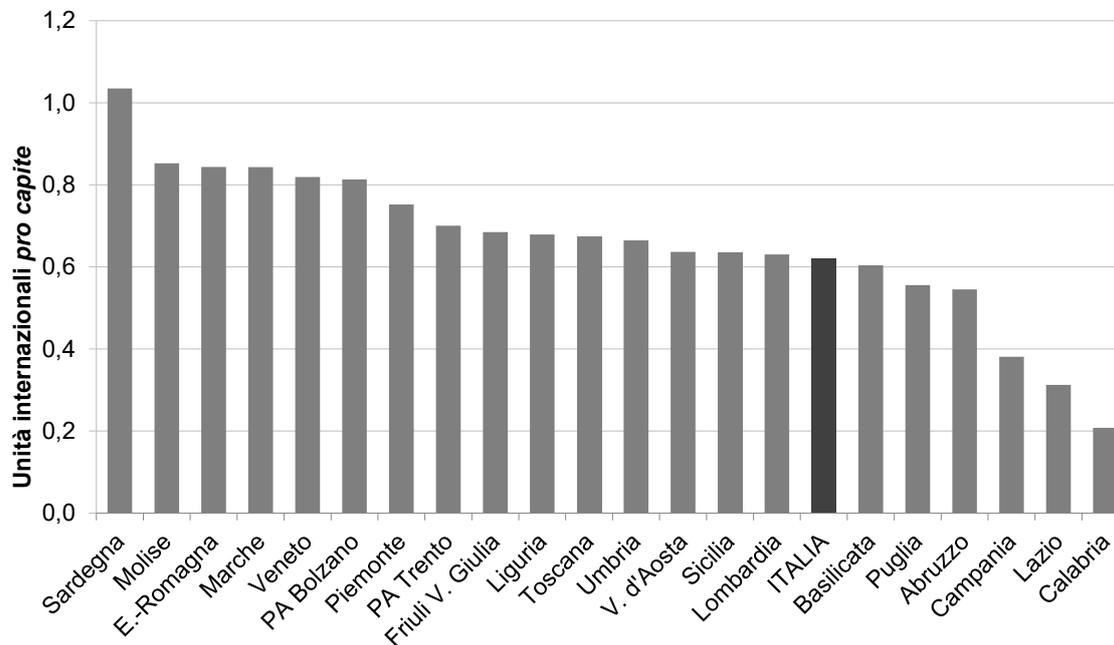


Figura 32. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

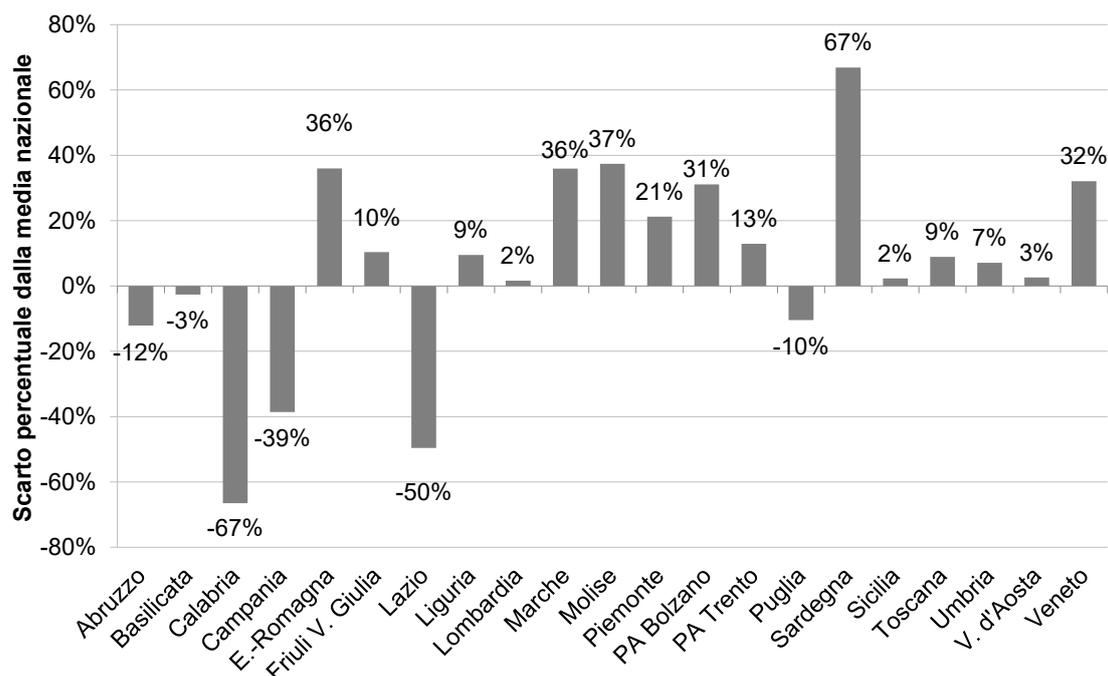


Figura 33. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori, per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Tabella 33. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, di concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco).

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	385.500	0,3	571.000	0,4	48,5
Basilicata	147.000	0,3	238.000	0,4	63,1
Calabria	316.500	0,2	411.000	0,2	30,5
Campania	1.211.000	0,2	1.221.000	0,2	1,3
E.-Romagna	1.134.000	0,3	1.055.500	0,2	-7,1
Friuli V. Giulia	122.000	0,1	4.000	0,0	-96,7
Lazio	1.651.000	0,3	847.500	0,1	-48,5
Liguria	128.500	0,1	149.500	0,1	16,8
Lombardia	832.000	0,1	801.500	0,1	-3,9
Marche	113.500	0,1	177.000	0,1	56,6
Molise	62.000	0,2	62.000	0,2	0,9
Piemonte	647.500	0,1	767.500	0,2	19,1
PA Bolzano	569.000	1,1	521.000	1,0	-9,0
PA Trento	25.500	0,0	49.500	0,1	93,7
Puglia	164.000	0,0	196.500	0,0	20,4
Sardegna	670.000	0,4	666.500	0,4	0,0
Sicilia	534.000	0,1	519.000	0,1	-2,3
Toscana	128.000	0,0	1.167.000	0,3	813,5
Umbria	54.500	0,1	61.000	0,1	12,3
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	132.500	0,0	105.500	0,0	-20,4
Italia	9.028.000	0,1	9.591.500	0,2	6,5

Anche per questo MPD si riscontra ampia variabilità di utilizzo fra le Regioni. Ad eccezione di Emilia-Romagna, Friuli V. Giulia, Lazio, Lombardia, PA di Bolzano, Sicilia e Veneto, tutte le Regioni hanno registrato significativi aumenti della domanda.

La Regione nella quale nel 2019 si è registrata la domanda maggiore è la PA di Bolzano con 1 UI *pro capite*, seguono Abruzzo, Basilicata e Sardegna con 0,4 UI *pro capite* (Figura 34). La Figura 35 mostra lo scarto percentuale dalla media nazionale della domanda regionale standardizzata di CCP4 così come rilevata dal flusso informativo della Tracciabilità del farmaco nel 2019.

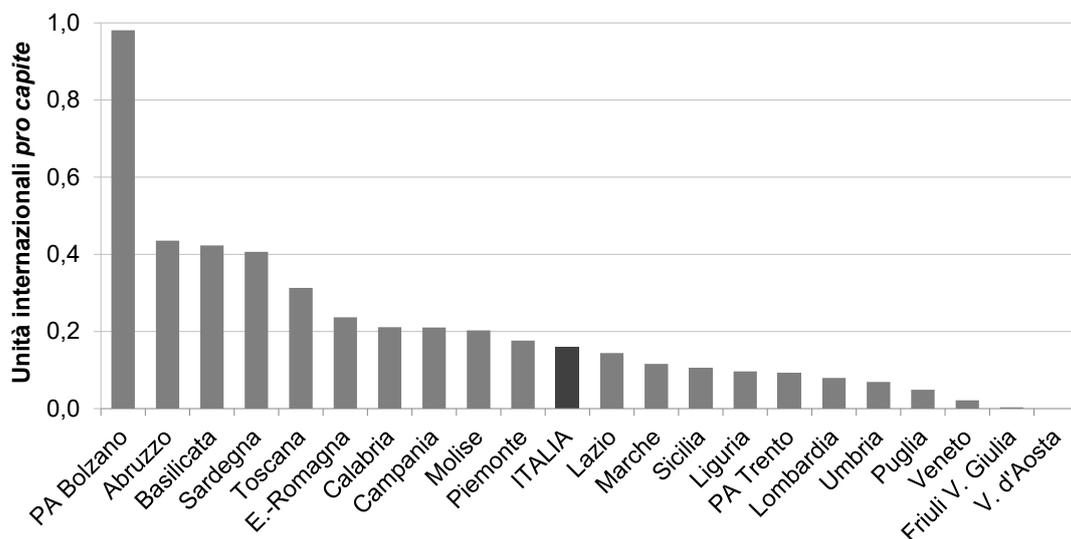


Figura 34. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali pro capite di concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

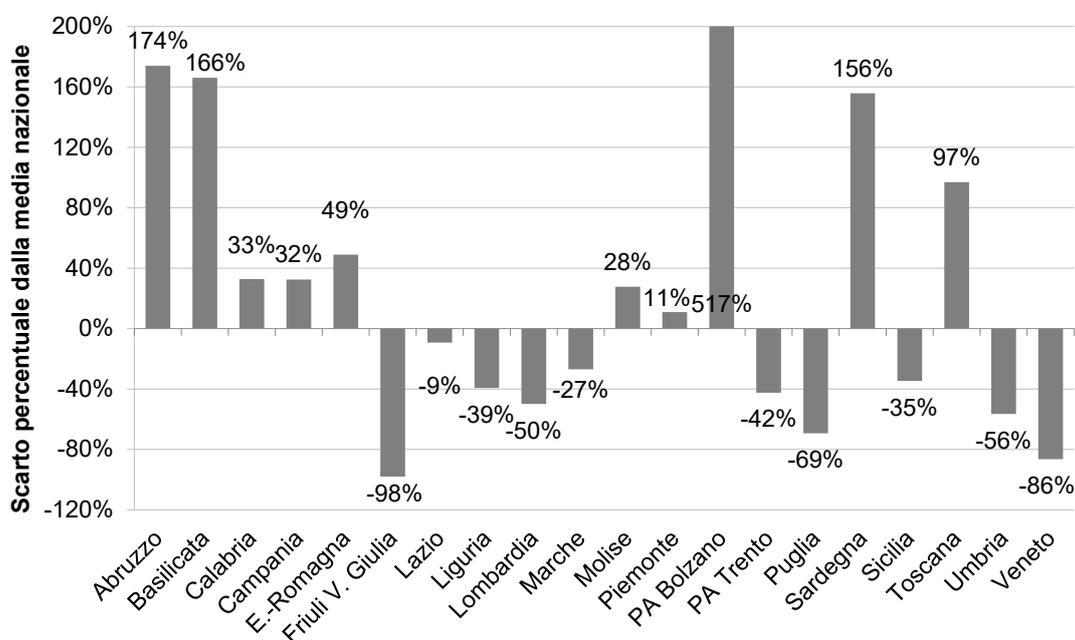


Figura 35. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori, per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

FIBRINOGENO (ATC B02BB01)

Il fibrinogeno è uno dei fattori della coagulazione più abbondanti nel plasma, nel quale ha una concentrazione media di circa 2-4 g/L. È convertito in fibrina dalla trombina e costituisce il componente principale della fase coagulativa. La fibrina, pertanto, può essere considerata sia una proteina strutturale sia un fattore di coagulazione.

Al fine di fornire un adeguato supporto strutturale, la concentrazione plasmatica del fibrinogeno deve essere relativamente elevata. Una carenza di fibrinogeno comporta quindi una minore capacità del sangue di coagulare, con conseguente aumento della tendenza al sanguinamento (32).

Il fibrinogeno trova indicazione nelle seguenti condizioni cliniche: i. ipofibrinogenemia o afibrinogenemia congenita; ii. disfibrinogenemia congenita con tendenza a emorragie; iii. ipofibrinogenemia acquisita, occasionalmente, solo dopo aver attentamente valutato le altre opzioni terapeutiche (33) (plasma fresco congelato e crioprecipitato).

Nella Tabella 34 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti fibrinogeno attualmente in distribuite in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in g.

**Tabella 34. Prodotti contenenti fibrinogeno distribuiti in Italia
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)**

Codice AIC	Denominazione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
*E00178010	HAEMOCOMPLETTAN P 1F 1g	1	CSL BEHRING SpA	H
040170019	RIASTAP FL POLV 1g 20mg/mL	1	CSL BEHRING SpA	C
044380018	FIBRICLOTTE*FL POLV 1,5g 100mL	1,5	LFB	C(nn)

* Farmaco registrato all'estero e soggetto a procedura di importazione ai sensi del DM 11 febbraio 1997 (8) e del DM 11 maggio 2001 (10).

Quantificazione della domanda

In Tabella 35 sono riportate la domanda totale e standardizzata (g per mille abitanti) di fibrinogeno nell'arco del biennio 2018-2019 a livello regionale e nazionale.

Nel 2019, la domanda totale di fibrinogeno ha registrato un considerevole aumento (+18,7%) rispetto all'anno precedente, confermando il trend in rapida ascesa e attestandosi a 43.981 g, con una domanda standardizzata di 0,7 g per mille unità di popolazione. Tale aumento della domanda è legato prevalentemente al prodotto da importazione. Tutte le Regioni, ad eccezione di Campania, Liguria, PA di Trento e Umbria, concorrono in misura diversa alla determinazione di tale crescita.

La Figura 36 mostra la domanda nazionale e regionale standardizzata per il fibrinogeno nel 2019. La Regione con la più elevata domanda per mille unità di popolazione è stata la PA di Bolzano (1,5 g), seguono poi Umbria e Sardegna con 1,2 g. I livelli più bassi di domanda, tra 0,2 g e 0,5 g per 1.000 unità di popolazione, si sono registrati in Molise, Liguria, Piemonte, Lombardia, Valle d'Aosta e nella PA di Trento.

Tabella 35. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti fibrinogeno, espresse in grammi e grammi per mille abitanti, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	1.461	1,1	1.523	1,2	4,5
Basilicata	250	0,4	480	0,9	93,4
Calabria	1.446	0,7	2.182	1,1	51,6
Campania	4.785	0,8	4.319	0,7	-9,3
E.-Romagna	3.391	0,8	3.645	0,8	7,3
Friuli V. Giulia	505	0,4	1.103	0,9	118,5
Lazio	3.919	0,7	5.148	0,9	31,8
Liguria	589	0,4	502	0,3	-14,4
Lombardia	3.915	0,4	4.587	0,5	16,9
Marche	956	0,6	1.030	0,7	8,2
Molise	47	0,2	73	0,2	56,8
Piemonte	1.287	0,3	1.893	0,4	47,7
PA Bolzano	641	1,2	788	1,5	22,1
PA Trento	307	0,6	291	0,5	-5,3
Puglia	2.141	0,5	2.498	0,6	17,2
Sardegna	1.654	1,0	1.936	1,2	17,7
Sicilia	1.984	0,4	2.627	0,5	33,1
Toscana	2.502	0,7	2.650	0,7	6,1
Umbria	1.069	1,2	1.047	1,2	-1,8
Valle d'Aosta	46	0,4	59	0,5	28,8
Veneto	4.226	0,9	5.600	1,1	32,5
Italia	37.121	0,6	43.981	0,7	18,7

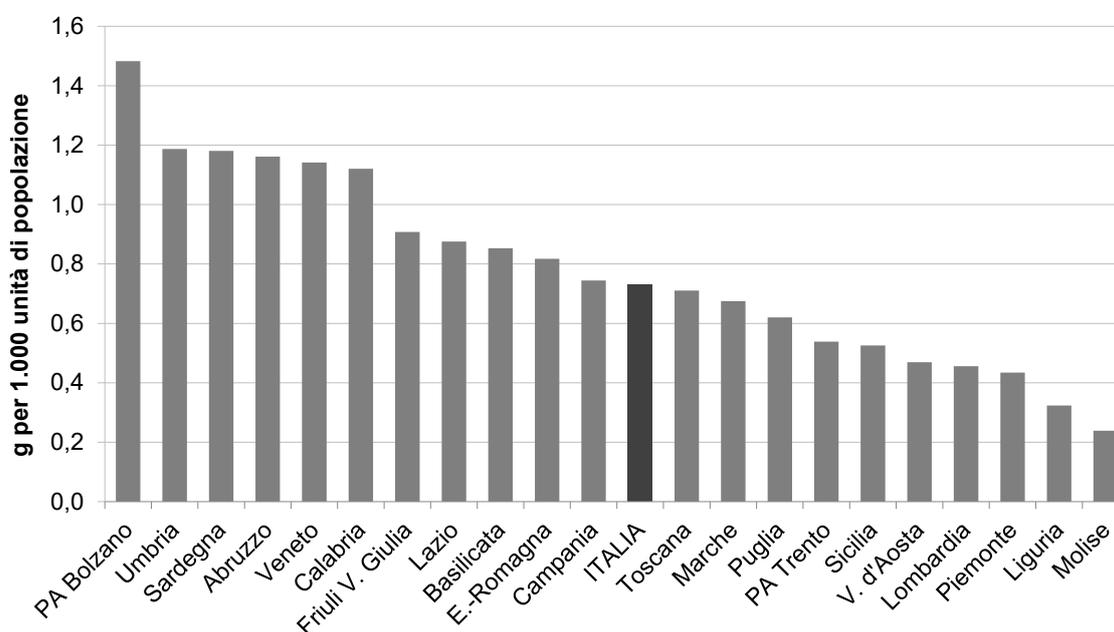


Figura 36. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in grammi per 1.000 unità di popolazione di fibrinogeno, 2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

PARTE B
Altri medicinali plasmaderivati

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

Nelle tabelle seguenti sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti IG antiepatite B per uso IV (Tabella 36) e SC/IM (Tabella 37) attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 36. Prodotti contenenti immunoglobuline specifiche antiepatite B per uso IV attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
035561012	NEOHEPATECT*IV 1F 100UI 2mL	100	BIOTEST PHARMA GMBH	H
026415048	VENBIG*1F 500UI+F 10mL+SET	500	KEDRION SpA	H
035561024	NEOHEPATECT*IV 1F 500UI 10mL	500	BIOTEST PHARMA GMBH	H
038059010	KEYVENB*500UI/10mL+SET	500	KEDRION SpA	H
038059034	KEYVENB*50UI/mL" F. CON 500UI	500	KEDRION SpA	H
041985019	VEBIKED*50UI/mL"FL CON 500UI	500	KEDRION SpA	C(nn)
038445019	NIULIVA*250 IU/mL 1SIR 2.4 mL	600	GRIFOLS Italia SpA	H
038445021	NIULIVA*INF 1SIR 4mL*250IU/mL	1000	ISTITUTO GRIFOLS S.A.	H
035561036	NEOHEPATECT*IV FL 2000UI 40mL	2000	BIOTEST PHARMA GMBH	H
026415051	VENBIG*F 2500UI/50mL+F 45mL+SET	2500	KEDRION SpA	H
038059022	KEYVENB*2500UI/45mL+SET	2500	KEDRION SpA	H
038059046	KEYVENB*50UI/mL" F 2500UI	2500	KEDRION SpA	H
041985021	VEBIKED*50UI/mL" FL 2500UI+SET	2500	KEDRION SpA	C(nn)
035561048	NEOHEPATECT*IV FL 5000UI 100mL	5000	BIOTEST Italia Srl	H
038445033	NIULIVA*INF 1FL 20mL 250UI/mL	5000	GRIFOLS Italia SpA	H
038445045	NIULIVA*250UI/mL" 1F. 40mL	10000	ISTITUTO GRIFOLS S.A.	H

Tabella 37. Prodotti contenenti immunoglobuline specifiche antiepatite B per uso SC/IM attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
023782028	UMAN BIG "180 UI/1mL SOLUZ. INIET"	180	KEDRION SpA	A
025653015	IMMUNOHBS*IM 1F 1mL 180UI	180	KEDRION SpA	A
042002016	KEDHBS 180 UI/1mL - 1FL 1mL	180	KEDRION SpA	A
023782016	UMANBIG*IM 1FL 3mL 540UI	540	KEDRION SpA	A
025653027	IMMUNOHBS*IM 1F 3mL 540UI	540	KEDRION SpA	A
042002028	KEDHBS 540 UI/3mL - 1FL 3mL	540	KEDRION SpA	A
035320011	IGANTIBE*IM 1F 3mL 600UI/3mL	600	ISTITUTO GRIFOLS S.A.	A
025653054	IMMUNOHBS*IM 1SIR 1000UI 3mL	1000	KEDRION SpA	A
035320023	IGANTIBE*IM 1F 5mL 1000UI/5mL	1000	ISTITUTO GRIFOLS S.A.	A
042002030	KEDHBS 1000 UI/3mL 1SIR 3mL	1000	KEDRION SpA	A
039644012	ZUTECTRA*SC 5SIR 1mL 500UI	2500	BIOTEST PHARMA GMBH	A

Quantificazione della domanda

Nelle Tabelle 38 e 39 sono riportate, rispettivamente, la domanda totale e standardizzata (UI *pro capite*) di IG antiapatite B per le formulazioni per uso IV e SC/IM nel biennio 2018-2019, a livello nazionale e regionale.

La domanda nazionale di IG antiapatite B IV, nell'intervallo di tempo esaminato, presenta un trend in diminuzione (-9,5%), ossevato già negli anni precedenti (34). La domanda totale nel 2019 si attesta a circa 16 milioni di UI (0,3 UI *pro capite*) (Tabella 38).

Tabella 38. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti immunoglobuline specifiche antiapatite B per uso endovenoso, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	36.000	0,0	21.000	0,0	-41,5
Basilicata	3.000	0,0	1.000	0,0	-66,4
Calabria	225.200	0,1	211.500	0,1	-5,6
Campania	5.622.800	1,0	4.370.500	0,8	-21,9
E.-Romagna	2.011.000	0,5	2.194.000	0,5	8,9
Friuli V. Giulia	42.500	0,0	375.000	0,3	782,6
Lazio	923.000	0,2	465.500	0,1	-49,4
Liguria	44.000	0,0	32.000	0,0	-27,0
Lombardia	1.309.000	0,1	1.681.500	0,2	28,1
Marche	228.500	0,1	155.500	0,1	-31,7
Molise	18.000	0,1	22.000	0,1	23,4
Piemonte	860.000	0,2	657.500	0,2	-23,2
PA Bolzano	-	-	-	-	NA
PA Trento	-	-	-	-	NA
Puglia	2.819.000	0,7	1.704.500	0,4	-39,2
Sardegna	354.000	0,2	466.000	0,3	32,3
Sicilia	439.000	0,1	297.500	0,1	-31,9
Toscana	940.000	0,3	991.500	0,3	5,7
Umbria	8.000	0,0	-	-	-100,0
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	2.002.500	0,4	2.503.500	0,5	25,0
Italia	17.885.500	0,3	16.150.000	0,3	-9,5

Nonostante la significativa riduzione della propria domanda regionale, la Campania continua ad essere la Regione dove si registra la domanda maggiore (0,8 UI *pro capite*), pari un quarto della domanda nazionale, seguita da Emilia-Romagna (0,5 UI), Puglia (0,4 UI), Toscana, Friuli V. Giulia e Sardegna (0,3 UI).

La domanda nazionale di IG antiapatite B SC/IM, invece, mostra un deciso aumento, pari al +30% della domanda registrata nel 2018; il consumo totale per il 2019 è pari a circa 75 milioni di UI (1,3 UI *pro capite*) (Tabella 39) e rappresenta l'82% della domanda totale di IG antiapatite B.

