



RAPPORTI ISTISAN 17|20

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

Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. 2015

F. Candura, G. Calizzani, S. Profili, C. Chelucci,
C. Brutti, C. Biffoli, G.M. Liumbruno



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Analisi della domanda dei principali medicinali
plasmaderivati in Italia. 2015**

Fabio Candura (a), Gabriele Calizzani (a),
Samantha Profili (a), Cristiana Chelucci (a),
Chiara Brutti (b), Claudia Biffoli (b),
Giancarlo Maria Liumbruno (a)

(a) Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(b) Direzione Generale del Sistema Informativo, Ministero della Salute, Roma

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

Rapporti ISTISAN
17/20

Istituto Superiore di Sanità

Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. 2015.

Fabio Candura, Gabriele Calizzani, Samantha Profili, Cristiana Chelucci, Chiara Brutti, Claudia Biffoli, Giancarlo Maria Liumbruno
2017, vii, 108 p. Rapporti ISTISAN 17/20

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 principali 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 al biennio 2014-2015 dei dati sull'argomento pubblicati nel Rapporto ISTISAN 16/07 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 the main blood medicinal products in Italy. 2015

Fabio Candura, Gabriele Calizzani, Samantha Profili, Cristiana Chelucci, Chiara Brutti, Claudia Biffoli, Giancarlo Maria Liumbruno
2017, vii, 108 p. Rapporti ISTISAN 17/20 (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, regarding the demand for the main plasma-derived medicinal products and recombinant therapies, has made it possible to assess the 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 period 2014-2015, published in the Rapporto ISTISAN 16/07, 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: Giovanna Antonini, Annalisa Di Vito, Pierluigi Russo (Area Strategia e Politiche del Farmaco, Agenzia Italiana del Farmaco), Odile Tchamgna Befeuka, Concettiva Oliva, Domenico Di Giorgio (Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, Agenzia Italiana del Farmaco); Lorella Lombardo, Alessandra Mecozzi (Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, Area Politica del Farmaco, Regione Lazio); Ilaria Mazzetti (Servizio Assistenza Territoriale, Area Farmaco e Dispositivi Medici, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali e per l'Integrazione, Regione Emilia-Romagna); Livia Cannata, Anna Ceccarelli (Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità); Maria Grazia Chimenti, Massimo Scaccabarozzi (Farmindustria); e le Aziende Kedrion SpA, Baxalta SpA, Pfizer Italia, Grifols Italia SpA, CSL Behring SpA, Takeda Italia SpA, Biotest Italia Srl, Bayer SpA, Octapharma Italy SpA, Novo Nordisk A/S.

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, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Biffoli C, Liumbruno GM. *Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. 2015.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/20).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*
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: *Paola De Castro* e *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.....	9
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)	17
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	18
Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo	20
Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso	22
Antitrombina (ATC B01AB02)	24
Quantificazione e caratterizzazione della domanda.....	24
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) ...	27
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	29
Fattore VIII di origine plasmatica.....	31
Fattore VIII ricombinante.....	33
Fattore IX di coagulazione (ATC B02BD04) e Nonacog alfa (fattore IX di coagulazione ricombinante) (ATC B02BD09)	35
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	35
Fattore IX di origine plasmatica	38
Fattore IX ricombinante.....	40
Concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori (ATC B02BD) e a 4 fattori (ATC B02BD01)	42
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	42

PARTE B

Altri medicinali plasmaderivati

Immunoglobuline specifiche antiepatite B per uso endovenoso e per uso sottocutaneo (ATC J06BB04)	49
Quantificazione della domanda.....	49
Immunoglobuline specifiche antitetano (ATC J06BB02)	51
Quantificazione della domanda.....	51
Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh) (ATC J06BB01)	53
Quantificazione della domanda.....	53
Immunoglobuline specifiche anti-Cytomegalovirus (ATC J06BB09)	55
Quantificazione della domanda.....	55
Emostatici locali - associazioni (ATC B02BC e ATC B02BC30)	57
Quantificazione della domanda.....	57
Fattore VII di coagulazione del sangue (ATC B02BD05)	59
Quantificazione della domanda.....	59
Fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante (Eptacog alfa attivato) (ATC B02BD08)	60
Quantificazione della domanda.....	60
Concentrati di complesso protrombinico attivato (ATC B02BD03)	61
Quantificazione della domanda.....	61
Fibrinogeno (ATC B02BB01)	63
Quantificazione della domanda.....	63
Inibitore dell'alfa1-proteinasi (ATC B02AB02)	65
Quantificazione della domanda.....	65
Inibitore umano della C1 esterasi (ATC B06AC01)	67
Quantificazione della domanda.....	67
Fattore XIII di coagulazione (ATC B02BD07)	69
Quantificazione della domanda.....	69
Proteina C Umana (ATC B01AD12)	71
Quantificazione della domanda.....	71
Altre proteine plasmatiche (ATC B05AA02)	73
Quantificazione della domanda.....	73

PARTE C

Autosufficienza nazionale dei medicinali plasmaderivati oggetto di conto-lavorazione

Autosufficienza	77
Conto-lavorazione.....	77
Analisi del plasma inviato all'industria per il frazionamento.....	78
Offerta di medicinali plasmaderivati dal conto-lavorazione	81
Analisi dell'autosufficienza	85
Albumina.....	85
Immunoglobulina umana uso endovenoso	86
Antitrombina	87
Fattore VIII di origine plasmatica	88
Fattore IX di origine plasmatica e concentrati di complesso protrombinico a tre fattori	89
Plasma virus-inattivato con solvente detergente	89

PARTE D

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

Spesa per l'acquisto dei medicinali plasmaderivati e ricombinanti	93
Costi medi unitari di acquisto.....	100
Considerazioni conclusive	104
Bibliografia	106

ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIP	Accordo Interregionale per la Plasmaderivazione
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
CMV	<i>CytoMegalovirus</i>
DL	Decreto Legge
DL.vo	Decreto Legislativo
DM	Decreto Ministeriale (Ministero della Salute)
ER	Emilia-Romagna
FII	Fattore II
FVII	Fattore VII
FVIIpd	Fattore VII di origine plasmatica
FVIII	Fattore VIII
FVIIIpd	Fattore VIII di origine plasmatica
FIX	Fattore IX
FIXpd	Fattore IX di origine plasmatica
FX	Fattore X
Friuli-V. Giulia	Friuli-Venezia Giulia
IG	ImmunoGlobuline
ISTAT	Istituto Nazionale di Statistica
IVA	Imposta sul Valore Aggiunto
IVIG	<i>IntraVenous ImmunoGlobulin</i> (Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso)
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza Sanitaria
LPS	Accordo Lombardia-Piemonte-Sardegna
MdS	Ministero della Salute
MPD	Medicinale/i PlasmaDerivato/i
NSIS	Nuovo Sistema Informativo Sanitario
PA Bolzano	Provincia Autonoma di Bolzano
PA Trento	Provincia Autonoma di Trento
rFVIIa	Fattore VII attivato, ricombinante
rFVIII	Fattore VIII ricombinante
rFIX	Fattore IX ricombinante
SC/IM	SottoCutanea/IntraMuscolo
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
ST	Servizio/i Trasfusionale/i
UdR	Unità di Raccolta
UI	Unità Internazionali
UF	Unità FEIBA
vWF	Fattore di von Willebrand
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organizzazione Mondiale della Sanità)

PRESENTAZIONE

Il Centro Nazionale Sangue è un organo tecnico del Ministero della Salute, 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.

Il presente rapporto, la cui versione attuale risulta integrata con l'analisi della domanda relativa ad ulteriori medicinali plasmaderivati inseriti, assieme agli altri, nei capitoli di gara regionali per l'affidamento del servizio di conto-lavorazione, rientra tra le attività consolidate a supporto della programmazione in materia di produzione di plasma e medicinali plasmaderivati e del monitoraggio dei consumi e della spesa farmaceutica. Esso si pone in continuità con gli analoghi rapporti pubblicati e relativi agli anni 2007-2011 e 2011-2014 e ha come obiettivo principale quello di fornire indicazioni e strumenti in merito agli obiettivi strategici per il raggiungimento e il mantenimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di plasma e medicinali plasmaderivati, in linea con gli obiettivi previsti dalla programmazione nazionale (*Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati 2016-2020*, di cui al Decreto Ministeriale 2 dicembre 2016, e *Programmi di autosufficienza annuali*, di cui all'art. 14 della Legge 219/05).

Dott. Giancarlo Maria Liumbruno
Direttore
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 (es. 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, tra cui i metodi 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 (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 di 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. Nelle more dell’indizione di tutte le nuove gare regionali per l’affidamento del servizio di conto-lavorazione del plasma, nel 2015 ancora tutte Regioni erano convenzionate esclusivamente con la ditta Kedrion SpA (di seguito Kedrion), il cui contratto prevedeva la produzione dei seguenti MPD: albumina, immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso (IntraVenous ImmunoGlobulin, IVIG), AntiTrombina (AT), concentrati di Fattore VIII di origine plasmatica (FVIIIpd), concentrati di Fattore IX di origine plasmatica (FIXpd), e Concentrati di Complesso Protrombinico a 3 fattori (CCP3) (3).

Il presente rapporto è incentrato su questi principi attivi, sui quali si sono basate finora le politiche finalizzate all’ottenimento dell’autosufficienza regionale e nazionale di MPD che, assieme a quella di sangue ed emocomponenti, rappresenta uno degli obiettivi strategici della Legge 21 ottobre 2005, n. 219 (Legge 219/2005) (4).

In considerazione dell’interesse clinico, dell’impatto sulla spesa farmaceutica, nonché in previsione della possibilità che MPD diversi da quelli sopra citati rientrino nei nuovi contratti tra le Regioni e le Aziende di frazionamento del plasma, aggiudicatarie delle nuove gare, è analizzata la domanda sia di altri MPD sia di altri medicinali di origine ricombinante, distribuiti attraverso il canale commerciale: concentrati di Fattore VIII ricombinante (rFVIII), concentrati di Fattore IX ricombinante (rFIX), Concentrati di Complesso Protrombinico a 4 fattori (CCP4), IG specifiche, emostatici locali e associazioni (comunemente dette “colle”), Concentrati di Complesso Protrombinico Attivato (CCPA), concentrati di Fattore VII della coagulazione (FVII), concentrati di Fattore VII della coagulazione attivato ricombinante (rFVIIa), proteine plasmatiche (plasma virus-inattivato con solvente detergente), fibrinogeno, inibitore dell’alfa1-proteinasi, inibitore umano della C1 esterasi, concentrati di Fattore XIII di origine plasmatica (FXIIIpd) e proteina C.

Per ciascuno degli MPD la cui fornitura è inserita nei contratti tra le Regioni e Kedrion, titolare delle convenzioni, è stimato il livello di autosufficienza regionale e nazionale conseguito, ossia il grado di copertura della domanda, totale e a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) da parte della produzione in conto terzi (conto-lavorazione) a partire dal

plasma raccolto presso ST e UdR e inviato al frazionamento industriale, indipendentemente da valutazioni circa l'appropriatezza della domanda stessa.

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

Il rapporto, dopo un capitolo sulle fonti e la metodologia utilizzata, tratta la domanda di ciascun principio attivo e, per i principali MPD, descrive inoltre l'autosufficienza 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).

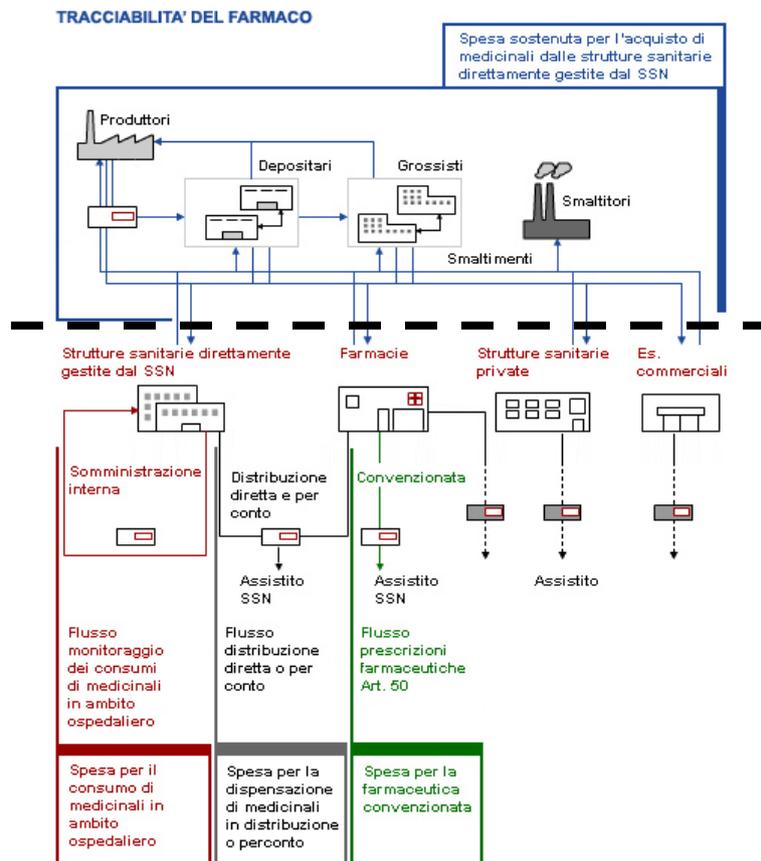


Figura 1. Il sistema di tracciabilità del farmaco in Italia (rielaborazione CNS da www.salute.gov.it)

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): farmaci di fascia A per tutti i cittadini e di fascia C in caso di specifiche esenzioni.

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 di MPD a carico dell'SSN, erogati attraverso il canale delle farmacie aperte al pubblico.

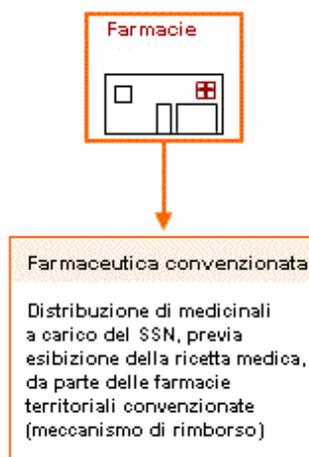


Figura 2. Ambito di rilevazione del flusso informativo della farmaceutica convenzionata (rielaborazione CNS da www.salute.gov.it)

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.

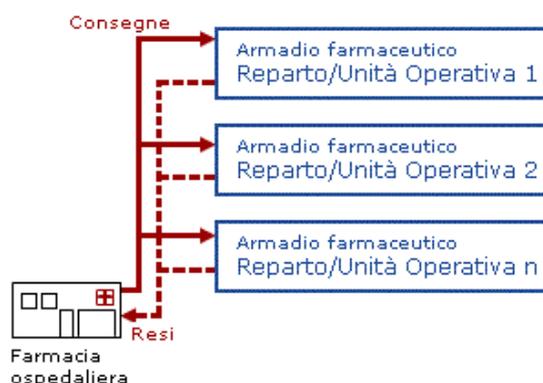


Figura 4. Ambito di rilevazione del flusso informativo del consumo ospedaliero di medicinali (rielaborazione CNS da www.salute.gov.it)

Dati relativi ai medicinali plasmaderivati prodotti da plasma italiano

I dati relativi agli MPD distribuiti da Kedrion per conto delle Regioni, nell'ambito dei contratti di conto-lavorazione, sono forniti dalla stessa industria al CNS quale resoconto dell'attività e costituiscono la base informativa per l'analisi della produzione degli MPD da 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 e Contrasto al Crimine Farmaceutico 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 2014-2015
(Elaborazione CNS su fonte ISTAT al 31/3/2016)

Regione	2014	2015
Abruzzo	1.333.939	1.331.574
Basilicata	578.391	576.619
Calabria	1.980.533	1.976.631
Campania	5.869.965	5.861.529
Emilia-Romagna	4.446.354	4.450.508
Friuli-Venezia Giulia	1.229.363	1.227.122
Lazio	5.870.451	5.892.425
Liguria	1.591.939	1.583.263
Lombardia	9.973.397	10.002.615
Marche	1.553.138	1.550.796
Molise	314.725	313.348
Piemonte	4.436.798	4.424.467
PA Bolzano	515.714	518.518
PA Trento	536.237	537.416
Puglia	4.090.266	4.090.105
Sardegna	1.663.859	1.663.286
Sicilia	5.094.937	5.092.080
Toscana	3.750.511	3.752.654
Umbria	896.742	894.762
Valle d'Aosta	128.591	128.298
Veneto	4.926.818	4.927.596
Italia	60.782.668	60.795.612

PA: Provincia Autonoma

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 B02BC30	mL/confezioni
Complesso protrombinico	B02BD	UI
Alternative terapeutiche al complesso protrombinico	B02BD01	UI
Complesso protrombinico attivato	B02BD03	UF
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 IX di coagulazione del sangue plasmatico	B02BD04	UI
Fattore IX di coagulazione del sangue ricombinante	B02BD09	UI
Fattore XIII di coagulazione del sangue	B02BD07	UI
Fibrinogeno	B02BB01	g
Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo	J06BA01	g
Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso	J06BA02	g
Immunoglobuline specifiche antiapatite B ad uso endovenoso e sottocutaneo	J06BB04	UI
Immunoglobuline specifiche antitetano ad uso endovenoso e sottocutaneo	J06BB02	UI
Immunoglobuline specifiche anti-cytomegalovirus	J06BB09	UI
Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh)	J06BB01	UI/ μ g
Inibitore dell'alfa1-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 ciascuno degli MPD oggetto delle convenzioni tra le Regioni e Kedrion (albumina, IVIG, AT, FVIII, FIX e CCP), è stata effettuata una valutazione del grado di autosufficienza raggiunto attraverso il confronto tra l'*offerta teorica* e l'*offerta effettiva* e la *domanda totale* e la *domanda SSN*. Nel presente rapporto, per *offerta teorica* o *capacità produttiva* si intende la quantità di MPD ottenibile dal frazionamento industriale del plasma totale conferito e lavorato nel corso del secondo semestre dell'anno precedente e nel primo semestre relativo all'anno considerato. Per *offerta effettiva* o *conto-lavorazione* si intende, invece, la quantità di MPD distribuita da Kedrion alle singole Regioni nel corso dell'anno solare in esame. Le differenze tra queste due serie di valori possono essere attribuite, seppure per entità limitate, al diverso arco

temporale rispetto al quale le due serie di valori sono calcolate; infatti, in base ai tempi industriali previsti, gli MPD distribuiti alle Regioni nel corso di un anno solare provengono dalla lavorazione del plasma conferito all'industria nel corso del secondo semestre dell'anno precedente e nel primo semestre dell'anno considerato. L'offerta effettiva è influenzata dalle compensazioni all'interno degli accordi interregionali o dalla politica di gestione delle scorte. I dati relativi all'offerta teorica e all'offerta effettiva sono forniti da Kedrion.

Per *domanda totale* si intende il consumo di 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 31/12/2015, applicando gli sconti previsti dalla Legge 662/1996 (13), modificata dalla Legge 122/2010 (14).

Per albumina, IVIG 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 31/12/2015)**

Codice AIC	Denominazione farmaco	Ditta produttrice	g	Classe SSN
011544020	ALBUMINA UM.BEHRING*IV 50ML20%	CSL BEHRING SpA	10	A
021111024	UMANALBUMIN*INF FL 50ML 200G/L	KEDRION SpA	10	A
021111051	UMANALBUMIN*FL 250ML 5%	KEDRION SpA	12,5	A
021111087	UMANALBUMIN*INF FL 50ML 250G/L	KEDRION SpA	12,5	A
021111101	UMANALBUMIN*EV FL 100ML 200G/L	KEDRION SpA	20	A
022515136	ALBITAL*1FL 50ML 25G/100ML+SET	KEDRION SpA	12,5	A
022515163	ALBITAL*1FL 50ML SOLUZ 20%+SET	KEDRION SpA	10	A
028989046	PLASBUMIN*EV 1FL 50ML 200G/L	GRIFOLS ITALIA SpA	10	A
028989059	PLASBUMIN*EV 1FL 100ML 200G/L	GRIFOLS ITALIA SpA	20	A
029251016	ALBUTEIN*IV FL 250ML 50G/L	GRIFOLS ITALIA SpA	12,5	C
029251028	ALBUTEIN*IV FL 500ML 50G/L	GRIFOLS ITALIA SpA	25	C
029251030	ALBUTEIN*IV FL 50ML 200G/L	GRIFOLS ITALIA SpA	10	A
029251042	ALBUTEIN*IV FL 50ML 25%	GRIFOLS ITALIA SpA	12,5	A
034611018	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 50ML 20%	GRIFOLS ITALIA SpA	10	A
034611020	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 100ML 20%	GRIFOLS ITALIA SpA	20	A
034611032	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 100ML 5%	GRIFOLS ITALIA SpA	5	C
034611044	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 250ML 5%	GRIFOLS ITALIA SpA	12,5	C
034611057	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 500ML 5%	GRIFOLS ITALIA SpA	25	C
034611069	ALBUMINA GRIFOLS*50ML 25G/100M	GRIFOLS ITALIA SpA	12,5	A
036176016	ALBUMINA LFB*FL 50ML 200MG/ML	LAB. FRANÇ. BIOTEC.	10	A
036504052	ALBUREX*INFUS 1FL 50ML 20%	CSL BEHRING GmbH	10	A
036504064	ALBUREX*INFUS 1FL 100ML 20%	CSL BEHRING GmbH	20	A
036504076	ALBUREX*INFUS 1FL 50ML 25%	CSL BEHRING GmbH	12,5	A
037566015	ALBUMINA BAXTER*1FL 250ML 50G/	BAXALTA ITALY Srl	12,5	C
037566054	ALBUMINA BAXTER*FL 50ML 200G/L	BAXALTA ITALY Srl	10	A
037566078	ALBUMINA BAXTER*1FL 100ML 200G	BAXALTA ITALY Srl	20	A
037566092	ALBUMINA BAXTER*FL 50ML 250G/L	BAXALTA ITALY Srl	12,5	A
038109017	FLEXBUMIN*24SACCHE 50ML 200G/L	BAXALTA ITALY Srl	240	H
038109031	FLEXBUMIN*12SACCHE 100ML200G/L	BAXALTA ITALY Srl	240	H
038109056	FLEXBUMIN*SAC INF 50ML 200G/L	BAXALTA ITALY Srl	10	A
038109068	FLEXBUMIN*SAC INF 100ML 200G/L	BAXALTA ITALY Srl	20	A
038109070	FLEXBUMIN*SAC INF 50ML 250G/L	BAXALTA ITALY Srl	12,5	A
039073010	ALBIOMIN*INF 250ML 50G/L 5%	BIOTEST ITALIA Srl	12,5	C
039073022	ALBIOMIN*FL 50ML 200G/L 20%	BIOTEST ITALIA Srl	10	A
039073034	ALBIOMIN*INF 100ML 200G/L 20%	BIOTEST ITALIA Srl	20	A
039187063	ALBUNORM*1FL 50ML 20% 200G/L	OCTAPHARMA ITALY SPA	10	A
039187087	ALBUNORM*1FL 100ML 20% 200G/L	OCTAPHARMA ITALY SPA	20	A
039187101	ALBUNORM*1FL 50ML 25% 250G/L	OCTAPHARMA ITALY SPA	12,5	A

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 2014-2015 con le relative variazioni percentuali, sia a livello nazionale sia di singola regione.

Nel 2015, la domanda nazionale di questo principio attivo è stata di circa 35.400 chilogrammi (Tabella 6), pari a 582 grammi per mille residenti. Le due Regioni dove si osserva la domanda maggiore, standardizzata per mille residenti, sono Sardegna e Campania con 1.064 e 1.033 grammi, rispettivamente. La domanda minore si osserva invece in Friuli-Venezia Giulia e nelle Province Autonome (PA) di Trento e Bolzano rispettivamente con circa 274, 255 e 181 grammi per mille residenti (Figura 5).

Nel biennio in esame, la domanda totale standardizzata di albumina è da considerarsi in leggera diminuzione (-2,6% rispetto al 2014). Le Regioni in cui il contenimento dell'utilizzo è stato più evidente sono la PA di Bolzano (-36%), Puglia (-22%) e Calabria (-19%). In controtendenza, Sicilia (+18%), Marche (+8%) e Molise (+7%) sono invece le Regioni in cui la domanda mostra un maggiore crescita.

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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	892.205	668,8	855.618	642,6	-3,9
Basilicata	367.015	634,5	348.128	603,7	-4,9
Calabria	1.217.193	614,6	983.640	497,6	-19,0
Campania	6.086.215	1.036,8	6.055.913	1.033,2	-0,4
E.-Romagna	2.473.693	556,3	2.299.948	517,8	-7,1
Friuli-V. Giulia	354.240	288,1	335.800	273,6	-5,0
Lazio	3.050.475	519,6	3.013.095	511,0	-1,6
Liguria	689.168	432,9	682.735	431,2	-0,4
Lombardia	6.230.150	624,7	6.231.295	623,0	-0,3
Marche	583.658	375,8	626.418	403,9	7,5
Molise	205.333	652,4	218.418	697,0	6,8
Piemonte	1.533.650	345,7	1.399.900	316,4	-8,5
PA Bolzano	145.420	282,0	93.593	180,5	-36,0
PA Trento	136.585	254,7	136.948	254,8	0,0
Puglia	3.288.975	804,1	2.558.815	625,1	-22,2
Sardegna	1.689.905	1.015,7	1.772.823	1.063,8	4,9
Sicilia	2.571.450	504,7	3.038.320	596,7	18,2
Toscana	2.253.678	600,9	2.070.800	551,8	-8,2
Umbria	493.733	550,6	517.248	578,1	5,0
Valle d'Aosta	62.020	482,3	64.010	498,9	3,4
Veneto	1.995.080	404,9	2.071.278	420,3	3,8
Italia	36.319.838	597,5	35.374.738	581,8	-2,6

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).

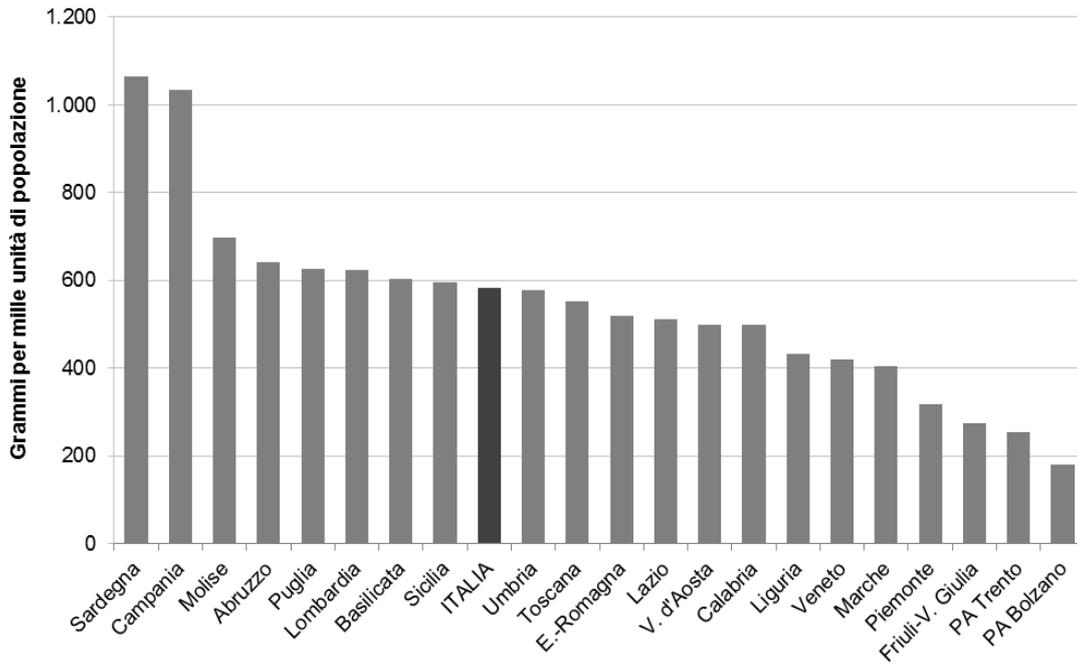


Figura 5. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in grammi per mille residenti di albumina, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

La Figura 6 evidenzia in Abruzzo, Basilicata, Campania, Lombardia, Molise, Puglia, Sardegnna e Sicilia una domanda regionale maggiore rispetto alla domanda nazionale, con valori assai significativi per Sardegnna e Campania (>20%).

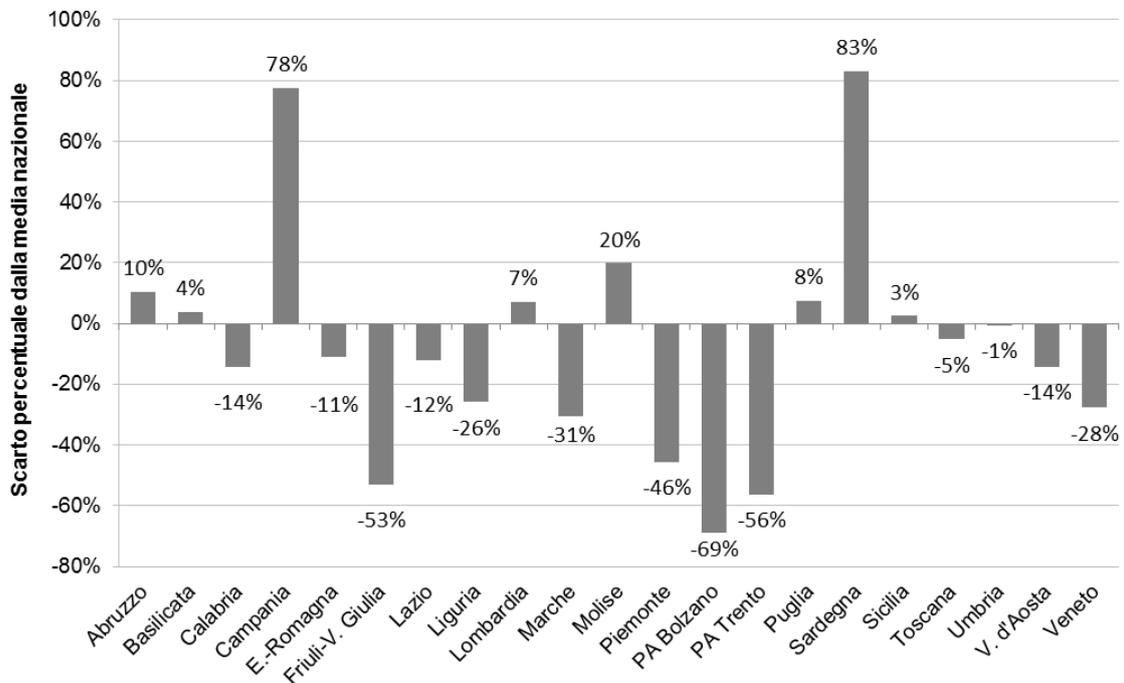


Figura 6. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di albumina per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

La Figura 7 mostra la domanda regionale standardizzata di albumina per l'anno 2015 ripartita per canale distributivo (farmacie aperte al pubblico rispetto ad altre strutture), così come rilevato dal flusso informativo della tracciabilità del farmaco (17, 18). Nel 2015, l'11% circa della domanda nazionale, pari a circa 3.900 chilogrammi, è transitato per il canale distributivo delle farmacie aperte al pubblico. Questa modalità di erogazione risulta particolarmente utilizzata in Campania, Calabria e Puglia, dove rappresenta una quota compresa tra il 23 e il 28% circa delle rispettive domande regionali. L'utilizzo del canale distributivo delle farmacie si osserva, seppur in misura più moderata, anche in Basilicata, Lazio e Molise (con percentuali comprese tra il 10 e il 16% sul totale delle rispettive domande regionali), mentre è del tutto residuale nelle restanti realtà regionali.