Tabella 39. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti immunoglobuline specifiche antiepatite B per uso sottocutaneo/ intramuscolare, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	536.880	0,4	565.020	0,4	5,5
Basilicata	259.100	0,5	294.960	0,5	14,7
Calabria	1.138.320	0,6	1.577.300	0,8	39,2
Campania	15.581.140	2,7	31.401.800	5,4	102,4
E.-Romagna	3.518.160	0,8	3.446.080	0,8	-2,2
Friuli V. Giulia	245.000	0,2	256.640	0,2	4,8
Lazio	2.180.020	0,4	2.162.600	0,4	-0,5
Liguria	718.180	0,5	634.000	0,4	-11,4
Lombardia	10.434.600	1,0	10.168.380	1,0	-2,8
Marche	447.200	0,3	714.120	0,5	60,4
Molise	144.900	0,5	138.460	0,5	-3,5
Piemonte	4.672.340	1,1	4.936.840	1,1	6,1
PA Bolzano	120.200	0,2	112.160	0,2	-7,3
PA Trento	159.460	0,3	172.000	0,3	7,6
Puglia	5.603.440	1,4	6.067.860	1,5	8,8
Sardegna	3.492.000	2,1	3.397.540	2,1	-2,2
Sicilia	2.584.960	0,5	3.132.700	0,6	21,8
Toscana	2.969.280	0,8	3.375.320	0,9	13,9
Umbria	245.180	0,3	314.820	0,4	28,8
Valle d'Aosta	255.960	2,0	223.960	1,8	-12,1
Veneto	2.579.860	0,5	2.395.600	0,5	-7,2
Italia	57.886.180	1,0	75.488.160	1,3	30,7

IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTITETANO (ATC J06BB02)

Nella Tabella 40 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti IG antitetano attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 40. Prodotti contenenti immunoglobuline specifiche antitetano attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019).

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
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
022635041	GAMMATET P*IM 1F 250UI 1mL	250	CSL BEHRING SpA	A
022635066	GAMMATET P*IM 1SIR 250UI 1mL	250	CSL BEHRING SpA	A
033863010	IGANTET*IM 1SIR 1mL 250UI	250	GRIFOLS Italia SpA	A
022488050	TETANUSGAMMA*IM 1SIR 500UI 2mL	500	KEDRION SpA	A
022601090	TETABULIN*IM 1SIR 500UI 2mL	500	BAXTER SpA	A
022635054	GAMMATET P*IM 1F 500UI 2mL	500	CSL BEHRING 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
-*	TETAGAM P 250 UI/1 mL	250	CSL BEHRING SpA	-

* AIC soggetta a procedura di importazione ai sensi del DM 11 febbraio 1997 (8) e del DM 11 maggio 2001 (10).

Quantificazione della domanda

Nel 2019, la domanda totale di IG specifiche antitetano presenta un aumento dell'11,8% rispetto al 2018 e, pertanto, la domanda totale ammonta a 147.042.000 UI (2,4 UI *pro capite*) (Tabella 41).

Le Regioni che registrano la domanda maggiore, espressa come valore standardizzato per la popolazione residente, sono Campania (5 UI *pro capite*), Abruzzo e Calabria (4,5 e 3,9 UI *pro capite*, rispettivamente).

Nel 2019, quasi tutte le Regioni presentano una domanda in aumento, in alcuni casi assai significativo, ad eccezione di Campania (-3%), Friuli V. Giulia (-33%), Liguria (-3%), Lombardia (-2%), PA di Trento (-30%), Valle d'Aosta (-18%) e Veneto(-3%).

Una significativa quota di IG antitetano è stata importata secondo le disposizioni del DM dell'11 febbraio 1997 e del DM dell'11 maggio 2001, ma non si è resa disponibile un'informazione dettagliata sulla distribuzione regionale. Pertanto tali quantità sono state inserite nell'ambito della voce "Regione non specificata", e ammontano ad un valore complessivo di 417.500 UI.

Tabella 41. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, di prodotti contenenti immunoglobuline specifiche antitetano e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	4.858.000	3,7	5.867.750	4,5	21,1
Basilicata	1.452.000	2,6	2.064.750	3,7	43,3
Calabria	5.684.250	2,9	7.551.500	3,9	33,5
Campania	29.976.750	5,1	29.078.750	5,0	-2,6
E.-Romagna	7.566.750	1,7	7.702.250	1,7	1,6
Friuli V. Giulia	511.500	0,4	341.500	0,3	-33,2
Lazio	10.599.750	1,8	12.572.250	2,1	19,0
Liguria	4.673.000	3,0	4.498.500	2,9	-3,3
Lombardia	18.492.500	1,8	18.100.250	1,8	-2,4
Marche	3.952.000	2,6	5.245.250	3,4	33,3
Molise	649.000	2,1	868.250	2,8	35,0
Piemonte	4.906.000	1,1	5.921.250	1,4	21,2
PA Bolzano	483.500	0,9	742.500	1,4	52,6
PA Trento	738.000	1,4	518.500	1,0	-29,9
Puglia	7.579.750	1,9	8.131.250	2,0	7,8
Sardegna	3.419.250	2,1	4.966.750	3,0	46,0
Sicilia	9.208.000	1,8	12.792.500	2,6	39,7
Toscana	8.562.750	2,3	13.360.500	3,6	56,3
Umbria	1.732.000	2,0	2.258.500	2,6	30,8
Valle d'Aosta	470.500	3,7	382.750	3,0	-18,3
Veneto	3.784.500	0,8	3.659.000	0,7	-3,3
Regione non specificata	2.472.500	NA	417.500	NA	NA
Italia	131.772.250	2,2	147.042.000	2,4	11,8

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

Nella Tabella 42 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti IG specifiche anti-D (Rh) (IG anti-D) attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 42. Prodotti contenenti immunoglobuline specifiche anti-D (Rh) attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
039596010	RHESONATIV*1F 1mL 625UI/mL	625	OCTAPHARMA ITALY SpA	A
022547020	IMMUNORHO*IM 1FL 200mcg+1F 2mL	1000	KEDRION SpA	A
036161014	RHOPHYLAC*1SIR 200 mcg/2mL	1000	CSL BEHRING GmbH	C
039596022	RHESONATIV*1F 2mL 625UI/mL	1250	OCTAPHARMA ITALY SpA	A
022547018	IMMUNORHO*IM 1FL 300mcg+1F 2mL	1500	KEDRION SpA	A
022547044	IMMUNORHO*IM 1SIR 2mL 300mcg	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
036161038	RHOPHYLAC*5SIR 300mcg/2mL	7500	CSL BEHRING GmbH	C
039596034	RHESONATIV*10F 2mL 625UI/mL	12500	OCTAPHARMA ITALY SPA	A

Quantificazione della domanda

La domanda nazionale di IG anti-D tra il 2018 e il 2019 è rimasta sostanzialmente stabile e si attesta a 116.867.750 UI nel 2019 (1,9 UI *pro capite*), con un massimo nella PA di Bolzano e un minimo in Sardegna (4,3 e 0,9 UI *pro capite*, rispettivamente) (Tabella 43).

Tabella 43. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti immunoglobuline specifiche anti-D (Rh), espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	2.451.000	1,9	2.599.500	2,0	6,4
Basilicata	999.000	1,8	1.266.875	2,3	27,8
Calabria	2.346.000	1,2	2.548.000	1,3	9,1
Campania	9.922.000	1,7	9.308.875	1,6	-5,8
E.-Romagna	10.171.750	2,3	10.829.250	2,4	6,3
Friuli V. Giulia	3.988.750	3,3	1.520.250	1,3	-61,9
Lazio	12.868.750	2,2	10.749.000	1,8	-16,2
Liguria	3.031.500	1,9	2.751.000	1,8	-8,9
Lombardia	24.328.250	2,4	21.195.625	2,1	-13,1
Marche	3.145.500	2,1	3.225.000	2,1	3,0
Molise	392.750	1,3	443.500	1,5	14,0
Piemonte	8.965.625	2,0	9.797.750	2,2	9,8

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI pro capite	UI	UI pro capite	
PA Bolzano	2.113.500	4,0	2.303.750	4,3	8,3
PA Trento	2.195.000	4,1	1.534.250	2,8	-30,3
Puglia	6.394.500	1,6	5.779.500	1,4	-9,2
Sardegna	1.485.000	0,9	1.403.000	0,9	-5,0
Sicilia	7.960.500	1,6	7.498.500	1,5	-5,3
Toscana	2.242.500	0,6	7.510.750	2,0	235,6
Umbria	1.356.000	1,5	1.396.500	1,6	3,3
Valle d'Aosta	325.500	2,6	262.500	2,1	-19,0
Veneto	10.324.000	2,1	12.944.375	2,6	25,4
Italia	117.007.375	1,9	116.867.750	1,9	0,1

IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTI-CYTOMEGALOVIRUS (ATC J06BB09)

Nella Tabella 44 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti IG specifiche anti-cytomegalovirus (IG anti-CMV) attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in U (Unità del preparato di riferimento del Paul-Ehrlich-Institute).

Tabella 44. Prodotti contenenti immunoglobuline specifiche anti-cytomegalovirus attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	U	Ditta produttrice	Classe SSN
26167015	CYTOTECT BIOTEST*EV 10mL 500U	500	BIOTEST PHARMA GmbH	H
26167027	CYTOTECT BIOTEST*EV 20mL 1000U	1000	BIOTEST PHARMA GmbH	H
26167041	CYTOTECT BIOTEST*EV 10mL1000U	1000	BIOTEST PHARMA GmbH	H
46731016	CYTOMEGATECT*EV10mL100U	1000	BIOTESTPHARMAGmbH	H
26167039	CYTOTECT BIOTEST*EV 50mL 2500U	2500	BIOTEST PHARMA GmbH	H
26167054	CYTOTECTBIOTEST*EV50mL 5000U	5000	BIOTESTPHARMAGmbH	H
46731028	CYTOMEGATECT*EV50mL 100U	5000	BIOTESTPHARMAGmbH	H

Quantificazione della domanda

In Tabella 45 si riportano la domanda assoluta e standardizzata (*U pro capite*) di IG anti-CMV per il biennio 2018-2019, su scala nazionale e regionale.

Tabella 45. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti immunoglobuline specifiche anti-Cytomegalovirus, espresse in Unità del preparato di riferimento del Paul-Ehrlich-Institute (U) e in U pro capite, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	U	U pro capite	U	U pro capite	
Abruzzo	313.000	0,2	210.000	0,2	-32,7
Basilicata	120.000	0,2	165.000	0,3	38,5
Calabria	40.000	0,0	255.000	0,1	540,6
Campania	380.000	0,1	334.000	0,1	-11,7
E.-Romagna	2.330.000	0,5	2.682.000	0,6	14,9
Friuli V. Giulia	4.000	0,0	1.266.000	1,0	31558,3
Lazio	1.142.000	0,2	956.000	0,2	-16,0
Liguria	9.000	0,0	2.000	0,0	-77,7
Lombardia	2.184.000	0,2	2.046.000	0,2	-6,5
Marche	456.000	0,3	480.000	0,3	5,7
Molise	-	-	-	0,0	NA
Piemonte	2.466.000	0,6	2.158.000	0,5	-12,1
PA Bolzano	-	-	18.000	0,0	NA
PA Trento	-	-	-	0,0	NA
Puglia	429.000	0,1	646.000	0,2	51,3
Sardegna	-	-	-	0,0	NA
Sicilia	535.000	0,1	937.000	0,2	76,1
Toscana	257.000	0,1	132.000	0,0	-48,5
Umbria	43.000	0,0	40.000	0,0	-6,7
Valle d'Aosta	-	-	17.000	0,1	NA
Veneto	3.625.000	0,7	3.146.000	0,6	-13,2
Italia	14.333.000	0,2	15.490.000	0,3	8,3

Nel periodo considerato la domanda nazionale di IG anti-CMV presenta un incremento pari all' 8% rispetto all'anno precedente e si attesta a 15.490.000 U. Il dato medio nazionale risente però di forti oscillazioni e differenze di tendenza riscontrate nelle diverse Regioni; il Friuli V. Giulia è stata la Regione con la più alta domanda standardizzata (1,0 U *pro capite*), seguita da Emilia-Romagna e Veneto (0,6 U *pro capite*).

IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTI-VARICELLA ZOSTER AD USO ENDOVENOSO (ATC J06BB03)

Le immunoglobuline umane con anticorpi specifici contro *human herpesvirus 3* (*varicella-zoster virus 1*) (IG anti-Var) sono utilizzate nella profilassi post-esposizione della varicella zoster e nella terapia di supporto nell'infezione da varicella-zoster grave o con complicanze, in pazienti immunocompromessi o in neonati a rischio.

Esse sono ottenute dal plasma proveniente da donatori selezionati che possiedono alti titoli di anticorpi anti-varicella (35-37).

Nella Tabella 46 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti IG anti-Var attualmente distribuite in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 46. Prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antivariella zoster ad uso endovenoso attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
026978027*	VARITECT 25 UI/mL 1F 5mL	125	BIOTEST PHARMA GmbH	H
026978015*	VARITECT 25 UI/mL 1F 20mL	500	BIOTEST PHARMA GmbH	H

*AIC registrata in Italia fino al 26/07/2012 e successivamente soggetta a procedura di importazione ai sensi del DM 11 febbraio 1997 (8) e del DM 11 maggio 2001 (10).

Quantificazione della domanda

Nella Tabella 47 è riportata, la domanda totale e standardizzata (UI per mille unità di popolazione) di IG specifiche anti-Var zoster IV nel biennio 2018-2019, a livello nazionale e regionale. La domanda nazionale di IG anti-Var, nell'intervallo di tempo esaminato, presenta un trend in forte diminuzione (-51,7%). La domanda totale nel 2019 si attesta a 86.625 UI (1,4 UI per mille unità di popolazione).

Tabella 47. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antivariella zoster ad uso endovenoso, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali per mille unità di popolazione, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Elaborazioni CNS su fonte Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	1.125	0,9	1.500	1,1	33,7
Basilicata	-	-	-	-	NA
Calabria	125	0,1	375	0,2	201,5
Campania	6.125	1,1	2.625	0,5	-57,0
E.-Romagna	27.875	6,3	11.625	2,6	-58,4
Friuli V. Giulia	6.750	5,6	3.625	3,0	-46,3
Lazio	13.750	2,3	3.750	0,6	-72,6
Liguria	4.500	2,9	4.000	2,6	-10,7

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Lombardia	66.625	6,6	35.375	3,5	-47,0
Marche	14.750	9,6	5.500	3,6	-62,6
Molise	-	-	-	-	NA
Piemonte	1.250	0,3	1.750	0,4	40,6
PA Bolzano	-	-	625	1,2	NA
PA Trento	6.000	11,1	1.000	1,8	-83,4
Puglia	3.750	0,9	2.125	0,5	-43,1
Sardegna	250	0,2	125	0,1	-49,7
Sicilia	-	-	-	-	NA
Toscana	5.375	1,4	1.375	0,4	-74,4
Umbria	8.000	9,0	3.125	3,5	-60,8
Valle d'Aosta	4.875	38,6	1.750	13,9	-63,9
Veneto	8.500	1,7	6.375	1,3	-25,0
Italia	179.625	3,0	86.625	1,4	-51,7

IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTI-RABBIA (ATC J06BB05)

Le immunoglobuline umane con anticorpi specifici contro il virus della rabbia (IG antirabbia) sono utilizzate nella profilassi dopo esposizione a graffi, morsi o altre lesioni causate da animali rabidi o sospetti tali. Esse sono ottenute dal plasma proveniente da donatori selezionati che possiedono alti titoli di anticorpi antirabbia (38).

Nella Tabella 48 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti IG antirabbia attualmente distribuite in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 48. Prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche anti-rabbia attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
- *	BERIRAB P 150UI/mL 2mL	300	CSL BEHRING GmbH	-
- *	BERIRAB P 150UI/mL 5mL	750	CSL BEHRING GmbH	-

*Farmaco soggetto a procedura di importazione ai sensi del DM 11 febbraio 1997 (8) e del DM 11 maggio 2001 (10).

Quantificazione della domanda

Nel 2019, la domanda totale di IG antirabbia, registrata in sole dieci Regioni, presenta un significativo aumento rispetto al 2018 (+67%) e, pertanto, la domanda totale ammonta a 185.550 UI (3,1 UI per mille unità di popolazione) (Tabella 49).

Tabella 49. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antirabbiche, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali per mille unità di popolazione, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Elaborazioni CNS su fonte Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI per 1.000 pop.	UI	UI per 1.000 pop.	
Abruzzo	-	-	-	-	NA
Basilicata	-	-	-	-	NA
Calabria	-	-	-	-	NA
Campania	-	-	-	-	NA
E.-Romagna	10.350	2,3	16.650	3,7	60,6
Friuli V. Giulia	30.300	24,9	-	-	-100,0
Lazio	1.500	0,3	1.500	0,3	0,3
Liguria	-	-	-	-	NA
Lombardia	22.350	2,2	14.850	1,5	-33,7
Marche	1.500	1,0	1.500	1,0	0,4
Molise	-	-	-	-	NA
Piemonte	-	-	-	-	NA
PA Bolzano	3.450	6,5	5.550	10,4	59,8
PA Trento	3.000	5,6	3.000	5,5	-0,2
Puglia	600	0,1	3.150	0,8	427,5
Sardegna	-	-	-	-	NA

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI per 1.000 pop.	UI	UI per 1.000 pop.	
Sicilia	-	-	-	-	NA
Toscana	9.000	2,4	5.700	1,5	-36,5
Umbria	-	-	-	-	NA
Valle d'Aosta	-	-	4.500	35,8	NA
Veneto	29.100	5,9	129.150	26,3	343,7
Italia	111.150	1,8	185.550	3,1	67,3

EMOSTATICI LOCALI-ASSOCIAZIONI (ATC B02BC E ATC B02BC30)

Nella Tabella 50 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti emostatici locali-associati attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta, espressa in mL e in numero di spugne.

**Tabella 50. Prodotti contenenti emostatici locali-associati attualmente in commercio
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)**

Codice AIC	Descrizione	mL	Ditta produttrice	Classe SSN
035941018	BERIPLAST P*FL POLV 0,5mL+FL	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
039546015	ARTISS SOL. ADESIVO TISSUTALE	1	BAXTER SpA	H
025243179	TISSEEL 2mL ADESIVO TISSUTALE	2	BAXTER SpA	H
039546027	ARTISS SOL. ADESIVO TISSUTALE	2	BAXTER SpA	H
039591019	EVICEL*2FL 1mL 90mg/mL+1200UI	2	OMRIX BIOPHARMA	H
042046019	SILKETAL 2,5mL ADESIVO TISSUTALE	2,5	KEDRION SpA	C
044152015	KOLFIB*FL POLV SOLV 2,5mL	2,5	KEDRION SpA	C
025243181	TISSEEL 4mL ADESIVO TISSUTALE	4	BAXTER SpA	H
039591021	EVICEL*2FL 2mL 90mg/mL+1200UI	4	OMRIX BIOPHARMA	H
039546039	ARTISS SOL. ADESIVO TISSUTALE	5	BAXTER SpA	H
042046021	SILKETAL 5mL ADESIVO TISSUTALE	5	KEDRION SpA	C
044152027	KOLFIB*FL POLV SOLV 5mL	5	KEDRION SpA	C
025243193	TISSEEL 10mL ADESIVO TISSUTALE	10	BAXTER SpA	H
039591033	EVICEL*2FL 5mL 90mg/mL+1200UI	10	OMRIX BIOPHARMA	H
042046033	SILKETAL 10mL ADESIVO TISSUTALE	10	KEDRION SpA	C
044152039	KOLFIB*FL POLV SOLV 10mL	10	KEDRION SpA	C
spugne				
036557015	TACHOSIL*1SPUGNA 9,5cmx4,8cm	1	TAKEDA ITALY SpA	C
036557039	TACHOSIL*1MATRICE 3 cmx2,5 cm	1	TAKEDA GmbH	C
036557054	TACHOSIL*1MATRICE 4,8cmx4,8cm	1	TAKEDA ITALY SpA	C
043011016	EVARREST*1BUST 8,1mg+40UI/cm ²	1	OMRIX BIOPHARMA	C
036557027	TACHOSIL*2SPUGNE 4,8cmx4,8cm	2	TAKEDA ITALY SpA	C
043011028	EVARREST*2BUST 8,1mg+40UI/cm ²	2	OMRIX BIOPHARMA	C
036557041	TACHOSIL*5MATRICI 3 cm X 2,5 cm	5	TAKEDA GmbH	C

Quantificazione della domanda

I diversi prodotti che rientrano nei codici ATC relativi a emostatici locali-associati, più comunemente denominati “colle”, non sempre hanno la stessa composizione, tuttavia possono essere considerati equivalenti e per la valutazione dei consumi sono espressi in mL e in mL per mille abitanti (Tabella 51). Poiché tra questi farmaci rientra anche la forma farmaceutica “spugna medicata” non esprimibile in mL, per tali prodotti si fornisce il valore delle spugne consumate (Tabella 52), senza procedere ad alcuna standardizzazione. Nel 2019, la domanda totale di emostatici locali-associati si è attestata ad un valore pari a 263.712 mL (4,4 mL per mille unità di popolazione), registrando un significativo incremento (+63%) rispetto al valore del 2018 (Tabella 51). Nel 2019, la domanda totale di emostatici locali-associati, espressa in spugne, ha registrato un incremento rispetto al 2018 (+9%). La domanda totale ammonta a 36.824 (Tabella 52).

Tabella 51. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti costituenti emostatici locali-associazioni, espresse in mL e in mL per mille unità di popolazione, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	mL	mL per 1.000 pop	mL	mL per 1.000 pop	
Abruzzo	6.272	4,8	7.602	5,8	21,5
Basilicata	3.440	6,1	3.112	5,5	-8,9
Calabria	4.970	2,5	4.996	2,6	1,0
Campania	23.086	4,0	38.774	6,7	68,7
E.-Romagna	7.686	1,7	12.382	2,8	60,9
Friuli V.Giulia	2.522	2,1	4.264	3,5	69,1
Lazio	11.330	1,9	22.768	3,9	101,6
Liguria	3.226	2,1	4.556	2,9	41,8
Lombardia	24.320	2,4	52.497	5,2	115,3
Marche	2.844	1,9	4.826	3,2	70,4
Molise	428	1,4	876	2,9	106,6
Piemonte	9.506	2,2	16.001	3,7	69,1
PABolzano	1.928	3,7	2.282	4,3	17,6
PATrento	1.838	3,4	2.936	5,4	59,4
Puglia	10.386	2,6	16.950	4,2	64,0
Sardegna	4.670	2,8	5.906	3,6	27,1
Sicilia	12.288	2,4	16.886	3,4	38,2
Toscana	11.266	3,0	16.019	4,3	42,5
Umbria	2.358	2,7	4.384	5,0	86,5
Valle d'Aosta	520	4,1	708	5,6	36,7
Veneto	17.406	3,5	24.987	5,1	43,5
Regioni N.S.	118	NA	-	NA	NA
Italia	162.408 *	2,7	263.712	4,4	62,7

*Dato aggiornato con valori forniti da Baxter SpA a ottobre 2020.