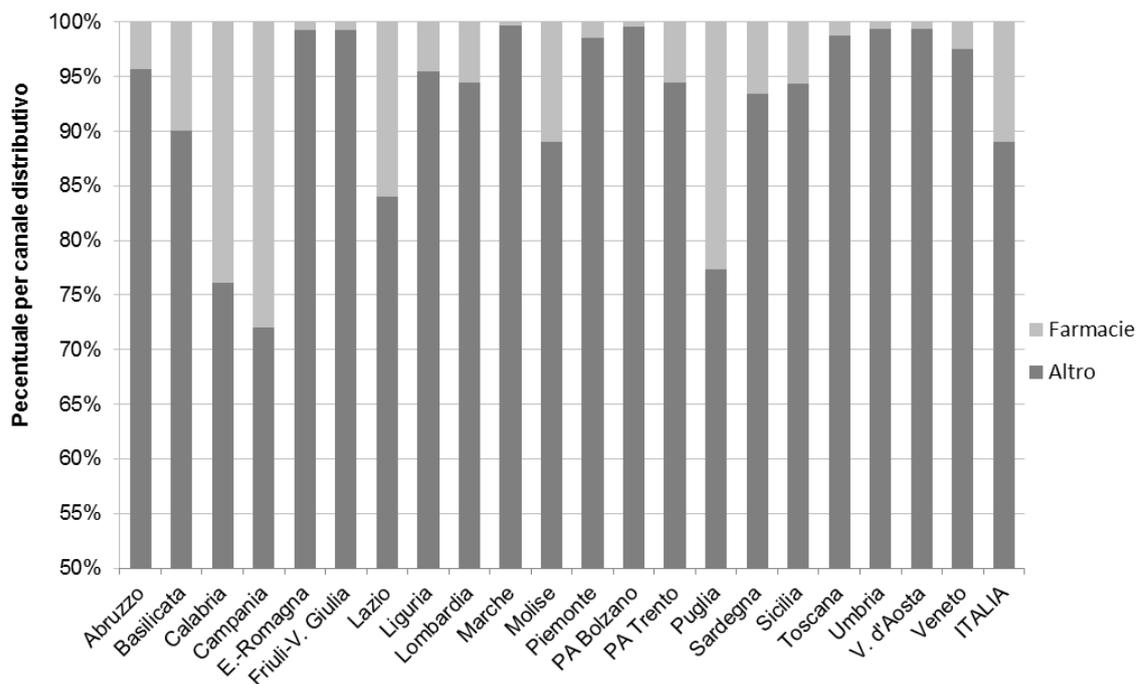


Figura 7. Distribuzione di albumina rispetto ai canali distributivi per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

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 dai dati di letteratura. Dal 2007 sono disponibili in Italia preparazioni di IG solubili per infusione sottocutanea/intramuscolare (SC/IM) oltre a quelle per uso endovenoso (*IntraVenous*, IV) (18). 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 (19).

Nelle Tabelle 7 e 8 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 attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
Immunoglobulina umana normale ad uso sottocutaneo / intramuscolare				
036800011	SUBCUVIA*IM SC FL5ML 160MG/ML	0,8	BAXTER SpA	H
036800047	SUBCUVIA*IM SC FL10ML 160MG/ML	1,6	BAXTER SpA	H
Immunoglobulina umana normale ad uso sottocutaneo				
040652012	OCTANORM*1FL 10ML 165MG/ML	1,65	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
040652024	OCTANORM*10FL 10ML 165MG/ML	16,5	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
040652036	OCTANORM*20FL 10ML 165MG/ML	33	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
040652048	OCTANORM*1FL 20ML 165MG/ML	3,3	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
040652051	OCTANORM*10FL 20ML 165MG/ML	33	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
041157013	HIZENTRA*SC 1FL 5ML 200MG/ML	1	CSL BEHRING SpA	H
041157049	HIZENTRA*SC 1FL 10ML 200MG/ML	2	CSL BEHRING SpA	H
041157102	HIZENTRA*SC 1FL 20ML 200MG/ML	4	CSL BEHRING SpA	H
042804029	HYQVIA*SC 1FL 50ML+1FL 2,5ML	5	BAXTER SpA	C(nn)
042804031	HYQVIA*SC 1FL 100ML+1FL 5ML	10	BAXTER SpA	C(nn)
042804043	HYQVIA*SC 1FL 200ML+1FL 10ML	20	BAXTER SpA	C(nn)

Tabella 8. Prodotti contenenti immunoglobuline ad uso endovenoso attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
025266141	IGVENA*EV 1FL 20ML 50G/L	1	KEDRION SpA	H
025266154	IGVENA*EV 1FL 50ML 50G/L+SET	2,5	KEDRION SpA	H
025266166	IGVENA*EV 1FL 100ML 50G/L+SET	5	KEDRION SpA	H
025266178	IGVENA*EV 1FL 200ML 50G/L+SET	10	KEDRION SpA	H
029021019*	PENTAGLOBIN*EV FL 50MG/ML 10ML	0,5	BIOTEST ITALIA Srl	C
029021033*	PENTAGLOBIN*EV 1FL 50MG/ML50ML	2,5	BIOTEST ITALIA Srl	C
029021045*	PENTAGLOBIN*EV 1FL 50MG/ML100M	5	BIOTEST ITALIA Srl	C

segue

continua

Codice AIC	Denominazione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
033240033	GAMMAGARD*EV 1FL 50MG/ML 96ML	4,8	BAXTER SpA	H
033240045	GAMMAGARD*EV 1FL 50MG/ML 192ML	9,6	BAXTER SpA	H
035143015	OCTAGAM*IV FL 50ML 5%	2,5	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
035143027	OCTAGAM*IV FL 100ML 5%	5	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
035143039	OCTAGAM*IV FL 200ML 5%	10	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
037107012	KIOVIG*EV FL 10ML 100MG/ML	1	BAXTER SpA	H
037107024	KIOVIG*EV FL 25ML 100MG/ML	2,5	BAXTER SpA	H
037107036	KIOVIG*EV FL 50ML 100MG/ML	5	BAXTER SpA	H
037107048	KIOVIG*EV FL 100ML 100MG/ML	10	BAXTER SpA	H
037107051	KIOVIG*EV FL 200ML 100MG/ML	20	BAXTER SpA	H
037107063	KIOVIG*EV FL 300ML 100MG/ML	30	BAXTER SpA	H
037240064	INTRATECT*INFUS FL 50G/L 50ML	2,5	BIOTEST ITALIA Srl	H
037240076	INTRATECT*INFUS FL 50G/L 100ML	5	BIOTEST ITALIA Srl	H
037240088	INTRATECT*INFUS FL 50G/L 200ML	10	BIOTEST ITALIA Srl	H
037240090	INTRATECT*INFUS FL 100G/L 10ML	1	BIOTEST ITALIA Srl	H
037240102	INTRATECT*INFUS FL 100G/L 50ML	5	BIOTEST ITALIA Srl	H
037240114	INTRATECT*INFUS FL 100G/L 100ML	10	BIOTEST ITALIA Srl	H
037240126	INTRATECT*INFUS FL 100G/L 200ML	2	BIOTEST ITALIA Srl	H
037254012	VENITAL*EV FL 20ML 50G/L	1	KEDRION SpA	H
037254024	VENITAL*EV FL 50ML 50G/L+SET	2,5	KEDRION SpA	H
037254036	VENITAL*EV FL 100ML 50G/L+SET	5	KEDRION SpA	H
037254048	VENITAL*EV FL 200ML 50G/L+SET	10	KEDRION SpA	H
039712017	PRIVIGEN*EV 1FL 50ML 100MG/ML	5	CSL BEHRING SpA	H
039712029	PRIVIGEN*EV 1FL 100ML 100MG/ML	10	CSL BEHRING SpA	H
039712031	PRIVIGEN*EV 1FL 200ML 100MG/ML	20	CSL BEHRING 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
040267039	FLEBOGAMMA DIF*FL 100ML 5G	5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
040267041	FLEBOGAMMA DIF*FL 200ML 10G	10	GRIFOLS ITALIA SpA	H
029249048	FLEBOGAMMA*50ML(2,5G)5%+SET	2,5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
029249051	FLEBOGAMMA*100ML(5G)5%+SET	5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
040267054	FLEBOGAMMA DIF*FL 400ML 20G	20	GRIFOLS ITALIA SpA	H
029249063	FLEBOGAMMA*200ML(10G)5%+SET	10	GRIFOLS ITALIA SpA	H
040267066	FLEBOGAMMA DIF*EV 50ML 5G	5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
040267078	FLEBOGAMMA DIF*EV 100ML 10G	10	GRIFOLS ITALIA SpA	H
040267080	FLEBOGAMMA DIF*EV 200ML 20G	20	GRIFOLS ITALIA SpA	H

* 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 9 è riportata la domanda totale (espressa in grammi) e la domanda totale standardizzata (in grammi per mille residenti) di IG per gli anni 2014-2015, 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 10) ed IV (Tabella 11). Nel 2015, la domanda totale nazionale di IG è stata di 4.634.308 grammi, pari a 76,2 grammi per mille residenti (Tabella 9). Le tre Regioni dove si registra la maggiore domanda standardizzata per mille residenti sono Toscana, Marche e Piemonte rispettivamente con circa 136, 99 e 91 grammi. La domanda minore si osserva invece in Campania, nella PA di Trento e in Calabria, dove i consumi sono compresi tra 53 e 55 grammi per mille residenti. La domanda di questi MPD risulta in forte ascesa nel biennio 2014-2015 (+4,3%), soprattutto per quanto concerne le formulazioni SC/IM (+23%), ed è caratterizzata da ampie differenze tra le Regioni. La tendenza all'aumento della domanda nel biennio non è stata osservata in

Abruzzo, Marche e Umbria, che presentano una sostanziale stabilità. Una flessione marcata si presenta invece per le Regioni Liguria, Lombardia, PA di Bolzano e Toscana (range: -4%; -11%).

Tabella 9. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014	2015	2014	2015	Var %
Abruzzo	98.893	99.451	74,1	74,7	0,7
Basilicata	28.713	31.692	49,6	55,0	10,7
Calabria	86.393	108.584	43,6	54,9	25,9
Campania	265.296	308.637	45,2	52,7	16,5
Emilia-Romagna	320.678	347.267	72,1	78,0	8,2
Friuli-Venezia Giulia	83.953	99.118	68,3	80,8	18,3
Lazio	354.110	423.073	60,3	71,8	19,0
Liguria	154.243	137.011	96,9	86,5	-10,7
Lombardia	733.652	697.857	73,6	69,8	-5,2
Marche	155.466	153.831	100,1	99,2	-0,9
Molise	19.127	22.526	60,8	71,9	18,3
Piemonte	386.015	401.056	87,0	90,6	4,2
PA Bolzano	44.448	43.133	86,2	83,2	-3,5
PA Trento	27.255	28.341	50,8	52,7	3,8
Puglia	328.936	345.853	80,4	84,6	5,1
Sardegna	79.332	92.849	47,7	55,8	17,1
Sicilia	258.490	292.219	50,7	57,4	13,1
Toscana	555.063	508.813	148,0	135,6	-8,4
Umbria	59.245	60.024	66,1	67,1	1,5
Valle d'Aosta	7.114	11.425	55,3	89,1	61,0
Veneto	394.698	421.548	80,1	85,5	6,8
Italia	4.441.119	4.634.308	73,1	76,2	4,3

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 Abruzzo e Puglia (rispettivamente 25% e 22% del totale) e minore in Friuli-Venezia Giulia e nelle PA di Trento e Bolzano (<4%). A livello nazionale, la domanda di IG SC/IM si attesta al 13% del totale della domanda di IG (11% nel 2014).

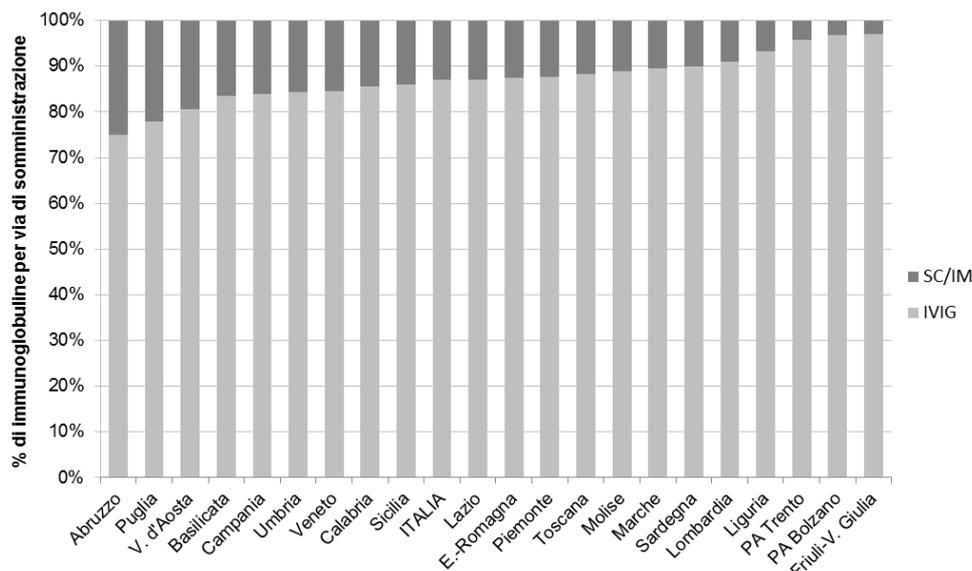


Figura 8. Domanda totale standardizzata (a carico SSN e privata) di immunoglobuline per via di somministrazione (percentuale sul totale), per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo

Nel 2015 la domanda totale di IG SC/IM si attesta a circa 602.000 grammi (9,9 grammi per mille abitanti), con un aumento del 23% rispetto al 2014 (Tabella 10).

Tabella 10. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	16.746	12,6	24.949	18,7	49,3
Basilicata	5.456	9,4	5.190	9,0	-4,6
Calabria	14.789	7,5	15.700	7,9	6,4
Campania	23.725	4,0	49.433	8,4	108,7
Emilia-Romagna	35.921	8,1	43.560	9,8	21,2
Friuli-Venezia Giulia	2.238	1,8	3.020	2,5	35,2
Lazio	35.121	6,0	54.615	9,3	54,9
Liguria	4.632	2,9	9.154	5,8	98,7
Lombardia	56.184	5,6	62.837	6,3	11,5
Marche	16.526	10,6	16.209	10,5	-1,8
Molise	1.362	4,3	2.496	8,0	84,1
Piemonte	42.535	9,6	49.093	11,1	15,7
PA Bolzano	1.680	3,3	1.411	2,7	-16,5
PA Trento	805	1,5	1.218	2,3	51,0
Puglia	73.736	18,0	76.277	18,6	3,4
Sardegna	5.549	3,3	9.329	5,6	68,2
Sicilia	33.195	6,5	41.095	8,1	23,9
Toscana	57.781	15,4	59.985	16,0	3,8
Umbria	7.480	8,3	9.339	10,4	25,1
Valle d'Aosta	1.602	12,5	2.203	17,2	37,9
Veneto	50.404	10,2	64.727	13,1	28,4
Italia	487.469	8,0	601.840	9,9	23,4

Le domande regionali risultano diversificate e i valori massimi, compresi tra 19 e i 17 grammi per mille residenti, si registrano in Abruzzo, Puglia e Valle d'Aosta. I valori minimi si registrano, invece, in Friuli-Venezia Giulia e nelle PA di Bolzano e Trento e sono pari a circa 3 grammi per mille residenti (Figura 9).

Il 38% della domanda totale di IG SC/IM viene espresso dalle Regioni Abruzzo, Puglia, Toscana e Veneto che, insieme alla Valle d'Aosta, pur rappresentando appena il 23% della popolazione italiana, registrano valori di domanda che superano significativamente il dato nazionale (range: 33-89%) (Figura 10).

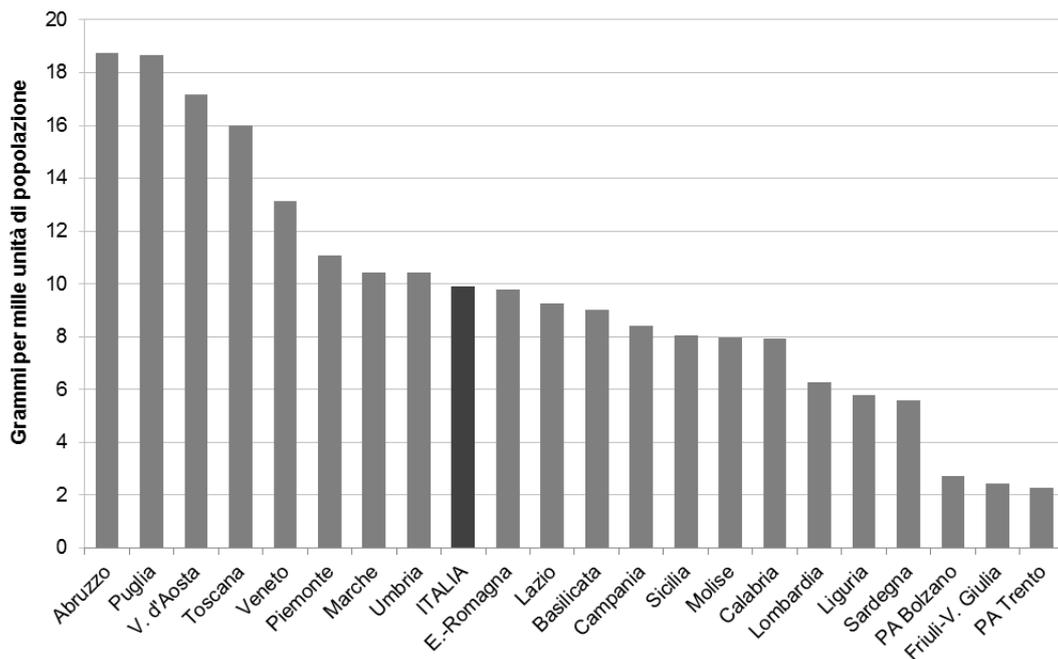


Figura 9. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in grammi per mille residenti di immunoglobuline per via di somministrazione sottocutanea/intramuscolare, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

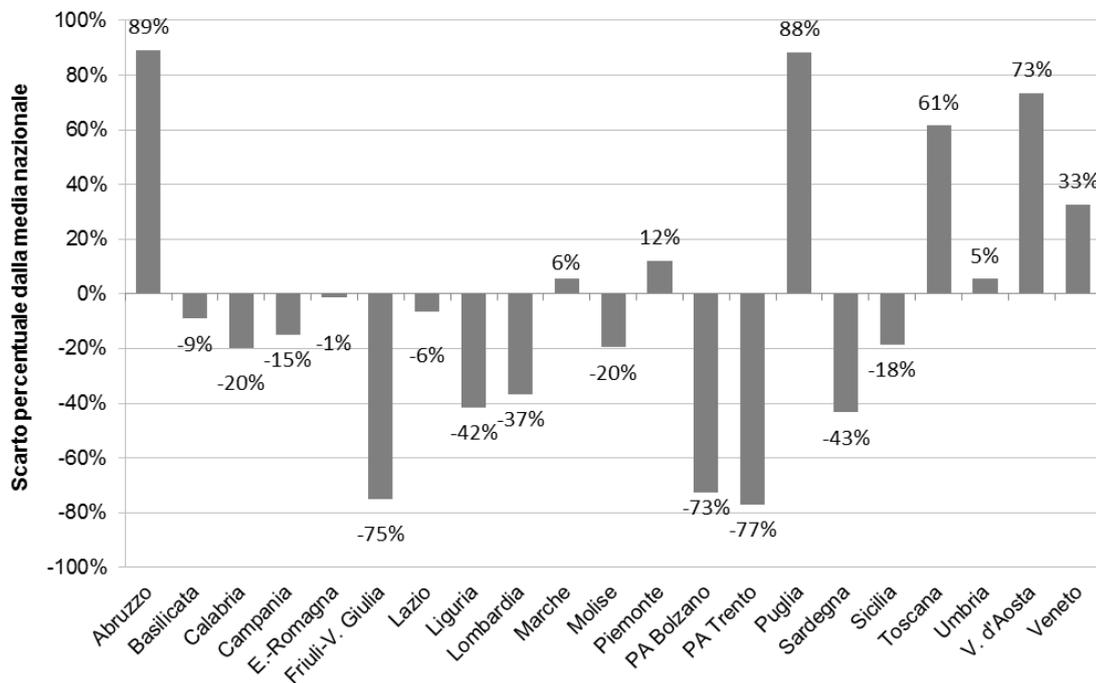


Figura 10. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di immunoglobuline per via di somministrazione sottocutanea/intramuscolare per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso

In Tabella 11, infine, si riportano le domande totali e standardizzate per il biennio 2014-2015 delle formulazioni a uso endovenoso. Anche in questo caso si osserva una generale tendenza all'aumento (+2% circa) che, tuttavia, non è confermata in Abruzzo, Liguria, Lombardia, Marche, PA di Bolzano, Toscana e Umbria. Tuttavia, in alcune di queste Regioni si assiste a una sostituzione di utilizzo delle preparazioni per uso IV con quelle ad uso SC/IM.

Tabella 11. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	82.147	61,6	74.502	56,0	-9,1
Basilicata	23.257	40,2	26.502	46,0	14,3
Calabria	71.604	36,2	92.884	47,0	30,0
Campania	241.571	41,2	259.204	44,2	7,5
Emilia-Romagna	284.757	64,0	303.706	68,2	6,6
Friuli-Venezia Giulia	81.715	66,5	96.098	78,3	17,8
Lazio	318.989	54,3	368.458	62,5	15,1
Liguria	149.611	94,0	127.858	80,8	-14,1
Lombardia	677.468	67,9	635.021	63,5	-6,5
Marche	138.940	89,5	137.623	88,7	-0,8
Molise	17.765	56,4	20.030	63,9	13,2
Piemonte	343.481	77,4	351.964	79,5	2,8
PA Bolzano	42.768	82,9	41.722	80,5	-3,0
PA Trento	26.450	49,3	27.123	50,5	2,3
Puglia	255.199	62,4	269.576	65,9	5,6
Sardegna	73.783	44,3	83.520	50,2	13,2
Sicilia	225.295	44,2	251.124	49,3	11,5
Toscana	497.281	132,6	448.828	119,6	-9,8
Umbria	51.765	57,7	50.685	56,6	-1,9
Valle d'Aosta	5.513	42,9	9.222	71,9	67,7
Veneto	344.294	69,9	356.821	72,4	3,6
Italia	3.953.650	65,0	4.032.469	66,3	2,0

La Figura 11 mostra la domanda regionale standardizzata di IVIG così come rilevata dal flusso informativo della tracciabilità del farmaco nel 2015. La domanda di IVIG maggiore si registra in Toscana, Marche e Liguria con consumi compresi tra i 120 e gli 81 grammi per mille abitanti (rispettivamente +80, +34, +22% rispetto al valore nazionale – Figura 12). Le Regioni dove la domanda standardizzata è minima sono invece Campania, Basilicata e Calabria, nelle quali si registrano valori compresi tra 44 e 47 grammi per mille unità di popolazione.

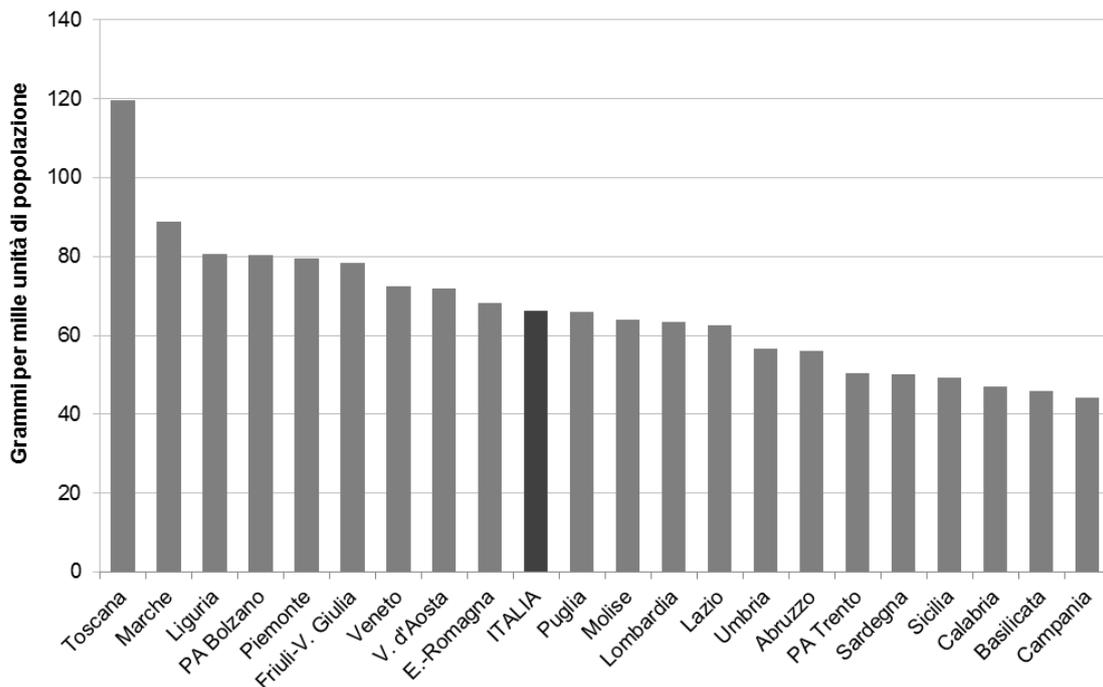


Figura 11. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in grammi per mille residenti di immunoglobuline per via di somministrazione endovenosa, 2015. (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

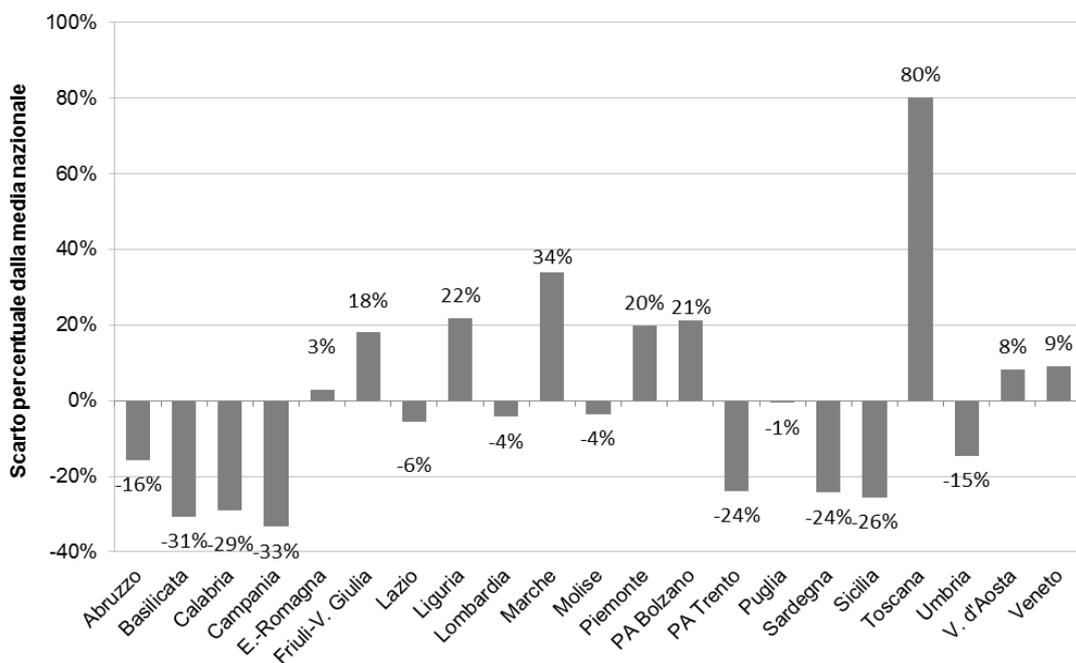


Figura 12. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di immunoglobuline per via di somministrazione endovenosa per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

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, nel senso che l'azione anticoagulante dell'eparina è mediata dall'AT. Possiede inoltre proprietà anti-infiammatorie e anti-aggreganti mediate dalla liberazione di prostacicline da parte delle cellule endoteliali (20, 21). In Tabella 12 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 12. Prodotti contenenti antitrombina attualmente in commercio
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)**

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
025766027	KYBERNIN P*IV FL 1000UI+F 20ML	1000	CSL BEHRING SpA	H
025766039	KYBERNIN P*IV FL 500UI+10ML+SE	500	CSL BEHRING SpA	H
027113012	ANTITROMBINA III IMMUNO*FL10ML	500	BAXALTA ITALY Srl	H
027113024	ANTITROMBINA III IMMUNO*FL20ML	1000	BAXALTA ITALY Srl	H
029378015	AT III KED.*500UI+FL 10ML+SET	500	KEDRION SpA	H
029378027	AT III KED.*1000UI+FL 20ML+SET	1000	KEDRION SpA	H
029378039	AT III KED.*2000UI+FL 20ML+SET	2000	KEDRION SpA	H
031118019	ATENATIV*IV FL 500UI+FL 10ML	500	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
031118021	ATENATIV*IV FL 1000UI+FL 20ML	1000	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
034330035	ANBINEX*FL 500UI+SIR 10ML+SET	500	GRIFOLS ITALIA SpA	H
034330047	ANBINEX*FL 1000UI+SIR 20ML+SET	1000	GRIFOLS ITALIA SpA	H
041800018	ATKED*FL 500UI+FL 20ML+SET	500	KEDRION SpA	H
041800020	ATKED*FL 1000UI+FL 20ML+SET	1000	KEDRION SpA	H
041800032	ATKED*FL 2000UI+FL 20ML+SET	2000	KEDRION SpA	H

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

In Tabella 13 sono riportate la domanda totale (espressa in UI) e la domanda totale standardizzata (espressa in UI *pro capite*) di AT per il biennio 2014-2015 con le relative variazioni percentuali, a livello nazionale e regionale. Nel 2015 la domanda totale di AT è stata di 122.888.000 UI, pari a 2 UI *pro capite*, registrando una leggera flessione rispetto al 2014 (-1,2%). In particolare, le Regioni che hanno registrato significative tendenze all'aumento di utilizzo sono Friuli-Venezia Giulia (+51,2%), Lombardia (+23%), Umbria (+21%), PA di Trento (+18%), Sicilia (+13%) e Liguria (+11%). Di converso, le Regioni in cui il contenimento dell'utilizzo è stato più evidente sono la PA di Bolzano (-34%), Valle d'Aosta (-31%), Piemonte (-22%) e Campania (-19%). Le restanti Regioni hanno registrato variazioni in flessione al di sotto del 10%. Tali variazioni presentano un andamento opposto a quanto registrato nel biennio precedente.