Tabella 52. Domanda totale (a carico SSN e privata) di prodotti costituenti emostatici locali-associazioni, espresse in spugne, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018	2019	% Var 2018-2019
Abruzzo	1.111	1.395	25,9
Basilicata	1.200	931	-21,8
Calabria	2.324	2.170	-6,2
Campania	3.960	4.953	25,6
E.-Romagna	1.169	1.531	30,8
Friuli V. Giulia	54	743	1276,3
Lazio	2.761	2.146	-22,0
Liguria	559	481	-13,6
Lombardia	6.455	5.309	-18,0
Marche	1.253	1.697	36,0
Molise	24	36	51,4
Piemonte	3.421	2.799	-17,8
PA Bolzano	484	398	-18,3
PA Trento	132	178	34,5
Puglia	2.110	1.959	-6,7
Sardegna	764	601	-20,9
Sicilia	2.490	2.523	1,9
Toscana	9	3.122	34657,0
Umbria	881	947	7,8
Valle d'Aosta	248	259	4,9
Veneto	2.410	2.646	9,8
Italia	33.819	36.824	9,1

FATTORE VII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE (ATC B02BD05)

Nella Tabella 53 è riportata la denominazione del farmaco contenente FVII attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

**Tabella 53. Prodotto contenente Fattore VII attualmente in commercio
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)**

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
024748042	PROVERTINUM TIM3*IV FL 600UI	600	BAXTER AG	A

Quantificazione della domanda

La domanda nazionale totale e standardizzata di FVII è stata, nel 2019, di circa 5.9 milioni di UI e ha mostrato un decremento rispetto al 2018 pari al 16% (Tabella 54).

Tabella 54. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti Fattore VII espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali per mille unità di popolazione, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	321.600	244,5	113.400	86,5	-64,6
Basilicata	57.600	101,6	136.200	242,0	138,2
Calabria	15.600	8,0	90.000	46,2	479,8
Campania	457.800	78,6	403.800	69,6	-11,4
E.-Romagna	256.800	57,7	573.600	128,6	123,0
Friuli V. Giulia	-	-	-	-	NA
Lazio	2.946.000	499,6	1.798.200	305,9	-38,8
Liguria	15.000	9,6	4.800	3,1	-67,9
Lombardia	1.738.800	173,3	1.728.600	171,8	-0,8
Marche	1.200	0,8	1.200	0,8	0,4
Molise	570.000	1.847,7	270.000	883,5	-52,2
Piemonte	201.600	46,1	238.800	54,8	19,0
PA Bolzano	-	-	-	-	NA
PA Trento	-	-	-	-	NA
Puglia	351.000	86,7	253.200	62,8	-27,5
Sardegna	-	-	-	-	NA
Sicilia	191.400	38,1	285.600	57,1	50,0
Toscana	-	-	28.800	7,7	NA
Umbria	-	-	4.800	5,4	NA
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	38.400	7,8	62.400	12,7	62,5
Italia	7.162.800	118,4	5.993.400	99,3	-16,2

Nonostante ciò incrementi cospicui si sono registrati soprattutto in Calabria (+480%), in Basilicata (+138%) ed Emilia-Romagna (+123%). Nel 2019, in diverse Regioni non si sono registrate movimentazioni di FVII.

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

In Tabella 55 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti rFVIIa attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in milligrammi (mg).

Tabella 55. Prodotti contenenti Fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	mg	Ditta produttrice	Classe SSN
029447048	NOVOSEVEN*IV 1mg(50KUI)+1,1mL	1	NOVO NORDISK SpA	H
029447087	NOVOSEVEN*IV 1mg(50KUI)+1mL	1	NOVO NORDISK SpA	H
029447012	NOVOSEVEN*IV 1,2mg(60KUI)+2,2mL	1,2	NOVO NORDISK SpA	H
029447051	NOVOSEVEN*IV 2mg(100KUI)+2,1mL	2	NOVO NORDISK SpA	H
029447099	NOVOSEVEN*IV 2mg(100KUI)+2mL	2	NOVO NORDISK SpA	H
029447024	NOVOSEVEN*IV 2,4mg(120 KUI)	2,4	NOVO NORDISK SpA	H
029447036	NOVOSEVEN*IV 4,8 mg(240 KUI)	4,8	NOVO NORDISK SpA	H
029447063	NOVOSEVEN*IV 5mg(250KUI)+5,2mL	5	NOVO NORDISK SpA	H
029447101	NOVOSEVEN*IV 5mg(250KUI)+5mL	5	NOVO NORDISK SpA	H
029447075	NOVOSEVEN*IV8mg (400KUI)+8,1mL	8	NOVO NORDISK SpA	H
029447113	NOVOSEVEN*IV 8mg(400KUI)+8mL	8	NOVO NORDISK SpA	H

Quantificazione della domanda

In Tabella 56 si riportano la domanda totale e standardizzata (mg per mille abitanti) di rFVIIa nell'arco del biennio 2018-2019, a livello nazionale e per singola Regione. La domanda totale di rFVIIa registrata nel 2019 è di 77.710 mg, pari a 1,3 mg per mille unità di popolazione, in aumento del 26% circa rispetto al 2018.

Tabella 56. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti Fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante espresse in milligrammi e in milligrammi per mille unità di popolazione e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	mg	mg per 1.000 pop	mg	mg per 1.000 pop	
Abruzzo	314	0,2	381	0,3	21,7
Basilicata	137	0,2	43	0,1	-68,4
Calabria	6.108	3,1	7.267	3,7	19,6
Campania	6.479	1,1	10.021	1,7	55,3
E.-Romagna	3.224	0,7	2.569	0,6	-20,4
Friuli V. Giulia	22	0,0	10.900	9,0	49458,4
Lazio	4.432	0,8	3.560	0,6	-19,4
Liguria	1.014	0,7	337	0,2	-66,6
Lombardia	8.936	0,9	10.626	1,1	18,6
Marche	1.237	0,8	1.775	1,2	44,1
Molise	74	0,2	383	1,3	422,4

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	mg	mg per 1.000 pop	mg	mg per 1.000 pop	
Piemonte	5.696	1,3	2.171	0,5	-61,7
PA Bolzano	124	0,2	101	0,2	-19,1
PA Trento	21	0,0	20	0,0	-5,0
Puglia	6.584	1,6	9.422	2,3	43,8
Sardegna	483	0,3	21	0,0	-95,6
Sicilia	6.922	1,4	4.648	0,9	-32,5
Toscana	-	-	4.539	1,2	NA
Umbria	719	0,8	436	0,5	-39,2
Valle d'Aosta	10	0,1	23	0,2	131,0
Veneto	9.375	1,9	8.467	1,7	-9,7
Italia	61.911	1,0	77.710	1,3	25,8

CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO ATTIVATO – ATTIVITÀ DI BYPASS DELL'INIBITORE DEL FVIII (ATC B02BD03)

Nella Tabella 57 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti concentrati di complesso protrombinico attivato (CCPa) attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in Unità FEIBA (UF).

Tabella 57. Prodotti contenenti concentrati di complesso protrombinico attivato attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UF	Ditta produttrice	Classe SSN
024744043	FEIBA*IV FL 500UI+F 20mL	500	BAXALTAITALYSrl	A
024744068	FEIBA*FL 500UF+BAXJECT II HF	500	BAXALTAITALYSrl	A
024744056	FEIBA TIM3*IV FL 1000UI+F 20mL	1000	BAXTERAG	A
024744070	FEIBA*FL 1000UF+BAXJECT II HF	1000	BAXTERAG	A

Quantificazione della domanda

In Tabella 58 sono riportate la domanda totale e standardizzata (UF *pro capite*) di CCPa nell'arco del biennio 2018-2019 a livello regionale e nazionale.

Tabella 58. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti di concentrati di complesso protrombinico attivato, espresse in Unità FEIBA e in Unità FEIBA *pro capite*, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UF	UF <i>pro capite</i>	UF	UF <i>pro capite</i>	
Abruzzo	1.687.000	1,3	1.497.000	1,1	-11,0
Basilicata	-	-	-	-	NA
Calabria	1.604.000	0,8	527.000	0,3	-67,0
Campania	6.073.000	1,0	2.000.000	0,3	-66,9
E.-Romagna	1.660.000	0,4	671.000	0,2	-59,6
Friuli V. Giulia	600.000	0,5	616.000	0,5	2,7
Lazio	675.000	0,1	687.000	0,1	2,1
Liguria	352.000	0,2	7.000	0,0	-98,0
Lombardia	2.926.000	0,3	1.037.000	0,1	-64,6
Marche	-	-	-	-	NA
Molise	-	-	-	-	NA
Piemonte	1.546.000	0,4	285.000	0,1	-81,5
PA Bolzano	16.000	0,0	-	-	-100,0
PA Trento	131.000	0,2	-	-	-100,0
Puglia	470.000	0,1	164.000	0,0	-64,9
Sardegna	356.000	0,2	86.000	0,1	-75,7
Sicilia	934.000	0,2	1.480.000	0,3	59,3
Toscana	-	-	854.000,0	0,2	NA
Umbria	-	-	-	-	NA
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	225.000	0,0	85.000	0,0	-62,2
Italia	19.255.000	0,3	9.996.000	0,2	-48,0

Nel 2019, la domanda nazionale per CCPa ha mostrato un significativo decremento (-48%) rispetto al 2018, con una certa variabilità regionale. Il suo volume totale è stato pari a 9.996.000 UF (0,2 UF *pro capite*).

INIBITORE DELL'ALFA1-PROTEINASI (ATC B02AB02)

L'inibitore dell'alfa1-proteinasi (anche noto come alfa1-antitripsina o alfa1-antiproteinasi) è normalmente presente nel plasma con concentrazioni comprese tra i 0,7 e i 2,3 g/L ed è presente anche in alcuni distretti extravascolari, in particolare negli alveoli polmonari dove svolge la propria funzione principale. Infatti, esso modula l'azione di enzimi prodotti dai neutrofilari (elastasi) evitando un danno al tessuto polmonare. L'alfa1-antitripsina è indicata per la terapia sostitutiva in soggetti con carenza ereditaria (39). In Tabella 59 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti inibitore dell'alfa1-proteinasi attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in mg.

Tabella 59. Prodotti contenenti inibitore dell'alfa1-proteinasi distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	mg	Ditta produttrice	Classe SSN
037709019	PROLASTIN*EV 1F 1g/40mL+F40mL	1000	GRIFOLS Italia SpA	H
044479018	RESPREEZA*EV 1FL 20mL+SOL 1g	1000	CSL BEHRING GmbH	H
044479020	RESPREEZA*EV 1FL 76mL + 4g+SET	4000	CSL BEHRING GmbH	C(nn)
044479032	RESPREEZA*EV 1FL 95mL+ 5g+ SET	5000	CSL BEHRING GmbH	C(nn)

Quantificazione della domanda

La domanda totale di alfa1-antitripsina ha registrato nel 2019 un valore di 46.694 g (0,8 g per mille unità di popolazione) e una significativa tendenza in aumento rispetto all'anno precedente (+63%) (Tabella 55).

Tabella 60. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti inibitore dell'alfa1-proteinasi, espresse in grammi e grammi per mille abitanti, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	889	0,7	1.647	1,3	85,8
Basilicata	-	-	3	0,0	NA
Calabria	282	0,1	832	0,4	196,5
Campania	3.484	0,6	5.729	1,0	65,2
E.-Romagna	1.701	0,4	2.338	0,5	37,2
Friuli V. Giulia	490	0,4	2.200	1,8	349,1
Lazio	1.266	0,2	2.621	0,4	107,7
Liguria	1.279	0,8	1.356	0,9	6,5
Lombardia	6.078	0,6	9.290	0,9	52,5
Marche	295	0,2	276	0,2	-6,0
Molise	36	0,1	78	0,3	118,7
Piemonte	2.182	0,5	3.340	0,8	53,8
PA Bolzano	1.883	3,6	2.677	5,0	41,2
PA Trento	474	0,9	626	1,2	31,8
Puglia	1.014	0,3	1.328	0,3	31,6
Sardegna	1.182	0,7	2.953	1,8	151,1

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Sicilia	957	0,2	2.339	0,5	145,7
Toscana	422	0,1	2.017	0,5	378,9
Umbria	168	0,2	189	0,2	12,8
Valle d'Aosta	1.042	8,3	972	7,7	-6,3
Veneto	3.581	0,7	3.883	0,8	8,4
Italia	28.705	0,5	46.694	0,8	63,0

Ad eccezione di Marche e Valle d'Aosta, tutte le Regioni mostrano una crescita; in particolare in Toscana, Friuli V. Giulia e Calabria la domanda supera di molto il valore registrato nell'anno precedente (+378%, +349% e +196%, rispettivamente). La domanda standardizzata regionale è massima in Valle d'Aosta e nella PA di Bolzano (8 e 5 grammi per mille unità di popolazione, rispettivamente).

INIBITORE UMANO DELLA C1 ESTERASI (ATC B06AC01)

L'inibitore umano della C1 esterasi (o C1 inibitore) è una proteina termolabile del plasma che inibisce l'attivazione incontrollata della via classica del Complemento (in particolare della C1 esterasi) la cui carenza è responsabile dell'angioedema ereditario. La concentrazione media nel plasma del C1 inibitore è approssimativamente di 0,2 g/L (40). In Tabella 61 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti inibitore della C1 esterasi attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 61. Prodotti contenenti inibitore umano della C1 esterasi distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
039056015	BERINERT*IV FL 500UI+FL 10mL	500	CSL BEHRING SpA	A
039056027	BERINERT*IV FL 1500UI+FL 10mL	1500	CSL BEHRING SpA	A
042017018	CINRYZE*EV 2FL 500UI+2FL	1000	SHIRE Italia SpA	A
039056039	BERINERT*IV FL 2000UI + FL 4mL+ SET	2000	CSL BEHRING GMBH	C
039056041	BERINERT*IV FL 3000UI + FL 6mL+ SET	3000	CSL BEHRING GMBH	C

Quantificazione della domanda

Nel 2019 la domanda totale dell'inibitore della C1 esterasi è stata di 13.064.500 UI (216 UI per mille unità di popolazione) e ha registrato un aumento del 10,6% (Tabella 62) rispetto al 2018.

Tabella 62. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti inibitore umano della C1 esterasi, espresse in Unità Internazionali e Unità Internazionali per mille unità di popolazione, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	288.000	219,0	224.500	171,2	-21,8
Basilicata	48.000	84,6	56.000	99,5	17,5
Calabria	462.000	236,1	871.500	447,6	89,6
Campania	1.688.000	289,7	1.856.500	320,0	10,5
E.-Romagna	439.000	98,6	554.500	124,3	26,1
Friuli V. Giulia	6.500	5,3	18.000	14,8	177,0
Lazio	910.000	154,3	2.085.000	354,6	129,8
Liguria	134.500	86,4	29.000	18,7	-78,4
Lombardia	1.613.000	160,7	1.800.000	178,9	11,3
Marche	301.000	196,5	236.000	154,7	-21,3
Molise	3.500	11,3	10.500	34,4	202,8
Piemonte	646.500	147,7	639.500	146,8	-0,6
PA Bolzano	42.000	79,6	50.000	94,1	18,3
PA Trento	6.000	11,1	18.500	34,2	207,6
Puglia	1.049.000	259,1	858.000	213,0	-17,8
Sardegna	650.000	394,4	576.000	351,3	-10,9
Sicilia	1.708.000	339,8	1.219.000	243,8	-28,2
Toscana	124.500	33,3	592.500	158,9	376,8
Umbria	310.500	351,0	276.000	312,9	-10,8
Valle d'Aosta	164.500	1.303,5	129.500	1.030,5	-20,9
Veneto	1.237.000	252,2	964.000	196,5	-22,1
Italia	11.831.500	195,6	13.064.500	216,4	10,6

Si osserva un'estrema variabilità nella domanda regionale standardizzata, con valori massimi in Valle d'Aosta, Calabria e Lazio (con 1.030, 448 e 355 UI per mille unità di popolazione, rispettivamente) e minimi in Friuli V. Giulia, Molise, Liguria e nella PA di Trento (*range*: 14 – 34 UI per mille unità di popolazione). In Piemonte la domanda può considerarsi stabile, mentre in Abruzzo, Liguria, Marche, Puglia, Sardegna, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta e Veneto la domanda è in diminuzione. Nelle restanti Regioni si registra un aumento della domanda di C1 inibitore.

FATTORE X DI COAGULAZIONE (ATC B02BD13)

Il deficit congenito del Fattore X (o deficit del Fattore di Stuart-Prower) è una malattia emorragica ereditaria caratterizzata dalla diminuzione dell'attività e/o dell'antigene del Fattore X (FX), che causa sintomi emorragici gravi o moderati. La prevalenza delle forme omozigoti è stimata in 1/1.000.000. I due sessi sono interessati in uguale misura. Gli episodi emorragici sono di solito trattati solitamente con i CCP o con il plasma fresco congelato (41).

In Tabella 63 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti FXpd attualmente distribuiti in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 63. Prodotti contenenti Fattore X di coagulazione di origine plasmatica distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati e Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
*	FACTOR X P BEHRING 1FL	600-1200 [§]	CSL BEHRING SpA	-
044840015	COAGADEX 100UI/mL- IV 2,5 mL	250	BIO PROD. LAB. LTD	C
044840027	COAGADEX 100UI/mL- IV 5 mL	500	BIO PROD. LAB. LTD	C

* Farmaco registrato all'estero e soggetto a procedura di importazione ai sensi del DM 11 febbraio 1997 (8) e del DM 11 maggio 2001 (10).

§ Nella definizione della domanda è stata utilizzata la quantità media di principio attivo contenuta.

Quantificazione della domanda

I prodotti contenenti concentrati del FX sono utilizzati esclusivamente in Lombardia, dove la domanda ha registrato, per il 2019, un valore pari a 36.000 UI (3,6 UI per mille unità di popolazione) (Tabella 64).

Tabella 64. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti Fattore X di coagulazione espresse in Unità Internazionali e Unità Internazionali per mille abitanti, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2018		2019		Var % 2018-2019
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Lombardia	78.000	7,8	36.000	3,6	-54,0
Italia	78.000	1,3	36.000	0,6	-53,8

FATTORE XI DI COAGULAZIONE (ATC B02BD)

Il Fattore XI (FXI), noto anche come antecedente plasmatico della tromboplastina o Fattore di Rosenthal, è una glicoproteina del plasma responsabile dell'attivazione del FIX (42).

Il deficit congenito del FXI determina una malattia emorragica ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata dalla riduzione dei livelli e dell'attività del Fattore XI che provoca sintomi emorragici moderati generalmente a seguito di traumi o di interventi chirurgici. La prevalenza delle forme omozigoti è stimata in 1/1.000.000; in specifici gruppi etnici si registra una prevalenza significativamente più elevata delle forme gravi (43).

In Tabella 65 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti FXI attualmente distribuiti in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 65. Prodotti contenenti Fattore XI di coagulazione distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
-*	HEMOLEVEN 100UI/mL 10mL	1000	LFB	-

* Farmaco registrato all'estero e soggetto a procedura di importazione ai sensi del DM 11 febbraio 1997 (8) e del DM 11 maggio 2001 (10).

Quantificazione della domanda

La domanda di FXI ha registrato per il 2019 un valore pari a 23.000 UI (0,4 UI per mille unità di popolazione), significativamente in decremento rispetto al 2018 (Tabella 66). Si sono registrate movimentazioni di FXI solo in alcune Regioni.

Tabella 66. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti Fattore XI di coagulazione espresse in Unità Internazionali e Unità Internazionali per mille abitanti, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	-	-	-	-	NA
Basilicata	-	-	-	-	NA
Calabria	-	-	-	-	NA
Campania	-	-	-	-	NA
E.-Romagna	-	-	2.606*	0,6	NA
Friuli V. Giulia	17.000	14,0	11.730*	9,7	-31,0
Lazio	-	-	2.608*	0,4	NA
Liguria	-	-	-	-	NA
Lombardia	10.000	1,0	-	-	-100,0
Marche	-	-	-	-	NA
Molise	-	-	-	-	NA
Piemonte	1.000	0,2	-	-	-100,0
PA Bolzano	-	-	-	-	NA
PA Trento	-	-	-	-	NA

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Puglia	5.000	1,2	3.450*	0,9	-30,7
Sardegna	-	-	-	-	NA
Sicilia	-	-	2.606*	0,5	NA
Toscana	-	-	-	-	NA
Umbria	-	-	-	-	NA
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	-	-	-	-	NA
Italia	33.000	0,5	23.000	0,4	-30,2

*valori stimati

FATTORE XIII DI COAGULAZIONE (ATC B02BD07)

Il FXIII di origine plasmatica (FXIIIpd), denominato anche Fattore stabilizzante la fibrina, protransglutaminasi plasmatica o Fattore di Laki-Lorand, riveste un ruolo fondamentale nei processi di coagulazione ed è utilizzato nella terapia sostitutiva del deficit congenito del FXIII, una malattia a trasmissione autosomica recessiva la cui prevalenza è stimata in circa 1/2.000.000 (44).

In base al livello di attività del FXIII, si distinguono forme gravi (FXIII <1%), moderate (tra 1 e 4%) e lievi (FXIII >5%). Laddove i prodotti contenenti FXIIIpd non siano disponibili, è utilizzato in alternativa il plasma fresco congelato (44).

Dal 2014, sono disponibili prodotti ottenuti con tecniche di ricombinazione genica (FXIIIr) (45,46) dei quali, a partire dal 2016, si sono registrate movimentazioni solo in alcune Regioni.

In Tabella 67 e in Tabella 68 sono riportate rispettivamente le denominazioni dei farmaci contenenti FXIIIpd e quelle contenenti FXIIIr attualmente distribuiti in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 67. Prodotti contenenti Fattore XIII di coagulazione di origine plasmatica distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
024644015*	FIBROGAMMIN 1FL 250UI	250	CSL BEHRING GmbH	H
042605016	CLUVIAT FL 250UI	250	CSL BEHRING GmbH	H
024644027*	FIBROGAMMIN 1FL 1250UI	1250	CSL BEHRING GmbH	H
042605028	CLUVIAT FL 1250UI	1250	CSL BEHRING GmbH	H

* Farmaco registrato all'estero e soggetto a procedura di importazione ai sensi del DM 11 febbraio 1997 (8) e del DM 11 maggio 2001 (10).

Tabella 68. Prodotti contenenti Fattore XIII di coagulazione di origine ricombinante distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
043034014	NOVOTHIRTEEN*EV FL 2500UI	2500	NOVO NORDISK SpA	H

Quantificazione della domanda

La domanda totale di FXIII ha registrato per il 2019 un valore pari a 745.750 UI (12 UI per mille unità di popolazione) e poco meno della metà, pari a 330.750 UI (5,5 UI per mille unità di popolazione), ha riguardato le formulazioni di origine plasmatica. Queste ultime hanno registrato un incremento dell'8% rispetto al 2018 (Tabella 69).

Nel 2019, in alcune Regioni non si registrano movimentazioni di FXIII. La domanda di Fattore XIII di origine plasmatica è massima in Emilia-Romagna, PA di Trento e Veneto (24 UI per la prima e 18 UI per mille unità di popolazione per le altre due Regioni).

In Abruzzo, Basilicata, Calabria, Liguria, Sicilia è stato utilizzato in maniera esclusiva il FXIIIr (Tabella 70).