La Figura 13 mostra la domanda regionale e nazionale standardizzata di AT nell'anno 2015. Le Regioni dove si osserva la domanda standardizzata maggiore sono Calabria, Sicilia e Lazio, rispettivamente con domanda di 3,7, 3,5 e 3,3 UI *pro capite*. La domanda minore, compresa tra 0,4 e 0,5 UI *pro capite*, si osserva invece nelle PA di Bolzano e Trento e in Emilia-Romagna.

Tabella 13. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	2.219.000	1,7	2.025.000	1,5	-8,6
Basilicata	1.870.000	3,2	1.880.000	3,3	0,8
Calabria	7.399.000	3,7	7.279.500	3,7	-1,4
Campania	23.132.000	3,9	18.742.500	3,2	-18,9
E.-Romagna	2.102.000	0,5	2.244.500	0,5	6,7
Friuli-V. Giulia	1.494.000	1,2	2.255.000	1,8	51,2
Lazio	19.106.000	3,3	19.504.500	3,3	1,7
Liguria	2.694.000	1,7	2.971.000	1,9	10,9
Lombardia	9.876.000	1,0	12.135.000	1,2	22,5
Marche	2.583.000	1,7	2.551.500	1,6	-1,1
Molise	936.500	3,0	926.500	3,0	-0,6
Piemonte	8.643.000	1,9	6.736.500	1,5	-21,8
PA Bolzano	288.000	0,6	192.000	0,4	-33,7
PA Trento	176.000	0,3	208.000	0,4	17,9
Puglia	7.797.500	1,9	8.585.500	2,1	10,1
Sardegna	3.891.500	2,3	3.571.000	2,1	-8,2
Sicilia	15.608.500	3,1	17.650.500	3,5	13,1
Toscana	8.389.000	2,2	7.726.500	2,1	-7,9
Umbria	596.000	0,7	722.000	0,8	21,4
Valle d'Aosta	214.000	1,7	148.000	1,2	-30,7
Veneto	5.317.000	1,1	4.833.000	1,0	-9,1
Italia	124.332.000	2,0	122.888.000	2,0	-1,2

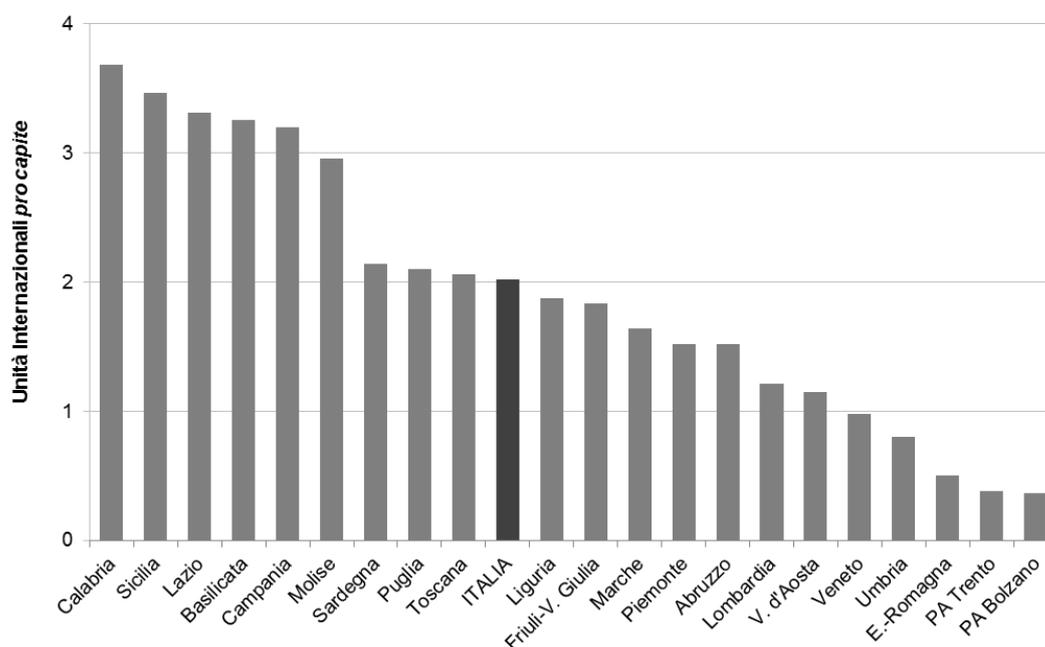


Figura 13. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di antitrombina, 2015

In Figura 14 è mostrato, per l'anno 2015, lo scostamento percentuale della domanda regionale *pro capite* rispetto al valore nazionale.

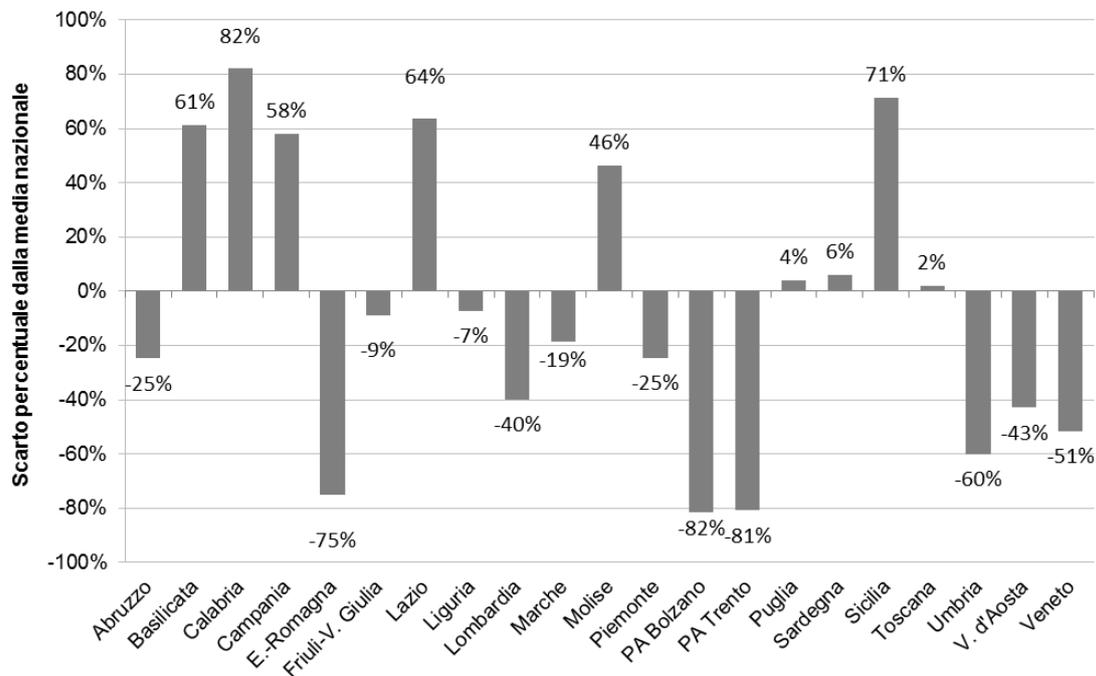


Figura 14. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di antitrombina per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

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 o acquisita, a trasmissione recessiva legata al sesso, 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 30-40%) (22).

I prodotti contenenti FVIII si distinguono in concentrati plasmaderivati e prodotti ottenuti con tecniche di ricombinazione genica (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 14-16 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 14. Prodotti contenenti fattore VIII plasmatico attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia A (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
Fattore VIII di coagulazione del sangue umano da frazionamento del plasma				
038541013	HAEMOCTIN*FL 250UI+FL 5ML+SIR	250	BIOTEST PHARMA GMBH	A
038541025	HAEMOCTIN*FL 500UI+FL 10ML+SIR	500	BIOTEST PHARMA GMBH	A
038541037	HAEMOCTIN*FL 1000UI+FL 10ML+SI	1000	BIOTEST PHARMA GMBH	A
Fattore VIII di coagulazione del sangue umano liofilizzato				
023564216	EMOCLOT*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 GmbH	A
041649029	KLOTT*FL 1000UI+FL 10ML+SET	1000	KEDRION SpA	A

Tabella 15. Prodotti contenenti fattore VIII e fattore di von Willebrand attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia A e della malattia di von Willebrand (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
033077088	ALPHANATE*INF 1F 250UI+SIR+AD	250	GRIFOLS ITALIA SpA	A
023308152	EMOWIL*1F 500UI+F 10ML	500	KEDRION SpA	A
026600080	HAEMATE P*FL 500UI+FL10ML+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
039385036	WILATE*FL 500+500UI+FL 5ML+SIR	500	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
023308188	EMOWIL*1F 1000UI+F 10ML	1000	KEDRION SpA	A
026600078	HAEMATE P*FL 1000UI+FL15ML+SET	1000	CSL BEHRING SpA	A
033077102	ALPHANATE*INF 1F 1000UI+SIR+AD	1000	GRIFOLS ITALIA SpA	A
033866068	FANHDI*INF FL1000UI+SIR SOLV+S	1000	GRIFOLS ITALIA SpA	A
037148032	TALATE*1000UI/750UI+FL10ML+SIR	1000	BAXALTA ITALY Srl	A
037392014	WILFACTIN*1000UI+FL 10ML	1000	LAB. FRANC. DU FRACT.	C
039385024	WILATE*FL 900+800UI+FL10ML+SIR	1000	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
039385048	WILATE*FL1000+1000UI+FL10ML+SI	1000	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
040112031	OCTANATE*INIET FL1000UI+FL10ML	1000	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
033077114	ALPHANATE*INF 1F 1500UI+SIR+AD	1500	GRIFOLS ITALIA SpA	A
033866070	FANHDI*INF FL1500UI+SIR SOLV+S	1500	GRIFOLS ITALIA SpA	A

Tabella 16. Prodotti contenenti fattore VIII ricombinante attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia A (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
028687010	RECOMBINATE*FL 250UI+FL 10ML	250	BAXALTA ITALY Srl	A
034421014	REFACTO AF*IV 1FL 250UI+SIR4ML	250	PFIZER ITALIA Srl	A
034421091	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 250UI	250	PFIZER ITALIA Srl	A
034955043	KOGENATE BAYER*FL250UI+SIR+1KI	250	BAYER SpA	A
034956019	HELIXATE NEXGEN*250UI+1FL+1KIT	250	CSL BEHRING SpA	A
036160012	ADVATE*FL 250UI+FL SOLV 5ML	250	BAXTER SpA	A
036160176	ADVATE*FL 250UI+FL SOLV 2ML	250	BAXALTA ITALY Srl	A
043534015	NUWIQ*EV FL 250UI+SIR 2,5ML	250	OCTAPHARMA AB	A
028687022	RECOMBINATE*FL 500UI+FL 10ML	500	BAXALTA ITALY Srl	A
034421026	REFACTO AF*IV 1FL 500UI+SIR4ML	500	PFIZER ITALIA Srl	A
034421065	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 500UI	500	PFIZER ITALIA Srl	A
034955056	KOGENATE BAYER*FL500UI+SIR+1KI	500	BAYER SpA	A
034956021	HELIXATE NEXGEN*500UI+1FL+1KIT	500	CSL BEHRING SpA	A
036160024	ADVATE*FL 500UI+FL SOLV 5ML	500	BAXTER SpA	A
036160188	ADVATE*FL 500UI+FL SOLV 2ML	500	BAXALTA ITALY Srl	A
043534027	NUWIQ*EV FL 500UI+SIR 2,5ML	500	OCTAPHARMA AB	A
028687034	RECOMBINATE*FL 1000UI+FL 10ML	1000	BAXALTA ITALY Srl	A
034421038	REFACTO AF*IV 1FL1000UI+SIR4ML	1000	PFIZER ITALIA Srl	A
034421077	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 1000UI	1000	PFIZER ITALIA Srl	A
034955068	KOGENATE BAYER*FL1000UI+SIR+1K	1000	BAYER SpA	A
034956033	HELIXATE NEXGEN*1000UI+1FL+KIT	1000	CSL BEHRING SpA	A
036160036	ADVATE*FL 1000UI+FL SOLV 5ML	1000	BAXTER SpA	A
036160190	ADVATE*FL 1000UI+FL SOLV 2ML	1000	BAXALTA ITALY Srl	A
043534039	NUWIQ*EV FL 1000UI+SIR 2,5ML	1000	OCTAPHARMA AB	A
036160048	ADVATE*FL 1500UI+FL SOLV 5ML	1500	BAXTER SpA	A
036160202	ADVATE*FL 1500UI+FL SOLV 2ML	1500	BAXALTA ITALY Srl	A
034421040	REFACTO AF*IV 1FL2000UI+SIR4ML	2000	PFIZER ITALIA Srl	A
034421089	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 2000UI	2000	PFIZER ITALIA Srl	A
034955106	KOGENATE BAYER*EV2000UI+SIR+DI	2000	BAYER SpA	A

segue

continua

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
034956045	HELIXATE NEXGEN*2000UI+1FL+KIT	2000	CSL BEHRING 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
043534041	NUWIQ*EV FL 2000UI+SIR 2,5ML	2000	OCTAPHARMA AB	A
034421053	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 3000UI	3000	PFIZER ITALIA Srl	A
034955120	KOGENATE BAYER*EV3000UI+SIR+DI	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
036160164	ADVATE*FL 3000UI+FL SOLV 5ML	3000	BAXALTA ITALY Srl	A

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

In Italia, la domanda totale di FVIII², nelle sue diverse formulazioni plasmatiche e ricombinanti, ha registrato per l'anno 2015 un valore complessivo di 528.695.250 UI (Tabella 17): di queste, circa un quarto (il 26% del totale, 137.994.500 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 4%, nella PA di Trento e un massimo, pari al 74%, in Friuli-Venezia Giulia.

Tabella 17. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014	2015	2014	2015	Var%
Abruzzo	10.686.000	10.774.000	8,0	8,1	1,0
Basilicata	4.608.000	4.790.000	8,0	8,3	4,3
Calabria	25.568.000	15.032.250	12,9	7,6	-41,1
Campania	62.682.500	64.610.500	10,7	11,0	3,2
Emilia-Romagna	32.851.250	32.662.000	7,4	7,3	-0,7
Friuli-Venezia Giulia	7.669.500	9.856.500	6,2	8,0	28,8
Lazio	77.972.750	78.756.000	13,3	13,4	0,6
Liguria	9.972.250	10.426.000	6,3	6,6	5,1
Lombardia	75.671.000	71.645.500	7,6	7,2	-5,6
Marche	13.588.000	10.276.500	8,7	6,6	-24,3
Molise	3.274.500	2.586.000	10,4	8,3	-20,7
Piemonte	43.841.750	45.357.750	9,9	10,3	3,7
PA Bolzano	4.048.250	3.321.500	7,8	6,4	-18,4
PA Trento	2.782.500	2.934.500	5,2	5,5	5,2
Puglia	45.747.750	43.791.500	11,2	10,7	-4,3
Sardegna	14.447.000	12.796.000	8,7	7,7	-11,4
Sicilia	45.866.250	42.928.250	9,0	8,4	-6,4
Toscana	24.713.500	25.788.500	6,6	6,9	4,3
Umbria	4.583.000	5.202.500	5,1	5,8	13,8
Valle d'Aosta	549.000	480.000	4,3	3,7	-12,4
Veneto	35.394.000	34.679.500	7,2	7,0	-2,0
Italia	546.516.750	528.695.250	9,0	8,7	-3,3

² In considerazione di criticità emerse durante le fasi di verifica e validazione dei dati, la fonte utilizzata nella stima della domanda totale di FVIII e di FIX (plasmaderivati e ricombinanti) relativa alla Regione Lazio è la Direzione Regionale Salute e Integrazione sociosanitaria della stessa.

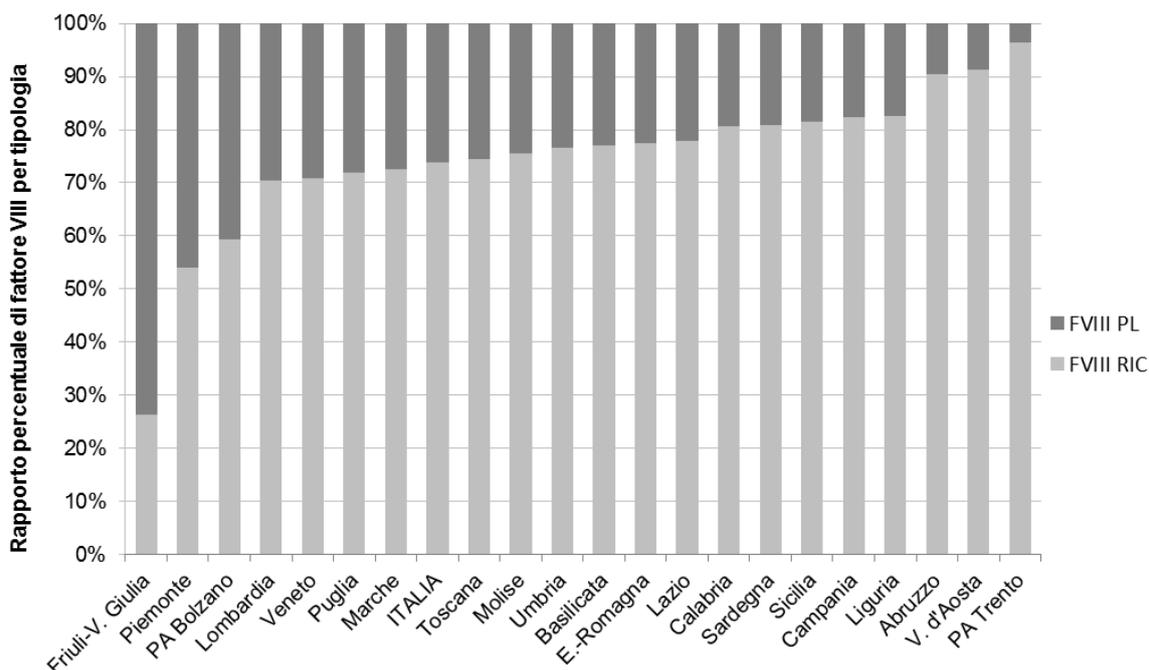


Figura 15. Distribuzione % di fattore VIII per tipologia, per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Nel 2015, la domanda totale *pro capite* di FVIII (plasmatico e ricombinante) si attesta intorno a 9 UI con un decremento pari al 3,3% rispetto al 2014. La domanda regionale *pro capite* mostra significative oscillazioni che vanno da circa 3,7 UI in Valle d'Aosta a circa 13,4 UI nel Lazio (Figura 16).

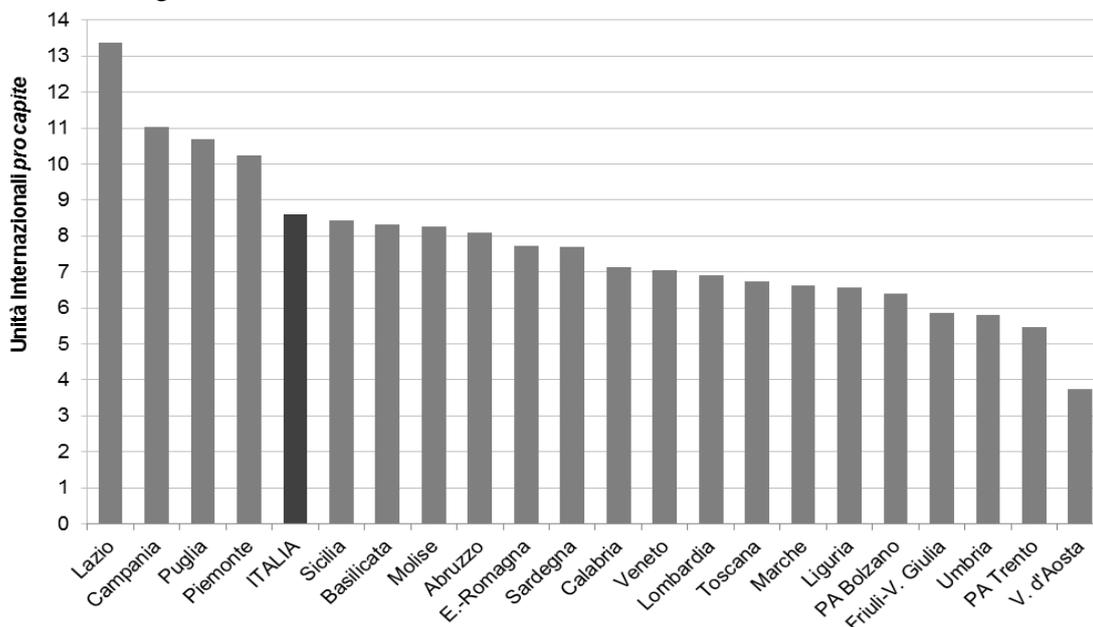


Figura 16. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali pro capite di fattore VIII, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Incrementi significativi della domanda regionale *pro capite* sono osservabili in Friuli-Venezia Giulia e Umbria, dove i consumi hanno registrato una crescita pari al 29% e 14%, 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.). Le Regioni che mostrano una domanda maggiore rispetto al dato nazionale sono Lazio (+55%), Campania (+28%), Puglia (+24%) e Piemonte (+19%) (Figura 17).

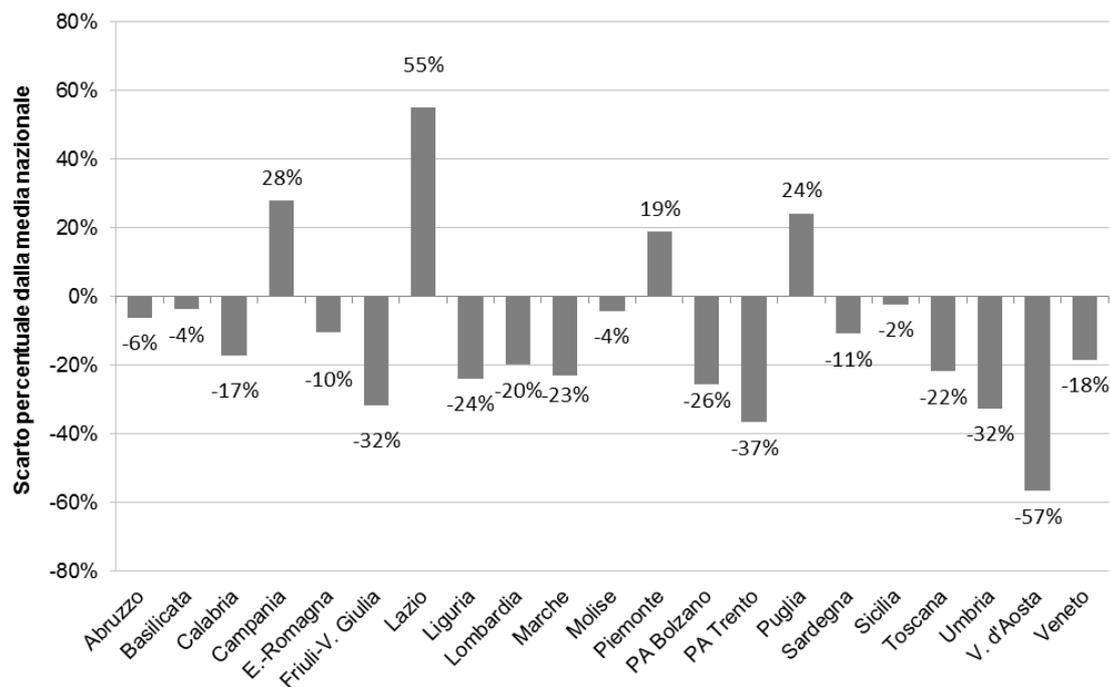


Figura 17. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di di fattore VIII, per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Fattore VIII di origine plasmatica

Nel 2015, la domanda nazionale di FVIIIpd è circa il 26% della domanda totale e ha un valore pari a 137.994.500 UI; si registra una tendenza alla diminuzione del 6% rispetto al valore del 2014 e una domanda totale standardizzata di 2,3 UI *pro capite* (Tabella 18). La domanda *pro capite* risulta molto differenziata e i valori massimi sono registrati in Friuli-Venezia Giulia (5,9 UI *pro capite*), Piemonte (4,7 UI *pro capite*), Lazio e Puglia (3 UI *pro capite*); ai predetti valori corrispondono scostamenti percentuali dalla media nazionale pari a +157%, +104% e +30%, rispettivamente. I valori minimi (inferiori a 1 UI *pro capite*) si sono registrati nella PA di Trento, Valle d'Aosta e Abruzzo (Figure 18 e 19).

Il dato nazionale di tendenza alla diminuzione si conferma in quasi tutte le Regioni italiane (range: -57%; -0,6%), ad eccezione di Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Campania, Veneto, Piemonte, Valle d'Aosta e Sicilia, dove si registrano aumenti compresi tra il 2% e il 91%.

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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	1.055.000	0,8	1.028.000	0,8	-2,4
Basilicata	2.483.000	4,3	1.101.000	1,9	-55,5
Calabria	6.794.000	3,4	2.919.500	1,5	-56,9
Campania	10.170.500	1,7	11.452.500	2,0	12,8
Emilia-Romagna	8.210.000	1,8	7.383.000	1,7	-10,2
Friuli-Venezia Giulia	3.816.000	3,1	7.262.500	5,9	90,7
Lazio	18.780.000	3,2	17.487.000	3,0	-7,2
Liguria	1.576.000	1,0	1.809.500	1,1	15,4
Lombardia	23.921.500	2,4	21.175.000	2,1	-11,7
Marche	5.967.000	3,8	2.810.000	1,8	-52,8
Molise	801.000	2,5	630.000	2,0	-21,0
Piemonte	18.985.500	4,3	20.878.000	4,7	10,3
PA Bolzano	1.850.000	3,6	1.352.000	2,6	-27,3
PA Trento	110.000	0,2	107.500	0,2	-2,5
Puglia	13.109.000	3,2	12.253.500	3,0	-6,5
Sardegna	4.200.500	2,5	2.460.000	1,5	-41,4
Sicilia	7.757.000	1,5	7.901.000	1,6	1,9
Toscana	6.620.000	1,8	6.585.000	1,8	-0,6
Umbria	1.686.500	1,9	1.220.500	1,4	-27,5
Valle d'Aosta	40.000	0,3	42.000	0,3	5,2
Veneto	9.116.500	1,9	10.137.000	2,1	11,2
Italia	147.049.000	2,4	137.994.500	2,3	-6,2

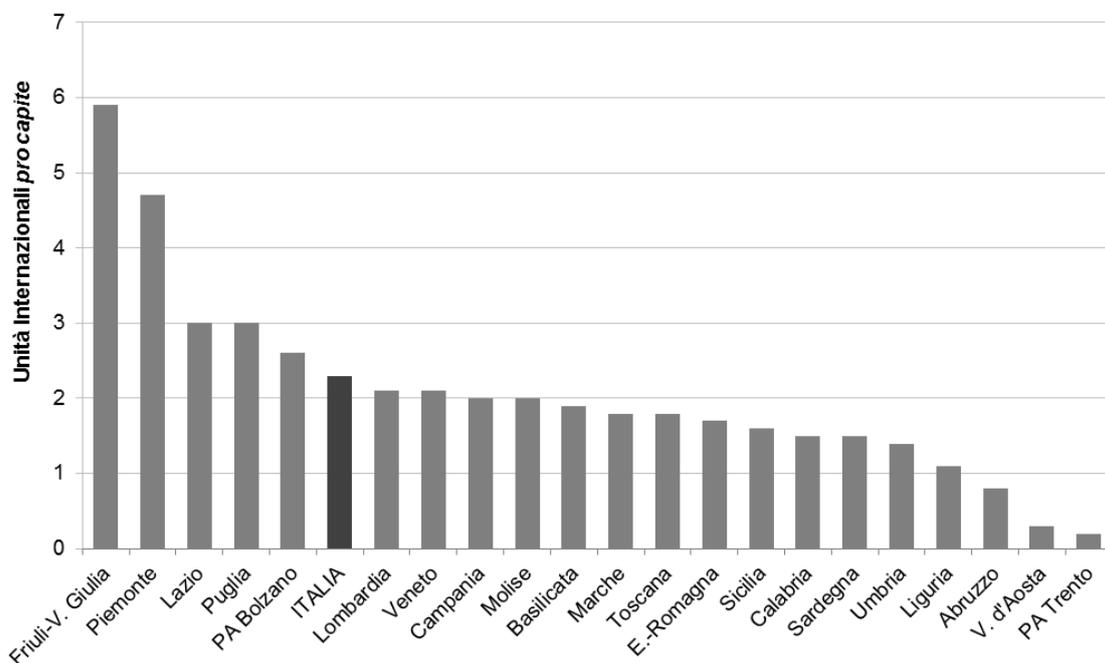


Figura 18. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di fattore VIII di origine plasmatica, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

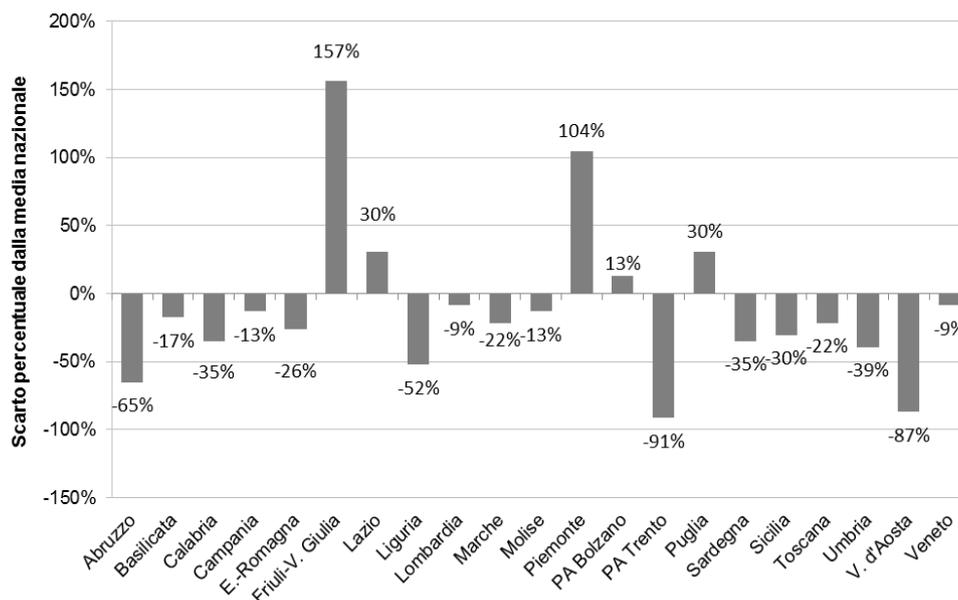


Figura 19. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di fattore VIII di origine plasmatica, per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Fattore VIII ricombinante

Nel 2015, la domanda totale di rFVIII si attesta su un valore pari a 390.700.750 UI, con un lieve decremento di circa il 2% rispetto al 2014. La domanda media nazionale *pro capite* è invece di circa 6,4 UI, con un range tra le Regioni compreso tra 2,1 UI e 10,4 UI *pro capite* (Tabella 19).