Tabella 69. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti Fattore XIII di coagulazione di origine plasmatica espresse in Unità Internazionali e Unità Internazionali per mille abitanti, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	-	-	-	-	NA
Basilicata	-	-	-	-	NA
Calabria	-	-	-	-	NA
Campania	-	-	-	-	NA
E.-Romagna	106.750	24,0	107.250	24,0	0,3
Friuli V. Giulia	-	-	-	-	NA
Lazio	46.250	7,8	44.750	7,6	-3,0
Liguria	2.000	1,3	-	-	-100,0
Lombardia	48.750	4,9	42.500	4,2	-13,0
Marche	15.250	10,0	12.750	8,4	-16,0
Molise	-	-	-	-	NA
Piemonte	15.750	3,6	11.250	2,6	-28,3
PA Bolzano	-	-	-	-	NA
PA Trento	9.000	16,7	9.750	18,0	8,1
Puglia	9.750	2,4	-	-	-100,0
Sardegna	-	-	4.000	2,4	NA
Sicilia	-	-	-	-	NA
Toscana	-	-	11.000	2,9	NA
Umbria	-	-	-	-	NA
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	53.500	10,9	87.500	17,8	63,5
Italia	307.000	5,1	330.750	5,5	8,0

Tabella 70. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti Fattore XIII di coagulazione di origine ricombinante espresse in Unità Internazionali e Unità Internazionali per mille abitanti, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	65.000	49,4	75.000	57,2	15,7
Basilicata	40.000	70,5	30.000	53,3	-24,4
Calabria	122.500	62,6	135.000	69,3	10,7
Campania	-	-	-	-	NA
E.-Romagna	-	-	10.000	2,2	NA
Friuli V. Giulia	-	-	-	-	NA
Lazio	-	-	-	-	NA
Liguria	40.000	25,7	55.000	35,5	38,1
Lombardia	65.000	6,5	52.500	5,2	-19,4
Marche	-	-	-	-	NA
Molise	-	-	-	-	NA
Piemonte	70.000	16,0	30.000	6,9	-57,0
PA Bolzano	-	-	-	-	NA
PA Trento	-	-	-	-	NA
Puglia	-	-	-	-	NA
Sardegna	-	-	-	-	NA
Sicilia	-	-	2.500	0,5	NA
Toscana	-	-	-	-	NA
Umbria	-	-	-	-	NA
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	17.500	3,6	25.000	5,1	42,8
Italia	420.000	6,9	415.000	6,9	-1,0

PROTEINA C UMANA (ATC B01AD12)

La proteina C coagulativa rappresenta uno dei fattori più importanti del sistema anticoagulante unitamente all'AT e alla proteina S. Essa è una serin-proteasi vitamina K-dipendente prodotta dal fegato il cui utilizzo è indicato nella Purpura Fulminans e in pazienti con carenze congenite gravi. La concentrazione media di proteina C nel plasma è approssimativamente di 3-5 µg/mL (47).

In Tabella 71 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti proteina C attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

**Tabella 71. Prodotti contenenti proteina C umana distribuiti in Italia
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)**

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
035389016	CEPROTIN*IV 500UI	500	BAXTER SpA	H
035389028	CEPROTIN*IV 1000UI	1000	BAXTER SpA	H

Quantificazione della domanda

Nel 2019, la domanda nazionale di proteina C si è attestata ad un valore pari a 702.500 UI (11,6 UI per mille unità di popolazione), con una diminuzione rispetto al 2018 del 17% (Tabella 72).

Tabella 72. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti proteina C umana, espresse in Unità Internazionali e Unità Internazionali per mille abitanti, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	-	-	7.000,0	5,3	NA
Basilicata	-	-	-	-	NA
Calabria	62.500	31,9	132.500	68,0	113,0
Campania	163.500	28,1	127.500	22,0	-21,7
E.-Romagna	-	-	8.000,0	1,8	NA
Friuli V. Giulia	-	-	-	-	NA
Lazio	161.000	27,3	139.500	23,7	-13,1
Liguria	39.500	25,4	25.000	16,1	-36,5
Lombardia	240.000	23,9	78.000	7,8	-67,6
Marche	28.000	18,3	15.000	9,8	-46,2
Molise	-	-	-	-	NA
Piemonte	2.500	0,6	-	-	-100,0
PA Bolzano	-	-	-	-	NA
PA Trento	-	-	-	-	NA
Puglia	35.000	8,6	3.000	0,7	-91,4
Sardegna	14.500	8,8	34.000	20,7	135,7
Sicilia	64.000	12,7	62.000	12,4	-2,6
Toscana	-	-	40.000,0	10,7	NA
Umbria	30.000	33,9	-	-	-100,0
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	8.000	1,6	31.000	6,3	287,4
Italia	848.500	14,0	702.500	11,6	-17,0

La domanda massima regionale si è registrata in Calabria, Lazio e Campania, con 68, 24 e 22 UI per mille unità di popolazione, rispettivamente; la domanda regionale minima, invece, in Puglia, Emilia-Romagna, Abruzzo e Veneto con valori compresi tra 0,7 e 6,3 UI per mille abitanti.

ALTRE PROTEINE PLASMATICHE (ATC B05AA02)

Le altre proteine plasmatiche comprendono prodotti con composizione e indicazioni terapeutiche differenti e includono il plasma virus-inattivato con solvente detergente (*Plasmasafe*®, *Plasmagrade*® e *Octaplas*®)² e i prodotti con un contenuto di albumina tra l'85 e il 90% (*Umanserum*®).

Il plasma virus-inattivato con solvente detergente è un prodotto ottenuto da un pool di centinaia di donatori dello stesso gruppo (1) e presenta le seguenti caratteristiche:

- elevata standardizzazione lotto per lotto;
- dichiarazione della concentrazione/attività delle proteine biologicamente attive;
- riduzione dei rischi immunologici legati alla presenza di anticorpi, cellule (o loro frammenti);
- inattivazione dei patogeni potenzialmente trasmissibili.

Per il plasma virus-inattivato con solvente detergente sono previste le medesime indicazioni terapeutiche del plasma fresco congelato.

Nella Tabella 73 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti proteine plasmatiche umane in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in mL.

Tabella 73. Prodotti contenenti proteine plasmatiche umane attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2019)

Codice AIC	Denominazione farmaco	mL	Ditta produttrice	Classe SSN
033369012	PLASMASAFE*INFUS SACCA 200mL	200	KEDRION SpA	H
034540017	OCTAPLAS*INFUS SACCA 200mL	200	OCTAPHARMA PHARM.	H
041868011	PLASMAGRADE*INFUS SACCA 200mL	200	KEDRION SpA	H
021112040	UMANSERUM*INFUS 250mL 5%	250	KEDRION SpA	C

Quantificazione della domanda

In relazione alla differente composizione e al diverso utilizzo clinico, le domande di questi due sottogruppi di prodotti sono state quantificate in modo distinto.

In Tabella 74 sono riportati i consumi di *Plasmasafe*® e *Octaplas*®, in Tabella 75 si riportano i dati di *Umanserum*®, la domanda del quale, nel 2019, ha visto un incremento del 9%, registrando un valore totale di 7.680.000 mL.

La domanda nazionale di plasma virus-inattivato con solvente detergente nel 2019 ha subito un decremento di quasi il 10% rispetto al 2018, con decrementi a livello regionale piuttosto marcati in Abruzzo (-100%) e in Toscana (-41,5%). Elevati incrementi nella domanda si sono invece registrati in Sardegna (+1.156%) e in Umbria (+652%).

² *Plasmagrade*® costituisce un'AIC copia del *Plasmasafe*® dedicata al plasma nazionale.

Tabella 74. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti proteine plasmatiche umane (escluso *Umanserum*®), espresse in millilitri e millilitri per mille unità di popolazione, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	mL	mL per 1.000 pop	mL	mL per 1.000 pop	
Abruzzo	16.000	12,2	-	-	-100,0
Basilicata	630.000	1.110,9	496.000	881,2	-20,7
Calabria	894.000	456,9	957.000	491,5	7,6
Campania	5.616.000	963,8	4.730.000	815,3	-15,4
E.-Romagna	619.400	139,1	401.200	90,0	-35,3
Friuli V. Giulia	12.000	9,9	32.000	26,3	166,7
Lazio	4.507.800	735,6	4.925.200	837,7	13,9
Liguria	666.800	428,3	776.000	500,4	16,9
Lombardia	504.000	50,2	406.000	40,4	-19,6
Marche	1.592.000	1.039,3	1.804.000	1.182,7	13,8
Molise	388.400	1.259,0	468.200	1.532,0	21,7
Piemonte	4.468.000	1.021,1	3.508.000	805,3	-21,1
PA Bolzano	-	-	-	-	NA
PA Trento	10.000	18,5	10.000	18,5	-0,2
Puglia	3.495.000	863,3	3.050.400	757,1	-12,3
Sardegna	8.000	4,9	100.000	61,0	1.156,5
Sicilia	4.325.800	860,5	4.391.800	878,4	2,1
Toscana	2.164.400	579,2	1.263.600	338,8	-41,5
Umbria	4.000	4,5	30.000	34,0	652,2
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	3.571.800	728,2	2.726.000	555,7	-23,7
Italia	33.493.400	550,9	30.075.400	498,3	-9,6

Tabella 75. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di *Umanserum*® espresse in millilitri e millilitri per 1000 unità di popolazione, e relative variazioni % 2018-2019 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2018		2019		% Var 2018-2019
	mL	mL per 1.000 pop	mL	mL per 1.000 pop	
Abruzzo	-	-	-	-	NA
Basilicata	86.250	152,1	110.000	195,4	28,5
Calabria	222.500	113,7	215.000	110,4	-2,9
Campania	-	-	-	-	NA
E.-Romagna	-	-	-	-	NA
Friuli V. Giulia	-	-	-	-	NA
Lazio	-	-	-	-	NA
Liguria	-	-	-	-	NA
Lombardia	-	-	25.000	2,5	NA
Marche	-	-	-	-	NA
Molise	-	-	2.500	8,2	NA
Piemonte	87.500	20,0	-	-	-100,0
PA Bolzano	-	-	-	-	NA
PA Trento	-	-	-	-	NA
Puglia	3.953.750	976,7	3.992.500	990,9	1,5
Sardegna	-	-	-	-	NA
Sicilia	2.705.250	538,1	3.010.000	602,0	11,9
Toscana	-	-	300.000	80,4	NA
Umbria	-	-	25.000	28,3	NA
Valle d'Aosta	-	-	-	-	NA
Veneto	5.000	1,0	-	-	-100,0
Italia	7.060.250	116,7	7.680.000	127,2	9,0

PARTE C
Autosufficienza nazionale
dei medicinali plasmaderivati oggetto di conto-lavorazione

AUTOSUFFICIENZA

Secondo la normativa italiana, il termine autosufficienza degli MPD si riferisce alla capacità dei sistemi sanitari regionali (attraverso accordi sottoscritti da più o da singole Regioni) di soddisfare i propri bisogni degli MPD. Ciò si ottiene utilizzando prodotti ottenuti dalla lavorazione del plasma raccolto e inviato alle Officine di produzione in regime di conto-lavorazione, riducendo gli approvvigionamenti dal mercato farmaceutico. L'autosufficienza degli MPD, tuttavia, deve tenere conto dei livelli di appropriatezza dell'utilizzo clinico e della gestione delle risorse disponibili.

L'autosufficienza degli MPD, assieme a quella di emocomponenti rappresenta uno degli obiettivi della Legge 219/2005, finalizzata 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. A tal fine, la legge fissa alcuni principi di programmazione sanitaria a livello regionale (art. 11), affida al CNS le attività di coordinamento (art. 12) e all'MdS la definizione del Programma annuale di autosufficienza nazionale (art. 14). Questo rappresenta 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 e i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari.

Inoltre, il DL.vo 20 dicembre 2007, n. 261 (48) prevede (art. 26) la predisposizione, da parte dell'MdS, tramite apposito decreto, di un programma finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei ST e nelle UdR e alla promozione del razionale e appropriato utilizzo degli MPD. Con il DM del 2 dicembre 2016 è stato emanato il primo Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati, riferito al quinquennio 2016-2020 (49).

Sistema di conto-lavorazione

Il plasma raccolto in Italia proviene da donazioni volontarie, periodiche, responsabili, anonime e gratuite. Le Regioni, singolarmente o in associazione, conferiscono il plasma raccolto dai ST del proprio territorio all'azienda autorizzata e convenzionata alla sua trasformazione industriale per la produzione degli MPD.

Il contratto con le aziende, che operano come fornitori di servizio, è considerato una modalità di "lavorazione in conto terzi" e si configura come convenzione per la produzione degli MPD.

L'acquisizione viene attuata mediante procedura di gara conforme alla normativa vigente. A tal fine, nel corso del 2015 e del 2016, si sono costituiti tre nuovi accordi interregionali in aggiunta all'Accordo Lombardia-Piemonte-Sardegna (LPS) già operante:

- il Nuovo Accordo Interregionale per la plasmaderivazione, (NAIP), a cui aderiscono Abruzzo, Basilicata, Friuli V. Giulia, Liguria, PA di Bolzano, PA di Trento, Umbria, Veneto (Regione capofila), Valle d'Aosta;
- il Raggruppamento Interregionale Plasma/Plasmaderivati (RIPP) a cui aderiscono Calabria, Emilia-Romagna (Regione capofila), Puglia e Sicilia;
- il Plasma Network (Planet) a cui aderiscono Campania, Lazio (comprendente l'Ispettorato Generale della Sanità Militare), Marche, Molise e Toscana (Regione capofila).

Secondo i termini di questo tipo di accordi, come stabilito nel DM del 12 aprile 2012 (50), la produzione degli MPD è definita da un piano di produzione quali-quantitativo. L'azienda interessata si impegna a produrre la quantità e a garantire la qualità degli MPD richiesti dalle Regioni rispettando sia i tempi programmati che le procedure specificate; le Regioni contraenti, a loro volta, si impegnano a rendere disponibile il plasma necessario secondo quantità e specifiche di qualità concordate.

Le Regioni hanno diritto alla piena proprietà del plasma inviato alla lavorazione industriale, di tutte le specialità farmaceutiche da esso derivate, nonché del materiale residuo. Conseguentemente, il fornitore del servizio di trasformazione industriale non può utilizzare il plasma, le frazioni intermedie o i prodotti finiti né la materia prima residua per scopi diversi da quelli previsti dall'accordo, senza previo accordo con le Regioni. Ai fini del bando di gara, il suddetto DM afferma che deve essere considerata la produzione di almeno albumina umana, FVIII e IG-IV. In altre parole, questi tre MPD devono essere inclusi nell'offerta dell'Azienda mentre tutti gli altri MPD sono da considerarsi opzionali.

Ai sensi del DM del 5 dicembre 2014, le uniche società autorizzate a frazionare plasma nazionale sono Baxter Manufacturing, CSL Behring SpA, Grifols Italia, Kedrion, Octapharma Italia (51). Nel 2016 la gara per la fornitura dei servizi di frazionamento in conto-lavorazione per le Regioni NAIP è stata vinta da CSL Behring SpA. Il contratto prevedeva la fornitura di albumina, IG-IV, IG-SC/IM, FVIIIpd, FVIII/vWF in combinazione e fibrinogeno. Anche se il plasma ha iniziato a essere inviato a CSL Behring per il frazionamento nel maggio 2017, nessun prodotto è stato restituito alle Regioni NAIP prima del 2018.

Per tutte le altre Regioni sono rimasti in vigore gli accordi con la società di frazionamento in conto-lavorazione Kedrion. I contratti riguardavano la produzione di albumina, IG-IV, FVIIIpd, FIXpd, CCP3, AT e plasma inattivato da virus detergente con solventi.

Plasma inviato all'industria per il frazionamento

A partire dall'anno 2000, la quantità di plasma raccolto su scala nazionale (Figura 37) è costantemente aumentata, passando da un totale di 462.805 chilogrammi inviati al frazionamento nell'anno 2000 agli 858.900 chilogrammi del 2019, con un incremento percentuale, nell'arco dell'intero periodo considerato, dell'85,6%.

Il tasso di incremento medio annuo nel periodo considerato è del 3,3%, con due momenti di maggiore crescita nei periodi compresi tra gli anni 2004-2006 e 2008-2010.

A partire dall'anno 2008 si registra un costante calo del tasso di variazione annuo (Figura 38) che, nell'anno 2014 ha raggiunto il valore minimo per l'intero periodo considerato (-1,1%) in ragione della diminuzione registrata nella raccolta di plasma da scomposizione. La variazione percentuale registrata tra il 2018 e il 2019 è dell' 1,7%.

Il conferimento del plasma al frazionamento industriale da parte delle singole Regioni registra, tuttavia, un'estrema variabilità in termini quantitativi e qualitativi.

In termini assoluti, nel 2019, le Regioni aderenti all'accordo LPS hanno raccolto circa un terzo del plasma inviato all'industria per una quota pari a 247.074 chilogrammi, quelli aderenti al RIPP 221.071 chilogrammi, quelle del NAIP 198.143 chilogrammi e quelle del PlaNet 192.612 chilogrammi, pari rispettivamente, al 29%, 26%, 23% e 22% del totale nazionale (Figura 39).

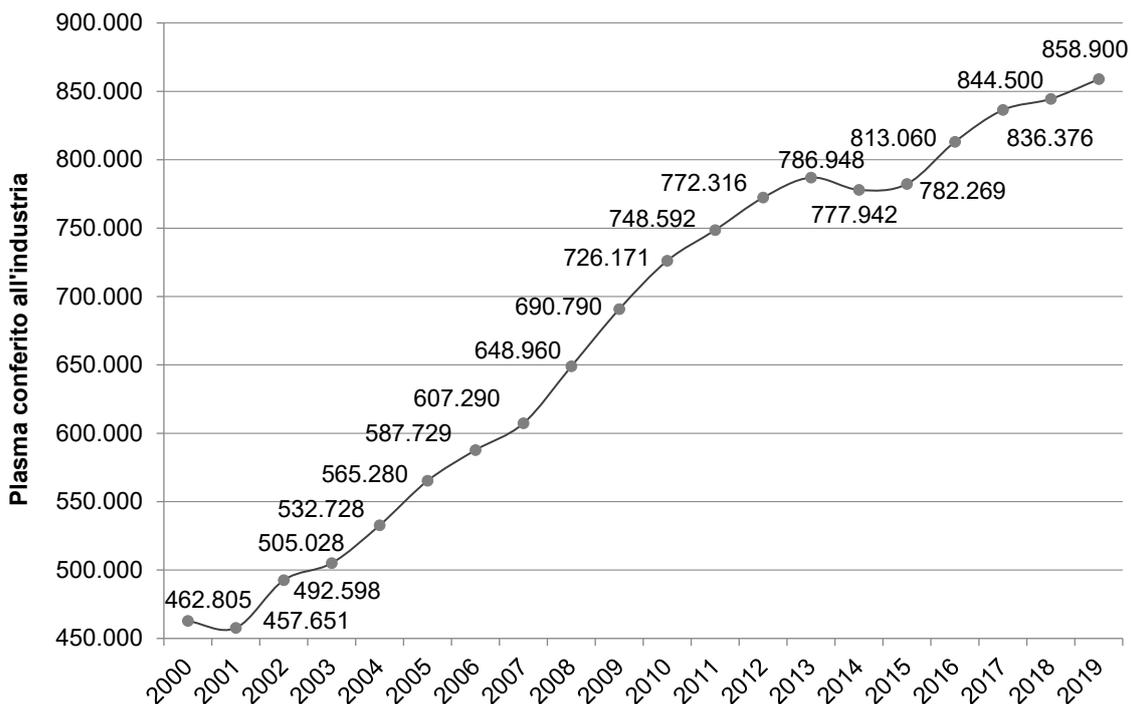


Figura 37. Plasma conferito all'industria, anni 2000-2019
(Elaborazioni CNS su dati Kedrion e CSL Behring, gennaio 2021)

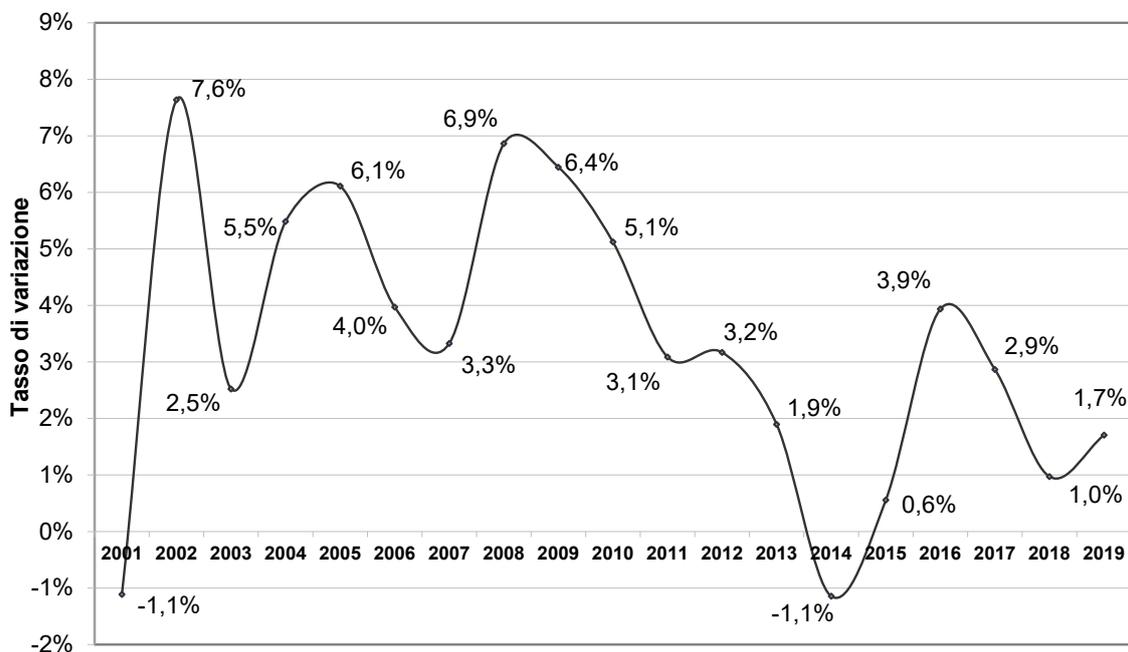


Figura 38. Tasso di variazione annuo della quantità di plasma conferito all'industria, anni 2001-2019
(Elaborazioni CNS su dati Kedrion e CSL Behring, gennaio 2021)

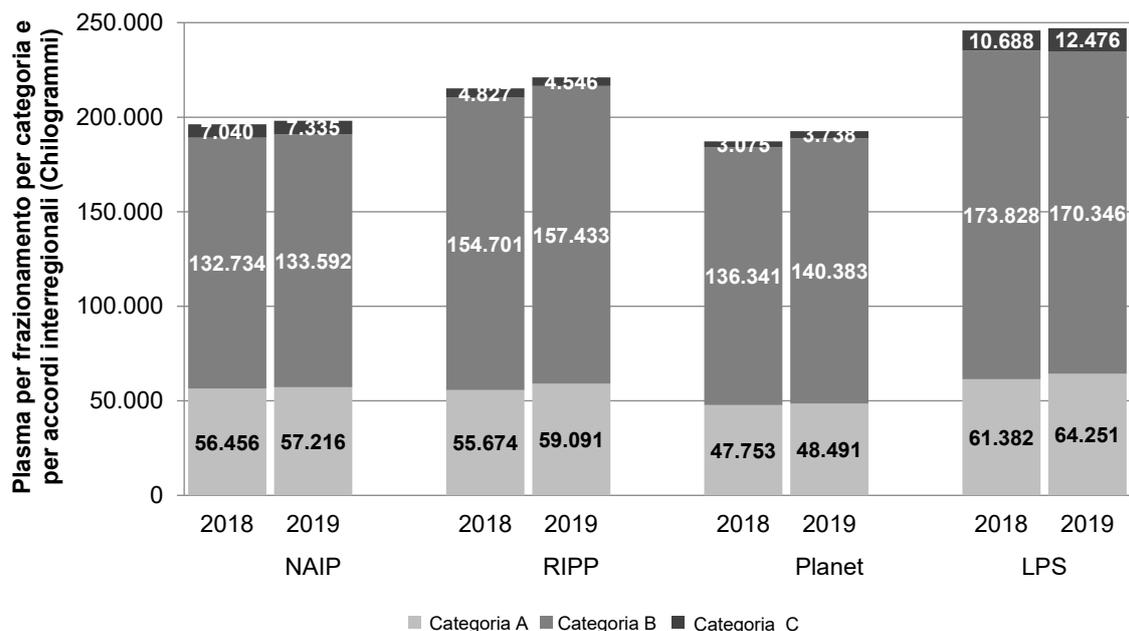


Figura 39. Quantità di plasma totale conferito all'industria per accordi interregionali (chilogrammi), anni 2018-2019 (Elaborazioni CNS su dati Kedrion e CSL Behring, gennaio 2021)

In riferimento alle quantità di plasma conferito all'industria nel 2019, per la popolazione residente, il NAIP ha inviato alla lavorazione 17,0 chilogrammi di plasma per mille unità di popolazione (valore costante rispetto al dato del 2018 a parità di Regioni e PPAA aderenti), l'accordo LPS 15,4 chilogrammi, il RIPP 14,3 chilogrammi e il PlaNet 11,2 chilogrammi per mille unità di popolazione (Figura 40).