Tabella 19. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	9.631.000	7,2	9.746.000	7,3	1,4
Basilicata	2.125.000	3,7	3.689.000	6,4	74,1
Calabria	18.774.000	9,5	12.112.750	6,1	-35,4
Campania	52.512.000	8,9	53.158.000	9,1	1,4
Emilia-Romagna	24.641.250	5,5	25.279.000	5,7	2,5
Friuli-Venezia Giulia	3.853.500	3,1	2.594.000	2,1	-32,6
Lazio	59.192.750	10,1	61.269.000	10,4	3,1
Liguria	8.396.250	5,3	8.616.500	5,4	3,2
Lombardia	51.749.500	5,2	50.470.500	5,0	-2,8
Marche	7.621.000	4,9	7.466.500	4,8	-1,9
Molise	2.473.500	7,9	1.956.000	6,2	-20,6
Piemonte	24.856.250	5,6	24.479.750	5,5	-1,2
PA Bolzano	2.198.250	4,3	1.969.500	3,8	-10,9
PA Trento	2.672.500	5,0	2.827.000	5,3	5,5
Puglia	32.638.750	8,0	31.538.000	7,7	-3,4
Sardegna	10.246.500	6,2	10.336.000	6,2	0,9
Sicilia	38.109.250	7,5	35.027.250	6,9	-8,0
Toscana	18.093.500	4,8	19.203.500	5,1	6,1
Umbria	2.896.500	3,2	3.982.000	4,5	37,8
Valle d'Aosta	509.000	4,0	438.000	3,4	-13,8
Veneto	26.277.500	5,3	24.542.500	5,0	-6,6
Italia	399.467.750	6,6	390.700.750	6,4	-2,2

Le Regioni nelle quali si osserva il maggior consumo *pro capite* di rFVIII sono Lazio (10,4 UI), Campania (9,1 UI) e Puglia (7,7 UI) (Figura 20), con uno scarto percentuale dal dato nazionale del +62%, +41% e +20%, rispettivamente (Figura 21). Le Regioni nelle quali si osserva il consumo minore sono Basilicata, Umbria, Friuli-Venezia Giulia, Valle d'Aosta e PA di Bolzano, nelle quali i consumi sono compresi tra 2,1 e 3,8 UI *pro capite*.

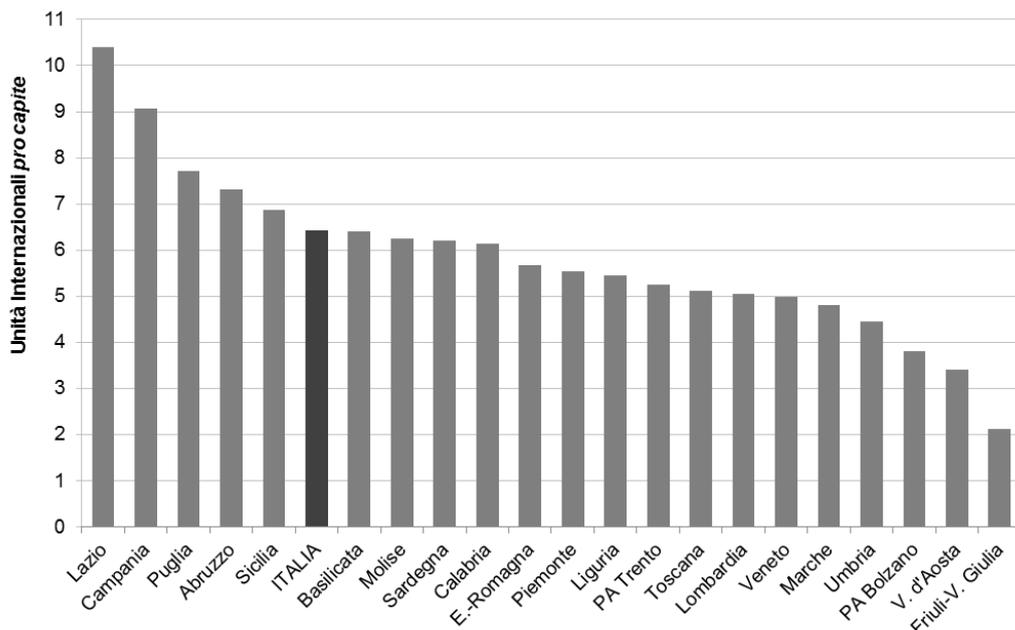


Figura 20. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di fattore VIII di origine ricombinante, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

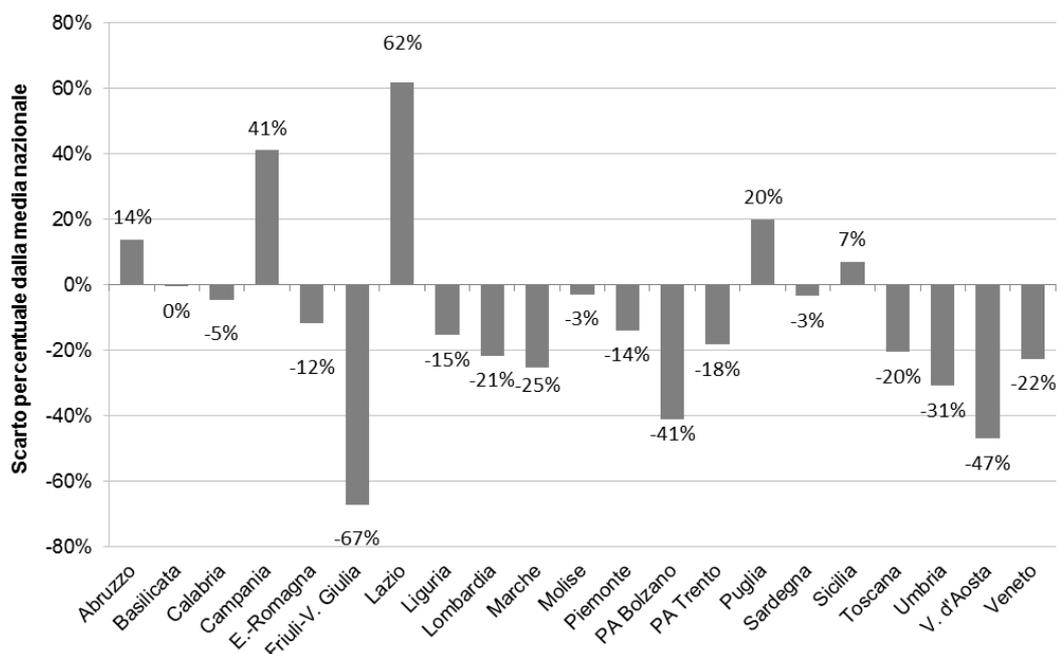


Figura 21. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di fattore VIII di origine ricombinante, per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

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

Il FIX di coagulazione è utilizzato nella terapia sostitutiva dell'emofilia B, detta anche malattia di Christmas, una malattia rara, emorragica, ereditaria o acquisita, a trasmissione recessiva legata al sesso, con prevalenza stimata pari a 2-3/100.000 soggetti maschi (27), 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%) (28).

I concentrati del FIX della coagulazione si distinguono in concentrati plasmaderivati e prodotti ottenuti con tecniche di ricombinazione genica (28). Nelle Tabelle 20 e 21 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti FIXpd e rFIX attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 20. Prodotti contenenti fattore IX plasmatico attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia B (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
041799014	IXED*FL 200UI+FL 5ML+SET	200	KEDRION SpA	A
025841089	AIMAFIX*FL 500UI+FL 10ML+SET	500	KEDRION SpA	A
041799026	IXED*FL 500UI+FL 10ML+SET	500	KEDRION SpA	A
028142026	MONONINE*EV F 500UI+F 5ML+KIT	500	CSL BEHRING SpA	A
039072020	HAEMOBIONINE*1FL 500UI	500	BIOTEST ITALIA Srl	A
040092013	OCTANINE*FL 500UI+FL 5ML	500	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
038324024	FIXNOVE*FL 600UI+FL 10ML	600	BAXALTA ITALY Srl	A
025841103	AIMAFIX*FL 1000UI+FL 10ML+SET	1000	KEDRION SpA	A
041799038	IXED*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
038324036	FIXNOVE*FL 1200UI+FL 10ML	1200	BAXALTA ITALY Srl	A
029250089	ALPHANINE " 1500 UI/10 ML	1500	GRIFOLS ITALIA SpA	A

Tabella 21. Prodotti contenenti fattore IX ricombinante attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia B (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
033535042	BENEFIX*IV 1FL 250UI+SIR5ML+SE	250	PFIZER ITALIA Srl	A
033535055	BENEFIX*IV 1FL 500UI+SIR5ML+SE	500	PFIZER ITALIA Srl	A
033535067	BENEFIX*IV 1FL 1000UI+SIR5ML+S	1000	PFIZER ITALIA Srl	A
033535079	BENEFIX*IV 1FL 2000UI+SIR5ML+S	2000	PFIZER ITALIA Srl	A
033535081	BENEFIX*IV 1FL 3000UI+SIR5ML+S	3000	PFIZER ITALIA Srl	A

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

In Tabella 22 si riporta la domanda totale e *pro capite* di FIX plasmaderivato e ricombinante per il biennio 2014-2015, su scala nazionale e per singola Regione.

Il FIX, nelle sue diverse formulazioni plasmatiche e ricombinanti, ha registrato una domanda totale per l'anno 2015 di 59.709.450 UI (Tabella 22); circa il 21% della predetta quantità (12.367.700 UI) è di origine plasmatica. Contrariamente a quanto osservato nel precedente quadriennio si registra una domanda in crescita per il FIXpd e pressoché costante per il rFIX (+11% e -0,3%, rispettivamente).

Tabella 22. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014	2015	2014	2015	Var %
Abruzzo	2.578.000	2.262.000	1,9	1,7	-12,1
Basilicata	400.250	221.750	0,7	0,4	-44,4
Calabria	659.750	325.500	0,3	0,2	-50,6
Campania	8.885.000	8.400.000	1,5	1,4	-5,3
Emilia-Romagna	3.737.250	3.780.000	0,8	0,8	1,0
Friuli-Venezia Giulia	1.194.000	1.520.000	1,0	1,2	27,5
Lazio	2.785.350	2.879.650	0,5	0,5	3,0
Liguria	2.801.000	2.760.000	1,8	1,7	-0,9
Lombardia	6.400.250	7.273.250	0,6	0,7	13,3
Marche	2.199.000	1.986.500	1,4	1,3	-9,5
Molise	20.000	5.000	0,1	0,0*	-74,9
Piemonte	5.183.500	4.358.250	1,2	1,0	-15,7
PA Bolzano	32.000	74.000	0,1	0,1	130,0
PA Trento	470.000	355.000	0,9	0,7	-24,6
Puglia	6.750.000	7.985.750	1,7	2,0	18,3
Sardegna	1.000	10.000	0,0	0,0	900,3
Sicilia	4.709.000	5.148.000	0,9	1,0	9,4
Toscana	5.558.500	5.964.300	1,5	1,6	7,2
Umbria	796.500	920.000	0,9	1,0	15,8
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	3.456.500	3.480.500	0,7	0,7	0,7
Italia	58.616.850	59.709.450	1,0	1,0	1,8

* 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 2015, la domanda standardizzata di FIX (plasmatico e ricombinante) è di 1 UI *pro capite*, con differente andamento regionale: minimo osservato in Molise e in Sardegna, con quantità prossime al valore nullo (rispettivamente -99% e -98% rispetto la domanda nazionale); massimo in Puglia con 2 UI *pro capite*, Liguria e Abruzzo con 1,7 UI *pro capite* (+99%, +77% e +73% rispetto la domanda totale, rispettivamente) (Figure 22 e 23).

I maggiori incrementi percentuali si registrano in Sardegna, PA di Bolzano (entrambe per quantità esigue), Friuli-Venezia Giulia, Puglia, Umbria, Lombardia, Sicilia e Toscana (range: 7-900%). Le Regioni che hanno mostrato una domanda in diminuzione sono Molise, Calabria, Basilicata, PA di Trento, Piemonte, Abruzzo, Marche e Campania (range: -75; -5%). In Valle d'Aosta non si registrano consumi di FIX, mentre nelle restanti Regioni la domanda può essere considerata costante. (Figura 22). In Campania, PA di Trento, Molise e Sardegna è stato utilizzato il rFIX in maniera pressoché esclusiva, mentre in Liguria, Basilicata, Lazio, Sicilia, Toscana e Friuli-Venezia Giulia, la domanda di rFIX ha raggiunto valori superiori all'80% (Figura 24).

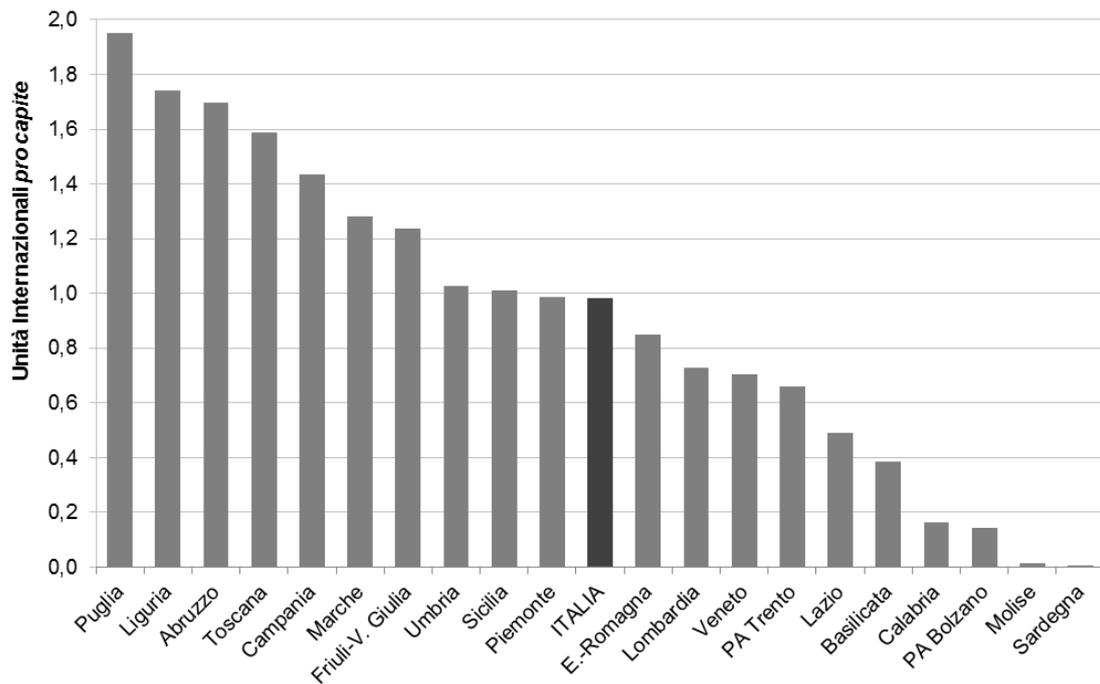


Figura 22. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali pro capite di fattore IX, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

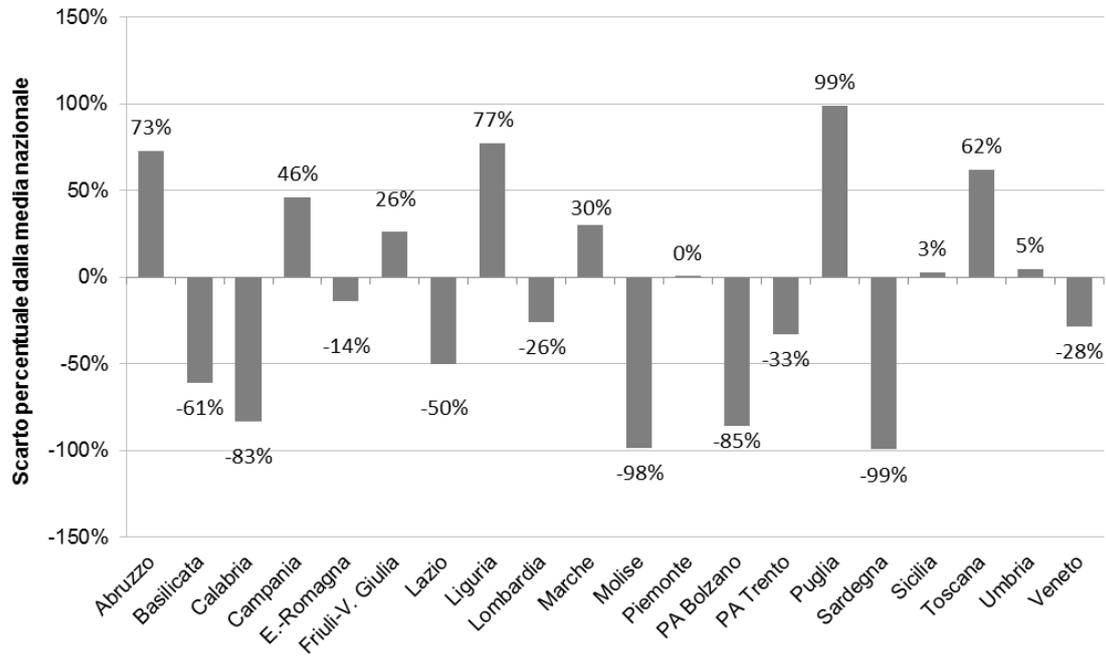


Figura 23. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di fattore IX, per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

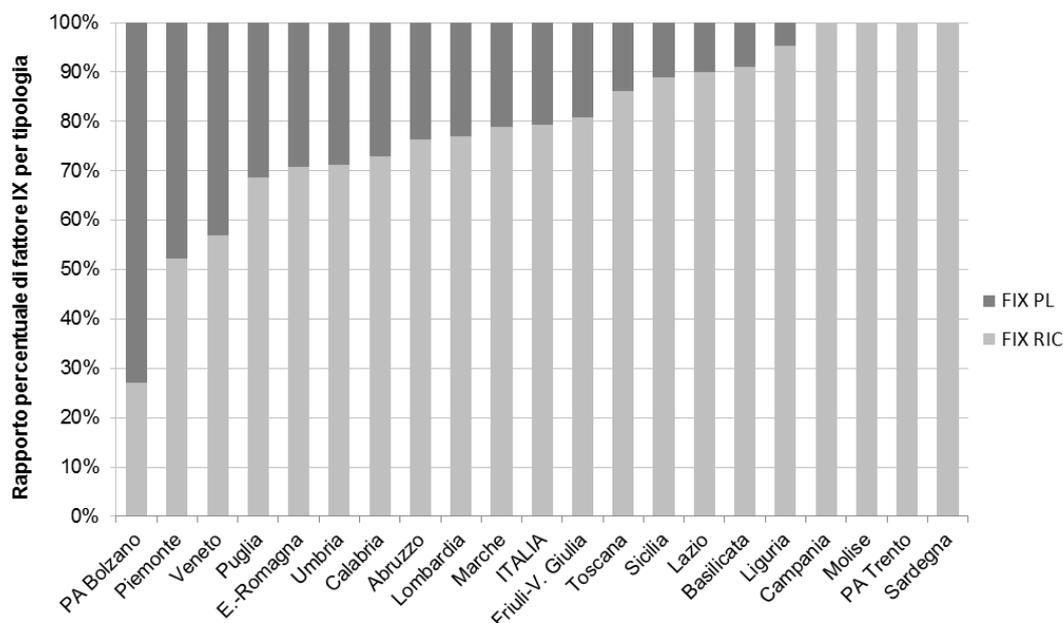


Figura 24. Distribuzione % di fattore IX per tipologia, per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Fattore IX di origine plasmatica

Nel 2015, la domanda totale di FIXpd (espressa in valore assoluto e *pro capite*), ha presentato un aumento dell'11% rispetto al 2014, per un valore assoluto di 12.367.700 UI, pari a 0,2 UI *pro capite* (Tabella 23).

Tabella 23. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var %
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	713.000	0,5	535.000	0,4	-24,8
Basilicata	10.000	0,0	20.000	0,0	100,6
Calabria	15.000	0,0	88.000	0,0	487,8
Campania	33.500	0,0	-	-	-100,0
Emilia-Romagna	940.000	0,2	1.107.000	0,2	17,7
Friuli-Venezia Giulia	178.000	0,1	292.000	0,2	64,3
Lazio	210.600	0,0	291.400	0,0	37,9
Liguria	64.000	0,0	128.000	0,1	101,1
Lombardia	1.203.000	0,1	1.680.000	0,2	39,2
Marche	387.000	0,2	421.000	0,3	8,9
Molise	10.000	0,0	-	-	-100,0
Piemonte	2.630.500	0,6	2.085.500	0,5	-20,5
PA. Bolzano	32.000	0,1	54.000	0,1	67,8
PA Trento	-	-	-	-	-
Puglia	1.788.000	0,4	2.506.000	0,6	40,2
Sardegna	-	-	-	-	-
Sicilia	212.000	0,0	569.000	0,1	168,5
Toscana	1.068.000	0,3	827.800	0,2	-22,5
Umbria	133.000	0,1	264.000	0,3	98,9
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	1.525.000	0,3	1.499.000	0,3	-1,7
Italia	11.152.600	0,2	12.367.700	0,2	10,9

Le Regioni che hanno presentato la domanda *pro capite* maggiore di FIXpd sono Puglia, Piemonte e Abruzzo, rispettivamente con 0,6, 0,5 e 0,4 UI; questi ultimi valori sono prossimi o superiori al doppio della domanda registrata a livello nazionale, mentre in Campania, Calabria, Molise e Basilicata le quantità *pro capite* sono state prossime allo zero (Figure 25 e 26). In Campania, Molise, PA di Trento, Sardegna, Valle d'Aosta e nella PA di Trento non si registrano consumi tracciati di FIXpd.

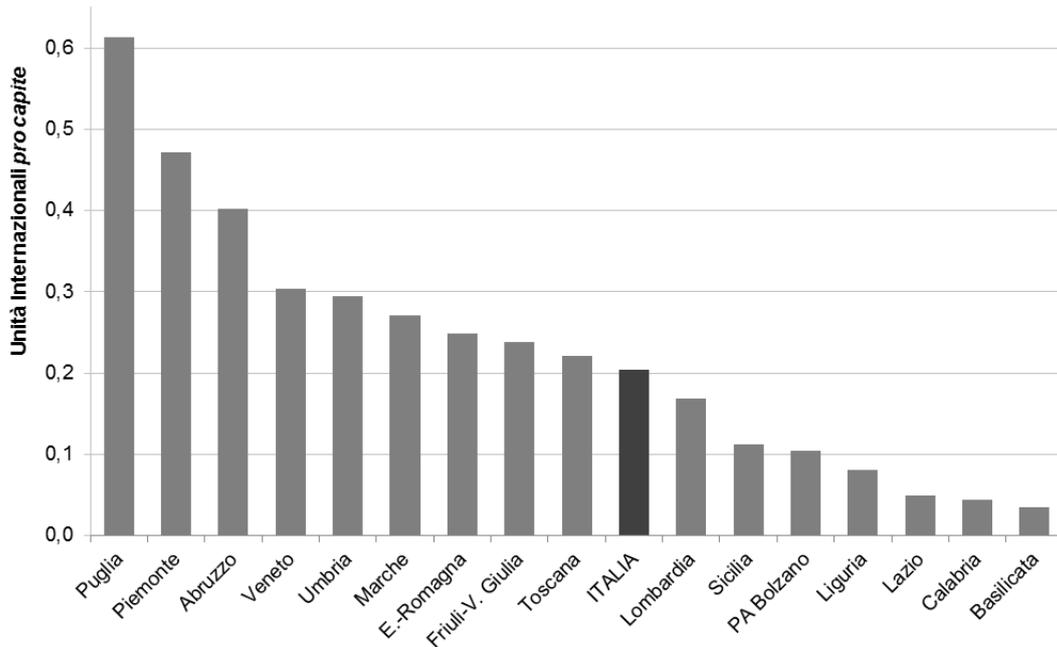


Figura 25. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali pro capite di fattore IX di origine plasmatica, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

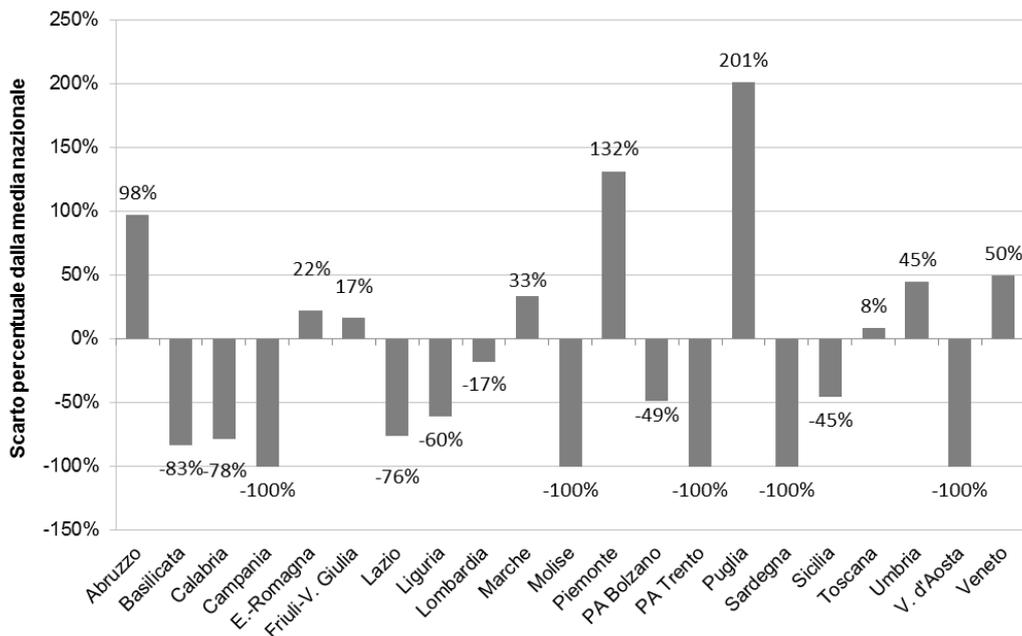


Figura 26. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di fattore IX di origine plasmatica, per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Fattore IX ricombinante

La domanda totale del corrispettivo rFIX ha mostrato, nel periodo 2014-2015, un andamento pressoché costante registrando un valore di 47.341.750 UI nel 2015, pari a 0,8 UI *pro capite* (Tabella 24).

Tabella 24. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	1.865.000	1,4	1.727.000	1,3	-7,2
Basilicata	390.250	0,7	201.750	0,3	-48,1
Calabria	644.750	0,3	237.500	0,1	-63,1
Campania	8.851.500	1,5	8.400.000	1,4	-5,0
Emilia-Romagna	2.797.250	0,6	2.673.000	0,6	-4,5
Friuli-Venezia Giulia	1.016.000	0,8	1.228.000	1,0	21,1
Lazio	2.574.750	0,4	2.588.250	0,4	0,1
Liguria	2.737.000	1,7	2.632.000	1,7	-3,3
Lombardia	5.197.250	0,5	5.593.250	0,6	7,3
Marche	1.812.000	1,2	1.565.500	1,0	-13,5
Molise	10.000	0,0	5.000	0,0	-49,8
Piemonte	2.553.000	0,6	2.272.750	0,5	-10,7
PA Bolzano	-	-	20.000	0,0	nd
PA Trento	470.000	0,9	355.000	0,7	-24,6
Puglia	4.962.000	1,2	5.479.750	1,3	10,4
Sardegna	1.000	0,0	10.000	0,0	900,3
Sicilia	4.497.000	0,9	4.579.000	0,9	1,9
Toscana	4.490.500	1,2	5.136.500	1,4	14,3
Umbria	663.500	0,7	656.000	0,7	-0,9
Veneto	1.931.500	0,4	1981500	0,4	2,6
Italia	47.464.250	0,8	47.341.750	0,8	-0,3

Le Regioni che hanno presentato la domanda *pro capite* maggiore di rFIX (Figura 27) sono Liguria, Campania e Toscana con 1,7 UI per la prima e 1,4 per la seconda e la terza (+113%, +84% e +76% rispetto alla media nazionale) (Figura 28); in Sardegna, Molise e nella PA di Bolzano le quantità sono pressoché nulle. In Valle d'Aosta non si registrano consumi tracciati di rFIX nel 2015.

Nel 2015 si registra un aumento della domanda *pro capite*, rispetto al 2014, in quasi tutte le Regioni, con l'eccezione della PA di Trento e della Calabria. Gli incrementi maggiori si sono evidenziati in Friuli-Venezia Giulia, Toscana e Puglia, dove le variazioni sono state comprese tra il 10 e il 21%.

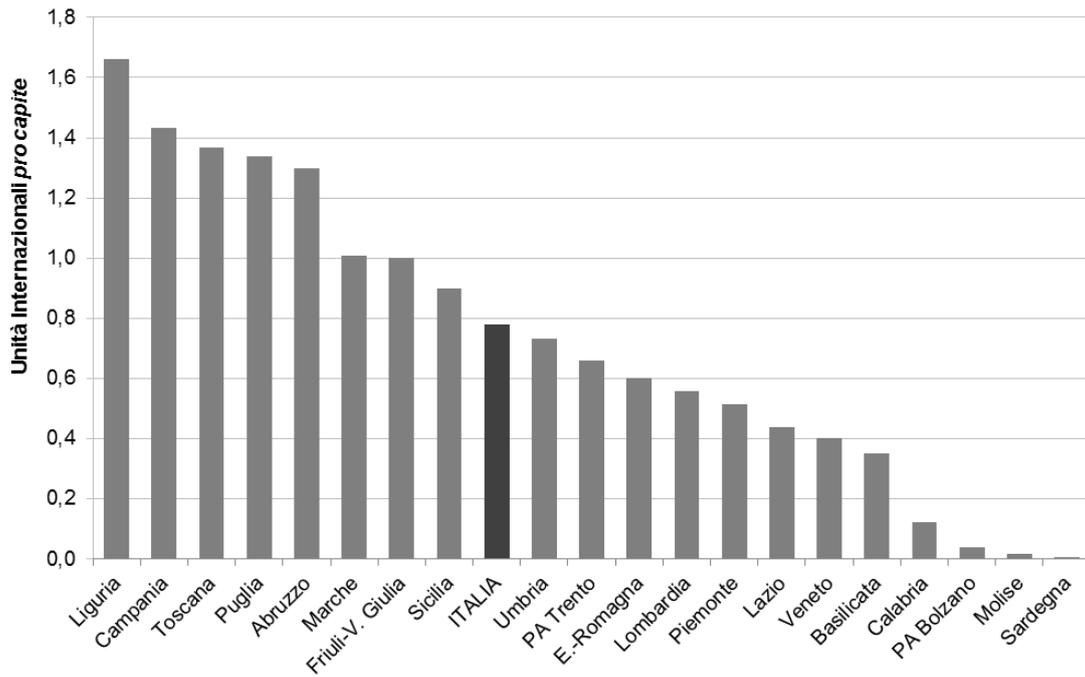


Figura 27. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali pro capite di fattore IX di origine ricombinante, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

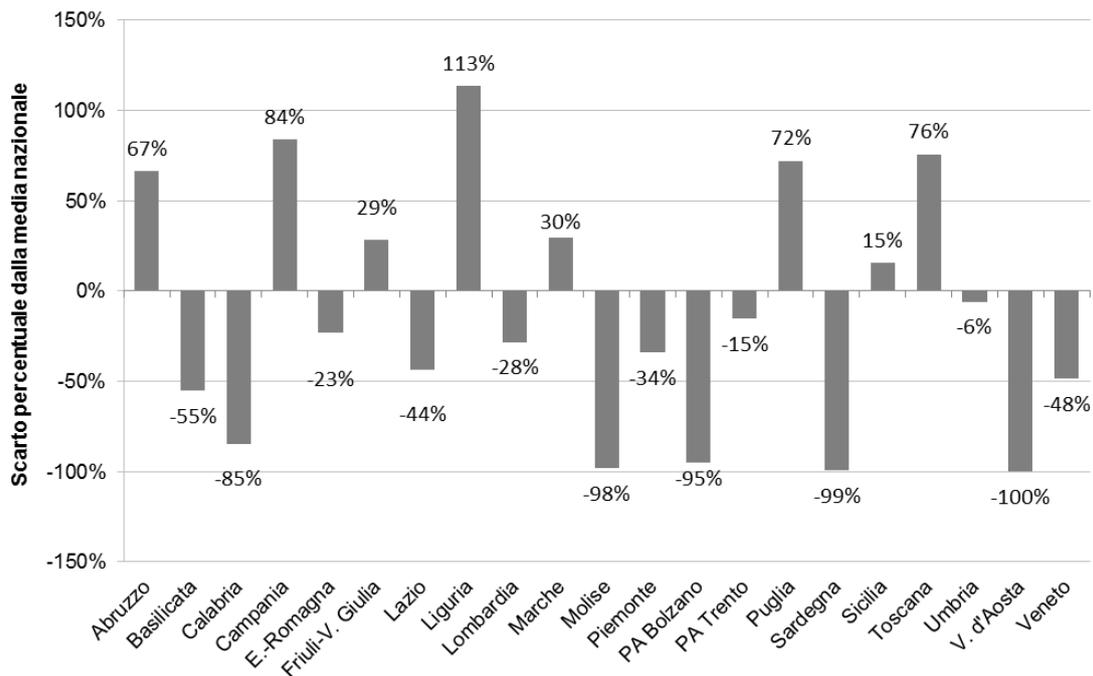


Figura 28. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di fattore IX di origine ricombinante, per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

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 (29). 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) (30). Nelle Tabelle 25 e 26 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 25. Prodotti contenenti concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
023309103	UMANCOMPLEX D.I.*FL 500UI+F20M	500	KEDRION SpA	A
041850013	KEDCOM*FL 500UI+FL 20ML+SET	500	KEDRION SpA	A
023288032	PROTROMPLEX TIM3*F 600UI+20ML	600	BAXTER AG	A

Tabella 26. Prodotti contenenti concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

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

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

Nella Tabella 27 sono riportate la domanda totale e quella standardizzata (espressa in UI *pro capite*) di CCP3 nel biennio 2014-2015, sia a livello nazionale sia per singola Regione.

Nel 2015 si osserva una lieve flessione della domanda totale (-2,2%) rispetto al 2014; la domanda *pro capite* si attesta a 0,6 UI. L'utilizzo dei CCP3 mostra una considerevole variabilità tra Regioni: i valori standardizzati oscillano dalle 0,2 UI (Abruzzo e Calabria) alle 1,3 UI (PA Bolzano e Valle d'Aosta), con uno scarto percentuale dal dato nazionale superiore al 60% per Emilia-Romagna, Valle d'Aosta e PA di Bolzano (rispettivamente, +66%, +110% e +121%) (Figure 29 e 30).

Nel 2015, la domanda nazionale di CCP4 si è attestata a 5.526.500 UI, pari al 13% della domanda di CCP, con una domanda standardizzata di 91 UI per mille unità di popolazione e un aumento del 32% rispetto all'anno precedente (Tabella 28). Anche per questo MPD si riscontra ampia variabilità di utilizzo fra le Regioni. Ad eccezione di Basilicata, Liguria, Puglia, Sicilia e Toscana tutte le Regioni hanno registrato significativi aumenti della domanda.

Tabella 27. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	426.500	0,3	304.500	0,2	-28,5
Basilicata	106.000	0,2	165.000	0,3	56,1
Calabria	879.900	0,4	444.500	0,2	-49,4
Campania	3.548.400	0,6	3.258.900	0,6	-8,0
Emilia-Romagna	4.804.600	1,1	4.435.600	1,0	-7,8
Friuli-Venezia Giulia	818.500	0,7	897.500	0,7	9,9
Lazio	1.597.200	0,3	1.745.200	0,3	8,9
Liguria	1.265.800	0,8	1.083.600	0,7	-13,9
Lombardia	5.499.800	0,6	5.546.600	0,6	0,6
Marche	1.254.000	0,8	980.000	0,6	-21,7
Molise	206.800	0,7	139.700	0,4	-32,1
Piemonte	3.138.300	0,7	3.177.000	0,7	1,5
PA Bolzano	496.000	1,0	688.000	1,3	38,0
PA Trento	343.500	0,6	358.500	0,7	4,1
Puglia	2.099.200	0,5	1.998.000	0,5	-4,8
Sardegna	1.011.000	0,6	1.195.200	0,7	18,3
Sicilia	2.987.300	0,6	2.377.400	0,5	-20,4
Toscana	2.976.200	0,8	3.097.100	0,8	4,0
Umbria	617.000	0,7	588.000	0,7	-4,5
Valle d'Aosta	96.000	0,7	162.000	1,3	69,1
Veneto	3.197.900	0,6	3.919.900	0,8	22,6
Italia	37.369.900	0,6	36.562.200	0,6	-2,2

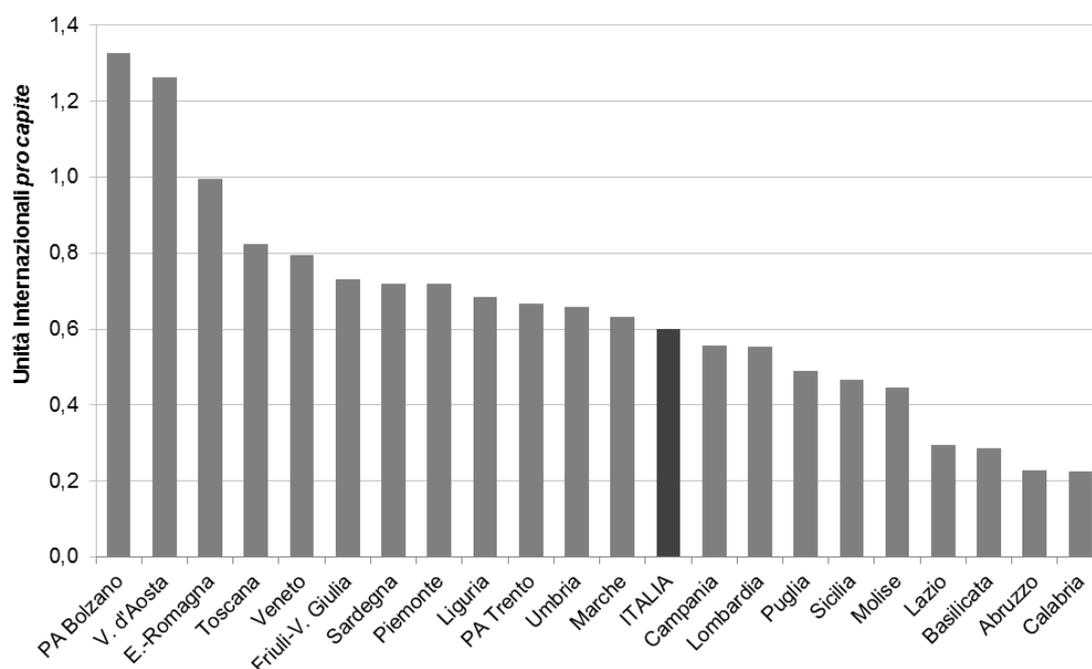


Figura 29. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

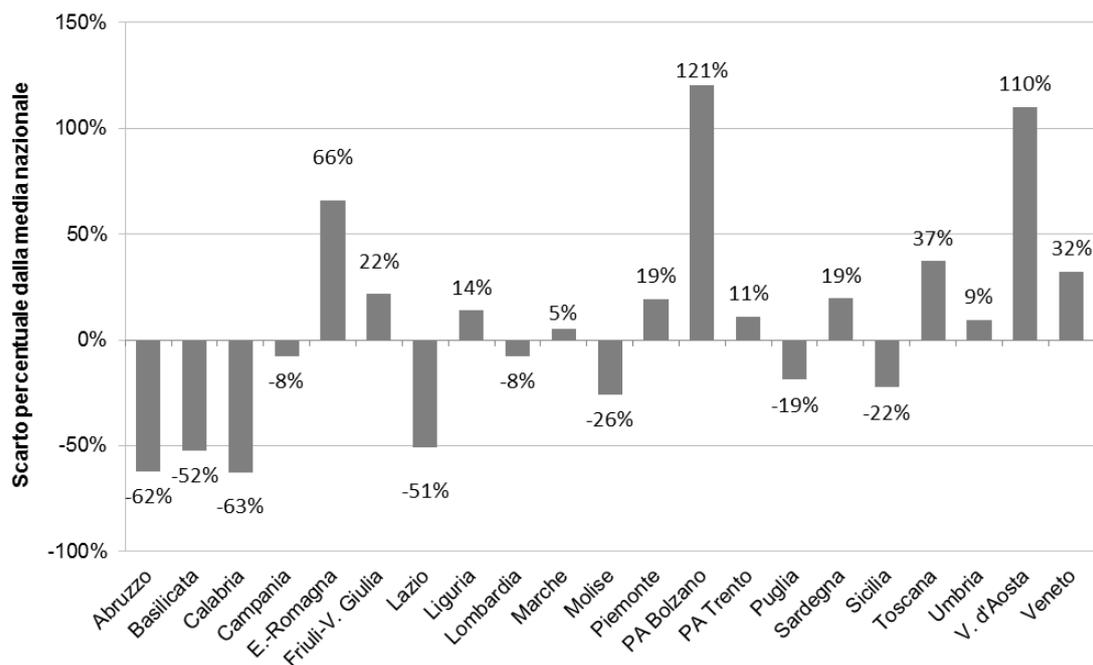


Figura 30. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori, per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Tabella 28. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	32.000	0,0	95.000	0,1	197,4
Basilicata	110.500	0,2	110.000	0,2	-0,1
Calabria	190.000	0,1	281.000	0,1	48,2
Campania	665.500	0,1	1.301.500	0,2	95,8
Emilia-Romagna	384.500	0,1	552.500	0,1	43,6
Friuli-Venezia Giulia	3.500	0,0	20.500	0,0	486,8
Lazio	624.000	0,1	865.000	0,1	38,1
Liguria	66.000	0,0	61.500	0,0	-6,3
Lombardia	72.500	0,0	86.000	0,0	18,3
Marche	35.500	0,0	38.500	0,0	8,6
Molise	22.500	0,1	30.500	0,1	36,2
Piemonte	172.000	0,0	200.500	0,0	16,9
PA Bolzano	378.500	0,7	444.000	0,9	16,7
PA Trento	-	-	1.500	0,0	nd
Puglia	161.500	0,0	35.500	0,0	-78,0
Sardegna	247.500	0,1	428.500	0,3	73,2
Sicilia	244.500	0,0	238.000	0,0	-2,6
Toscana	765.000	0,2	686.000	0,2	-10,4
Umbria	8.000	0,0	17.500	0,0	119,2
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd
Veneto	14.000	0,0	33.000	0,0	135,7
Regione non significativa	-	nd	-	nd	nd
Italia	4.197.500	0,1	5.526.500	0,1	31,6

La Regione in cui el 2015 si è registrata la domanda maggiore è la PA Bolzano con 856 UI *pro capite*, seguono Sardegna e Campania, rispettivamente, con 258 e 222 UI *pro capite* (Figura 31). La Figura 32 mostra lo scarto percentuale dalla media nazionale della domanda regionale standardizzata di CCP4 così come rilevata dal flusso informativo della tracciabilità del farmaco nel 2015.

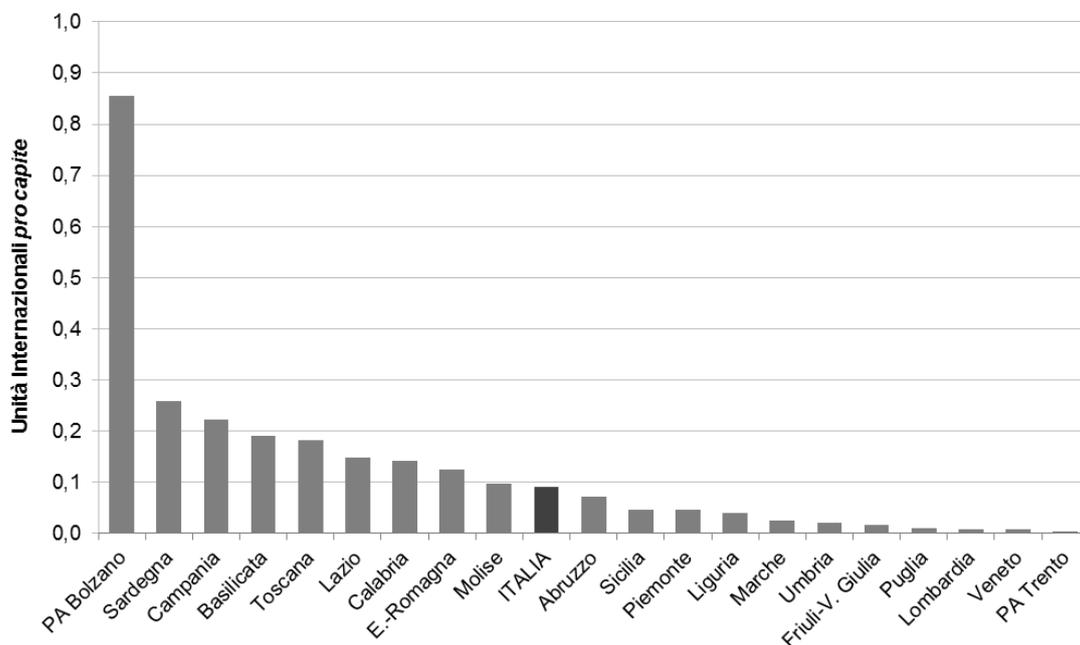


Figura 31. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali pro capite di concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

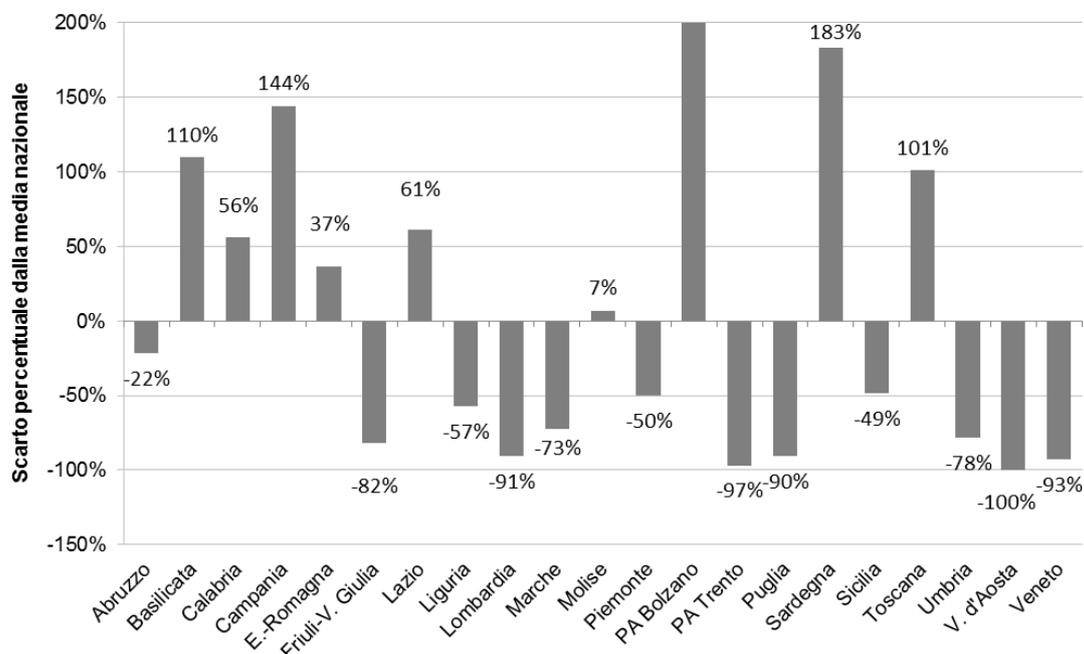


Figura 32. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori, per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

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 29) e SC/IM (Tabella 30) attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 29. Prodotti contenenti immunoglobuline specifiche antiepatite B per uso IV attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

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 " 500 UI/10 ML	500	KEDRION SpA	H
038059034	KEYVENB "50 UI/ML" F. CON 500 UI	500	KEDRION SpA	H
038445021	NIULIVA "250 IU/ML	1000	ISTITUTO GRIFOLS S.A.	H
035561036	NEOHEPATECT*IV FL 2000UI 40ML	2000	BIOTEST PHARMA GMBH	H
026415051	VENBIG*F 2500 UI/50ML+F 45ML+SE	2500	KEDRION SpA	H
038059022	KEYVEN B " 2500 UI/50 ML	2500	KEDRION SpA	H
038059046	KEYVEN B "50 UI/ML" F CON 2500 UI	2500	KEDRION SpA	H
035561048	NEOHEPATECT*IV FL 5000UI 100ML	5000	BIOTEST ITALIA Srl	H
038445033	NIULIVA*INF 1FL 20ML 250 IU/ML	5000	GRIFOLS ITALIA SpA	H
038445045	NIULIVA "250 IU/ML" 1 F. 40 ML	10000	ISTITUTO GRIFOLS S.A.	H

Tabella 30. Prodotti contenenti immunoglobuline specifiche antiepatite B per uso SC/IM attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
023782028	UMAN BIG "180 UI/1 ML SOLUZ. INIET"	180	KEDRION SpA	A
025653015	IMMUNOHBS*IM 1F 1ML 180UI	180	KEDRION SpA	A
023782016	UMANBIG*IM 1FL 3ML 540UI	540	KEDRION SpA	A
025653027	IMMUNOHBS*IM 1F 3ML 540UI	540	KEDRION SpA	A
035320011	IGANTIBE*IM 1F 3ML 600UI/3ML	600	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
039644012	ZUTECTRA*SC 5SIR 1ML 500UI	2500	BIOTEST PHARMA GMBH	A

Quantificazione della domanda

Nelle Tabelle 31 e 32 sono riportate, rispettivamente, la domanda totale e standardizzata (UI *pro capite*) di IG antiepatite B per le formulazioni per uso IV e SC/IM nel biennio 2014-2015, a livello nazionale e regionale. La domanda nazionale di IG antiepatite B IV, nell'intervallo di tempo esaminato, presenta un trend in diminuzione (-10%), confermando quanto già riscontrato nel quadriennio 2011-2014 (31). La domanda totale nel 2015 si attesta a circa 26 milioni di UI (0,4 UI *pro capite*) (Tabella 31). Nonostante la significativa riduzione della domanda regionale, la Campania è la Regione dove si registra la domanda maggiore (1,6 UI *pro capite*), pari al 38% della domanda nazionale, seguita da Puglia ed Emilia-Romagna. Analogamente, la domanda nazionale di IG antiepatite B SC/IM è in diminuzione (-13%); il consumo totale per il 2015 è pari a 70.899.420 UI (1,2 UI *pro capite*) (Tabella 32) e rappresenta il 27% della domanda totale di IG antiepatite B.

Tabella 31. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	86.000	0,1	60.000	0,0	-30,1
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	274.000	0,1	296.000	0,1	8,2
Campania	9.806.300	1,7	9.346.700	1,6	-4,5
Emilia-Romagna	3.314.000	0,7	3.180.500	0,7	-4,1
Friuli-Venezia Giulia	504.400	0,4	73.700	0,1	-85,4
Lazio	646.000	0,1	713.500	0,1	10,0
Liguria	79.000	0,0	45.500	0,0	-42,1
Lombardia	3.457.000	0,3	2.670.000	0,3	-23,0
Marche	1.080.000	0,7	427.000	0,3	-60,4
Molise	30.000	0,1	24.000	0,1	-19,6
Piemonte	857.500	0,2	1.219.500	0,3	42,6
PA Bolzano	-	-	-	-	nd
PA Trento	-	-	-	-	nd
Puglia	3.455.000	0,8	3.325.000	0,8	-3,8
Sardegna	866.000	0,5	388.500	0,2	-55,1
Sicilia	366.100	0,1	266.300	0,1	-27,2
Toscana	2.025.500	0,5	1.898.500	0,5	-6,3
Umbria	30.000	0,0	-	-	-100,0
Valle d'Aosta	16.000	0,1	12.000	0,1	-24,8
Veneto	2.012.500	0,4	2.052.000	0,4	1,9
Regione non significativa	-	nd	-	nd	nd
Italia	28.905.300	0,5	25.998.700	0,4	-10,1

Tabella 32. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti immunoglobuline specifiche antiapatite B per uso sottocutaneo/ intramuscolare, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	705.240	0,5	584.780	0,4	-16,9
Basilicata	334.100	0,6	343.700	0,6	3,2
Calabria	1.486.780	0,8	724.900	0,4	-51,1
Campania	35.056.840	6,0	31.547.500	5,4	-9,9
Emilia-Romagna	3.965.640	0,9	3.966.040	0,9	-0,1
Friuli-Venezia Giulia	319.500	0,3	322.720	0,3	1,2
Lazio	1.929.820	0,3	1.462.440	0,2	-24,5
Liguria	1.040.180	0,7	968.200	0,6	-6,4
Lombardia	11.224.800	1,1	9.175.200	0,9	-18,5
Marche	685.580	0,4	523.080	0,3	-23,6
Molise	205.720	0,7	153.060	0,5	-25,3
Piemonte	5.207.460	1,2	3.932.020	0,9	-24,3
PA Bolzano	138.160	0,3	170.920	0,3	23,0
PA Trento	207.380	0,4	176.980	0,3	-14,8
Puglia	5.916.020	1,4	5.404.760	1,3	-8,6
Sardegna	3.021.660	1,8	2.583.540	1,6	-14,5
Sicilia	2.845.640	0,6	1.750.360	0,3	-38,5
Toscana	4.424.920	1,2	4.323.460	1,2	-2,3
Umbria	416.560	0,5	284.820	0,3	-31,5
Valle d'Aosta	217.560	1,7	246.520	1,9	13,6
Veneto	2.415.260	0,5	2.254.420	0,5	-6,7
Regione non significativa	-	nd	-	nd	nd
Italia	81.764.820	1,3	70.899.420	1,2	-13,3

IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTITETANO (ATC J06BB02)

Nella Tabella 33 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 33. Prodotti contenenti immunoglobuline specifiche antitetano attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

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
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
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

Quantificazione della domanda

Nel 2015, la domanda totale di IG specifiche antitetano presenta un calo del 15% rispetto al 2014 e, pertanto, la domanda totale ammonta a 146.129.500 UI (2,4 UI *pro capite*) (Tabella 34).

Tabella 34. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	5.824.500	4,4	5.580.500	4,2	-4,0
Basilicata	1.636.500	2,8	1.648.250	2,9	1,0
Calabria	9.484.250	4,8	6.318.750	3,2	-33,2
Campania	39.270.000	6,7	31.057.500	5,3	-20,8
Emilia-Romagna	7.217.000	1,6	6.832.500	1,5	-5,4
Friuli-Venezia Giulia	1.511.750	1,2	1.473.250	1,2	-2,4
Lazio	10.565.000	1,8	10.388.500	1,8	-2,0
Liguria	4.758.500	3,0	4.918.000	3,1	3,9
Lombardia	20.978.750	2,1	19.840.750	2,0	-5,7
Marche	6.578.500	4,2	4.611.750	3,0	-29,8
Molise	1.223.500	3,9	1.048.250	3,3	-13,9
Piemonte	6.194.500	1,4	5.689.000	1,3	-7,9
PA Bolzano	679.750	1,3	800.000	1,5	17,1
PA Trento	467.750	0,9	355.000	0,7	-24,3

segue

continua

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Puglia	10.731.250	2,6	9.278.250	2,3	-13,5
Sardegna	4.700.750	2,8	4.027.500	2,4	-14,3
Sicilia	15.394.750	3,0	10.650.750	2,1	-30,8
Toscana	14.435.250	3,8	13.142.500	3,5	-9,0
Umbria	2.346.250	2,6	2.002.250	2,2	-14,5
Valle d'Aosta	620.250	4,8	520.250	4,1	-15,9
Veneto	7.367.500	1,5	5.946.000	1,2	-19,3
Regione non significativa	-	nd	-	nd	nd
Italia	171.986.250	2,8	146.129.500	2,4	-15,1

Le Regioni che registrano la domanda maggiore, espressa come valore standardizzato per la popolazione residente, sono Campania (5,3 UI *pro capite*), Abruzzo e Valle d'Aosta (4,2 e 4,1 UI *pro capite*, rispettivamente). Nel 2015, quasi tutte le Regioni presentano una domanda in diminuzione, ad eccezione della PA di Bolzano (+17%), Liguria (+4%) e Basilicata.

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

Nella Tabella 35 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 35. Prodotti contenenti immunoglobuline specifiche anti-D (Rh) attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015).

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
039596010	RHESONATIV*1F 1ML 625UI/ML	625	OCTAPHARMA ITALY SpA	A
022547020	IMMUNORHO*IM 1FL200MCG+1F 2ML	1000	KEDRION SpA	A
039596022	RHESONATIV*1F 2ML 625UI/ML	1250	OCTAPHARMA ITALY SpA	A
022547018	IMMUNORHO*IM 1FL300MCG+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

Quantificazione della domanda

La domanda nazionale di IG anti-D tra il 2014 e il 2015 mostra una lieve diminuzione (-2,4%) e si attesta a 121.566.000 UI nel 2015 (2 UI *pro capite*), con un massimo nella PA di Bolzano e un minimo in Sardegna (4,1 e 0,8 UI *pro capite*, rispettivamente) (Tabella 36).

Tabella 36. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	2.776.500	2,1	2.529.000	1,9	-8,8
Basilicata	960.000	1,7	964.500	1,7	0,8
Calabria	2.607.000	1,3	3.079.500	1,6	18,4
Campania	9.755.750	1,7	10.090.000	1,7	3,6
Emilia-Romagna	11.516.750	2,6	11.267.000	2,5	-2,3
Friuli-V. Giulia	3.022.250	2,5	3.259.500	2,7	8,0
Lazio	12.998.500	2,2	12.550.500	2,1	-3,8
Liguria	2.926.500	1,8	2.973.000	1,9	2,1
Lombardia	23.856.000	2,4	22.696.500	2,3	-5,1
Marche	3.252.000	2,1	2.563.500	1,7	-21,1
Molise	451.750	1,4	325.500	1,0	-27,6
Piemonte	9.518.000	2,1	9.177.500	2,1	-3,3
PA Bolzano	1.854.000	3,6	2.140.500	4,1	14,8
PA Trento	1.814.625	3,4	2.138.000	4,0	17,6

segue

continua

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI pro capite	UI	UI pro capite	
Puglia	6.745.500	1,6	6.280.500	1,5	-6,9
Sardegna	1.603.500	1,0	1.350.000	0,8	-15,8
Sicilia	8.333.500	1,6	8.043.000	1,6	-3,4
Toscana	6.724.750	1,8	7.839.500	2,1	16,5
Umbria	1.900.500	2,1	1.720.500	1,9	-9,3
Valle d'Aosta	343.500	2,7	291.000	2,3	-15,1
Veneto	11.608.500	2,4	10.287.000	2,1	-11,4
Regione non significativa	-	nd	-	nd	nd
Italia	124.569.375	2,0	121.566.000	2,0	-2,4

IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTI-CYTOMEGALOVIRUS (ATC J06BB09)

Nella Tabella 37 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 UI.