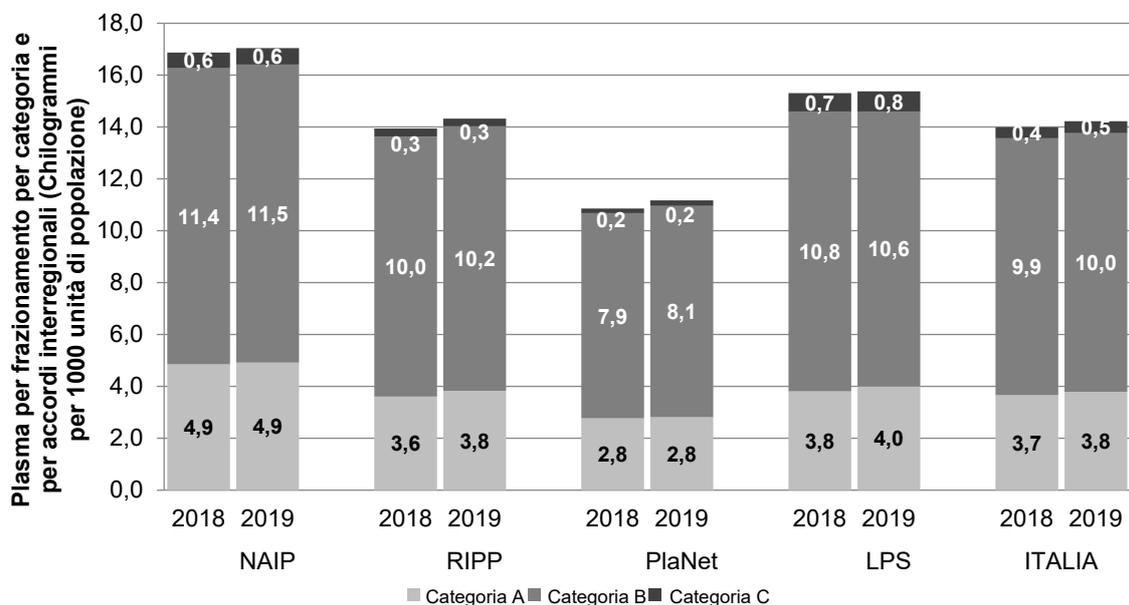


Figura 40. Quantità di plasma conferito all'industria per accordi interregionali (chilogrammi per mille abitanti), anni 2018-2019 (Elaborazioni CNS su dati Kedrion e CSL Behring, gennaio 2021)

Nel 2019, il valore nazionale si è attestato a 14,2 chilogrammi per mille unità di popolazione (14,0 nel 2018), con contributi delle singole Regioni molto diversi tra loro. Si registrano, infatti, valori massimi di 23,6 chilogrammi per mille unità di popolazione in Friuli V. Giulia, 22,9 nelle Marche e 20,9 in Emilia-Romagna. I contributi minori, seppur con valori in crescita rispetto al 2018, si registrano in Calabria, Lazio e Campania con 9,3, 7,7 e 6,0 chilogrammi per mille unità di popolazione, rispettivamente (Figura 41).

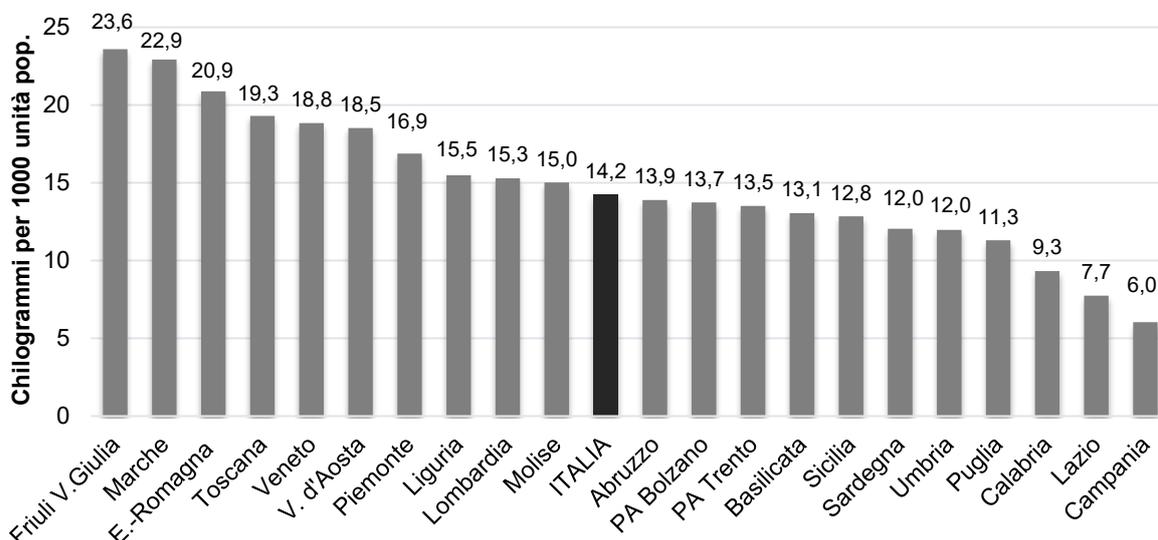


Figura 41. Quantità (chilogrammi per mille unità di popolazione) di plasma conferito all'industria per Regione, 2019 (Elaborazioni CNS su dati Kedrion e CSL Behring, gennaio 2021)

Offerta di medicinali plasmaderivati dal conto-lavorazione

La quantità totale di plasma inviata all'industria nel 2019 dalle Regioni italiane è stata di 858.900 chilogrammi (Tabella 76); di questi, il 27% (229.050 chilogrammi) è rappresentato da plasma da aferesi (categoria A), il 70% (601.755 chilogrammi) da plasma da separazione di categoria B e il restante 3% (28.095 chilogrammi) da plasma da separazione di categoria C per il recupero delle proteine non labili. Le percentuali di conferimento al frazionamento delle tre categorie di plasma variano nei diversi ambiti regionali; in particolare, la percentuale di plasma da aferesi (categoria A) varia dal 25,2% mandato dal consorzio PlaNet al 28,9% dell'accordo NAIP, mentre la percentuale di plasma inteso solo per il recupero delle proteine non labili, (categoria C), oscilla dal 2,0% inviati da PlaNet al 5,0% mandato dal consorzio LPS. La Tabella 77 mostra le quantità degli MPD potenzialmente ottenibili dalla produzione industriale della quantità totale di plasma inviato per il frazionamento nel 2019 (da luglio 2018 a giugno 2019). Queste cifre mostrano le quantità, espresse in grammi e UI, di medicinali che i frazionatori hanno potenzialmente garantito ai consorzi determinate dalle rese industriali e dagli accordi contrattuali. Ulteriori quantità di plasma, circa 15.000 chilogrammi, come mostrato nella Tabella 78, sono state inviate a Kedrion per la produzione di plasma trattato con solvente/detergente, al di fuori dell'ambito degli accordi regionali sopra menzionati. La Tabella 79 fornisce le quantità degli MPD distribuite alle singole Regioni nel 2019 secondo i programmi di produzione e distribuzione specificati (offerta effettiva o conto lavorazione).

Tabella 76. Quantità totale, espressa in chilogrammi, quantità per mille abitanti e variazioni percentuali anni 2018-2019 per Regione e categoria
(Elaborazioni CNS su dati Kedrion e CSL Behring, gennaio 2021)

Regione	A	%	B	%	C	%	Tot. Fraz.	Totale per 1.000 pop
Abruzzo	5.141	1,1	12.947	3,4	134	-22,5	18.221	13,9
Basilicata	1.462	-13,1	5.311	11,9	573	-28,1	7.347	13,1
Friuli V.Giulia	13.348	11,0	14.568	-2,1	747	983,1	28.663	23,6
Liguria	6.264	6,6	17.744	-1,8	-	-100,0	24.008	15,5
PA Bolzano	1.375	10,7	5.920	-2,1	-	-	7.295	13,7
PA Trento	536	-11,7	6.776	2,3	-	-	7.312	13,5
Umbria	1.710	28,7	8.850	0,4	-	-	10.560	12,0
Valle d'Aosta	816	-15,4	1.511	-1,5	-	-	2.327	18,5
Veneto	26.565	-3,9	59.965	0,8	5.881	-1,6	92.410	18,8
NAIP	57.216	1,3	133.592	0,6	7.335	4,2	198.143	17,0
Calabria	1.105	33,2	17.021	4,1	34	129,2	18.159	9,3
E.-Romagna	37.446	10,4	52.778	1,4	2.895	12,0	93.119	20,9
Puglia	6.168	6,2	37.797	1,8	1.590	-24,9	45.555	11,3
Sicilia	14.373	-4,9	49.837	1,4	28	-74,3	64.238	12,8
RIPP	59.091	6,1	157.433	1,8	4.546	-5,8	221.071	14,3
Campania	762	102,1	32.632	7,8	1.669	26,7	35.063	6,0
Lazio	4.604	6,6	39.197	2,3	1.728	8,1	45.530	7,7
Marche	13.824	-0,7	21.139	-2,5	-	-	34.962	22,9
Molise	892	19,1	3.698	6,6	-	-	4.590	15,0
Toscana	28.409	0,1	43.570	2,8	-	-	71.980	19,3
Ministero Difesa	-	-	147	-36,2	341	113,8	488	-
PlaNet	48.491	1,5	140.383	3,0	3.738	21,5	192.612	16,8
Lombardia	42.695	2,6	101.845	-5,7	9.267	75,4	153.807	15,3
Piemonte	20.730	9,1	50.167	-0,1	2.632	-0,5	73.530	16,9
Sardegna	826	4,5	18.335	17,7	577	-79,1	19.738	12,0
LPS	64.251	4,7	170.346	-2,0	12.476	16,7	247.074	15,4
Italia	229.050	3,5	601.755	0,7	28.095	9,6	858.900	14,2

Tabella 77. Offerta teorica dei medicinali plasmaderivati in base alla quantità di plasma conferito durante il secondo semestre 2018 e il primo semestre 2019 e alle rese fornite dall'industria di frazionamento per Regione – anno 2019 (Elaborazioni CNS su dati Kedrion e CSL Behring)

Regione	2° semestre 2018		1° semestre 2019		TOTALE	Albumina		IG	Fattore VIII		Fattore VIII / vW		FIX / CCP3		Antitrombina		Fibrinogeno	
	kg	kg	kg	kg		kg	g		g	UI	UI	vW	UI	UI	UI	UI	UI	g
Abruzzo	8.851	8.804	17.655	441.374	86.509	1.606.602	529.649	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	683
Basilicata	3.484	3.518	7.002	175.055	34.311	637.199	210.066	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	271
Friuli V. Giulia	13.541	13.839	27.380	684.498	134.162	2.491.573	821.398	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.059
Liguria	11.995	11.970	23.965	599.128	117.429	2.180.826	718.954	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	927
PA Bolzano	3.824	3.627	7.451	186.269	36.509	678.019	223.523	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	288
PA Trento	3.824	3.644	7.468	186.698	36.593	679.581	224.038	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	289
Umbria	5.157	5.004	10.161	254.017	49.787	924.623	304.821	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	393
V. d'Aosta	1.214	1.282	2.496	62.394	12.229	227.115	74.873	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	97
Veneto	46.530	45.874	92.405	2.310.115	452.783	8.408.820	2.772.138	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.575
NAIP	98.420	97.562	195.982	4.899.549	960.312	17.834.358	5.879.459	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.581
Calabria	8.665	9.473	18.138	471.600	72.554	2.355.259	72.554	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E.-Romagna	44.152	46.558	90.710	2.358.454	362.839	11.450.170	362.839	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Puglia	22.388	22.298	44.686	1.161.837	178.744	5.591.740	178.744	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sicilia	33.190	32.706	65.896	1.713.290	263.583	8.560.136	263.583	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RIPP	108.395	111.035	219.430	5.705.181	877.720	27.957.305	877.720	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Campania	16.679	16.654	33.333	866.657	133.332	4.164.799	133.332	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lazio	22.048	22.447	44.495	1.156.857	177.978	5.567.734	177.978	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Marche	17.341	18.296	35.637	926.574	142.550	4.632.869	142.550	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Molise	2.005	2.351	4.356	113.246	17.422	566.230	17.422	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toscana	35.002	35.409	70.411	1.830.691	281.645	9.153.456	281.645	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ministero Difesa	187	235	421	10.955	1.685	22.463	1.685	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PlaNet	93.261	95.392	188.653	4.904.981	754.612	24.107.551	754.612	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lombardia	76.249	77.804	154.053	4.005.390	616.214	19.104.115	616.214	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piemonte	35.390	36.547	71.937	1.870.368	287.749	9.026.677	287.749	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sardegna	9.775	9.165	18.940	492.429	75.758	2.256.954	75.758	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LPS	121.414	123.516	244.930	6.368.187	979.721	30.387.746	979.721	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Italia	421.490	427.505	848.995	21.877.898	3.572.365	100.286.960	5.879.459	95.339.962	89.462.841	7.581	30.061.916	25.845.476	21.105.326	9.855.399	2.594.724	33.555.449	89.462.841	7.581

Tabella 78. Offerta potenziale plasma trattato S/D basata sul totale di plasma inviato al frazionamento da luglio 2018 a giugno 2019 sulla base delle rese fornite dalle industrie di frazionamento – anno 2019 (Elaborazioni CNS su dati Kedrion)

Regione	2° semestre 2018 kg	1° semestre 2019 kg	Totale kg	Solvente/detergente-plasma virus inattivato mL
Abruzzo	-	-	-	-
Basilicata	-	-	-	-
Calabria	-	-	-	-
Campania	994	2.357	3.351	3.085.981
E.-Romagna	-	-	-	-
Friuli V. Giulia	-	-	-	-
Lazio	1.240	1.350	2.590	2.385.356
Liguria	-	-	-	-
Lombardia	-	-	-	-
Marche	1.057	1.321	2.378	2.189.817
Molise	461	275	737	678.422
Piemonte	2.059	2.619	4.678	4.308.642
PA Bolzano	-	-	-	-
PA Trento	-	-	-	-
Puglia	-	-	-	-
Sardegna	-	-	-	-
Sicilia	379	950	1.329	1.223.555
Toscana	-	-	-	-
Umbria	-	-	-	-
V. d'Aosta	-	-	-	-
Veneto	-	-	-	-
Ministero Difesa	-	-	-	-
Italia	6.191	8.871	15.062	13.871.774

ANALISI DELL'AUTOSUFFICIENZA

Albumina

Nel 2019, la domanda di albumina espressa dall'SSN ha rappresentato l'81% della domanda totale. L'autosufficienza teorica nazionale, stimata sulla base del rapporto tra offerta teorica e domanda SSN, è stata del 76% (+3% rispetto al 2018) ugualmente all'autosufficienza effettiva, intesa quale rapporto tra offerta effettiva della conto-lavorazione e domanda SSN (Tabella 80).

Le Regioni che nel 2019 hanno raggiunto un'autosufficienza effettiva > 90% sono state: Friuli V. Giulia, Liguria, PA Trento, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto, Emilia-Romagna, e Marche.

Tabella 80 Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di albumina, 2019

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	g	g	g	g	%	%
Abruzzo	788.006	701.548	441.374	480.200	63	68
Basilicata	374.618	363.488	175.055	231.300	48	64
Friuli V. Giulia	485.748	477.593	684.498	475.000	143	99
Liguria	681.253	659.405	599.128	619.500	91	94
PA Bolzano	170.735	169.795	186.269	152.170	110	90
PA Trento	169.975	162.240	186.698	156.700	115	97
Umbria	487.178	484.293	254.017	477.100	52	99
Valle d'Aosta	54.740	54.600	62.394	54.600	114	100
Veneto	2.331.200	2.159.910	2.310.115	2.110.200	107	98
NAIP	5.543.451	5.232.870	4.899.549	4.756.770	94	91
Calabria	1.177.356	1.069.775	471.600	684.130	44	64
E.-Romagna	2.719.348	2.402.518	2.358.454	2.253.900	98	94
Puglia	2.149.115	1.752.153	1.161.837	1.315.160	66	75
Sicilia	3.593.925	2.905.195	1.713.290	2.449.000	59	84
RIPP	9.639.743	8.129.640	5.705.181	6.702.190	70	82
Campania	4.868.173	3.950.680	866.657	1.057.000	22	27
Lazio	3.640.838	2.028.313	1.156.857	1.141.090	57	56
Marche	677.360	575.925	926.574	565.900	161	98
Molise	215.810	114.638	113.246	93.000	99	81
Toscana	1.418.978	1.350.705	1.830.691	1.165.390	136	86
M. Difesa	-	-	10.955	3.550	-	-
PlaNet	10.821.158	8.020.260	4.904.981	4.025.930	61	50
Lombardia	6.558.565	4.778.565	4.005.390	4.262.470	84	89
Piemonte	1.524.778	1.396.435	1.870.368	1.261.800	134	90
Sardegna	1.406.075	1.360.215	492.429	977.950	36	72
LPS	9.489.418	7.535.215	6.368.187	6.502.220	85	86
Italia	35.493.769	28.917.985	21.877.898	21.987.110	76	76

Le Regioni che nel 2019 hanno beneficiato maggiormente delle compensazioni interregionali sono state Umbria (autosufficienza effettiva 99% rispetto a quella teorica 52%) e Basilicata (64% rispetto a 48%) per il NAIP, la Sardegna (72% rispetto a 36%) per l'LPS, nonché Calabria (autosufficienza effettiva 64% rispetto a quella teorica 44%) e Sicilia (autosufficienza effettiva 84% rispetto a quella teorica 59%) per il consorzio RIPP.

Le Regioni più lontane dall'obiettivo dell'autosufficienza effettiva sono invece Campania, Lazio, Basilicata e Calabria con percentuali che oscillano tra il 27% e il 64% della domanda SSN soddisfatta dall'offerta della conto-lavorazione.

Immunoglobuline normali umane

Nel 2019, la domanda dell'SSN per IG normali ha rappresentato il 92% della domanda totale (Tabella 81).

Tabella 81. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di Immunoglobuline umane normali, 2019

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta potenziale	Offerta effettiva	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	g	g	g	g	%	%
Abruzzo	123.896	123.421	86.509	91.540	70	74
Basilicata	35.573	35.573	34.311	19.370	96	54
Friuli V. Giulia	117.266	117.266	134.162	108.180	114	92
Liguria	238.587	236.917	117.429	166.675	50	70
PA Bolzano	46.847	46.847	36.509	42.360	78	90
PA Trento	51.816	51.816	36.593	47.710	71	92
Umbria	101.526	101.526	49.787	81.140	49	80
Valle d'Aosta	24.098	24.098	12.229	23.425	51	97
Veneto	586.903	563.623	452.783	475.535	80	84
NAIP	1.326.511	1.301.086	960.312	1.055.935	74	81
Calabria	118.200	118.165	72.554	81.235	61	69
E.-Romagna	506.953	506.048	362.839	369.105	72	73
Puglia	464.367	443.009	178.744	235.850	40	53
Sicilia	348.393	339.790	263.583	228.260	78	67
RIPP	1.437.912	1.407.012	877.720	914.450	62	65
Campania	448.300	419.804	133.332	123.588	32	29
Lazio	671.547	499.671	177.978	176.095	36	35
Marche	217.951	217.715	142.550	178.934	65	82
Molise	45.059	11.219	17.422	7.760	155	69
Toscana	682.203	645.008	281.645	288.267	44	45
M. Difesa	-	-	1.685	-	NA	NA
PlaNet	2.065.060	1.793.418	754.612	774.644	42	43
Lombardia	953.728	792.582	616.214	555.499	78	70
Piemonte	526.250	524.248	287.749	350.000	55	67
Sardegna	99.427	99.257	75.758	73.545	76	74
LPS	1.579.405	1.416.087	979.721	979.044	69	69
Italia	6.408.888	5.917.603	3.572.365	3.724.073	60	63

L'autosufficienza potenziale nazionale, espressa dal rapporto tra offerta potenziale e domanda SSN, nel 2019 è stata del 60%, e l'autosufficienza effettiva, intesa come rapporto tra l'effettiva offerta derivante dal conto lavoro e la domanda SSN, è stata del 63%.

Alcune Regioni sono riuscite a raggiungere un'effettiva autosufficienza nelle IG nel 2019 superiore al 90%, quali il Friuli V. Giulia, la PA di Trento e la Valle d'Aosta, mentre le Regioni che hanno ottenuto l'autosufficienza effettiva più bassa sono state Campania (29%), Lazio (35%) e Toscana (45%).

Immunoglobuline normali ad uso sottocutaneo / intramuscolare

Nel 2019, la domanda SSN di immunoglobuline ad uso sottocutaneo/intramuscolare ha rappresentato circa il 99% della domanda totale (Tabella 82).

Tabella 82. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di immunoglobuline umane ad uso SC/IM, 2019

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta potenziale	Offerta effettiva	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	g	g	g	g	%	%
Abruzzo	32.252	32.212	86.509	8.040	269	25
Basilicata	11.480	11.480	34.311	960	299	8
Friuli V. Giulia	5.008	5.008	134.162	480	2.679	10
Liguria	45.487	45.487	117.429	3.900	258	9
PA Bolzano	4.151	4.151	36.509	2.160	880	52
PA Trento	5.386	5.386	36.593	2.160	679	40
Umbria	32.231	32.231	49.787	15.340	154	48
Valle d'Aosta	2.163	2.163	12.229	1.500	565	69
Veneto	118.001	118.001	452.783	41.080	384	35
NAIP	256.159	256.119	960.312	75.620	375	30
Calabria	34.748	34.748	72.554	-	209	0
E.-Romagna	109.782	109.782	362.839	-	331	0
Puglia	119.373	119.373	178.744	20	150	0
Sicilia	88.861	88.841	263.583	-	297	0
RIPP	352.765	352.745	877.720	20	249	0
Campania	113.749	113.749	133.332	3.088	117	3
Lazio	186.314	186.314	177.978	-	96	0
Marche	26.846	26.730	142.550	264	533	1
Molise	3.459	3.459	17.422	-	504	0
Toscana	170.137	169.957	281.645	3.624	166	2
M. Difesa	-	-	1.685	-	NA	NA
PlaNet	500.505	500.209	754.612	6.976	151	1
Lombardia	107.879	98.924	616.214	2.164	623	2
Piemonte	97.821	97.821	287.749	-	294	0
Sardegna	7.397	7.397	75.758	-	1.024	0
LPS	213.097	204.142	979.721	2.164	480	1
Italia	1.322.527	1.313.216	3.572.365	84.780	272	6

L'autosufficienza effettiva, intesa quale rapporto tra offerta effettiva della conto-lavorazione e domanda SSN, è stata del 6%.

Nessuna Regione nel 2019 ha raggiunto un'autosufficienza effettiva >90%; i valori più elevati di autosufficienza si sono registrati in Valle d'Aosta e nella PA di Bolzano con percentuali di autosufficienza superiori al 50%.

Immunoglobuline normali ad uso endovenoso

Nel 2019, la domanda SSN di IG-IV ha rappresentato circa il 91% della domanda totale (Tabella 83).