Tabella 37. Prodotti contenenti immunoglobuline specifiche anti-cytomegalovirus attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
026167015	CYTOTECT BIOTEST*EV 10ML 500UI	500	BIOTEST PHARMA GMBH	H
026167027	CYTOTECT BIOTEST*EV 20ML 1000UI	1000	BIOTEST PHARMA GMBH	H
026167041	CYTOTECT BIOTEST*EV 10ML1000UI	1000	BIOTEST ITALIA Srl	C
026167039	CYTOTECT BIOTEST*EV 50ML 2500UI	2500	BIOTEST PHARMA GMBH	H
026167054	CYTOTECT BIOTEST*EV 50ML5000UI	5000	BIOTEST ITALIA Srl	C

Quantificazione della domanda

In Tabella 38 si riportano la domanda assoluta e standardizzata (UI *pro capite*) di IG anti-CMV per il biennio 2014-2015, su scala nazionale e regionale. Nel periodo considerato la domanda nazionale di IG anti-CMV presenta una tendenza generale in diminuzione (-29%) (31). Il dato medio nazionale risente però di forti oscillazioni e differenze di tendenza riscontrate nelle diverse Regioni; il Veneto si conferma essere il maggior utilizzatore (0,6 UI *pro capite*), seguito da Emilia-Romagna e Piemonte, con consumi *pro capite* rispettivamente di 0,4 e 0,3 UI.

Tabella 38. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti immunoglobuline specifiche anti-cytomegalovirus, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	204.000	0,2	252.000	0,2	23,7
Basilicata	89.000	0,2	20.000	0,0	-77,5
Calabria	21.000	0,0	65.000	0,0	210,1
Campania	621.000	0,1	756.000	0,1	21,9
Emilia-Romagna	2.935.000	0,7	1.781.000	0,4	-39,4
Friuli-V. Giulia	676.000	0,5	270.000	0,2	-60,0
Lazio	1.251.000	0,2	1.054.000	0,2	-16,1
Liguria	14.000	0,0	34.000	0,0	144,2
Lombardia	461.000	0,0	466.000	0,0	0,8
Marche	183.000	0,1	78.000	0,1	-57,3
Molise	-	-	-	-	nd
Piemonte	1.620.000	0,4	1.505.000	0,3	-6,8

segue

continua

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
PA Bolzano	38.000	0,1	91.000	0,2	138,2
PA Trento	23.000	0,0	-	-	-100,0
Puglia	491.000	0,1	376.000	0,1	-23,4
Sardegna	-	-	-	-	nd
Sicilia	430.000	0,1	580.000	0,1	35,0
Toscana	492.000	0,1	533.000	0,1	8,3
Umbria	100.000	0,1	40.000	0,0	-59,9
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd
Veneto	5.498.000	1,1	2.922.000	0,6	-46,9
Regione non significativa	-	nd	-	nd	nd
Italia	15.147.000	0,2	10.823.000	0,2	-28,6

EMOSTATICI LOCALI - ASSOCIAZIONI (ATC B02BC e ATC B02BC30)

Nella Tabella 39 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti emostatici locali – associazioni attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in mL e spugne.

**Tabella 39. Prodotti contenenti emostatici locali - associazioni attualmente in commercio
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)**

Codice AIC	Descrizione	mL	Ditta produttrice	Classe SSN
035941018	BERIPLAST P*FL POLV 0,5ML+FL+S	0,5	CSL BEHRING GmbH	C
035941020	BERIPLAST P*FL POLV 1ML+FL+SET	1	CSL BEHRING GmbH	C
035941032	BERIPLAST P*FL POLV 3ML+FL+SET	3	CSL BEHRING GmbH	C
039546015	ARTISS "SOL. ADESIVO TISSUTALE"	1	BAXTER SpA	H
025243179	TISSEEL "2 ML 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. S.A.	H
042046019	SILKETAL "2,5 ml ADESIVO TISSUTALE"	2,5	KEDRION SpA	C
025243181	TISSEEL "4 ML ADESIVO TISSUTALE"	4	BAXTER SpA	H
039591021	EVICEL*2FL 2ML 90MG/ML+1200UI/	4	OMRIX BIOPHARMA. S.A.	H
039546039	ARTISS "SOL. ADESIVO TISSUTALE"	5	BAXTER SpA	H
042046021	SILKETAL "5 ml ADESIVO TISSUTALE"	5	KEDRION SpA	C
025243193	TISSEEL "10 ML ADESIVO TISSUTALE"	10	BAXTER SpA	H
039591033	EVICEL*2FL 5ML 90MG/ML+1200UI/	10	OMRIX BIOPHARMA S.A.	H
042046033	SILKETAL "10 ml ADESIVO TISSUTALE"	10	KEDRION SpA	C

Codice AIC	Descrizione	spu- gne	Ditta produttrice	Classe SSN
036557015	TACHOSIL*1SPUGNA 9,5CMx4,8CM	1	TAKEDA ITALIA SpA	C
036557054	TACHOSIL*1MATRICE 4,8CMx4,8CM	1	TAKEDA ITALIA SpA	C
043011016	EVARREST*1BUST 8,1MG+40UI/CM2	1	OMRIX BIOPHARMA S.A.	C
036557027	TACHOSIL*2SPUGNE 4,8CMx4,8CM	2	TAKEDA ITALIA SpA	C
043011028	EVARREST*2BUST 8,1MG+40UI/CM2	2	OMRIX BIOPHARMA S.A.	C

Quantificazione della domanda

I diversi prodotti che rientrano nei codici ATC relativi a emostatici locali – associazioni, più comunemente denominati “colle”, non sempre hanno la stessa composizione, tuttavia possono essere considerati equivalenti e per la valutazione dei consumi sono espressi in mL e in mL per mille abitanti (Tabella 40). Poiché tra questi farmaci rientra anche la forma farmaceutica “spugna medicata” non esprimibile in mL, per tali prodotti si fornisce il valore delle confezioni consumate (Tabella 41), senza procedere ad alcuna standardizzazione.

Tabella 40. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti costituenti emostatici locali – associazioni, espresse in millilitri e in millilitri per mille unità di popolazione, e relative variazioni % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	mL	mL per 1.000 pop	mL	mL per 1.000 pop	
Abruzzo	10.730	8,0	9.512	7,1	-11,2
Basilicata	3.389	5,9	3.991	6,9	18,1
Calabria	3.918	2,0	4.276	2,2	9,4
Campania	35.969	6,1	35.404	6,0	-1,4
Emilia-Romagna	22.877	5,1	21.038	4,7	-8,1
Friuli-Venezia Giulia	5.230	4,3	3.634	3,0	-30,4
Lazio	30.074	5,1	29.372	5,0	-2,7
Liguria	5.349	3,4	5.232	3,3	-1,7
Lombardia	44.343	4,4	40.034	4,0	-10,0
Marche	4.194	2,7	3.784	2,4	-9,6
Molise	2.160	6,9	1.632	5,2	-24,1
Piemonte	16.928	3,8	15.899	3,6	-5,8
PA Bolzano	2.540	4,9	1.929	3,7	-24,5
PA Trento	2.416	4,5	2.928	5,4	20,9
Puglia	20.660	5,1	19.955	4,9	-3,4
Sardegna	4.972	3,0	5.090	3,1	2,4
Sicilia	14.540	2,9	17.211	3,4	18,4
Toscana	14.523	3,9	14.050	3,7	-3,3
Umbria	4.820	5,4	5.145	5,8	7,0
Valle d'Aosta	740	5,8	1.100	8,6	49,0
Veneto	16.157	3,3	2.054	0,4	-87,3
Italia	266.527	4,4	243.270	4,0	-8,7

Tabella 41. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti costituenti emostatici locali – associazioni, espresse in spugne, e relative variazioni % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014	2015	Var % 2014-2015
	spugne	spugne	
Abruzzo	886	999	12,8
Basilicata	1.222	976	-20,1
Calabria	1.329	1.648	24,0
Campania	4.106	4.368	6,4
Emilia-Romagna	717	762	6,3
Friuli-Venezia Giulia	789	919	16,5
Lazio	2.731	2.964	8,5
Liguria	487	482	-1,0
Lombardia	5.399	6.303	16,7
Marche	996	859	-13,8
Molise	77	22	-71,4
Piemonte	2.940	3.312	12,7
PA Bolzano	247	248	0,4
PA Trento	172	166	-3,5
Puglia	1.789	1.746	-2,4
Sardegna	943	823	-12,7
Sicilia	2.283	2.493	9,2
Toscana	2.607	2.660	2,0
Umbria	733	660	-10,0
Valle d'Aosta	195	280	43,6
Veneto	2.218	2.176	-1,9
Italia	32.866	34.866	6,1

FATTORE VII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE (ATC B02BD05)

Nella Tabella 42 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 42. Prodotto contenente fattore VII attualmente in commercio
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)**

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

Quantificazione della domanda

La domanda nazionale totale e standardizzata di FVII è stata, nel 2015, di circa 4 milioni di UI e ha mostrato un lieve decremento (- 3,4%) rispetto al 2014 (Tabella 43). La riduzione dei consumi è generalizzata ad eccezione di Abruzzo, Campania, Emilia-Romagna, Liguria e Sicilia, Regioni nelle quali si registrano significativi incrementi percentuali.

Tabella 43. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	50.400	37,8	107.400	80,7	113,5
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	-	-	-	-	nd
Campania	1.800	0,3	6.000	1,0	233,8
Emilia-Romagna	136.800	30,8	210.600	47,3	53,8
Friuli-Venezia Giulia	-	-	1.200	1,0	nd
Lazio	1.525.800	259,9	1.660.200	281,8	8,4
Liguria	3.600	2,3	12.600	8,0	251,9
Lombardia	1.412.400	141,6	1.600.800	160,0	13,0
Marche	1.200	0,8	-	-	-100,0
Molise	250.800	796,9	34.800	111,1	-86,1
Piemonte	340.800	76,8	235.800	53,3	-30,6
PA Bolzano	4.800	9,3	-	-	-100,0
PA Trento	-	-	-	-	nd
Puglia	332.400	81,3	54.000	13,2	-83,8
Sardegna	600	0,4	-	-	-100,0
Sicilia	10.800	2,1	25.200	4,9	133,5
Toscana	-	-	-	-	nd
Umbria	-	-	-	-	nd
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd
Veneto	15.000	3,0	-	-	-100,0
Regione non significativa	-	nd	-	nd	nd
Italia	4.087.200	67,2	3.948.600	64,9	-3,4

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

In Tabella 44 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 44. Prodotti contenenti fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

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

Quantificazione della domanda

In Tabella 45 si riportano la domanda totale e standardizzata (mg per mille abitanti) di rFVIIa nell'arco del biennio 2014-2015, a livello nazionale e per singola Regione. La domanda totale di rFVIIa registrata nel 2015 è di 86.338 mg, pari a 1,4 mg per mille unità di popolazione.

Tabella 45. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti fattore VII di coagulazione del sangue attivato, espresse in milligrammi e in milligrammi per mille unità di popolazione, , ricombinante e relative variazioni % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	mg	mg per 1000 pop	mg	mg per 1.000 pop	
Abruzzo	420	0,3	422	0,3	0,7
Basilicata	10	0,0	188	0,3	1.785,8
Calabria	4.518	2,3	6.052	3,1	34,2
Campania	6.785	1,2	8.666	1,5	27,9
Emilia-Romagna	4.711	1,1	2.283	0,5	-51,6
Friuli-Venezia Giulia	8.050	6,5	11.726	9,6	45,9
Lazio	5.155	0,9	5.341	0,9	3,2
Liguria	278	0,2	548	0,3	98,2
Lombardia	6.844	0,7	5.425	0,5	-21,0
Marche	2.449	1,6	1.959	1,3	-19,9
Molise	28	0,1	687	2,2	2.364,4
Piemonte	13.824	3,1	9.820	2,2	-28,8
PA Bolzano	412	0,8	-247	-0,5	-159,6
PA Trento	60	0,1	1	0,0	-98,3
Puglia	8.220	2,0	10.583	2,6	28,8
Sardegna	9	0,0	538	0,3	5.879,8
Sicilia	6.322	1,2	9.181	1,8	45,3
Toscana	14.091	3,8	9.581	2,6	-32,0
Umbria	456	0,5	182	0,2	-60,0
Valle d'Aosta	27	0,2	-	-	-100,0
Veneto	3.056	0,6	3.402	0,7	11,3
Italia	85.725	1,4	86.338	1,4	0,7

CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO ATTIVATO (ATC B02BD03)

Nella Tabella 46 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 46. Prodotti contenenti concentrati di complesso protrombinico attivato attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

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

Quantificazione della domanda

In Tabella 47 sono riportate la domanda totale e standardizzata (UF *pro capite*) di CCPA nell'arco del biennio 2014-2015 a livello regionale e nazionale.

Tabella 47. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UF	UF <i>pro capite</i>	UF	UF <i>pro capite</i>	
Abruzzo	960.000	0,7	884.000	0,7	-7,8
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	20.000	0,0	1.111.000	0,6	5.466,0
Campania	8.296.000	1,4	7.803.000	1,3	-5,8
Emilia-Romagna	2.423.000	0,5	1.675.000	0,4	-30,9
Friuli-Venezia Giulia	703.000	0,6	975.000	0,8	38,9
Lazio	1.459.000	0,2	1.156.000	0,2	-21,1
Liguria	123.000	0,1	4.000	0,0	-96,7
Lombardia	3.409.000	0,3	3.522.000	0,4	3,0
Marche	984.000	0,6	690.000	0,4	-29,8
Molise	-	-	-	-	nd
Piemonte	959.000	0,2	1.959.000	0,4	104,8
PA Bolzano	4.000	0,0	39.000	0,1	869,7
PA Trento	-	-	10.000	0,0	nd
Puglia	135.000	0,0	401.000	0,1	197,0
Sardegna	66.000	0,0	292.000	0,2	342,6
Sicilia	1.989.000	0,4	2.118.000	0,4	6,5
Toscana	860.000	0,2	870.000	0,2	1,1
Umbria	40.000	0,0	-	-	-100,0
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd
Veneto	863.000	0,2	724.000	0,1	-16,1
Regione non significativa	-	nd	-	nd	nd
Italia	23.293.000	0,4	24.233.000	0,4	4,0

Nel 2015 la domanda nazionale di CCPA presenta un lieve incremento (+4%) rispetto al 2014, ampie variazioni a livello regionale e si attesta a 24.233.000 UF, ovvero 0,4 UF *pro capite*.

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) (crioprecipitato e plasma fresco congelato).

Nella Tabella 48 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti fibrinogeno attualmente in commercio in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in g.

Tabella 48. Prodotti contenenti fibrinogeno distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

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(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 49 sono riportate la domanda totale e standardizzata (g per mille abitanti) di fibrinogeno nell'arco del biennio 2014-2015 a livello regionale e nazionale.

Tabella 49. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	680	0,5	845	0,6	24,5
Basilicata	82	0,1	99	0,2	21,1
Calabria	210	0,1	698	0,4	233,0
Campania	1.693	0,3	2.493	0,4	47,5
Emilia-Romagna	1.492	0,3	1.870	0,4	25,2
Friuli-Venezia Giulia	231	0,2	286	0,2	24,0
Lazio	2.477	0,4	3.317	0,6	33,4
Liguria	243	0,2	368	0,2	52,3
Lombardia	1.621	0,2	2.388	0,2	46,9

segue

continua

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Marche	540	0,3	603	0,4	11,8
Molise	79	0,3	71	0,2	-9,7
Piemonte	574	0,1	729	0,2	27,4
PA Bolzano	479	0,9	727	1,4	51,0
PA Trento	188	0,4	232	0,4	23,1
Puglia	1.400	0,3	1.528	0,4	9,1
Sardegna	1.360	0,8	1.470	0,9	8,1
Sicilia	976	0,2	1.287	0,3	31,9
Toscana	1.236	0,3	1.619	0,4	30,9
Umbria	551	0,6	828	0,9	50,6
Valle d'Aosta	-	-	5	0,0	nd
Veneto	2.654	0,5	2.785	0,6	4,9
Regione non significativa	-	nd	-	nd	nd
Italia	18.766	0,3	24.248	0,4	29,2

Nel 2015, la domanda totale di fibrinogeno ha registrato un considerevole aumento (+29%) attestandosi a 24.248 g con una domanda standardizzata di 0,4 g per mille unità di popolazione. Tutte le Regioni, ad eccezione del Molise, concorrono in misura diversa alla determinazione di tale crescita.

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 frena l'azione di enzimi prodotti dai neutrofili (elastasi) evitando un danno al tessuto polmonare.

L'alfa1-antitripsina è indicata per la terapia sostitutiva in soggetti con carenza ereditaria (34).

In Tabella 50 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 50. Prodotti contenenti inibitore dell'alfa1-proteinasi distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

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	C(nn)

Quantificazione della domanda

La domanda totale di alfa1-antitripsina ha registrato nel 2015 un valore di 23.335 g (0,4 g per mille unità di popolazione) e una significativa tendenza in aumento rispetto all'anno precedente (+18%) (Tabella 51). Ad eccezione della Sardegna e della Toscana, tutte le Regioni mostrano una crescita, in particolare in Sicilia, Valle d'Aosta e Lazio (+286%, +97% e +87%, rispettivamente). La domanda standardizzata regionale è massima in Valle d'Aosta e nella PA di Bolzano (6,2 e 5,2 grammi per mille unità di popolazione, rispettivamente). Nel biennio preso in considerazione, in Basilicata e in Calabria non si sono registrati consumi di questi farmaci.

Tabella 51. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	671	0,5	684	0,5	2,1
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	-	-	-	-	nd
Campania	393	0,1	439	0,1	11,9
Emilia-Romagna	1.231	0,3	1.283	0,3	4,1
Friuli-Venezia Giulia	1.775	1,4	2.359	1,9	33,1
Lazio	160	0,0	300	0,1	86,8
Liguria	415	0,3	724	0,5	75,4
Lombardia	5.939	0,6	6.017	0,6	1,0

segue

continua

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Marche	104	0,1	104	0,1	0,2
Molise	-	-	64	0,2	nd
Piemonte	1.674	0,4	2.209	0,5	32,3
PA Bolzano	1.806	3,5	2.684	5,2	47,8
PA Trento	400	0,7	714	1,3	78,1
Puglia	734	0,2	759	0,2	3,4
Sardegna	1.222	0,7	1.086	0,7	-11,1
Sicilia	85	0,0	328	0,1	286,1
Toscana	1.290	0,3	1.149	0,3	-11,0
Umbria	-	-	74	0,1	nd
Valle d'Aosta	406	3,2	798	6,2	97,0
Veneto	1.392	0,3	1.560	0,3	12,1
Regione non significativa	-	nd	-	nd	nd
Italia	19.697	0,3	23.335	0,4	18,4

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 (35).

In Tabella 52 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 52. Prodotti contenenti inibitore umano della C1 esterasi distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
039056015	BERINERT*IV FL 500U+FL 10ML	500	CSL BEHRING SpA	A
039056027	BERINERT*IV FL 1500U+FL 10ML	1500	CSL BEHRING SpA	C
042017018	CINRYZE*EV 2FL 500U+2FL	1000	SHIRE ITALIA SpA	A

Quantificazione della domanda

Nel 2015 la domanda totale dell'inibitore della C1 esterasi è stata di 6.933.000 UI (114 UI per mille unità di popolazione) e ha registrato un aumento del 31% (Tabella 53) rispetto al 2014. Si osserva un'estrema variabilità nella domanda regionale standardizzata, con valori massimi in Valle d'Aosta, Sardegna e Campania (rispettivamente con 331, 245 e 190 UI) e minimi nelle Province Autonome e in Molise (range: 1,9 – 9,3 UI). In Basilicata, Emilia-Romagna, Molise, PA di Bolzano, Toscana e Valle d'Aosta, la domanda è costante o in diminuzione, mentre nelle restanti Regioni si registra un aumento della domanda di C1 inibitore con particolare evidenza in Calabria, Sardegna, Piemonte e PA di Trento.

Tabella 53. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	95.000	71,2	154.500	116,0	62,9
Basilicata	88.000	152,1	90.000	156,1	2,6
Calabria	41.500	21,0	149.500	75,6	261,0
Campania	819.000	139,5	1.110.500	189,5	35,8
Emilia-Romagna	293.500	66,0	288.000	64,7	-2,0
Friuli-Venezia Giulia	15.000	12,2	22.500	18,3	50,3
Lazio	554.500	94,5	656.000	111,3	17,9
Liguria	35.000	22,0	54.500	34,4	56,6
Lombardia	498.000	49,9	710.500	71,0	42,3
Marche	215.000	138,4	250.500	161,5	16,7

segue

continua

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Molise	2.000	6,4	2.000	6,4	0,4
Piemonte	332.500	74,9	558.500	126,2	68,4
PA Bolzano	25.000	48,5	1.000	1,9	-96,0
PA Trento	1.000	1,9	5.000	9,3	398,9
Puglia	588.000	143,8	681.500	166,6	15,9
Sardegna	143.000	85,9	408.000	245,3	185,4
Sicilia	574.500	112,8	668.500	131,3	16,4
Toscana	299.000	79,7	207.000	55,2	-30,8
Umbria	25.000	27,9	36.500	40,8	46,3
Valle d'Aosta	45.000	349,9	42.500	331,3	-5,3
Veneto	592.000	120,2	836.000	169,7	41,2
Regione non significativa	nd	nd	nd	nd	nd
Italia	5.281.500	86,9	6.933.000	114,0	31,2

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. 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 (36). Dal 2014, sono disponibili prodotti ottenuti con tecniche di ricombinazione genica (37, 38) dei quali, nel 2015, non si registrano movimentazioni. In Tabella 54 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti FXIIIpd attualmente distribuiti in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 54. Prodotti contenenti fattore XIII di coagulazione di origine plasmatica distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

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

Quantificazione della domanda

La domanda di FXIII ha registrato per il 2015 un valore pari a 254.250 UI (4,2 UI per mille unità di popolazione) con una diminuzione del 24% rispetto al 2014 (Tabella 55).

Tabella 55. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	33.500	25,1	8.000	6,0	-76,1
Basilicata	10.000	17,3	-	-	-100,0
Calabria	22.000	11,1	-	-	-100,0
Campania	-	-	-	-	nd
Emilia-Romagna	38.000	8,5	45.500	10,2	19,6
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	nd
Lazio	67.000	11,4	49.500	8,4	-26,4
Liguria	31.250	19,6	33.000	20,8	6,2
Lombardia	72.250	7,2	44.250	4,4	-38,9
Marche	2.750	1,8	2.000	1,3	-27,2

segue

continua

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Molise	-	-	-	-	nd
Piemonte	12.000	2,7	13.500	3,1	12,8
PA Bolzano	-	-	-	-	nd
PA Trento	15.000	28,0	8.250	15,4	-45,1
Puglia	-	-	-	-	nd
Sardegna	1.500	0,9	-	-	-100,0
Sicilia	-	-	-	-	nd
Toscana	-	-	7.500	2,0	nd
Umbria	-	-	-	-	nd
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd
Veneto	29.750	6,0	42.750	8,7	43,7
Regione non significativa		nd		nd	nd
Italia	335.000	5,5	254.250	4,2	-24,1

Le Regioni dove si registrano movimentazioni di FXIII nel 2015 sono: Abruzzo, Emilia-Romagna, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Piemonte, PA di Trento, Toscana e Veneto; la predetta domanda è massima in Liguria e minima nelle Marche (20,8 e 1,3 UI per mille unità di popolazione, rispettivamente).

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 (39).

In Tabella 56 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 56. Prodotti contenenti proteina C umana distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

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 2015, la domanda nazionale di proteina C si è attestata ad un valore pari a 1.375.500 UI (22,6 UI per mille unità di popolazione) con una diminuzione rispetto al 2014 di circa un terzo (Tabella 57). La domanda massima regionale si è registrata in Puglia, Campania e Abruzzo rispettivamente con 63, 53 e 51 UI per mille unità di popolazione; la domanda regionale minima, invece, in Sardegna, Umbria e Piemonte, con valori compresi tra 1,2 e 3,2 UI per mille abitanti.

Tabella 57. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	48.000	36,0	68.000	51,1	41,9
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	50.000	25,2	19.500	9,9	-60,9
Campania	587.000	100,0	310.000	52,9	-47,1
Emilia-Romagna	32.000	7,2	24.000	5,4	-25,1
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	nd
Lazio	114.500	19,5	144.500	24,5	25,7
Liguria	52.000	32,7	51.000	32,2	-1,4
Lombardia	340.500	34,1	68.500	6,8	-79,9
Marche	13.000	8,4	40.000	25,8	208,2
Molise	-	-	-	-	nd
Piemonte	30.000	6,8	14.000	3,2	-53,2
PA Bolzano	3.000	5,8	-	-	-100,0
PA Trento	-	-	-	-	nd

segue

continua

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Puglia	380.500	93,0	259.000	63,3	-31,9
Sardegna	39.000	23,4	2.000	1,2	-94,9
Sicilia	256.500	50,3	240.000	47,1	-6,4
Toscana	24.000	6,4	100.500	26,8	318,5
Umbria	-	-	2.000	2,2	nd
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd
Veneto	94.500	19,2	32.500	6,6	-65,6
Regione non significativa	-	nd	-	nd	nd
Italia	2.064.500	34,0	1.375.500	22,6	-33,4

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*®)³ 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 58 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 58. Prodotti contenenti proteine plasmatiche umane attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

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 59 sono riportati i consumi di *Plasmasafe*® e *Octaplas*®, in Tabella 60 si riportano i dati di *Umanserum*®, che nel 2015 ha registrato un incremento della domanda del 43%, registrando un valore totale di 4.818.750 mL, imputabile a sole quattro regioni (Basilicata, Calabria Puglia e Sicilia).

La domanda nazionale di plasma virus-inattivato con solvente detergente nel 2015 ha subito un incremento dell'11% rispetto al 2014, con decrementi a livello regionale solo in Calabria (-7,4%), Emilia-Romagna (-72,8%), Molise (-23,5%) e Sardegna (-85,7%).

³ *Plasmagrade*® costituisce un'AIC copia del *Plasmasafe*® dedicata al plasma nazionale.

Tabella 59. 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 % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	mL	mL per 1.000 pop	mL	mL per 1.000 pop	
Abruzzo	118.000	88,5	144.000	108,1	22,3
Basilicata	549.000	949,2	717.800	1.244,8	31,1
Calabria	868.000	438,3	802.000	405,7	-7,4
Campania	3.194.800	544,3	3.318.200	566,1	4,0
Emilia-Romagna	110.000	24,7	30.000	6,7	-72,8
Friuli-Venezia Giulia	4.000	3,3	10.000	8,1	150,5
Lazio	4.808.000	819,0	5.087.200	863,3	5,4
Liguria	1.054.000	662,1	1.100.000	694,8	4,9
Lombardia	551.000	55,2	629.000	62,9	13,8
Marche	1.717.400	1.105,8	2.039.600	1.315,2	18,9
Molise	630.000	2.001,7	480.000	1.531,8	-23,5
Piemonte	3.044.000	686,1	3.270.400	739,2	7,7
PA Bolzano	-	-	-	-	nd
PA Trento	-	-	10.000	18,6	nd
Puglia	4.051.000	990,4	4.058.800	992,3	0,2
Sardegna	28.000	16,8	4.000	2,4	-85,7
Sicilia	3.366.000	660,7	4.348.600	854,0	29,3
Toscana	604.000	161,0	1.580.000	421,0	161,4
Umbria	-	-	-	-	nd
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd
Veneto	2.896.000	587,8	2.971.400	603,0	2,6
Italia	27.593.200	454,0	30.601.000	503,3	10,9

Tabella 60. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di *Umanserum*® espresse in millilitri e millilitri *pro capite*, e relative variazioni % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	mL	mL per 1.000 pop	mL	mL per 1.000 pop	
Abruzzo	-	-	-	-	nd
Basilicata	82.500	142,6	45.000	78,0	-45,3
Calabria	112.500	56,8	87.500	44,3	-22,1
Campania	-	-	-	-	nd
Emilia-Romagna	-	-	-	-	nd
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	nd
Lazio	-	-	-	-	nd
Liguria	-	-	-	-	nd
Lombardia	-	-	-	-	nd
Marche	-	-	-	-	nd
Molise	25.000	79,4	-	-	-100,0
Piemonte	250.000	56,3	-	-	-100,0
PA Bolzano	-	-	-	-	nd
PA Trento	-	-	-	-	nd
Puglia	1.037.500	253,7	2.240.250	547,7	115,9
Sardegna	16.250	9,8	-	-	-100,0
Sicilia	1.843.750	361,9	2.446.000	480,4	32,7
Toscana	-	-	-	-	nd
Umbria	-	-	-	-	nd
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd
Veneto	-	-	-	-	nd
Italia	3.367.500	55,4	4.818.750	79,3	43,1

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

AUTOSUFFICIENZA

Nel presente rapporto, con il termine autosufficienza di MPD si intende la capacità dei sistemi sanitari regionali (siano essi espressi da un accordo di più Regioni o da Regioni singole) e del sistema trasfusionale nazionale di garantire il soddisfacimento dei propri bisogni in materia di MPD attraverso l'utilizzo dei prodotti ottenuti dalla lavorazione del plasma raccolto ed inviato alle officine di frazionamento, 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 di MPD, assieme a quella di emocomponenti rappresenta uno degli obiettivi della Legge 219/2005:

finalizzato a garantire a tutti i cittadini uguali condizioni di qualità e sicurezza della terapia trasfusionale. Essa costituisce un interesse nazionale sovregionale 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) ed individua nel Programma annuale di autosufficienza nazionale (art. 14):

lo strumento atto a determinare gli elementi che la compongono, quali i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del Sistema, le modalità di compensazione tra le Regioni ed i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari.

Inoltre, il DL.vo 20 dicembre 2007, n. 261 (40) prevede (art. 26) la predisposizione, da parte del MdS, tramite apposito decreto, di un programma finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei ST e nelle UdR e alla promozione del razionale ed appropriato utilizzo degli MPD.