Tabella 83. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di immunoglobuline umane ad uso endovenoso, 2019

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	g	g	g	g	%	%
Abruzzo	91.644	91.209	86.509	83.500	95	92
Basilicata	24.093	24.093	34.311	18.410	142	76
Friuli V. Giulia	112.258	112.258	134.162	107.700	120	96
Liguria	193.100	191.430	117.429	162.775	61	85
PA Bolzano	42.696	42.696	36.509	40.200	86	94
PA Trento	46.430	46.430	36.593	45.550	79	98
Umbria	69.295	69.295	49.787	65.800	72	95
Valle d'Aosta	21.935	21.935	12.229	21.925	56	100
Veneto	468.902	445.622	452.783	434.455	102	97
NAIP	1.070.352	1.044.967	960.312	980.315	92	94
				-		
Calabria	83.452	83.417	72.554	81.235	87	97
E.-Romagna	397.171	396.266	362.839	369.105	92	93
Puglia	344.993	323.636	178.744	235.830	55	73
Sicilia	259.532	250.949	263.583	228.260	105	91
RIPP	1.085.147	1.054.267	877.720	914.430	83	87
				-		
Campania	334.551	306.055	133.332	120.500	44	39
Lazio	485.232	313.357	177.978	176.095	57	56
Marche	191.105	190.985	142.550	178.670	75	94
Molise	41.600	7.760	17.422	7.760	225	100
Toscana	512.067	475.052	281.645	284.643	59	60
M. Difesa	-	-	1.685	-	-	NA
PlaNet	1.564.555	1.293.209	754.612	767.668	58	59
Lombardia	845.848	693.658	616.214	553.335	89	80
Piemonte	428.430	426.427	287.749	350.000	67	82
Sardegna	92.030	91.860	75.758	73.545	82	80
LPS	1.366.308	1.211.945	979.721	976.880	81	81
Italia	5.086.361	4.604.387	3.572.365	3.639.293	78	79

L'autosufficienza teorica nazionale, stimata sulla base del rapporto tra offerta teorica e domanda SSN, nel 2019 è stata del 78% (77% nel 2018). L'autosufficienza effettiva, intesa

quale rapporto tra offerta effettiva della conto-lavorazione e domanda SSN, è stata del 79%, contro il 74% del 2018.

Le Regioni che nel 2019 hanno raggiunto un'autosufficienza effettiva >90% sono state: Abruzzo, Friuli V. Giulia, PA di Bolzano, PA di Trento, Umbria, Valle d'Aosta, Veneto, Calabria, Emilia-Romagna, Sicilia, Marche e Molise.

La Campania è l'unica Regione con un valore di autosufficienza effettiva inferiore al 50% (39%).

Antitrombina

La domanda SSN di AT rispetto alla domanda totale a livello nazionale è passata dal 94% nel 2011 all'89% nel 2019. L'autosufficienza effettiva ha registrato un valore dell'82% nel 2019, lievemente inferiore al valore di autosufficienza teorica (85%) (Tabella 84).

Tabella 84. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di antitrombina, 2019

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	UI	UI	UI	UI	%	%
Abruzzo	1.408.500	1.360.000	-	1.360.000	-	100
Basilicata	1.170.000	1.170.000	-	928.000	-	79
Friuli V. Giulia	2.634.000	2.624.000	-	2.624.000	-	100
Liguria	2.508.500	2.472.000	-	2.432.000	-	98
PA Bolzano	202.000	202.000	-	202.000	-	100
PA Trento	200.000	199.000	-	199.000	-	100
Umbria	786.000	786.000	-	786.000	-	100
Valle d'Aosta	192.000	192.000	-	192.000	-	100
Veneto	6.002.500	5.927.000	-	5.927.000	-	100
NAIP	15.103.500	14.932.000	-	14.650.000	-	98
Calabria	10.402.500	9.103.000	2.484.971	8.708.000	27	96
E.-Romagna	2.732.000	1.898.000	12.427.237	1.878.000	655	99
Puglia	8.360.500	7.388.000	6.121.985	7.198.000	83	97
Sicilia	17.292.500	16.906.000	9.027.722	16.442.000	53	97
RIPP	38.787.500	35.295.000	30.061.916	34.226.000	85	97
Campania	16.209.000	14.835.000	4.566.618	5.512.000	31	37
Lazio	20.023.500	14.660.000	6.095.748	7.591.000	42	52
Marche	2.917.000	2.907.000	4.882.331	2.907.000	168	100
Molise	972.000	882.000	596.720	882.000	68	100
Toscana	6.400.500	6.395.000	9.646.334	6.375.000	151	100
M. Difesa	-	-	57.725	-	NA	NA
PlaNet	46.522.000	39.679.000	25.845.476	23.267.000	65	59
Lombardia	8.671.500	7.178.500	21.105.326	6.182.000	294	86
Piemonte	6.898.000	6.395.000	9.855.399	6.395.000	154	100
Sardegna	1.984.000	1.981.000	2.594.724	1.836.000	131	93
LPS	17.553.500	15.554.500	33.555.449	14.413.000	216	93
Italia	117.966.500	105.460.500	89.462.841	86.556.000	85	82

Poiché l'AT non è compresa tra gli MPD previsti dal contratto di frazionamento in conto lavoro con CSL Behring, l'offerta potenziale per le Regioni NAIP è stata pari a zero.

Tuttavia, la loro domanda dell'SSN potrebbe essere soddisfatta dallo stock esistente di prodotti forniti nell'ambito del precedente accordo con Kedrion e da una compensazione interregionale.

Tutte le Regioni hanno raggiunto nel 2019 un'autosufficienza effettiva di oltre il 90% della domanda SSN, ad eccezione di Basilicata, Campania, Lazio e Lombardia.

Le Regioni che hanno beneficiato principalmente della compensazione interregionale nel 2019 sono state Calabria (96% effettivo vs. 27% potenziale autosufficienza), Sicilia (97% effettivo vs. potenziale 53%) e Molise (100% effettivo vs. 68% potenziale). Le Regioni più lontane dall'obiettivo di un'autosufficienza effettiva sono state la Campania (37%) e il Lazio (52%).

Fattore VIII plasmaderivato

Nel 2019, in base agli accordi contrattuali in vigore, le Regioni NAIP potrebbero aver beneficiato:

- delle scorte ancora esistenti di Fattore VIII della coagulazione derivato dal plasma fornite nell'ambito del precedente accordo con Kedrion (Klott™);
- del potenziale apporto di Fattore VIII della coagulazione derivato dal plasma prodotto da CSL Behring (Beriate™);
- della fornitura di Fattore VIII della coagulazione derivato dal plasma e Fattore di von Willebrand in combinazione (Haemate P™);
- della compensazione interregionale.

Tutte le altre Regioni, nell'ambito del contratto con Kedrion, avrebbero potuto usufruire della fornitura e dell'enorme stock di Fattore VIII della coagulazione derivato dal plasma, Klott®.

Nell'analisi della domanda e dell'offerta di FVIIIpd si deve tener conto che la scelta della specialità farmaceutica per la cura dell'emofilia A si basa su considerazioni maturate all'interno dell'alleanza terapeutica tra medico e paziente, che devono essere salvaguardate e possono non consentire nemmeno la sostituzione del medicinale prescritto con un medicinale della stessa classe o gruppo ATC.

Pertanto, in questo rapporto l'autosufficienza è descritta distinguendo FVIIIpd da FVIIIpd in combinazione con vWF.

Fattore VIII di origine plasmatica

Nel 2019, tutte le Regioni hanno conseguito in larga misura un'autosufficienza effettiva di FVIIIpd (Tabella 85).

Fattore VIII plasmaderivato in combinazione con il Fattore di von Willebrand

La Tabella 86 mostra l'autosufficienza regionale e nazionale di Fattore VIII plasmatico in combinazione con il Fattore di von Willebrand.

Tabella 85. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di Fattore VIII di origine plasmatica, 2019

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva/	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	UI	UI	UI	UI	%	%
Abruzzo	60.000	60.000	1.606.602	60.000	2.678	100
Basilicata	52.000	52.000	637.199	52.000	1.225	100
Friuli V. Giulia	576.000	576.000	2.491.573	576.000	433	100
Liguria	992.000	992.000	2.180.826	992.000	220	100
PA Bolzano	352.000	352.000	678.019	352.000	193	100
PA Trento	17.000	17.000	679.581	17.000	3.998	100
Umbria	496.000	496.000	924.623	496.000	186	100
Valle d'Aosta	-	-	227.115	-	NA	NA
Veneto	10.962.000	10.962.000	8.408.820	10.962.000	77	100
NAIP	13.507.000	13.507.000	17.834.358	13.507.000	132	100
Calabria	507.000	507.000	2.355.259	507.000	465	100
E.-Romagna	2.881.000	2.881.000	11.450.170	2.881.000	397	100
Puglia	4.543.000	4.543.000	5.591.740	4.191.000	123	92
Sicilia	1.017.000	1.017.000	8.560.136	1.017.000	842	100
RIPP	8.948.000	8.948.000	27.957.305	8.596.000	312	96
Campania	3.846.000	3.846.000	4.164.799	3.846.000	108	100
Lazio	4.713.000	4.712.000	5.567.734	4.712.000	118	100
Marche	1.792.000	1.792.000	4.632.869	1.792.000	259	100
Molise	200.000	200.000	566.230	200.000	283	100
Toscana	3.582.000	3.582.000	9.153.456	3.582.000	256	100
M. Difesa	-	-	22.463	-	NA	NA
PlaNet	14.133.000	14.132.000	24.107.551	14.132.000	171	100
Lombardia	12.987.000	12.987.000	19.104.115	12.447.000	147	96
Piemonte	10.127.000	10.127.000	9.026.677	10.127.000	89	100
Sardegna	869.000	869.000	2.256.954	869.000	260	100
LPS	23.983.000	23.983.000	30.387.746	23.443.000	127	98
Italia	60.571.000	60.570.000	100.286.960	59.678.000	166	99

Tabella 86. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di Fattore VIII di origine plasmatica in combinazione con il Fattore di von Willebrand, 2019

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	UI	UI	UI	UI	%	%
Abruzzo	2.517.000	2.517.000	529.649	380.000	21	15
Basilicata	40.000	40.000	210.066	-	525	0
Friuli V. Giulia	183.000	183.000	821.398	130.000	449	71
Liguria	409.000	409.000	718.954	400.000	176	98
PA Bolzano	874.000	874.000	223.523	820.000	26	94
PA Trento	111.000	111.000	224.038	40.000	202	36
Umbria	945.000	945.000	304.821	220.000	32	23
Valle d'Aosta	10.000	10.000	74.873	10.000	749	100
Veneto	2.579.500	2.579.500	2.772.138	1.770.000	107	69
NAIP	7.668.500	7.668.500	5.879.459	3.770.000	77	49
Calabria	1.107.500	858.500	-	-	-	-
E.-Romagna	3.019.250	3.011.500	-	-	-	-
Puglia	6.741.500	6.672.500	-	-	-	-
Sicilia	4.307.000	4.219.000	-	-	-	-
RIPP	15.175.250	14.761.500	-	-	-	-

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	UI	UI	UI	UI	%	%
Campania	4.226.500	4.225.000	-	-	-	-
Lazio	9.065.500	8.665.500	-	-	-	-
Marche	539.000	539.000	-	-	-	-
Molise	405.000	204.000	-	-	-	-
Toscana	2.275.000	2.269.000	-	-	-	-
M. Difesa	-	-	-	-	-	-
PlaNet	16.511.000	15.902.500	-	-	-	-
Lombardia	5.937.000	5.706.750	-	-	-	-
Piemonte	3.671.000	3.629.500	-	-	-	-
Sardegna	1.526.000	1.526.000	-	-	-	-
LPS	11.134.000	10.862.250	-	-	-	-
Italia	50.488.750	49.194.750	5.879.459	3.770.000	12	8

Fattore IX di origine plasmatica e concentrati di complesso protrombinico a tre fattori

La produzione industriale di FIXpd e CCP3 è strettamente alternativa e, pertanto, l'autosufficienza per questi due MPD viene analizzata congiuntamente.

Pur considerando sostanzialmente raggiunta l'autosufficienza nazionale di FIXpd e CCP3 (96% della domanda SSN come nel 2018), quella regionale mostra differenze significative (*range*: 81-100%) a conferma di criticità, peraltro già rilevate negli anni precedenti, nella programmazione e nei meccanismi di scambio e compensazione interregionali (Tabella 87).

Tabella 87. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di Fattore IX di origine plasmatica e concentrati di complesso protrombinico a tre fattori, 2019

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	UI	UI	UI	UI	%	%
Abruzzo	745.000	745.000	-	745.000	-	100
Basilicata	350.000	350.000	-	350.000	-	100
Friuli V. Giulia	864.000	864.000	-	864.000	-	100
Liguria	1.117.000	880.000	-	880.000	-	100
PA Bolzano	458.000	458.000	-	458.000	-	100
PA Trento	379.000	379.000	-	379.000	-	100
Umbria	739.500	739.500	-	606.000	-	82
Valle d'Aosta	80.000	80.000	-	80.000	-	100
Veneto	4.767.500	4.742.000	-	4.655.000	-	98
NAIP	9.500.000	9.237.500	-	9.017.000	-	98
Calabria	462.500	458.500	2.648.217	458.500	578	100
E.-Romagna	4.052.000	3.744.000	13.243.625	3.644.000	354	97
Puglia	2.321.000	1.624.000	6.524.160	1.624.000	402	100
Sicilia	3.345.000	3.129.000	9.620.784	3.094.500	307	99
RIPP	10.180.500	8.955.500	32.036.786	8.821.000	358	98

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	UI	UI	UI	UI	%	%
Campania	2.210.500	2.040.000	4.866.614	1.656.000	239	81
Lazio	3.279.000	3.215.500	6.496.199	2.969.500	202	92
Marche	2.064.000	2.064.000	5.203.068	2.064.000	252	100
Molise	260.500	246.000	635.920	246.000	259	100
Toscana	4.545.500	3.671.500	10.280.035	3.669.500	280	100
M. Difesa	-	-	61.517	-	NA	NA
PlaNet	12.359.500	11.237.000	27.543.354	10.605.000	245	94
Lombardia	7.731.300	7.441.000	22.491.807	6.609.000	302	89
Piemonte	3.494.500	3.310.000	10.502.834	3.303.000	317	100
Sardegna	1.697.000	1.697.000	2.765.181	1.697.000	163	100
LPS	12.922.800	12.448.000	35.759.822	11.609.000	287	93
Italia	44.962.800	41.878.000	95.339.962	40.052.000	228	96

Fibrinogeno

RiaSTAP™ è un prodotto contenente concentrato di fibrinogeno attualmente reso disponibile da CSL Behring nell'ambito del contratto di frazionamento in conto lavorazione con le Regioni NAIP. RiaSTAP è indicato per il trattamento della deficienza congenita di fibrinogeno, che comprende afibrinogenemia congenita e ipofibrinogenemia. Altre indicazioni sono soddisfatte da altri prodotti disponibili sul mercato italiano. Nel 2019, la potenziale autosufficienza in RiaSTAP è risultata pari al 94% (Tabella 88). Tuttavia, l'autosufficienza effettiva nazionale è stata pari al 68%, mostrando possibili margini di miglioramento nelle politiche di compensazione interregionali. Tutte le Regioni NAIP, ad eccezione di Basilicata e della PA di Bolzano, hanno raggiunto un'autosufficienza effettiva pari al 100%

Tabella 88. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di fibrinogeno, 2019

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	g	g	g	g	%	%
Abruzzo	870	870	683	870	79	100
Basilicata	480	480	271	280	56	58
Friuli V. Giulia	1.103	1.100	1.059	1.100	96	100
Liguria	500	500	927	500	185	100
PA Bolzano	-	-	288	-	-	0
PA Trento	130	130	289	130	222	100
Umbria	970	970	393	970	41	100
Valle d'Aosta	50	50	97	50	193	100
Veneto	1.560	1.560	3.575	1.560	229	100
NAIP	5.663	5.660	7.581	5.460	134	96
Calabria	-	-	-	-	-	-
E.-Romagna	50	40	-	-	-	-
Puglia	20	20	-	-	-	-
Sicilia	19	19	-	-	-	-
RIPP	89	79	-	-	-	-

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	g	g	g	g	%	%
Campania	252	252	-	-	-	-
Lazio	3	-	-	-	-	-
Marche	-	-	-	-	-	-
Molise	-	-	-	-	-	-
Toscana	-	-	-	-	-	-
M. Difesa	-	-	-	-	-	-
PlaNet	255	252	-	-	-	-
Lombardia	341	247	-	-	-	-
Piemonte	1.301	1.297	-	-	-	-
Sardegna	554	550	-	-	-	-
LPS	2.196	2.094	-	-	-	-
Italia	8.203	8.085	7.581	5.460	94	68

Plasma virus-inattivato con solvente detergente

A differenza dei principali MPD oggetto delle convenzioni tra le Regioni e l'azienda di frazionamento industriale per la produzione in conto-lavorazione, la produzione di plasma virus-inattivato con solvente detergente da plasma nazionale è strettamente determinata dalle scelte di programmazione della produzione delle singole Regioni (e in alcuni casi delle aziende sanitarie). Pertanto, alla determinazione dell'autosufficienza nazionale non concorre l'insieme delle Regioni.

Per il plasma virus-inattivato con solvente detergente sono previste le medesime indicazioni terapeutiche del plasma fresco congelato; non sono state rilevate sufficienti evidenze che giustificano l'utilizzo prioritario o preferenziale del plasma virus-inattivato con solvente detergente rispetto al plasma fresco congelato (52).

Nel 2019, la domanda SSN di plasma virus-inattivato con solvente detergente è stata prossocché pari alla domanda totale. Per lo stesso anno, l'autosufficienza effettiva nazionale è stata del 62% (Tabella 89).

Tabella 89. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di plasma virus-inattivato con solvente detergente, 2019

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Autosuff. potenziale	Autosuff. effettiva
	mL	mL	mL	mL	%	%
Abruzzo	-	-	-	-	-	-
Basilicata	496.000	496.000	-	-	-	-
Friuli V. Giulia	32.000	32.000	-	-	-	-
Liguria	776.000	776.000	-	86.000	-	11
PA Bolzano	-	-	-	-	-	-
PA Trento	10.000	10.000	-	-	-	-
Umbria	30.000	30.000	-	-	-	-
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-	-
Veneto	2.726.000	2.636.000	-	2.636.000	-	100
NAIP	4.070.000	3.980.000	-	2.722.000	-	68

Regione	Domanda totale mL	Domanda SSN mL	Offerta teorica mL	Offerta effettiva mL	Autosuff. potenziale %	Autosuff. effettiva %
Calabria	957.000	957.000	-	-	-	-
E.-Romagna	401.200	401.200	-	-	-	-
Puglia	3.050.400	3.050.400	-	82.000	-	3
Sicilia	4.391.800	4.391.800	1.223.555	1.812.200	28	41
RIPP	8.800.400	8.800.400	1.223.555	1.894.200	14	22
Campania	4.730.000	4.688.000	3.085.981	4.480.000	66	96
Lazio	4.925.200	4.775.200	2.385.356	3.273.200	50	69
Marche	1.804.000	1.804.000	2.189.817	1.804.000	121	100
Molise	468.200	468.200	678.422	468.200	145	100
Toscana	1.263.600	1.263.600	-	-	-	-
M. Difesa	-	-	-	-	-	-
PlaNet	13.191.000	12.999.000	8.339.577	10.025.400	64	77
Lombardia	406.000	406.000	-	404.000	-	100
Piemonte	3.508.000	3.508.000	4.308.642	3.508.000	123	100
Sardegna	100.000	100.000	-	52.000	-	52
LPS	4.014.000	4.014.000	4.308.642	3.964.000	107	99
Italia	30.075.400	29.793.400	13.871.774	18.605.600	47	62

Per le sole Regioni che utilizzano il plasma virus-inattivato con solvente detergente prodotto da conto-lavorazione, l'autosufficienza effettiva regionale varia dal 3% della Puglia al 100% registrato in Veneto, Marche, Molise, Lombardia e Piemonte.

PARTE D
**Spesa farmaceutica dei medicinali plasmaderivati
e delle alternative terapeutiche di natura ricombinante**

SPESA PER L'ACQUISTO DEI MEDICINALI PLASMADERIVATI E RICOMBINANTI

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

1. MPD compresi nelle convenzioni tra le Regioni e le aziende di frazionamento acquistati per la quota di domanda non coperta dalla distribuzione in conto-lavorazione (albumina, IG-IV, IG-SC/IM, FVIIIpd, FVIII/vWFpd, FIXpd, CCP3, AT e fibrinogeno);
2. medicinali ricombinanti, inclusi i medicinali long-acting, utilizzati nel trattamento di disordini congeniti della coagulazione (rFVIIa, FVIIIr, FIXr, FXIIIr);
3. Emicizumab;
4. immunoglobuline polivalenti a somministrazione SC/IM e specifiche e tutti gli altri MPD, inclusa la produzione di plasma virus-inattivato con solvente detergente da plasma nazionale.

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 degli MPD fornite da AIFA sono state valorizzate in base al prezzo vigente al 31/12/2019, applicando gli sconti previsti dalla legge per la spesa farmaceutica convenzionata.

Nelle Tabelle 90 e 91 è riportata la spesa totale e *pro capite* a carico dell'SSN che le Regioni hanno sostenuto per l'acquisizione sul mercato dei medicinali di cui al primo punto.

Nel 2019 la spesa per l'acquisto dei predetti MPD ha registrato un valore pari a circa 170,1 milioni di euro (2,8 euro *pro capite*) e un decremento, rispetto al 2018, di circa 1 milione di euro (-0,6%), confermando il trend osservato negli anni precedenti (17, 31).

Nella Tabella 92 è riportata la spesa totale e totale *pro capite* relativa all'approvvigionamento dei medicinali ricombinanti (rFVIIa, FVIIIr, FIXr and FXIIIr), inclusi quelli ad azione prolungata. Per questi medicinali la spesa totale è stata pari a 456,3 milioni di euro (7,6 euro *pro capite*). Le Regioni con la più elevata spesa *pro capite* sono state la Calabria con 12,3 euro *pro capite* spesi e Lazio e Campania con 10,3 euro *pro capite*. La spesa per i fattori ricombinanti ha subito un incremento rispetto all'anno 2018 (+11%).

Nella Tabella 93 è riportata la spesa sostenuta nell'anno 2019 per l'acquisto di Emicizumab.

Nel 2019, per quanto concerne gli altri MPD (Tabelle 94-97), nel complesso si è registrata una spesa totale di circa 112,6 milioni di euro, pari a una spesa *pro capite* di 1,86 euro, di cui circa 40 milioni circa destinati all'acquisto di immunoglobuline specifiche, un costo sovrapponibile a quello dell'anno 2018 (Tabella 94), anche per quanto concerne la spesa *pro capite* (0,66) (Tabella 95).

Gli altri MPD (Tabelle 96-97), hanno registrato un deciso incremento di spesa rispetto all'anno precedente (+19,7%), in particolare per quanto concerne gli emostatici locali (+71%), l'alfa-1 proteinasi (+50%), le altre frazioni proteiche plasmatiche (+23%) e l'inibitore umano della C1 esterasi (+19%). Un decremento di spesa invece si è registrato a carico della proteina C (-16%) e dei concentrati di complesso protrombinico attivato (-30%).

Tabella 90. Stima della spesa totale e pro capite a carico dell'SSN per l'acquisizione sul mercato di medicinali plasmaderivati i cui principi attivi sono ricompresi nel contratto di conto-lavorazione del plasma nazionale, anno 2019

Regione	Albumina		Immunoglobuline umane ad uso endovenoso		Fattore VIII		Totale	
	€	€ pro capite	€	€ pro capite	€	€ pro capite	€	€ pro capite
Abruzzo	586.573	0,45	380.081	0,29	-	-	966.654	0,74
Basilicata	378.857	0,67	387.645	0,69	-	-	766.502	1,36
Friuli V. Giulia	8.761	0,01	355.161	0,29	-	-	363.923	0,30
Liguria	119.844	0,08	1.330.758	0,86	-	-	1.450.602	0,94
PA Bolzano	42.974	0,08	110.289	0,21	-	-	153.263	0,29
PA Trento	21.408	0,04	47.696	0,09	-	-	69.104	0,13
Umbria	26.192	0,03	175.803	0,20	-	-	201.995	0,23
V. d'Aosta	-	-	429	0,00	-	-	429	0,00
Veneto	189.975	0,04	841.619	0,17	-	-	1.031.594	0,21
NAIP	1.374.584	0,12	3.629.481	0,31	-	-	5.004.065	0,43
Calabria	1.397.444	0,72	126.813	0,07	-	-	1.524.258	0,78
E.-Romagna	379.176	0,09	1.523.030	0,34	-	-	1.902.207	0,43
Puglia	1.569.502	0,39	4.425.492	1,10	154.880	0,04	6.149.874	1,53
Sicilia	1.456.054	0,29	1.660.747	0,33	-	-	3.116.801	0,62
RIPP	4.802.176	0,31	7.736.083	0,50	154.880	0,01	12.693.140	0,82
Campania	7.793.330	1,34	7.775.293	1,34	-	-	15.568.622	2,68
Lazio	2.510.790	0,43	4.947.633	0,84	-	-	7.458.423	1,27
Marche	22.169	0,01	626.630	0,41	-	-	648.800	0,43
Molise	84.572	0,28	0	0,00	-	-	84.572	0,28
Toscana	385.164	0,10	8.325.637	2,23	-	-	8.710.802	2,34
M. Difesa	-	-	-	-	-	-	NA	NA
PlaNet	10.796.026	0,63	21.675.193	1,26	-	-	32.471.219	1,88
Lombardia	1.721.507	0,17	6.110.383	0,61	219.780	0,02	8.051.670	0,80
Piemonte	301.077	0,07	3.328.875	0,76	-	-	3.629.952	0,83
Sardegna	907.012	0,55	791.786	0,48	-	-	1.698.797	1,04
LPS	2.929.595	0,18	10.231.044	0,64	219.780	0,01	13.380.419	0,83
Italia	19.902.381	0,33	43.271.802	0,72	374.660	0,01	63.548.843	1,05

Tabella 91. Stima della spesa totale e pro capite a carico dell'SSN per l'acquisizione sul mercato di medicinali plasmaderivati ancillari i cui principi attivi sono ricompresi nel contratto di conto-lavorazione del plasma nazionale, anno 2019

Regione	SC/ig		FVIII/vWF		FIX		CCP3		AT		Fibrinogeno		Totale	
	€	€ pc	€	€ pc	€	€ pc	€	€ pc	€	€ pc	€	€ pc	€	€ pc
Abruzzo	1.283.911	0,98	1.197.893	0,91	-	-	-	-	-	-	287.320	0,22	2.769.125	2,1
Basilicata	558.503	0,99	22.440	0,04	-	-	-	-	31.678	0,06	88.000	0,16	700.621	1,2
Friuli V. Giulia	238.353	0,20	31.224	0,03	-	-	-	-	-	-	-	-	269.577	0,2
Liguria	1.995.456	1,29	4.950	0,00	-	-	-	-	4.840	0,00	880	0,00	2.006.126	1,3
PA Bolzano	109.013	0,21	29.938	0,06	-	-	-	-	-	-	346.575	0,65	485.526	0,9
PA Trento	195.119	0,36	39.831	0,07	-	-	-	-	-	-	70.985	0,13	305.936	0,6
Umbria	922.665	1,05	368.782	0,42	58.740	0,07	-	-	-	-	33.880	0,04	1.384.067	1,6
V. d'Aosta	34.362	0,27	-	-	-	-	-	-	-	-	3.960	0,03	38.322	0,3
Veneto	4.604.677	0,94	384.503	0,08	47.520	0,01	246	0,00	-	-	1.777.600	0,36	6.814.546	1,4
NAIP	9.942.061	0,86	2.079.561	0,18	106.260	0,01	246	0,00	36.518	0,00	2.609.200	0,22	14.773.846	1,3
Calabria	1.880.876	0,97	472.320	0,24	-	-	-	-	42.147	0,02	960.080	0,49	3.355.422	1,7
E.-Romagna	5.747.998	1,29	1.652.266	0,37	-	-	26.290	0,01	5.308	0,00	1.599.400	0,36	9.031.261	2,0
Puglia	6.278.647	1,56	3.311.504	0,82	-	-	-	-	20.064	0,00	1.099.120	0,27	10.709.336	2,7
Sicilia	4.662.887	0,93	2.246.675	0,45	-	-	8.918	0,00	55.552	0,01	1.155.880	0,23	8.129.912	1,6
RIPP	18.570.407	1,20	7.682.765	0,50	0	0,00	35.208	0,00	123.070	0,01	4.814.480	0,31	31.225.930	2,0
Campania	5.697.178	0,98	2.015.458	0,35	-	-	88.704	0,02	1.005.019	0,17	1.900.360	0,33	10.706.719	1,8
Lazio	9.346.608	1,59	4.487.665	0,76	82.496	0,01	17.460	0,00	757.373	0,13	2.263.800	0,39	16.955.401	2,9
Marche	1.414.600	0,93	270.818	0,18	-	-	-	-	-	-	453.200	0,30	2.138.618	1,4
Molise	187.034	0,61	112.332	0,37	-	-	-	-	-	-	32.120	0,11	331.486	1,1
Toscana	8.523.511	2,29	1.156.155	0,31	-	-	462	0,00	2.402	0,00	1.166.000	0,31	10.848.531	2,9
M. Difesa.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NA
PlaNet	25.168.932	1,46	8.042.427	0,47	82.496	0,00	106.626	0,01	1.764.794	0,10	5.815.480	0,34	40.980.755	2,4
Lombardia	5.067.885	0,50	3.190.297	0,32	439.069	0,04	-	-	155.188	0,02	1.976.920	0,20	10.829.358	1,1
Piemonte	5.186.439	1,19	1.638.321	0,38	2.926	0,00	-	-	-	-	829.400	0,19	7.657.086	1,8
Sardegna	342.746	0,21	738.285	0,45	-	-	-	-	15.472	0,01	850.080	0,52	1.946.582	1,2
LPS	10.597.070	0,66	5.566.903	0,35	441.995	0,03	-	-	170.660	0,01	3.656.400	0,23	20.433.027	1,3
Italia	64.278.470	1,06	23.371.655	0,39	630.750	0,01	142.080	0,00	2.095.042	0,03	16.895.560	0,28	107.413.557	1,8

Tabella 92. Stima della spesa totale e pro capite per i fattori VII, VIII, IX e XIII di origine ricombinante, 2019

Regione	rFVIIa		rFVIII		rFIX		rFXIII		Totale	
	€	€ pc	€	€ pc	€ pc	€ pc	€	€ pc	€	€ pc
Abruzzo	246.623	0,19	8.558.376	6,53	2.780.894	2,12	465.726	0,36	12.051.618	9,2
Basilicata	27.834	0,05	4.798.815	8,53	232.907	0,41	186.290	0,33	5.245.846	9,3
Friuli V. Giulia	7.262.727	5,98	2.123.837	1,75	1.355.406	1,12	-	-	10.741.970	8,8
Liguria	105.510	0,07	7.459.627	4,81	3.560.168	2,30	341.532	0,22	11.466.838	7,4
PA Bolzano	65.378	0,12	1.508.616	2,84	3.034	0,01	-	-	1.577.027	3,0
PA Trento	12.946	0,02	2.197.447	4,06	332.569	0,61	-	-	2.542.962	4,7
Umbria	282.223	0,32	3.788.564	4,30	562.057	0,64	-	-	4.632.844	5,3
V. d'Aosta	14.888	0,12	583.810	4,65	-	-	-	-	598.698	4,8
Veneto	5.480.711	1,12	18.706.236	3,81	4.072.884	0,83	155.242	0,03	28.415.073	5,8
NAIP	13.498.841	1,16	49.725.327	4,28	12.899.918	1,11	1.148.791	0,10	77.272.876	6,6
Calabria	4.698.115	2,41	16.414.993	8,43	2.036.152	1,05	838.307	0,43	23.987.567	12,3
E.-Romagna	1.660.975	0,37	22.533.766	5,05	6.194.791	1,39	62.097	0,01	30.451.629	6,8
Puglia	6.116.321	1,52	24.755.311	6,14	8.792.855	2,18	-	-	39.664.487	9,8
Sicilia	3.006.070	0,60	30.920.248	6,18	4.678.075	0,94	15.524	0,00	38.619.918	7,7
RIPP	15.481.482	1,00	94.624.319	6,13	21.701.872	1,41	915.928	0,06	132.723.600	8,6
Campania	6.465.250	1,11	45.924.552	7,92	7.084.028	1,22	-	-	59.473.830	10,3
Lazio	1.827.337	0,31	53.178.147	9,05	5.545.570	0,94	-	-	60.551.054	10,3
Marche	1.148.966	0,75	5.710.245	3,74	1.377.238	0,90	-	-	8.236.449	5,4
Molise	240.149	0,79	1.310.136	4,29	0	0,00	-	-	1.550.285	5,1
Toscana	2.938.105	0,79	13.436.384	3,60	6.515.619	1,75	-	-	22.890.109	6,1
M. Difesa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PlaNet	12.619.808	0,73	119.559.464	6,93	20.522.455	1,19	-	-	152.701.727	8,9
Lombardia	6.181.728	0,61	41.638.068	4,14	11.064.279	1,10	326.008	0,03	59.210.084	5,9
Piemonte	1.390.993	0,32	20.025.436	4,60	5.423.100	1,24	186.290	0,04	27.025.819	6,2
Sardegna	13.593	0,01	7.203.607	4,39	124.282	0,08	-	-	7.341.483	4,5
LPS	7.586.314	0,47	68.867.112	4,29	16.611.661	1,03	512.299	0,03	93.577.386	5,8
Italia	49.186.445	0,81	332.776.222	5,51	71.735.905	1,19	2.577.017	0,04	456.275.590	7,6

Tabella 93. Stima della spesa totale e pro capite per Emicizumab, 2019

Regione	€	Emicizumab	€ pc
Abruzzo	480.296		0,37
Basilicata	-		-
Friuli V. Giulia	30.289		0,02
Liguria	-		-
PA Bolzano	225.004		0,42
PA Trento	-		-
Umbria	250.966		0,28
V. d'Aosta	-		-
Veneto	1.350.022		0,28
NAIP	2.336.576		0,20
Calabria	1.047.132		0,54
E.-Romagna	718.281		0,16
Puglia	419.718		0,10
Sicilia	1.224.539		0,24
RIPP	3.409.671		0,22
Campania	2.044.505		0,35
Lazio	339.669		0,06
Marche	454.334		0,30
Molise	-		-
Toscana	1.549.064		0,42
M. Difesa	-		-
PlaNet	4.387.573		0,25
Lombardia	3.571.933		0,36
Piemonte	2.764.949		0,63
Sardegna	-		-
LPS	6.336.882		0,39
Italia	16.470.702		0,27

Tabella 94. Stima della spesa totale per immunoglobuline polivalenti a somministrazione sc/im e immunoglobuline specifiche, 2019

Regione	IG Anti B	IG Anti B IV	IG Anti-Tetanica	IG Anti-D (Rh)	IG Anti-CMV	IG Anti-Var	IG Anti-rabbia	Totale
Abruzzo	262.233	3.904	253.932	50.058	40.397	645	-	611.167
Basilicata	130.450	253	91.732	15.914	35.265	-	-	273.615
Friuli V. Giulia	106.127	56.051	14.776	-	254.474	8.822	-	440.250
Liguria	239.187	4.928	195.152	48.930	434	2.006	-	490.637
PA Bolzano	31.220	-	29.820	45.394	3.902	2.107	3.989	116.431
PA Trento	76.288	-	21.885	33.253	-	1.289	2.156	134.872
Umbria	105.017	-	100.497	27.277	8.670	3.728	-	245.188
V. d'Aosta	63.188	-	17.853	5.704	3.512	-	3.234	93.491
Veneto	977.531	309.271	179.129	261.155	588.864	11.454	92.816	2.420.219
NAIP	1.991.240	374.406	904.775	487.686	935.517	30.050	102.194	4.825.869
Calabria	622.211	68.292	350.100	60.370	48.917	173	-	1.150.064
E.-Romagna	763.856	261.624	351.566	210.734	561.903	17.987	11.966	2.179.636
Puglia	2.475.509	369.148	371.421	93.233	119.772	3.223	2.264	3.434.570
Sicilia	1.671.280	3.438	621.014	118.427	190.977	-	-	2.605.135
RIPP	5.532.856	702.501	1.694.101	482.764	921.570	21.383	14.230	9.369.405
Campania	7.953.420	513.927	1.291.808	85.954	63.861	1.289	-	9.910.259
Lazio	958.791	87.827	508.991	185.291	36.415	2.486	1.078	1.780.881
Marche	277.689	13.766	231.297	64.981	98.924	7.932	1.078	695.667
Molise	69.731	7.018	37.085	10.858	-	-	-	124.692
Toscana	726.821	114.301	601.346	148.310	28.582	2.251	4.096	1.625.707
M. Difesa	-	-	-	-	-	-	-	-
PlaNet	9.986.453	736.840	2.670.526	495.394	227.781	13.959	6.252	14.137.205
Lombardia	4.770.943	355.720	544.551	403.569	335.394	28.853	10.672	6.449.702
Piemonte	2.210.436	91.567	245.254	192.157	419.851	1.295	-	3.160.559
Sardegna	1.659.265	77.198	221.303	29.129	-	-	-	1.986.895
LPS	8.640.644	524.485	1.011.107	624.855	755.245	30.148	10.672	11.597.156
Regione n.s.	-	-	21.691	-	-	-	-	21.691
Italia	26.151.194	2.338.232	6.302.202	2.090.699	2.840.113	95.540	133.349	39.951.327

Tabella 95. Stima della spesa standardizzata (euro pro capite ed euro per mille unità di popolazione) sostenuta dall'SSN per l'approvvigionamento di immunoglobuline specifiche, 2019

Regione	IG Anti B	IG Anti B IV	IG Anti-Tetanica	IG Anti-D (Rh)	IG Anti-CMV	IG Anti-Var*	IG Anti-rabbia*	Totale
Abruzzo	0,20	0,00	0,19	0,04	0,03	0,49	-	0,47
Basilicata	0,23	0,00	0,16	0,03	0,06	-	-	0,49
Friuli V. Giulia	0,09	0,05	0,01	-	0,21	7,26	-	0,36
Liguria	0,15	0,00	0,13	0,03	0,00	1,29	-	0,32
PA Bolzano	0,06	-	0,06	0,09	0,01	3,97	7,51	0,22
PA Trento	0,14	-	0,04	0,06	-	2,38	3,98	0,25
Umbria	0,12	-	0,11	0,03	0,01	4,23	-	0,28
V. d'Aosta	0,50	-	0,14	0,05	0,03	-	25,73	0,74
Veneto	0,20	0,06	0,04	0,05	0,12	2,33	18,92	0,49
NAIP	0,17	0,03	0,08	0,04	0,08	2,58	8,79	0,42
Calabria	0,32	0,04	0,18	0,03	0,03	0,09	-	0,59
E.-Romagna	0,17	0,06	0,08	0,05	0,13	4,03	2,68	0,49
Puglia	0,61	0,09	0,09	0,02	0,03	0,80	0,56	0,85
Sicilia	0,33	0,00	0,12	0,02	0,04	-	-	0,52
RIPP	0,36	0,05	0,11	0,03	0,06	1,39	0,92	0,61
Campania	1,37	0,09	0,22	0,01	0,01	0,22	-	1,71
Lazio	0,16	0,01	0,09	0,03	0,01	0,42	0,18	0,30
Marche	0,18	0,01	0,15	0,04	0,06	5,20	0,71	0,46
Molise	0,23	0,02	0,12	0,04	-	-	-	0,41
Toscana	0,19	0,03	0,16	0,04	0,01	0,60	1,10	0,44
M. Difesa	-	-	-	-	-	-	-	-
PlaNet	0,58	0,04	0,15	0,03	0,01	0,81	0,36	0,82
Lombardia	0,47	0,04	0,05	0,04	0,03	2,87	1,06	0,64
Piemonte	0,51	0,02	0,06	0,04	0,10	0,30	-	0,73
Sardegna	1,01	0,05	0,13	0,02	0,00	-	-	1,21
LPS	0,54	0,03	0,06	0,04	0,05	1,88	0,66	0,72
Italia	0,43	0,04	0,10	0,03	0,05	1,58	2,21	0,66

* valore per 1.000 unità di popolazione

Tabella 96. Stima della spesa totale per altri medicinali plasmaderivati, 2019

Regione	FVII	FVIII inibitore attività bypassing	Colle	Altre frazioni proteiche	CCP-4	Alfa-1 antitripsina	Inibitore umano della C1 esterasi	Fattore X	Fattore XI	Fattore XIII	Proteina C	Totale
Abruzzo	88.210	1.832.777	818.159	-	204.761	434.808	275.016	-	-	-	15.323	3.669.053
Basilicata	105.945	-	450.375	207.713	78.016	765	65.542	-	-	-	-	908.357
Friuli-V. G.	-	357.496	455.033	12.584	1.184	518.606	13.460	-	38.709	-	-	1.397.070
Liguria	3.734	8.570	371.493	274.261	45.290	332.030	33.942	-	-	-	49.500	1.118.820
PA Bolzano	-	-	258.702	-	157.832	629.282	66.000	-	-	-	-	1.111.816
PA Trento	-	-	179.225	3.927	21.780	160.537	16.797	-	-	15.531	-	397.797
Umbria	3.734	-	466.624	14.732	19.136	49.832	323.030	-	-	-	-	877.087
V. d'Aosta	-	-	98.739	-	-	226.777	152.850	-	-	-	-	478.366
Veneto	48.539	104.066	1.723.689	-	30.774	937.875	1.155.230	-	-	136.751	47.737	4.184.660
NAIP	250.161	2.302.908	4.822.038	513.217	558.771	3.290.513	2.101.867	-	38.709	152.282	112.560	14.143.027
Calabria	64.079	418.126	936.446	414.468	49.230	219.648	662.301	-	-	-	279.263	3.043.561
E.-Romagna	446.183	821.513	777.368	157.772	313.148	617.232	675.044	-	8.600	161.016	12.188	3.990.064
Puglia	192.752	198.469	1.276.594	1.651.919	15.364	325.336	1.035.378	-	11.385	-	6.567	4.713.764
Sicilia	218.752	1.817.851	1.482.996	1.427.911	88.717	617.496	1.454.324	-	8.600	-	102.300	7.218.946
RIPP	921.766	3.255.958	4.473.404	3.652.070	466.460	1.779.712	3.827.047	-	28.585	161.016	400.318	18.966.335
Campania	288.636	1.955.800	3.350.613	81.453	264.247	1.471.306	2.252.741	-	-	-	208.725	9.873.520
Lazio	1.042.034	714.500	1.493.316	608.354	169.259	664.765	1.955.386	-	8.606	68.767	29.370	6.754.356
Marche	933	-	666.236	-	84.942	70.672	279.353	-	-	19.927	28.875	1.150.939
Molise	210.024	-	54.303	351	-	20.592	9.463	-	-	-	-	294.732
Toscana	22.403	1.045.552	1.842.309	484.466	316.897	513.682	677.835	-	-	17.192	83.600	5.003.935
Min. Def.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PlaNet	1.564.029	3.715.852	7.406.777	1.174.623	835.345	2.741.017	5.174.778	-	8.606	105.885	350.570	23.077.483
Lombardia	1.298.882	1.128.930	3.046.731	3.892	73.700	2.443.173	2.122.142	19.862	-	66.422	119.948	10.323.683
Piemonte	185.287	348.926	1.588.826	-	216.552	779.255	747.040	-	-	17.582	-	3.883.469
Sardegna	-	105.290	440.711	18.590	188.000	749.832	687.424	-	-	6.252	71.060	2.267.159
LPS	1.484.169	1.583.145	5.076.269	22.482	478.253	3.972.261	3.556.605	19.862	-	90.256	191.008	16.474.311
Italia	4.220.126	10.857.864	21.778.488	5.362.391	2.338.829	11.783.503	14.660.297	19.862	75.900	509.439	1.054.456	72.661.155

Tabella 97. Stima della spesa standardizzata (euro pro capite ed euro per mille unità di popolazione) per altri medicinali plasmaderivati, 2019

Regione	FVII	FVIII inibitore attività bypassing	Colle	Altre frazioni proteiche	CCP-4	Alfa-1 antitripsina	Inibitore umano della C1 esterasi	Fattore X*	Fattore XI*	Fattore XIII*	Proteina C	Totale
Abruzzo	0,07	1,40	0,62	-	0,16	0,33	0,21	-	-	-	0,01	2,80
Basilicata	0,19	-	0,80	0,37	0,14	0,00	0,12	-	-	-	-	1,61
Friuli-V. G.	-	0,29	0,37	0,01	0,00	0,43	0,01	-	31,85	-	-	1,15
Liguria	0,00	0,01	0,24	0,18	0,03	0,21	0,02	-	-	-	0,03	0,72
PA Bolzano	-	-	0,49	-	0,30	1,18	0,12	-	-	-	-	2,09
PA Trento	-	-	0,33	0,01	0,04	0,30	0,03	-	-	28,70	-	0,74
Umbria	0,00	-	0,53	0,02	0,02	0,06	0,37	-	-	-	-	0,99
Valle d'Aosta	-	-	0,79	-	-	1,80	1,22	-	-	-	-	3,81
Veneto	0,01	0,02	0,35	-	0,01	0,19	0,24	-	-	27,88	0,01	0,85
NAIP	0,02	0,20	0,41	0,04	0,05	0,28	0,18	-	3,33	13,10	0,01	1,22
Calabria	0,03	0,21	0,48	0,21	0,03	0,11	0,34	-	-	-	0,14	1,56
E.-Romagna	0,10	0,18	0,17	0,04	0,07	0,14	0,15	-	1,93	36,11	0,00	0,89
Puglia	0,05	0,05	0,32	0,41	0,00	0,08	0,26	-	2,83	-	0,00	1,17
Sicilia	0,04	0,36	0,30	0,29	0,02	0,12	0,29	-	1,72	-	0,02	1,44
RIPP	0,06	0,21	0,29	0,24	0,03	0,12	0,25	-	1,85	10,43	0,03	1,23
Campania	0,05	0,34	0,58	0,01	0,05	0,25	0,39	-	-	-	0,04	1,70
Lazio	0,18	0,12	0,25	0,10	0,03	0,11	0,33	-	1,46	11,70	0,00	1,15
Marche	0,00	-	0,44	-	0,06	0,05	0,18	-	-	13,06	0,02	0,75
Molise	0,69	-	0,18	0,00	-	0,07	0,03	-	-	-	-	0,96
Toscana	0,01	0,28	0,49	0,13	0,08	0,14	0,18	-	-	4,61	0,02	1,34
Min. Def.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PlaNet	0,09	0,22	0,43	0,07	0,05	0,16	0,30	-	0,50	6,14	0,02	1,34
Lombardia	0,13	0,11	0,30	0,00	0,01	0,24	0,21	2,0	-	6,60	0,01	1,03
Piemonte	0,04	0,08	0,36	-	0,05	0,18	0,17	-	-	4,04	-	0,89
Sardegna	-	0,06	0,27	0,01	0,11	0,46	0,42	-	-	3,81	0,04	1,38
LPS	0,09	0,10	0,32	0,00	0,03	0,25	0,22	1,2	-	5,62	0,01	1,03
Italia	0,07	0,18	0,36	0,09	0,04	0,20	0,24	0,3	1,26	8,44	0,02	1,20

*valore per 1.000 unità di popolazione

Costi medi unitari di acquisto regionali e nazionali

Nelle Tabelle 98-100 sono riportati i costi medi di acquisto per unità di misura sostenuti dalle Regioni per l'acquisto di albumina, IG-IV e FVIIIpd/vWF in combinazione (ATC B02BD06).