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 alla sua trasformazione industriale per la produzione di 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 di MPD. L'acquisizione viene attuata mediante procedura di gara conforme alla normativa vigente.

Nel 2015, tutte Regioni erano ancora convenzionate esclusivamente con la ditta di Kedrion, il cui contratto prevedeva la produzione dei seguenti MPD: albumina, IVIG, FVIII, FIX, CCP3 e AT. Inoltre, il sopra citato contratto includeva anche servizi di pre-lavorazione, quali ad esempio il ritiro e lo stoccaggio del plasma, e i servizi di post-produzione, come l'acquisizione del certificato di controllo di stato (*batch release*), lo stoccaggio e la consegna dei prodotti finiti.

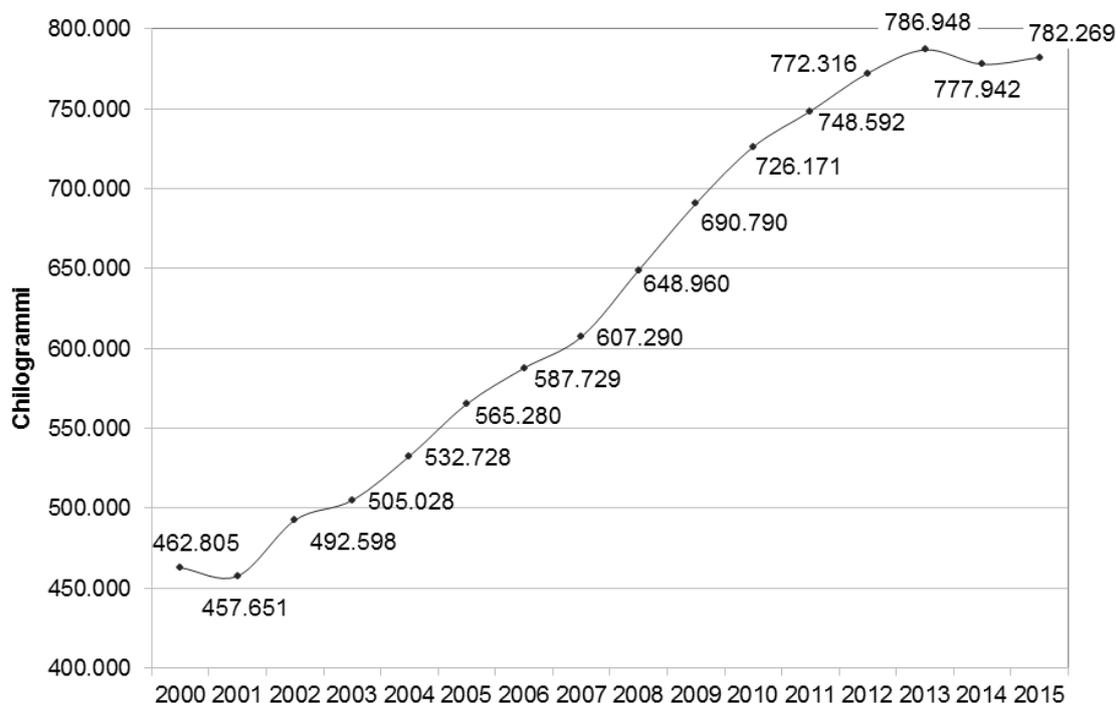
Lo schema tipo di convenzione, di cui al DM 12 aprile 2012 (41), prevede che la produzione di MPD da parte dell'azienda sia definita in un piano di produzione quali-quantitativo a fronte

del quale il fornitore del servizio si impegna a produrre la quantità e garantire la qualità degli MPD richiesti dal committente nei tempi e nelle modalità concordati; il committente, a sua volta, si impegna a rendere disponibile il plasma necessario secondo le quantità e specifiche di qualità concordate. Le Regioni restano proprietarie a pieno titolo del plasma inviato alla lavorazione industriale, di tutte le specialità farmaceutiche da esso derivate, nonché della materia prima residuale. Di conseguenza, il fornitore del servizio di trasformazione industriale non può utilizzare il plasma, le frazioni intermedie o i prodotti finiti e la materia prima residuale, per finalità diverse da quelle previste dalla convenzione, senza un preventivo accordo con il committente.

Con l’emanazione del DM 5 dicembre 2014 (42), sono stati individuati, sulla base dei requisiti previsti dall’art. 15 della Legge 219/2005 e successive modifiche e integrazioni, i centri e le aziende di frazionamento e di produzione di emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le Regioni per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale.

Analisi del plasma inviato all’industria per il frazionamento

A partire dall’anno 2000, la quantità di plasma raccolto su scala nazionale (Figura 33) è costantemente aumentata, passando da un totale di 462.805 chilogrammi inviati al frazionamento nell’anno 2000 ai 782.269 chilogrammi del 2015, con un incremento percentuale, nell’arco dell’intero periodo considerato, del 69%.



**Figura 33. Plasma conferito all’industria, anni 2000-2015
(Elaborazioni CNS su dati Kedrion, settembre 2016)**

Il tasso di incremento medio annuo nel periodo considerato è del 3,6%, 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 34) 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.

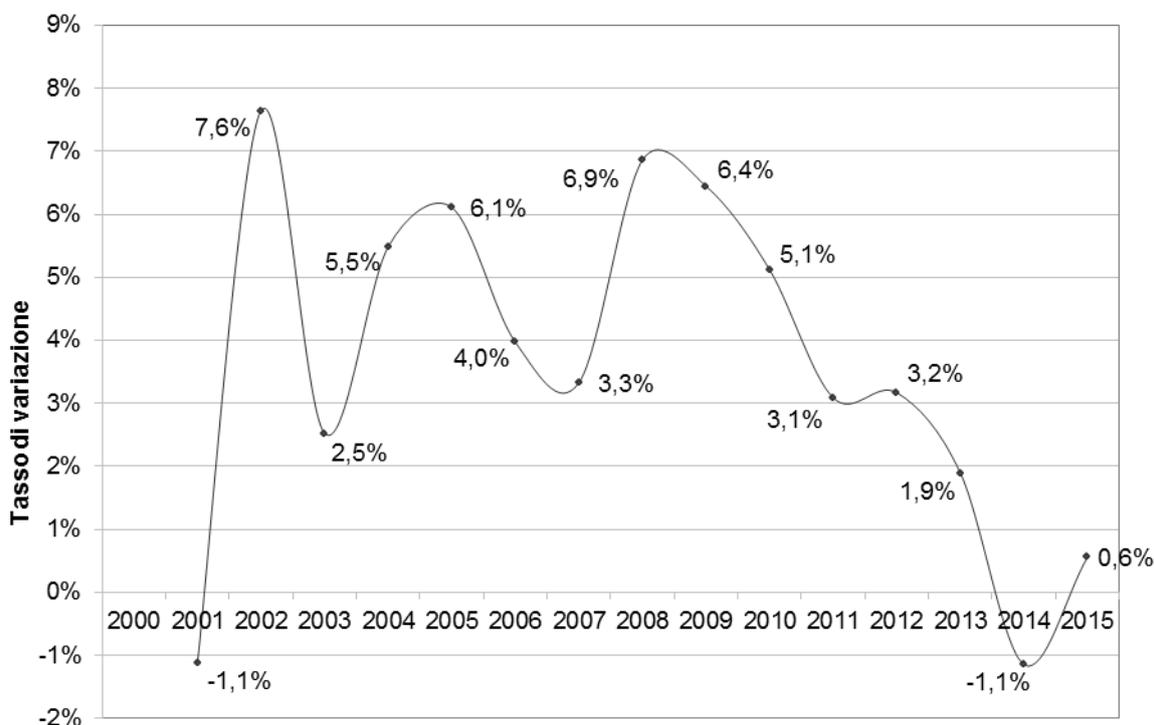


Figura 34. Tasso di variazione annuo della quantità di plasma conferito all'industria, anni 2001-2015 (Elaborazioni CNS su dati Kedrion, settembre 2016)

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

I due principali accordi interregionali, l'accordo interregionale per la plasmaderivazione (AIP)⁴ e l'accordo Lombardia-Piemonte-Sardegna (LPS)⁵, coinvolgono nel complesso 14 tra Regioni e PA e hanno raccolto circa i tre quarti (74,1%) del plasma totale inviato al frazionamento industriale. Nello specifico, nell'anno 2015, l'AIP ha inviato alla lavorazione 343.889 chilogrammi di plasma, l'accordo LPS 235.629 chilogrammi e l'insieme delle restanti Regioni non consorziate 202.751 chilogrammi di plasma; tali quantitativi costituiscono, rispettivamente, il 44, il 30 ed il 26% del totale nazionale (Figura 35), ai quali vanno aggiunti 219 chilogrammi raccolti presso le strutture trasfusionali militari. In riferimento alle quantità di plasma conferito all'industria nel 2015, standardizzate per la popolazione residente, l'AIP ha inviato alla lavorazione 17,3 chilogrammi di plasma per mille abitanti (in lieve aumento rispetto al dato del 2014), l'accordo LPS 14,6 chilogrammi per mille abitanti e l'insieme delle rimanenti Regioni 8,2 chilogrammi per mille abitanti (Figura 36).

⁴ Regioni Consorziato nell'AIP: Veneto (regione capofila), Abruzzo, Basilicata, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, PA di Bolzano e PA di Trento, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta.

⁵ Regione capofila Lombardia.

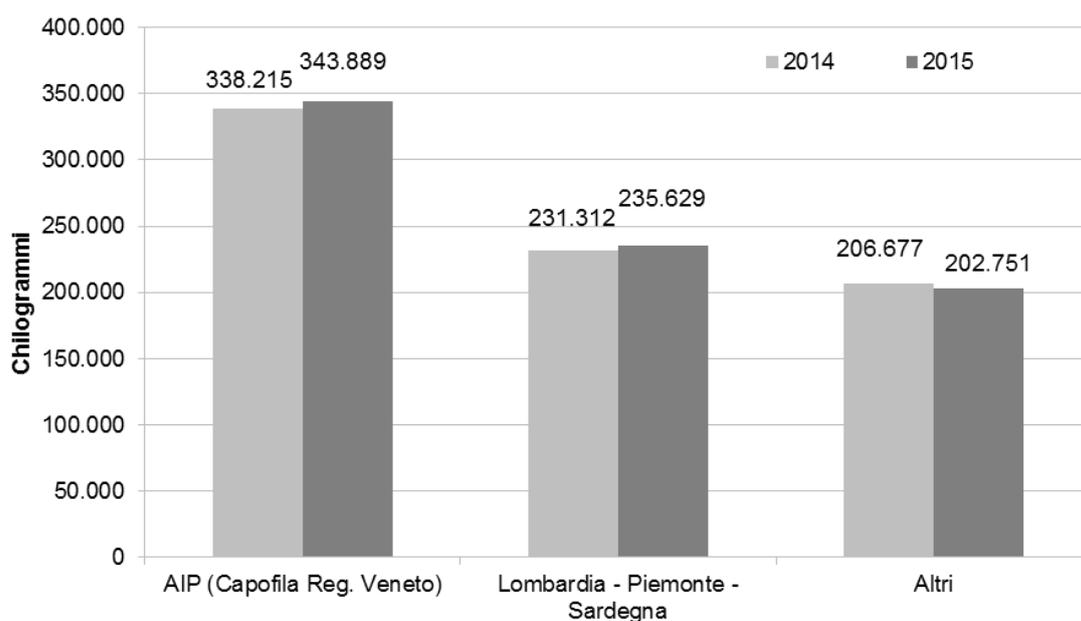


Figura 35. Quantità di plasma totale conferito all'industria per accordi interregionali (chilogrammi), anni 2014-2015 (Elaborazioni CNS su dati Kedrion, settembre 2016)

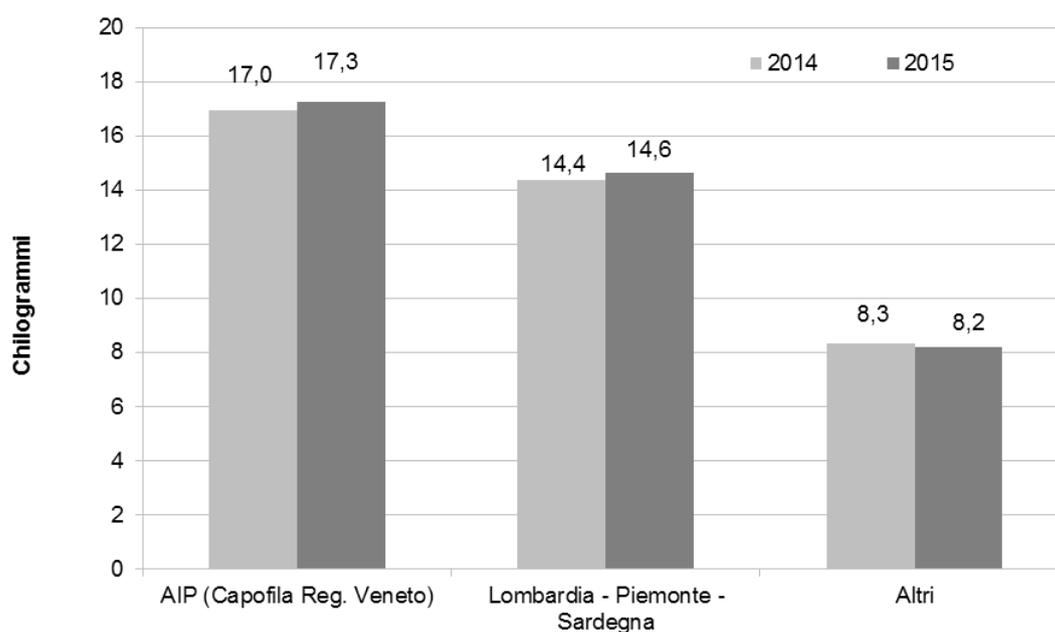


Figura 36. Quantità di plasma conferito all'industria per accordi interregionali (chilogrammi per mille abitanti), anni 2014-2015 (Elaborazioni CNS su dati Kedrion, settembre 2016)

Nel 2015, il valore nazionale si è attestato a 12,9 chilogrammi per mille abitanti (+0,6% rispetto al 2014), con contributi delle singole Regioni molto diversi tra loro. Si registrano,

infatti, valori massimi di 21,4 chilogrammi per mille abitanti in Friuli-Venezia Giulia, 20,6 nelle Marche e 20,2 in Valle d'Aosta. I contributi minori si registrano in Calabria, Lazio e Campania con 8,4; 6 e 4 chilogrammi per mille abitanti, rispettivamente (Figura 37).

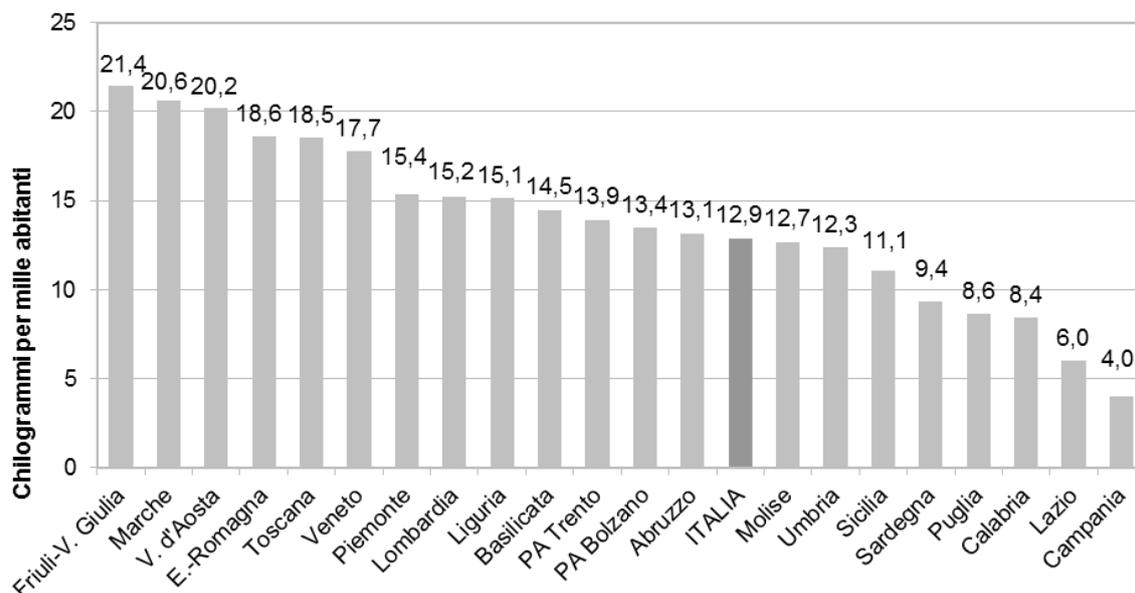


Figura 37. Quantità (chilogrammi per mille abitanti) di plasma conferito all'industria per Regione, 2015 (Elaborazioni CNS su dati Kedrion, settembre 2016)

Offerta di medicinali plasmaderivati dal conto-lavorazione

La quantità totale di plasma inviata all'industria nel 2015 dalle Regioni italiane è stata di 782.269 chilogrammi (Tabella 61); di questi, il 25% (196.629 chilogrammi) è rappresentato da plasma da aferesi (categoria A), il 69% (536.187 chilogrammi) da plasma da separazione di categoria B e il restante 6% (49.453 chilogrammi) da plasma da separazione di categoria C⁶.

Nel 2015, non si è registrata produzione di plasma antiepatite B. Le percentuali di conferimento al frazionamento delle tre categorie di plasma variano nei diversi ambiti regionali; in particolare, le Regioni che inviano le quote percentuali maggiori di plasma da aferesi rispetto al totale del plasma conferito sono Valle d'Aosta, Friuli-Venezia Giulia e Marche, con valori compresi tra il 40 e il 38%.

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

Le Regioni che non conferiscono quote significative di plasma di tipo A sono Sardegna, Lazio e Umbria (<8%).

Campania e Molise non hanno conferito plasma di categoria A. In riferimento al plasma di categoria B i maggiori contributi percentuali sul totale regionale si registrano in Calabria, Campania, Molise e Umbria con quote percentuali superiori al 90% sul totale, mentre la quota percentuale minore si registra in Basilicata (50%) (Tabella 61).

Tabella 61. Quantità totale, espressa in chilogrammi, quantità per mille abitanti e variazioni percentuali anni 2014-2015 per Regione e categoria (fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion)

Regione	A	%	B	%	C	%	Totale	%	Totale per mille abitanti
Abruzzo	5.619	-6,4	11.863	2,7	24	167,7	17.506	-0,3	13,1
Basilicata	3.112	-4,6	4.145	20,3	1.077	-22,3	8.334	3,0	14,5
Calabria	787	-7,4	15.785	2,9	35	63,3	16.607	2,5	8,4
Campania	-	-	21.954	-3,5	1.365	-73,1	23.319	-16,2	4,0
E.-Romagna	27.861	-3,2	50.239	2,2	4.727	-22,3	82.826	-1,4	18,6
Friuli-V. Giulia	10.267	2,7	15.908	-0,3	110	-73,3	26.285	-0,3	21,4
Lazio	2.894	-8,0	30.331	-1,6	1.842	-27,7	35.067	-4,0	6,0
Liguria	4.924	9,5	18.652	6,2	382	-23,8	23.958	6,2	15,1
Lombardia	42.027	-0,7	94.481	10,0	15.604	-14,9	152.112	3,7	15,2
Marche	12.082	-1,5	19.842	1,6	-	-	31.925	0,4	20,6
Molise	-	-100,0	3.971	6,0	-	-	3.971	3,3	12,7
Piemonte	15.744	-2,7	46.403	1,3	5.803	-23,7	67.950	-2,4	15,4
PA Bolzano	1.166	2,5	5.807	0,2	-	-	6.973	0,6	13,4
PA Trento	968	-9,2	6.502	-0,5	-	-	7.470	-1,7	13,9
Puglia	4.451	-25,7	28.195	10,7	2.621	-50,3	35.266	-4,0	8,6
Sardegna	669	10,5	10.876	0,3	4.023	15,7	15.568	4,3	9,4
Sicilia	11.823	17,0	43.837	3,0	716	-17,1	56.377	5,3	11,1
Toscana	27.836	-0,8	41.637	-0,5	9	-46,3	69.483	-0,6	18,5
Umbria	940	10,9	10.103	8,3	-	-	11.043	8,5	12,3
V. d'Aosta	1.036	-4,8	1.557	-2,4	-	-	2.593	-3,4	20,2
Veneto	22.423	13,9	54.024	2,5	10.972	10,8	87.418	6,2	17,7
Min. Difesa	0	-100,0	74	-37,1	145	42,2	219	-2,3	nd
Italia	196.629	0,3	536.187	3,4	49.453	-19,7	782.269	0,8	12,9

Nelle Tabelle 62-63 sono riportate rispettivamente la quantità di MPD ottenibili potenzialmente dal frazionamento industriale del plasma totale conferito e utilizzabile nel 2015 (2° semestre 2014 e del 1° 2015), in base alle rese contrattuali tra l'azienda di frazionamento e le Regioni (offerta teorica o capacità produttiva) e le quantità, in grammi e UI, dei sei MPD distribuiti alle singole Regioni nel 2015 sulla base dei programmi di produzione e distribuzione concordati (offerta effettiva o conto-lavorazione).

Tabella 62. Offerta teorica dei medicinali plasmaderivati in base alla quantità di plasma conferito durante il secondo semestre 2014 e il primo semestre 2015 e alle rese fornite dall'industria di frazionamento per Regione – anno 2015 (Fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion)

Regione	2° semestre 2014		1° semestre 2015		Totale	Albumina g	Immunoglobulina umana uso endovenoso g	Fattore VIII		Fattore IX / Complesso protrombinico a tre fattori		Antitrombina	
	kg	kg	kg	kg				UI	UI	UI	UI		
Abruzzo	8.261	8.859	17.120	441.695	63.344	2.308.535	2.499.516	2.345.437					
Basilicata	3.741	4.588	8.329	214.896	30.818	967.717	1.216.075	1.141.112					
Calabria	8.612	8.585	17.197	443.690	63.630	2.317.576	2.510.806	2.356.030					
Campania	13.807	13.457	27.264	703.415	100.877	3.295.539	3.980.568	3.735.190					
E.-Romagna	43.313	40.089	83.402	2.151.768	308.587	10.490.319	12.176.672	11.426.055					
Friuli-V. Giulia	13.498	12.290	25.788	665.336	95.416	3.459.304	3.765.081	3.532.987					
Lazio	18.239	17.136	35.375	912.671	130.887	4.425.496	5.164.730	4.846.356					
Liguria	10.757	12.222	22.979	592.861	85.023	3.045.717	3.354.948	3.148.137					
Lombardia	73.081	74.184	147.265	3.799.445	544.882	17.638.366	21.500.733	20.175.346					
Marche	15.962	15.763	31.725	818.500	117.382	4.282.846	4.631.819	4.346.296					
Molise	2.007	1.964	3.971	102.457	14.694	536.115	579.798	544.057					
Piemonte	34.533	33.444	67.977	1.753.806	251.515	8.307.811	9.924.640	9.312.847					
PA Bolzano	3.442	3.612	7.055	182.013	26.103	952.392	1.029.995	966.502					
PA Trento	3.707	3.711	7.418	191.397	27.448	1.001.497	1.083.100	1.016.334					
Puglia	18.153	17.530	35.683	920.632	132.029	4.253.506	5.209.777	4.888.627					
Sardegna	7.644	7.231	14.875	383.775	55.037	1.487.724	2.171.747	2.037.873					
Sicilia	25.818	28.532	54.350	1.402.231	201.095	7.218.202	7.935.104	7.445.954					
Toscana	35.572	34.476	70.048	1.807.235	259.177	9.452.941	10.226.988	9.596.557					
Umbria	5.404	5.685	11.089	286.092	41.029	1.496.993	1.618.970	1.519.170					
Valle d'Aosta	1.351	1.216	2.566	66.211	9.495	346.455	374.684	351.587					
Veneto	43.031	43.315	86.345	2.227.714	319.478	10.189.115	12.606.442	11.829.333					
Min. Difesa	118	126	244	6.298	903	9.424	35.637	33.441					
Italia	390.052	388.015	778.067	20.074.137	2.878.849	97.483.589	113.597.832	106.595.226					

Tabella 63. Offerta effettiva (grammi e Unità Internazionali) dei medicinali plasmaderivati distribuiti in conto-lavorazione per Regione – anno 2015
(fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion)

Regione	Totale	Albumina		Immunoglobulina umana uso endovenoso		Fattore VIII		Fattore IX		Complesso protrombinico		Antitrombina	
		kg	g	g	g	UI	UI	UI	UI	UI	UI	UI	UI
Abruzzo	17.120	473.000	60.390	58.000	7.000	279.000	1.888.000						
Basilicata	8.329	273.000	23.100	51.000	20.000	160.000	1.610.000						
Calabria	17.197	429.400	63.725	1.284.000	84.000	370.500	4.541.000						
Campania	27.264	667.290	126.043	7.982.000	-	1.246.000	1.921.000						
E.-Romagna	83.402	1.897.000	286.095	4.319.000	815.000	4.148.500	1.289.000						
Friuli-V. Giulia	25.788	329.650	91.150	840.000	292.000	897.500	2.240.000						
Lazio	35.375	631.550	114.255	6.414.000	190.000	1.183.500	3.648.000						
Liguria	22.979	599.760	85.615	1.056.000	128.000	960.000	2.592.000						
Lombardia	147.265	3.514.550	493.153	16.096.000	1.397.000	4.895.500	3.338.000						
Marche	31.725	517.000	115.598	2.256.000	421.000	980.000	2.504.000						
Molise	3.971	90.220	10.150	509.000	-	96.000	446.000						
Piemonte	67.977	1.147.500	267.620	13.133.000	1.892.000	2.836.000	6.344.500						
PA Bolzano	7.055	88.000	24.298	352.000	54.000	688.000	192.000						
PA Trento	7.418	120.000	26.548	-	-	358.500	207.000						
Puglia	35.683	1.042.480	158.250	4.513.000	1.863.000	1.214.500	6.203.000						
Sardegna	14.875	1.270.000	48.610	410.000	-	1.167.000	2.729.000						
Sicilia	54.350	1.739.680	215.615	3.374.000	439.000	1.979.000	13.811.000						
Toscana	70.048	1.678.650	256.908	4.864.000	799.000	3.038.500	7.522.000						
Umbria	11.089	510.000	37.055	874.000	21.000	585.000	722.000						
Valle d'Aosta	2.566	63.500	8.830	32.000	-	162.000	148.000						
Veneto	86.345	1.899.000	275.473	7.430.000	1.363.000	3.909.500	4.809.000						
Min. Difesa	244	nd	nd	nd	nd	nd	nd						
Italia	778.067	18.981.230	2.788.478	75.847.000	9.785.000	31.154.500	68.704.500						

ANALISI DELL'AUTOSUFFICIENZA

Albumina

Nel 2015, la domanda di albumina espressa dal SSN ha rappresentato l'84% della domanda totale. L'autosufficienza teorica nazionale, stimata sulla base del rapporto tra offerta teorica e domanda SSN, è stata del 68% mentre quella effettiva, intesa quale rapporto tra offerta effettiva della conto-lavorazione e domanda SSN, è in costante aumento e ha raggiunto il 64% (Tabella 64).

Le Regioni che nel 2015 hanno raggiunto un'autosufficienza effettiva > 90% sono state: Valle d'Aosta, Friuli-Venezia Giulia, Marche, Umbria, Emilia-Romagna, Veneto, PA Bolzano, PA Trento, Liguria e Piemonte. Ad esclusione delle Marche e del Piemonte tutte le sopramenzionate Regioni aderiscono all'AIP. Poco al di sotto del 90% si collocano Piemonte e Toscana.

Tabella 64. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di albumina, 2015

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Offerta teorica / domanda SSN	Offerta effettiva / domanda SSN
	g	g	g	g	%	%
Abruzzo	855.618	750.305	441.695	473.000	59	63
Basilicata	348.128	344.818	214.896	273.000	62	79
Calabria	983.640	1.056.505	443.690	429.400	42	41
Campania	6.055.913	4.523.688	703.415	667.290	16	15
E.-Romagna	2.299.948	1.966.278	2.151.768	1.897.000	109	96
Friuli-V. Giulia	335.800	333.170	665.336	329.650	200	99
Lazio	3.013.095	1.812.680	918.969	631.550	51	35
Liguria	682.735	653.473	592.861	599.760	91	92
Lombardia	6.231.295	4.741.770	3.799.445	3.514.550	80	74
Marche	626.418	527.160	818.500	517.000	155	98
Molise	218.418	190.220	102.457	90.220	54	47
Piemonte	1.399.900	1.272.483	1.753.806	1.147.500	138	90
PA Bolzano	93.593	93.030	182.013	88.000	196	95
PA Trento	136.948	127.093	191.397	120.000	151	94
Puglia	2.558.815	2.272.305	920.632	1.042.480	41	46
Sardegna	1.772.823	1.768.483	383.775	1.270.000	22	72
Sicilia	3.038.320	2.640.585	1.402.231	1.739.680	53	66
Toscana	2.070.800	1.938.900	1.807.235	1.678.650	93	87
Umbria	517.248	518.705	286.092	510.000	55	98
Valle d'Aosta	64.010	63.540	66.211	63.500	104	100
Veneto	2.071.278	1.960.795	2.227.714	1.899.000	114	97
Regione NS	-	-	-	nd	nd	nd
Italia	35.374.738	29.555.983	20.074.137	18.981.230	68	64

Le Regioni che nel 2015 hanno beneficiato maggiormente delle compensazioni interregionali sono state Umbria (autosufficienza effettiva 98% rispetto a quella teorica 55%), Basilicata (79% rispetto a 62%) e Abruzzo (autosufficienza effettiva 63% rispetto a quella teorica 59%) per l'AIP, la Sardegna (72% rispetto a 22%) per l'LPS, nonché Puglia (autosufficienza effettiva

46% rispetto a quella teorica 41%) e Sicilia (autosufficienza effettiva 66% rispetto a quella teorica 53%).

Le Regioni più lontane dall'obiettivo dell'autosufficienza effettiva sono invece Campania e Lazio, con percentuali che oscillano tra il 15 e il 35% della domanda SSN soddisfatta dall'offerta della conto-lavorazione.

Immunoglobulina umana uso endovenoso

Nel 2015, la domanda SSN di IVIG ha rappresentato il 93% della domanda totale (Tabella 65), valore in linea con quanto registrato nell'anno precedente.