Il costo si differenzia in base al canale distributivo (strutture SSN e farmacie aperte al pubblico) e, per ogni MPD, è riportata la ripartizione percentuale dei volumi acquistati e dei relativi costi tra i due canali distributivi. I suddetti costi sono comprensivi dell'imposta sul valore aggiunto.

Si rileva comunque che in alcune Regioni i costi medi unitari eccedono il prezzo massimo di cessione alle strutture pubbliche dell'SSN come definito in allegato alla determinazione AIFA del 05 agosto 2006 (53).

Per quanto riguarda l'albumina (Tabella 98) il costo medio nazionale di acquisto per grammo è pari a 2,87 euro.

La variabilità osservata tra le Regioni (*range*: 2,21-3,91 euro per grammo) 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 una variabilità collegabile ai differenti prezzi di aggiudicazione di gara; invece, il costo registrato attraverso il canale delle farmacie aperte al pubblico è sostanzialmente simile per tutte le Regioni.

Infatti, i prezzi delle confezioni e la scontistica applicata sono gli stessi a livello nazionale e le lievi differenze osservate sono probabilmente riconducibili alla diversa composizione del paniere di acquisto rispetto ai dosaggi e ai relativi prezzi.

Le Regioni in cui oltre il 90% della domanda di mercato è espressa dalle strutture dell'SSN sono PA di Bolzano, Emilia-Romagna, Marche, Toscana e Piemonte, e in esse il ricorso al canale delle farmacie è modesto; in alcune Regioni quali PA di Trento, Molise e Veneto dove la domanda di mercato (benché poco significativa) si esprime prevalentemente attraverso il canale delle farmacie, si registra un significativo incremento dei costi medi per grammo.

L'acquisto sul mercato del FVIIIpd/vWF ha fatto registrare un valore di spesa di 23.371.655 euro (0,51 euro per UI), espresso quasi totalmente dalla distribuzione attraverso le Strutture dell'SSN, (95%) (96% nel 2018) (Tabella 99).

La domanda sul mercato di IGIV (ad esclusione della domanda specifica di IG-IV ad alto titolo di IgM – si veda Tabella 7) ha fatto registrare una spesa pari a 35.243.482 euro, con una diminuzione rispetto al 2018 del 14%, in linea con l'aumento della disponibilità di prodotti in conto-lavorazione. Il costo unitario medio per grammo osservato a livello nazionale è stato di 40,58 euro (*range*: 34,87-48,12 euro) (Tabella 100).

Tabella 98. Costi medi (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, 2019

Regione	Costo medio unitario			Domanda			Spesa totale			
	Strutture SSN		Farmacie	Strutture SSN		Farmacie	Strutture SSN		Farmacie	
	€	€	g	%	g	%	g	%		
Abruzzo	2,27	3,93	170.870	77%	50.478	23%	388.116	66%	198.456	34%
Basilicata	2,19	3,95	81.305	62%	50.883	38%	177.767	47%	201.090	53%
Friuli V. Giulia	1,98	3,90	700	27%	1.893	73%	1.383	16%	7.378	84%
Liguria	1,98	3,92	18.925	47%	20.980	53%	37.527	31%	82.317	69%
PA Bolzano	2,44	-	17.625	100%	-	0%	42.974	100%	-	0%
PA Trento	-	3,86	-	0%	5.540	100%	-	0%	21.408	100%
Umbria	2,09	3,93	1.125	16%	6.068	84%	2.351	9%	23.841	91%
V. d'Aosta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Veneto	2,54	3,93	3.880	8%	45.830	92%	9.844	5%	180.131	95%
NAIP	2,24	3,93	294.430	62%	181.670	38%	659.962	48%	714.621	52%
Calabria	2,21	3,91	65.000	17%	320.645	83%	143.545	10%	1.253.900	90%
E.-Romagna	2,47	3,92	140.750	95%	7.868	5%	348.325	92%	30.851	8%
Puglia	2,16	3,93	83.100	19%	353.893	81%	179.819	11%	1.389.683	89%
Sicilia	1,97	3,88	164.565	36%	291.630	64%	323.853	22%	1.132.201	78%
RIPP	2,20	3,91	453.415	32%	974.035	68%	995.541	21%	3.806.635	79%
Campania	1,91	3,88	1.747.955	60%	1.145.725	40%	3.346.167	43%	4.447.163	57%
Lazio	2,06	3,93	521.845	59%	365.378	41%	1.076.282	43%	1.434.508	57%
Marche	2,21	-	10.025	100%	-	0%	22.169	100%	-	0%
Molise	-	3,91	-	0%	21.638	100%	-	0%	84.572	100%
Toscana	2,04	3,90	181.090	98%	4.225	2%	368.690	96%	16.474	4%
M. Difesa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PlaNet	1,96	3,89	2.460.915	62%	1.536.965	38%	4.813.309	45%	5.982.717	55%
Lombardia	2,15	3,92	170.810	33%	345.285	67%	367.203	21%	1.354.304	79%
Piemonte	2,13	3,94	127.025	94%	7.610	6%	271.072	90%	30.005	10%
Sardegna	1,86	3,94	288.400	75%	93.865	25%	536.914	59%	370.097	41%
LPS	2,00	3,93	586.235	57%	446.760	43%	1.175.189	40%	1.754.406	60%
Italia	2,01	3,90	3.794.995	55%	3.139.430	45%	7.644.001	38%	12.258.380	62%

Tabella 99. Costi medi unitari (euro per unità internazionale) per l'acquisto di fattore VIII di origine plasmatica VIII/in combinazione con il fattore di von Willebrand per canale distributivo e definizione percentuale della domanda e dei costi associati per canale distributivo, per Regione, 2019

Regione	Costo medio unitario			Domanda						Spesa totale					
	Strutture	Farmacie	Totale	Strutture SSN		Farmacie		Strutture SSN		Farmacie		Strutture SSN		Farmacie	
	€	€	€	UI	%	UI	%	UI	%	UI	%	UI	%	UI	%
Abruzzo	0,56	-	0,56	2.137.000	100%	-	0%	1.197.893	100%	-	0%	1.197.893	100%	-	0%
Basilicata	0,56	-	0,56	40.000	100%	-	0%	22.440	100%	-	0%	22.440	100%	-	0%
Friuli V. Giulia	0,55	0,60	0,59	14.000	26%	39.000	74%	7.700	25%	23.524	75%	7.700	25%	23.524	75%
Liguria	0,55	-	0,55	9.000	100%	-	0%	4.950	100%	-	0%	4.950	100%	-	0%
PA Bolzano	0,55	-	0,55	54.000	100%	-	0%	29.938	100%	-	0%	29.938	100%	-	0%
PA Trento	0,56	-	0,56	71.000	100%	-	0%	39.831	100%	-	0%	39.831	100%	-	0%
Umbria	0,51	-	0,51	725.000	100%	-	0%	368.782	100%	-	0%	368.782	100%	-	0%
V. d'Aosta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Veneto	0,47	-	0,47	809.500	100%	-	0%	384.503	100%	-	0%	384.503	100%	-	0%
NAIP	0,53	0,60	0,53	3.859.500	99%	39.000	1%	2.056.037	99%	23.524	1%	2.056.037	99%	23.524	1%
Calabria	0,55	0,59	0,55	826.000	96%	32.500	4%	453.072	96%	19.248	4%	453.072	96%	19.248	4%
E.-Romagna	0,55	-	0,55	3.011.500	100%	-	0%	1.652.266	100%	-	0%	1.652.266	100%	-	0%
Puglia	0,50	-	0,50	6.672.500	100%	-	0%	3.311.504	100%	-	0%	3.311.504	100%	-	0%
Sicilia	0,53	0,53	0,53	3.937.000	93%	282.000	7%	2.096.173	93%	150.502	7%	2.096.173	93%	150.502	7%
RIPP	0,52	0,54	0,52	14.447.000	98%	314.500	2%	7.513.015	98%	169.750	2%	7.513.015	98%	169.750	2%
Campania	0,48	-	0,48	4.225.000	100%	-	0%	2.015.458	100%	-	0%	2.015.458	100%	-	0%
Lazio	0,52	0,60	0,52	8.597.000	99%	68.500	1%	4.446.438	99%	41.227	1%	4.446.438	99%	41.227	1%
Marche	0,50	-	0,50	539.000	100%	-	0%	270.818	100%	-	0%	270.818	100%	-	0%
Molise	0,55	-	0,55	204.000	100%	-	0%	112.332	100%	-	0%	112.332	100%	-	0%
Toscana	0,51	-	0,51	2.269.000	100%	-	0%	1.156.155	100%	-	0%	1.156.155	100%	-	0%
M. Difesa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PlaNet	0,51	0,60	0,51	15.834.000	100%	68.500	0%	8.001.200	99%	41.227	1%	8.001.200	99%	41.227	1%
Lombardia	0,54	0,60	0,56	4.119.500	72%	1.587.250	28%	2.235.693	70%	954.603	30%	2.235.693	70%	954.603	30%
Piemonte	0,45	-	0,45	3.629.500	100%	-	0%	1.638.321	100%	-	0%	1.638.321	100%	-	0%
Sardegna	0,48	-	0,48	1.526.000	100%	-	0%	738.285	100%	-	0%	738.285	100%	-	0%
LPS	0,50	0,60	0,51	9.275.000	85%	1.587.250	15%	4.612.300	83%	954.603	17%	4.612.300	83%	954.603	17%
Italia	0,51	0,59	0,51	43.415.500	96%	2.009.250	4%	22.182.551	95%	1.189.104	5%	22.182.551	95%	1.189.104	5%

**Tabella 100. Costi medi unitari Nazionali e Regionali (euro per grammo)
per l'acquisto di immunoglobuline ad uso endovenoso nel 2019**

Regione	Costo medio unitario strutture SSN	Domanda totale (g) strutture SSN*	Spesa totale strutture SSN*
Abruzzo	47,12	7.247	341.458
Basilicata	40,68	2.298	93.488
Friuli V. Giulia	47,70	720	34.346
Liguria	43,07	26.270	1.131.372
PA Bolzano	42,03	2.379	99.958
PA Trento	40,48	600	24.288
Umbria	46,16	3.130	144.481
Valle d'Aosta	42,89	10	429
Veneto	43,08	2.795	120.406
NAIP	43,79	45.449	1.990.226
Calabria	45,23	1.507	68.156
E.-Romagna	48,12	21.073	1.014.049
Puglia	47,14	80.026	3.772.114
Sicilia	46,06	6.344	292.215
RIPP	47,24	108.950	5.146.535
Campania	34,87	156.795	5.467.451
Lazio	35,21	134.974	4.752.116
Marche	44,21	10.235	452.445
Molise	-	-	-
Toscana	41,70	181.104	7.551.543
M. Difesa	-	-	-
PlaNet	37,72	483.109	18.223.556
Lombardia	43,15	138.994	5.998.006
Piemonte	42,02	73.610	3.093.374
Sardegna	43,23	18.315	791.786
LPS	42,80	230.919	9.883.166
Italia	40,58	868.426	35.243.482

* Il valore non include le Pentaglobin™.

CONSIDERAZIONI FINALI

La domanda nazionale di albumina è stata ancora particolarmente elevata e ha confermato l'aumento osservato nel 2018 (588 grammi per 1.000 abitanti).

Un aumento della domanda è stato osservato in particolare nel Lazio (+13%), Calabria (+9%) e Sicilia (+ 8%). Le Regioni con la più alta domanda standardizzata per 1.000 abitanti sono state Sardegna, Campania e Sicilia con volumi standardizzati rispettivamente di 857, 839 e 718 grammi.

Circa il 9% della domanda nazionale è stata distribuita attraverso le farmacie pubbliche, raggiungendo un quantitativo di circa 3.139 chilogrammi. Il canale della farmacia è particolarmente utilizzato in Calabria e Campania dove copre rispettivamente il 27% e il 24% della domanda regionale.

Il trend di crescita della domanda di IG si è confermato nel biennio 2018-2019: + 8%; si è registrato inoltre un + 17% nella domanda di IG-SC/IM. Si sono registrate notevoli differenze da una Regione all'altra. Le tre Regioni con la domanda standardizzata più alta per 1.000 abitanti sono state Valle d'Aosta, Toscana e Liguria, rispettivamente con circa 192, 183 e 154 grammi.

La domanda di AT è leggermente aumentata (+2%) nel 2019, come la domanda di CCP-4 (+ 6,5%) mentre la domanda di CCP3 è risultata pressoché stabile (-0,7%).

Per quanto riguarda il trattamento dell'emofilia A, da un lato, la domanda di FVIIIpd (da solo e in combinazione con vWF) è diminuita (-8%), dall'altro si è registrato un cospicuo aumento della la domanda di FVIIIr (+ 9%) in particolare per quanto riguarda i medicinali ad emivita prolungata del FVIII (+ 56%). Aumentato notevolmente anche il consumo di Emicizumab (+800%) e questo probabilmente è stato associato alla diminuzione della domanda del complesso protrombinico attivato (-48%).

Per quanto riguarda il trattamento dell'emofilia B, l'uso clinico di FIX a emivita estesa sta progressivamente sostituendo la richiesta di FIXpd.

Il volume totale di plasma inviato dalle Regioni per il frazionamento è aumentato dell'1,7%. Si sono registrate ancora grandi differenze nei volumi da una Regione all'altra, che vanno dai 6 chilogrammi per 1.000 abitanti inviati dalla Campania ai 23,6 inviati dal Friuli V. Giulia, con un volume medio di 14,2 chilogrammi per 1.000 abitanti.

Il livello di autosufficienza dell'albumina è risultato in leggero aumento, intorno al 76% (72% nel 2018). Per quanto riguarda invece le IG, l'autosufficienza in immunoglobuline umane per uso endovenoso e sottocutaneo/intramuscolare raggiunta a livello nazionale è stata del 63%, mentre l'autosufficienza in IG-IV ha raggiunto il 79%; l'autosufficienza per le IG-SC/IM è stata solo del 6%.

L'autosufficienza nazionale è stata sostanzialmente raggiunta in FVIIIpd, FIXpd e CCP3.

In generale, il sistema potrebbe beneficiare di un migliore coordinamento e di una migliore compensazione e pianificazione interregionale, al fine di aumentare le opportunità offerte dal sistema di conto-lavorazione.

La spesa sostenuta dalle Regioni per i MPD prodotti dal conto-lavoro, escludendo le spese legate alla produzione di plasma (raccolta, lavorazione, qualificazione biologica, stoccaggio e trasporto), è stata stimata in quasi 118 milioni di euro, in linea con i costi previsti dai contratti in vigore nel 2019. Si è dovuto tener conto di ulteriori 3 milioni circa di euro per il trattamento del plasma inattivato da virus solvente/detergente, per un totale di circa 121 milioni di euro.

La stima della spesa sostenuta dall'SSN nel 2019 per l'approvvigionamento sul mercato degli MPD inclusi negli accordi di conto-lavorazione tra Regioni e Aziende per la quantità non coperta dall'autosufficienza è stata pari a 170.1 milioni di euro. Ulteriori 112 milioni di euro sono stati

impiegati per l'acquisto di tutti gli altri MPD. La spesa per l'acquisto di Emicizumab è stata pari a 16,5 milioni di euro.

La spesa associata ai prodotti ricombinanti è stata di circa 456,3 milioni di euro. La spesa totale per i medicinali descritta in questo rapporto è stata di circa il 2,5% della spesa farmaceutica totale dell'SSN registrata nel 2019 (54).

BIBLIOGRAFIA

1. Council of Europe. Human Plasma for Fractionation. In: *European Pharmacopoeia 2019*. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019. p. 2691.
2. European Commission, Health and Consumers Directorate-General. *Eudralex-EU Guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use, manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma*. Vol. 4, Annex 14. Brussels: European Commission; 2010.
3. Calizzani G, Profili S, Candura F, Lanzoni M, Vaglio S, Cannata L, Catalano L, Chianese R, Liumbruno GM, Grazzini G. Plasma and plasma-derived medicinal product self-sufficiency: the Italian case. *Blood Transfus* 2013;11 (Suppl 4):s118-31.
4. 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.
5. 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.
6. Italia. Legge 24 novembre 2003, n. 326. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell’andamento dei conti pubblici. *Gazzetta Ufficiale* n. 274 del 25 novembre 2003 - Supplemento Ordinario n. 181.
7. 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.
8. 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.
9. Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 1, lett. b) e 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano concernente “Indicazioni in merito al prezzo unitario di cessione, tra Aziende sanitarie e tra Regioni e Province autonome, delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione, nonché azioni di incentivazione dell’interscambio tra le aziende sanitarie all’interno della Regione e tra le Regioni” in attuazione degli articoli 12, comma 4 e 14, comma 3 della legge 21 ottobre 2005, n.219.
10. Ministro della salute. Decreto 11 maggio 2001. Definizione di procedure da applicarsi in caso di temporanea carenza di specialità medicinali nel mercato nazionale. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale*, n. 124, 30 maggio 2001.
11. Agenzia Italiana del Farmaco. Gli strumenti: il metodo di classificazione secondo il sistema ATC/DDD. *Bollettino d’informazione sui Farmaci* 2002;6:59-62.
12. Istituto Nazionale di Statistica. Popolazione residente al 1° gennaio. Disponibile all’indirizzo: demo.istat.it; ultima consultazione 31/08/2019.
13. Italia. Legge 23 dicembre 1996, n. 662. Misure di razionalizzazione della finanza pubblica. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 303, 28 dicembre 1996.
14. 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.
15. Caraceni P, Tufoni M, Bonavita ME. Clinical use of albumin. *Blood Transfus* 2013;11(Suppl 4):s18-25.
16. Caraceni P, Angeli P, Prati D, Bernardi M; Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Liumbruno GM, Bennardello F, Piccoli P, Velati C; Italian Society of Transfusion Medicine and

- Immunohaematology (SIMTI). AISF-SIMTI position paper: the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. *Blood Transfus* 2016;14(1):8-22.
17. Candura F, Salvatori mL, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Biffoli C, Liumbruno GM. *Italian Blood System 2017: demand for plasma-derived medicinal products. Volume 2*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto Istisan 20/13).
 18. Lanzoni M, Biffoli C, Candura F, et al. Plasma-derived medicinal products in Italy: information sources and flows. *Blood Transfus* 2013; 11(Suppl 4):s13-7.
 19. Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia. *Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati*. Milano: SIMTI; 2008.
 20. Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007;21:101-17.
 21. Liumbruno GM, Franchini M, Lanzoni M, et al. Clinical use and the Italian demand for antithrombin. *Blood Transfus* 2013; 11 Suppl 4: s86-93.
 22. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1773-9.
 23. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:24.
 24. Chtourou S. Production and clinical profile of human plasma coagulation Factor VIII. In: Bertolini J, Goss N, Curling JM (Ed.). *Production of plasma proteins for therapeutic use*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2013. p. 29-40.
 25. National Institute for Biological Standards and Control. *WHO International Standard. 8th International Standard Factor VIII Concentrate*. Geneva: WHO, 2010.
 26. Chtourou S, Poulle M. Production and clinical profile of human plasma-derived Von Willebrand Factor. In: Bertolini J, Goss N, Curling JM (Ed.). *Production of plasma proteins for therapeutic use*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2013. p. 41-48.
 27. European Medicine Agency. HemLibra *Epar product information*. Amsterdam: EMA; 2020. (EMA/H/C/004406-IB/0017). Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemLibra-epar-product-information_en; ultima consultazione 31/08/2019
 28. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012;379:1447-56.
 29. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:560.
 30. Franchini M, Liumbruno GM, Lanzoni M, Candura F, Vaglio S, Profili S, Facco G, Calizzani G, Grazzini G. Clinical use and the Italian demand for prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus* 2013;Suppl 4:s94-100.
 31. Römisch J, Pock K. Prothrombin complex. In: Bertolini J, Goss N, Curling JM (Ed.). *Production of plasma proteins for therapeutic use*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2013. p. 65-79.
 32. Marx G. Fibrinogen: science and biotechnology. In: Bertolini J, Goss N, Curling JM (Ed.). *Production of plasma proteins for therapeutic use*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2013. p. 117-135.
 33. European Medicines Agency: *Guidelines on core SmPC for human fibrinogen products*. London: EMA; 2015.(EMA/CHMP/BPWP/691754/2013 Rev.1)
 34. Candura F, Salvatori mL, Massari MS, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Biffoli C, Pupella S, Liumbruno GM, De Angelis V. *Italian Blood System 2018: demand for plasma-derived medicinal products. Volume 2*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISTISAN 20/23).
 35. Council of Europe. Human varicella immunoglobulin for intravenous administration. In: *European Pharmacopoeia 2014*. 8th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2014. p. 2425-34.

36. Committee for Medicinal Products for Human use. Core SCP for human varicella immunoglobulin for intramuscular use. London: European Medicines Agency; 2005. (CPMP/BPWG/3726/02)
37. Council of Europe. Human varicella immunoglobulin for intravenous administration. In: *European Pharmacopoeia 2019*. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019. p. 2700.
38. Committee for Medicinal Products for Human Use. *Concept paper on the need for a guideline on the clinical investigation for specific immunoglobulins*. London: European Medicines Agency; 2005. (CPMP/BPWG/3726/02).
39. Lebing W. Alpha1-proteinase inhibitor: the disease, the protein, and commercial production. In: Bertolini J, Goss N, Curling JM (Ed.). *Production of plasma proteins for therapeutic use*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2013. p. 227-40.
40. Over J, Kramer C, Koenderman A, Wouters D, Zeerleder S. C1-Inhibitor. In: Bertolini J, Goss N, Curling JM (Ed.). *Production of plasma proteins for therapeutic use*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2013. p. 241-58.
41. Menegatti M, Peyvandi F. Factor X Deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):407-15.
42. Emsley J, McEwan PA, Gailani D. Structure and function of factor XI. *Blood* 2010 115:2569-77.
43. Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:621-31.
44. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004;10:593–628.
45. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood* 2012;119(22):5111-7.
46. Dorey E. First recombinant Factor XIII approved. *Nat Biotech* 2014;210.
47. Radosevich M, Zhou FL, Huart JJ, Burnouf T. Chromatographic purification and properties of a therapeutic human protein C concentrate. *J Chromatogr B* 2003;790:199-207.
48. 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, 23 gennaio 2008.
49. Ministero della Salute. Decreto 2 dicembre 2016. Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati, anni 2016-2020. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n.9 del 12 gennaio 2017.
50. 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.
51. Ministero della Salute. Decreto 5 dicembre 2014 recante “Individuazione dei centri e aziende di frazionamento e di produzione di emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le regioni e le province autonome per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale”. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n.80, 7 aprile 2015.
52. Cicchetti A, Berrino A, Casini M, Codella P, Coretti S, Facco G, Fiore A, Marano G, Marchetti M, Midolo E, Minacori, Refolo P, Romano F, Ruggeri M, Sacchini D, Spagnolo AG, Urbina I, Vaglio S, Grazzini G, Liumbruno GM. Health Technology Assessment of pathogen reduction technologies applied to plasma for clinical use. *Blood Transfus* 2016;14:287-386.
53. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 05/08/2006. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 182, 7 agosto 2006.
54. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2019*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di agosto 2021*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, settembre 2021