L'autosufficienza teorica nazionale, stimata sulla base del rapporto tra offerta teorica e domanda SSN, nel 2015 è stata del 77%, contro il 78% registrato nel 2014, confermando la tendenza in diminuzione osservata nelle annualità precedenti. L'autosufficienza effettiva, intesa quale rapporto tra offerta effettiva della conto-lavorazione e domanda SSN, è stata del 74%, contro il 65% e il 72% degli anni 2013 e 2014, rispettivamente.

Le Regioni che nel 2015 hanno raggiunto un'autosufficienza effettiva >90% sono state: Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, PA Trento, Valle d'Aosta, Lombardia e Molise.

Le Regioni con un valore di autosufficienza effettiva inferiore o uguale al 50% sono invece Campania (50%) e Lazio (48%).

Tabella 65. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di immunoglobulina umana uso endovenoso, 2015

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Offerta teorica / domanda SSN	Offerta effettiva / domanda SSN
	g	g	g	g	%	%
Abruzzo	74.502	73.847	63.344	60.390	86	82
Basilicata	26.502	26.502	30.818	23.100	116	87
Calabria	92.884	92.814	63.630	63.725	69	69
Campania	259.204	251.179	100.877	126.043	40	50
E.-Romagna	303.706	302.516	308.587	286.095	102	95
Friuli-V. Giulia	96.098	96.038	95.416	91.150	99	95
Lazio	368.458	237.976	131.790	114.255	55	48
Liguria	127.858	127.623	85.023	85.615	67	67
Lombardia	635.021	547.710	544.882	493.153	99	90
Marche	137.623	137.543	117.382	115.598	85	84
Molise	20.030	10.150	14.694	10.150	145	100
Piemonte	351.964	347.528	251.515	267.620	72	77
PA Bolzano	41.722	41.722	26.103	24.298	63	58
PA Trento	27.123	27.123	27.448	26.548	101	98
Puglia	269.576	251.126	132.029	158.250	53	63
Sardegna	83.520	83.520	55.037	48.610	66	58
Sicilia	251.124	245.129	201.095	215.615	82	88
Toscana	448.828	448.580	259.177	256.908	58	57
Umbria	50.685	50.685	41.029	37.055	81	73
Valle d'Aosta	9.222	9.222	9.495	8.830	103	96
Veneto	356.821	352.669	319.478	275.473	91	78
Regione NS	-	-	-	-	nd	nd
Italia	4.032.469	3.761.199	2.878.849	2.788.478	77	74

Antitrombina

La domanda SSN di AT rispetto alla domanda totale a livello nazionale è passata dal 94% nel 2011 all'87% nel 2015. L'autosufficienza effettiva ha registrato un valore medio del 67% negli anni compresi tra il 2011 e il 2015 e del 64% nel 2015, significativamente inferiore al valore di autosufficienza teorica (99%) (Tabella 66).

Tabella 66. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di antitrombina, 2015

Regione	Domanda Totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Offerta teorica/ Domanda SSN	Offerta effettiva/ Domanda SSN
	UI	UI	UI	UI	%	%
Abruzzo	2.025.000	1.978.000	2.345.437	1.888.000	119	95
Basilicata	1.880.000	1.880.000	1.141.112	1.610.000	61	86
Calabria	7.279.500	6.478.500	2.356.030	4.541.000	36	70
Campania	18.742.500	17.579.500	3.735.190	1.921.000	21	11
E.-Romagna	2.244.500	1.348.000	11.426.055	1.289.000	848	96
Friuli-V. Giulia	2.255.000	2.240.000	3.532.987	2.240.000	158	100
Lazio	19.504.500	13.828.500	4.879.797	3.648.000	35	26
Liguria	2.971.000	2.697.000	3.148.137	2.592.000	117	96
Lombardia	12.135.000	7.448.000	20.175.346	3.338.000	271	45
Marche	2.551.500	2.544.000	4.346.296	2.504.000	171	98
Molise	926.500	861.000	544.057	446.000	63	52
Piemonte	6.736.500	6.368.000	9.312.847	6.344.500	146	100
PA Bolzano	192.000	192.000	966.502	192.000	503	100
PA Trento	208.000	207.000	1.016.334	207.000	491	100
Puglia	8.585.500	7.914.000	4.888.627	6.203.000	62	78
Sardegna	3.571.000	3.566.500	2.037.873	2.729.000	57	77
Sicilia	17.650.500	16.852.000	7.445.954	13.811.000	44	82
Toscana	7.726.500	7.743.000	9.596.557	7.522.000	124	97
Umbria	722.000	722.000	1.519.170	722.000	210	100
Valle d'Aosta	148.000	148.000	351.587	148.000	238	100
Veneto	4.833.000	4.809.000	11.829.333	4.809.000	246	100
Regione NS	-	-	-	-	nd	nd
Italia	122.888.000	107.404.000	106.595.226	68.704.500	99	64

Le Regioni che nel 2015 hanno raggiunto un'autosufficienza effettiva > 90% della domanda totale sono state: Abruzzo, Emilia-Romagna, Liguria, Marche, Toscana, Piemonte, Friuli-Venezia Giulia, le PA di Trento e Bolzano, Umbria, Valle d'Aosta e Veneto. Di queste, le ultime sette hanno soddisfatto pienamente la propria domanda SSN attraverso gli MPD prodotti in conto-lavorazione. Le Regioni che nel 2015 hanno beneficiato maggiormente delle compensazioni interregionali sono state Basilicata (autosufficienza effettiva dell'86% rispetto a quella teorica del 61%), Calabria (70% rispetto a 36%), Sardegna (77% rispetto a 57%), Puglia (78% rispetto a 62%) e Sicilia (82% rispetto a 44%). Le Regioni più lontane dall'obiettivo dell'autosufficienza effettiva sono invece Campania (11%) e Lazio (26%).

Fattore VIII di origine plasmatica

L'autosufficienza effettiva di FVIIIpd a livello nazionale è, nel 2015, del 55%. Questo valore è comunque notevolmente inferiore all'autosufficienza teorica (71% della domanda SSN) (Tabella 67). Nel 2015 solo Marche e Molise hanno raggiunto un'autosufficienza effettiva > 80%. Nello stesso anno, le Regioni più lontane dall'obiettivo dell'autosufficienza effettiva sono Basilicata e Abruzzo, con percentuali di domanda SSN coperta dalla conto-lavorazione inferiori al 10% circa.

Nell'analisi della domanda e dell'offerta di FVIIIpd si deve tener conto che la scelta della specialità farmaceutica per il trattamento dell'emofilia A si fonda su considerazioni maturate nell'ambito dell'alleanza terapeutica tra medico e paziente, che devono essere salvaguardate e che non permettono necessariamente la sostituibilità della prescrizione medica. Pertanto, la domanda complessiva di FVIIIpd non è interamente soddisfatta nel 2015 dall'unico prodotto oggi ottenibile dal conto-lavorazione, cioè Klott prodotto da Kedrion, mentre la domanda specifica di Klott® (prima Emoclot®) è interamente coperta dall'offerta della conto-lavorazione. L'offerta teorica di Klott® da conto-lavorazione, raggiunge quantitativi tali da soddisfare la domanda specifica e da produrre inoltre eccedenze. In base alle convenzioni in essere nel 2015, infatti, l'azienda è tenuta a portare a prodotto finito tutti gli intermedi di produzione.

Tabella 67. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di fattore VIII di origine plasmatica, 2015

Regione	Domanda Totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Offerta teorica/ Domanda SSN	Offerta effettiva/ Domanda SSN
	UI	UI	UI	UI	%	%
Abruzzo	1.028.000	993.000	2.308.535	58.000	232	6
Basilicata	1.101.000	1.101.000	967.717	51.000	88	5
Calabria	2.919.500	2.219.000	2.317.576	1.284.000	104	58
Campania	11.452.500	11.485.500	3.295.539	7.982.000	29	69
E.-Romagna	7.383.000	7.369.000	10.490.319	4.319.000	142	59
Friuli-V. Giulia	7.262.500	6.911.500	3.459.304	840.000	50	12
Lazio	17.487.000	17.984.000	4.434.920	6.414.000	25	36
Liguria	1.809.500	1.798.500	3.045.717	1.056.000	169	59
Lombardia	21.175.000	21.949.500	17.638.366	16.096.000	80	73
Marche	2.810.000	2.810.000	4.282.846	2.256.000	152	80
Molise	630.000	629.000	536.115	509.000	85	81
Piemonte	20.878.000	20.788.500	8.307.811	13.133.000	40	63
PA Bolzano	1.352.000	1.352.000	952.392	352.000	70	26
PA Trento	107.500	107.500	1.001.497	-	932	-
Puglia	12.253.500	11.869.500	4.253.506	4.513.000	36	38
Sardegna	2.460.000	2.822.000	1.487.724	410.000	53	15
Sicilia	7.901.000	7.449.000	7.218.202	3.374.000	97	45
Toscana	6.585.000	6.859.000	9.452.941	4.864.000	138	71
Umbria	1.220.500	1.220.500	1.496.993	874.000	123	72
Valle d'Aosta	42.000	42.000	346.455	32.000	825	76
Veneto	10.137.000	10.132.000	10.189.115	7.430.000	101	73
Regione NS	-	-	-	-	nd	nd
Italia	137.994.500	137.892.000	97.483.589	75.847.000	71	55

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 (90% della domanda SSN) quella regionale mostra differenze significative (range: 34% - 100%) a conferma di criticità, peraltro già rilevate negli anni precedenti, nella programmazione e nei meccanismi di scambio e compensazione interregionali (Tabella 68).

Tabella 68. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di fattore IX di origine plasmatica e concentrati di complesso protrombinico a tre fattori, 2015

Regione	Domanda Totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Offerta teorica/ Domanda SSN	Offerta effettiva/ Domanda SSN
	UI	UI	UI	UI	%	%
Abruzzo	839.500	839.500	2.499.516	286.000	298	34
Basilicata	185.000	185.000	1.216.075	180.000	657	97
Calabria	532.500	493.500	2.510.806	454.500	509	92
Campania	3.258.900	2.594.500	3.980.568	1.246.000	153	48
E.-Romagna	5.542.600	5.267.000	12.176.672	4.963.500	231	94
Friuli-V. Giulia	1.189.500	1.189.500	3.765.081	1.189.500	317	100
Lazio	2.079.300	1.911.100	5.200.367	1.373.500	272	72
Liguria	1.211.600	1.088.000	3.354.948	1.088.000	308	100
Lombardia	7.226.600	6.549.000	21.500.733	6.292.500	328	96
Marche	1.401.000	1.401.000	4.631.819	1.401.000	331	100
Molise	139.700	111.500	579.798	96.000	520	86
Piemonte	5.262.500	4.923.500	9.924.640	4.728.000	202	96
PA Bolzano	742.000	742.000	1.029.995	742.000	139	100
PA Trento	358.500	358.500	1.083.100	358.500	302	100
Puglia	4.504.000	3.730.500	5.209.777	3.077.500	140	82
Sardegna	1.195.200	1.195.200	2.171.747	1.167.000	182	98
Sicilia	2.946.400	2.682.500	7.935.104	2.418.000	296	90
Toscana	3.924.900	3.878.300	10.226.988	3.837.500	264	99
Umbria	852.000	852.000	1.618.970	606.000	190	71
Valle d'Aosta	162.000	162.000	374.684	162.000	231	100
Veneto	5.418.900	5.408.500	12.606.442	5.272.500	233	97
Regione NS	-	-	-	nd	nd	nd
Italia	48.972.600	45.562.600	113.562.195	40.939.500	249	90

Plasma virus-inattivato con solvente detergente

A differenza dei principali MPD oggetto delle convenzioni tra le Regioni e l'azienda di frazionamento 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 a livello aziendale). 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 (43).

Nel 2015, la domanda SSN di plasma virus-inattivato con solvente detergente è stata quasi pari alla domanda totale (95%). Per lo stesso anno, l'autosufficienza effettiva nazionale è stata del 64% (Tabella 69).

Per le sole Regioni che utilizzano il plasma virus-inattivato con solvente detergente prodotto da conto-lavorazione, l'autosufficienza effettiva regionale varia dal 9% della Liguria al 100% registrato nelle Marche, in Piemonte e in Veneto.

Tabella 69. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di plasma virus-inattivato con solvente detergente, 2015

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Offerta teorica/ Domanda SSN	Offerta effettiva/ Domanda SSN
	mL	mL	mL	mL	%	%
Abruzzo	144.000	144.000	-	-	nd	nd
Basilicata	717.800	717.800	-	-	nd	nd
Calabria	802.000	794.000	-	-	nd	nd
Campania	3.318.200	3.296.200	-	2.684.200	nd	81
E.-Romagna	30.000	30.000	-	-	nd	nd
Friuli-V. Giulia	10.000	10.000	-	-	nd	nd
Lazio	5.087.200	4.047.200	-	2.271.200	nd	56
Liguria	1.100.000	1.100.000	-	104.000	nd	9
Lombardia	629.000	629.000	-	587.000	nd	93
Marche	2.039.600	2.039.600	-	2.039.600	nd	100
Molise	480.000	480.000	-	340.000	nd	71
Piemonte	3.270.400	3.271.000	-	3.271.000	nd	100
PA Bolzano	-	10.000	-	-	nd	nd
PA Trento	10.000	-	-	-	nd	nd
Puglia	4.058.800	4.048.800	-	2.778.800	nd	69
Sardegna	4.000	4.000	-	-	nd	nd
Sicilia	4.348.600	4.349.400	-	1.709.400	nd	39
Toscana	1.580.000	1.132.000	-	-	nd	nd
Umbria	-	-	-	-	nd	nd
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd	nd
Veneto	2.971.400	2.920.600	-	2.920.600	nd	100
Regione NS	-	-	-	-	nd	nd
Italia	30.601.000	29.023.600	-	18.705.800	nd	64

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:

- MPD compresi nelle convenzioni tra le Regioni e l'azienda Kedrion acquistati per la quota di fabbisogno non coperta dalla distribuzione del conto-lavorazione (albumina, IVIG, FVIIIpd, FIXpd, CCP3 e AT);
- medicinali ricombinanti utilizzati nel trattamento di disordini congeniti della coagulazione (rFVIIa, rFVIII e rFIX);
- altri MPD, non inseriti fino al 2015 nei contratti di conto-lavorazione⁷.

Per quanto riguarda i medicinali distribuiti attraverso il canale delle strutture pubbliche, è stato quantificato il costo aggregato di acquisto, rilevato dal flusso informativo della tracciabilità del farmaco. Per il canale delle farmacie aperte al pubblico, invece, le quantità degli MPD fornite da AIFA sono state valorizzate in base al prezzo vigente al 31/12/2015, applicando gli sconti previsti dalla legge per la spesa farmaceutica convenzionata.

Nella Tabella 70 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 2015 la spesa per l'acquisto dei predetti MPD ha registrato un valore pari a circa 113 milioni di euro (1,86 euro *pro capite*) e un decremento, rispetto al 2014, di circa 14 milioni di euro (-11%). Dall'analisi degli andamenti della spesa *pro capite* per principio attivo si evidenzia il forte decremento per il CCP3 (-33%) e l'AT (-26%), seguiti dagli altri MPD (albumina e FIXpd: -14%, FVIIIpd: -13% e IVIg: -4%). Per lo stesso gruppo di MPD, le variazioni *pro capite* più significative a livello regionale si sono registrate in Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Umbria, Valle d'Aosta e Veneto, con valori tra il +58% e il +41% circa, in ragione degli aumenti di spesa dovuti all'acquisto di FVIIIpd per le prime due (+66% e +84%, rispettivamente) e IVIG per le altre (+158%, +222% e +118%, rispettivamente).

Nella Tabella 71 è riportata la spesa totale e totale *pro capite* relativa all'approvvigionamento dei medicinali ricombinanti (rFVIIa, rFVIII e rFIX). Complessivamente, la spesa per fattori ricombinanti, nel biennio, è rimasta invariata sia relativamente al dato assoluto di spesa sia relativamente a quello *pro capite*. L'aumento di spesa registrato per il rFIX (+4,3%) è compensato dalla riduzione osservata per il rFVIIa (-1,5%).

Nel 2015, la spesa totale per i fattori della coagulazione ricombinanti si attesta intorno ai 380 milioni di euro (6,25 euro *pro capite*); le Regioni dove si registra la spesa *pro capite* maggiore sono Friuli-Venezia Giulia, Campania e Puglia, rispettivamente con 8,98; 8,86 e 8,26 euro.

⁷ Il plasma virus-inattivato con solvente detergente (*Plasmasafe*®, in seguito *Plasmagrade*®) è prodotto solo per alcune Regioni italiane.

Tabella 70. 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-favore del plasma nazionale, anno 2015

Regione	Albumina		Immunoglobulina umana uso endovenoso		FVIII plasmatico		FIX plasmatico		Complesso protrombinico a 3 Fattori		Antitrombina		Totale	
	spesa	spesa p.c.	spesa	spesa p.c.	spesa	spesa p.c.	spesa	spesa p.c.	spesa	spesa p.c.	spesa	spesa p.c.	spesa	spesa p.c.
Abruzzo	704.059	0,53	590.295	0,44	488.203	0,37	208.843	0,16	6.171	0,00	20.669	0,02	2.018.240	1,52
Basilicata	232.248	0,40	155.344	0,27	582.156	1,01	-	-	1.540	0,00	49.610	0,09	1.020.898	1,77
Calabria	2.084.654	1,05	1.343.524	0,68	526.332	0,27	2.114	0,00	10.010	0,01	248.563	0,13	4.215.195	2,13
Campania	9.048.179	1,54	5.202.216	0,89	1.773.537	0,30	-	-	317.437	0,05	1.866.097	0,32	18.207.466	3,11
E. -Romagna	183.409	0,04	976.811	0,22	1.595.838	0,36	135.585	0,03	2.956	0,00	14.348	0,00	2.908.946	0,65
Friuli-V. Giulia	13.826	0,01	415.349	0,34	2.889.294	2,35	-	-	-	-	-	-	3.318.469	2,70
Lazio	3.519.267	0,60	6.196.069	1,05	5.900.410	1,00	67.799	0,01	104.821	0,02	1.869.679	0,32	17.658.044	3,00
Liguria	186.867	0,12	1.630.468	1,03	562.431	0,36	-	-	-	-	20.262	0,01	2.400.028	1,52
Lombardia	3.399.251	0,34	2.345.927	0,23	3.469.712	0,35	116.865	0,01	4.999	0,00	738.110	0,07	10.074.865	1,01
Marche	24.929	0,02	1.119.910	0,72	261.393	0,17	-	-	-	-	8.413	0,01	1.414.644	0,91
Molise	290.198	0,93	-	-	58.608	0,19	-	-	3.751	0,01	74.285	0,24	426.842	1,36
Piemonte	343.631	0,08	3.638.187	0,82	4.145.082	0,94	87.885	0,02	528	0,00	5.693	0,00	8.221.005	1,86
PA Bolzano	12.568	0,02	740.430	1,43	530.400	1,02	-	-	-	-	-	-	1.283.398	2,48
PA Trento	27.808	0,05	48.070	0,09	56.483	0,11	-	-	-	-	-	-	132.361	0,25
Puglia	3.880.108	0,95	3.897.609	0,95	3.852.146	0,94	294.285	0,07	2.690	0,00	307.179	0,08	12.234.016	2,99
Sardegna	1.583.605	0,95	1.414.342	0,85	1.562.020	0,94	-	-	7.655	0,00	263.088	0,16	4.830.710	2,90
Sicilia	2.570.218	0,50	1.445.671	0,28	2.274.580	0,45	65.048	0,01	43.438	0,01	538.564	0,11	6.937.520	1,36
Toscana	623.576	0,17	8.325.156	2,22	1.030.805	0,27	21.783	0,01	-	-	34.065	0,01	10.035.386	2,67
Umbria	28.137	0,03	525.062	0,59	183.671	0,21	112.266	0,13	950	0,00	-	-	850.086	0,95
Valle d'Aosta	159	0,00	17.367	0,14	4.620	0,04	-	-	-	-	-	-	22.146	0,17
Veneto	240.213	0,05	2.906.813	0,59	1.511.019	0,31	63.000	0,01	-	-	-	-	4.721.045	0,96
Italia	28.996.908	0,48	42.934.620	0,71	33.258.739	0,55	1.175.473	0,02	506.946	0,01	6.058.625	0,10	112.931.311	1,86

Tabella 71. Stima della spesa totale e *pro capite* per i fattori VII, VIII e IX di origine ricombinante, 2015

Regione	rFVIIa		rFVIII		rFIX		Totale	
	spesa	spesa p.c.	spesa	spesa p.c.	spesa	spesa p.c.	Spesa	spesa p.c.
Abruzzo	299.202	0,22	7.111.789	5,34	1.309.778	0,98	8.720.769	6,55
Basilicata	135.216	0,23	2.589.013	4,49	153.012	0,27	2.877.241	4,99
Calabria	4.482.670	2,27	10.254.376	5,19	1.156.527	0,59	15.893.574	8,04
Campania	6.088.262	1,04	39.502.512	6,74	6.369.612	1,09	51.960.386	8,86
E.-Romagna	1.614.106	0,36	17.807.525	4,00	2.027.247	0,46	21.448.877	4,82
Friuli-V. Giulia	7.890.792	6,43	2.009.135	1,64	1.120.734	0,91	11.020.661	8,98
Lazio	2.977.067	0,51	42.889.906	7,28	2.564.009	0,44	48.430.982	8,22
Liguria	389.018	0,25	6.000.077	3,79	1.990.405	1,26	8.379.500	5,29
Lombardia	3.209.749	0,32	38.391.251	3,84	4.400.112	0,44	46.001.112	4,60
Marche	1.394.942	0,90	5.315.884	3,43	1.187.305	0,77	7.898.130	5,09
Molise	479.730	1,53	1.662.158	5,30	3.792	0,01	2.145.680	6,85
Piemonte	7.017.057	1,59	17.789.284	4,02	1.666.779	0,38	26.473.120	5,98
PA Bolzano	-	-	1.362.005	2,63	15.168	0,03	1.377.173	2,66
PA Trento	719	0,00	2.032.859	3,78	269.240	0,50	2.302.818	4,28
Puglia	7.063.594	1,73	22.581.991	5,52	4.154.434	1,02	33.800.020	8,26
Sardegna	386.833	0,23	7.563.573	4,55	7.584	0,00	7.957.991	4,78
Sicilia	6.455.430	1,27	25.785.166	5,06	3.472.807	0,68	35.713.403	7,01
Toscana	6.637.954	1,77	13.666.812	3,64	3.895.644	1,04	24.200.409	6,45
Umbria	125.549	0,14	2.826.890	3,16	497.296	0,56	3.449.735	3,86
Valle d'Aosta	-	-	315.469	2,46	-	-	315.469	2,46
Veneto	2.416.107	0,49	15.771.723	3,20	1.487.628	0,30	19.675.458	3,99
Regione NS	-	-	-	-	-	-	-	-
Italia	59.063.998	0,97	283.229.397	4,66	37.749.112	0,62	380.042.507	6,25

Nel 2015, per quanto concerne gli altri MPD, nel complesso si è registrata una spesa totale di quasi 159 milioni di euro e una spesa *pro capite* di 2,61 euro (130 milioni di euro, +4%, considerando solamente i MPD inclusi nel precedente Rapporto) (Tabelle 72a e 72b).

Il maggiore incremento si riscontra per le IG sottocute la cui spesa *pro capite* è aumentata del 17,7% in ragione del costante incremento dei consumi. Stabile è da considerarsi la spesa *pro capite* per le IG anti epatite B relativa alle formulazioni SC/IM (+0,8%); continuano ad evidenziare una consistente diminuzione (-18%) le formulazioni IV.

Per quanto riguarda le altre IG specifiche, si osserva un calo della spesa *pro capite* di circa il 3% per le IG anti-tetano, del 24% per le IG anti-CMV e del 6% per le IG anti-D. Per i restanti MPD di questo gruppo sono in aumento le spese *pro capite* relative alle proteine plasmatiche (+8%), al CCPA (+6%) e al FVII (+2%), mentre risulta costante la spesa per le colle emostatiche (-1%). Registra un significativo aumento la spesa totale e *pro capite* di CCP4 (+22%). La spesa per i MPD non inclusi nei precedenti Rapporti (fibrinogeno, alfa1-antitripsina, C1 inibitore, proteina C e FXIIIpd) ammonta a un totale di circa 29 milioni di euro (0,5 euro *pro capite*) di cui il 37% e il 31%, rispettivamente, per l'acquisto di prodotti contenenti fibrinogeno e C1 inibitore (Tabelle 73a e 73b).

Tabella 72a. Stima della spesa per altri medicinali plasmaderivati, 2015

Regione	IG SC/IM	IG anti B	IG anti B IV	IG antitetanica	IG anti-D (RH)	IG anti-CMV	FVII	CCPA
Abruzzo	1.279.180	301.318	12.856	168.012	49.500	48.975	83.509	1.082.291
Basilicata	265.907	182.026	-	54.803	20.033	4.205	-	-
Catabria	796.260	819.995	97.530	342.370	56.444	12.403	-	1.262.332
Campania	2.674.072	8.135.978	1.801.980	1.388.610	96.752	143.867	4.667	7.630.924
E-Romagna	2.198.652	1.325.052	808.228	208.122	234.017	340.985	163.818	2.038.469
FVG	158.089	155.378	13.553	41.667	47.725	55.800	933	1.149.618
Lazio	2.281.061	1.099.901	169.928	322.380	182.487	24.710	676.182	755.978
Liguria	465.877	344.137	15.337	135.238	52.843	7.370	9.801	4.897
Lombardia	2.348.093	7.302.936	164.329	434.632	368.122	83.376	1.365.581	4.455.892
Marche	809.782	294.158	120.915	153.124	50.527	15.999	211.890	844.770
Molise	116.841	118.010	7.656	28.391	7.558	-	79.342	-
Piemonte	2.543.815	2.327.061	22.169	175.291	227.735	300.252	-	2.394.752
PA Bolzano	71.178	56.572	-	21.938	34.324	19.737	-	47.748
PA Trento	62.868	76.769	-	10.505	30.093	-	-	12.243
Puglia	3.746.581	2.629.779	782.120	327.233	81.939	69.507	42.005	490.945
Sardegna	474.020	1.408.243	115.646	130.607	27.678	-	-	357.496
Sicilia	2.092.304	1.849.764	8.346	744.226	123.701	104.578	19.602	2.074.454
Toscana	3.823.894	1.391.371	362.865	435.686	162.169	115.530	-	1.065.151
Umbria	452.914	133.990	-	61.799	34.508	7.700	-	-
Valle d'Aosta	118.691	116.483	2.442	13.540	4.695	-	-	-
Veneto	3.225.706	1.155.564	373.922	140.119	172.792	544.008	-	886.399
Italia	30.005.787	31.224.486	4.879.822	5.338.292	2.065.643	1.899.002	2.657.332	26.554.359

Tabella 72b. Stima della spesa per altri medicinali plasmaderivati, 2015

Regione	Colle	Altre frazioni proteiche plasmatiche	CCP4	Fibrinogeno	Alfa1-antitripsina	Inibitore umano della C1 esterasi	Proteina C	Fattore XIII	Totale
Abruzzo	766.758	54.648	42.592	371.800	180.576	176.960	148.852	7.040	4.774.866
Basilicata	519.981	257.566	37.124	43.560	-	103.488	-	-	1.488.692
Calabria	686.152	326.233	6.072	307.120	-	313.829	42.076	-	5.068.814
Campania	3.082.607	225.412	216.987	1.092.760	118.008	1.406.497	543.316	-	28.562.436
E-Romagna	1.009.168	11.550	124.487	822.800	331.320	329.224	47.520	117.983	10.111.395
FVG	525.978	3.550	7.904	125.840	622.776	54.793	-	-	2.963.605
Lazio	1.828.437	626.061	65.532	1.457.880	79.200	977.282	71.280	124.579	10.742.880
Liguria	352.661	384.111	22.460	161.920	185.856	60.256	99.880	96.727	2.399.371
Lombardia	2.560.031	16.290	17.476	1.041.840	1.576.872	934.914	77.769	129.703	22.877.857
Marche	413.743	-	17.974	265.320	27.456	294.888	77.000	2.273	3.599.820
Molise	82.493	55.286	-	31.240	16.896	4.704	-	-	548.417
Piemonte	1.582.230	-	82.106	320.760	581.064	654.960	24.112	33.417	11.269.725
PA Bolzano	204.241	-	114.068	319.880	708.576	1.120	-	-	1.599.380
PA Trento	153.120	3.933	656	102.080	188.496	6.384	-	24.182	671.329
Puglia	1.394.325	742.058	8.630	669.920	172.656	828.586	562.100	-	12.548.385
Sardegna	477.538	1.650	187.134	633.760	286.704	443.744	4.378	-	4.548.598
Sicilia	1.512.086	1.313.936	36.021	566.280	114.048	939.407	346.500	-	11.845.255
Toscana	1.534.110	433.120	178.326	712.360	303.336	335.752	201.546	21.983	11.077.199
Umbria	430.862	-	5.198	364.320	19.536	41.328	4.378	-	1.556.533
Valle d'Aosta	126.176	-	-	2.200	210.672	48.328	-	-	643.227
Veneto	718.136	-	12.073	1.216.560	411.840	1.016.654	59.399	123.254	10.056.426
Italia	19.960.834	4.455.404	1.182.819	10.630.200	6.135.888	8.973.097	2.310.106	681.141	158.954.211

Tabella 73a. Stima della spesa per altri medicinali plasmaderivati (euro pro capite), 2015

Regione	IG SC/IM	IG anti B	IG anti B IV	IG antitetanica	IG anti-D (RH)	IG anti-CMV	FVII	CCPA
Abruzzo	0,96	0,23	0,01	0,13	0,04	0,04	0,06	0,81
Basilicata	0,46	0,32	-	0,10	0,03	0,01	-	-
Calabria	0,40	0,41	0,05	0,17	0,03	0,01	-	0,64
Campania	0,46	1,39	0,31	0,24	0,02	0,02	0,00	1,30
E-Romagna	0,49	0,30	0,18	0,05	0,05	0,08	0,04	0,46
FVG	0,13	0,13	0,01	0,03	0,04	0,05	0,00	0,94
Lazio	0,39	0,19	0,03	0,05	0,03	0,00	0,11	0,13
Liguria	0,29	0,22	0,01	0,09	0,03	0,00	0,01	0,00
Lombardia	0,23	0,73	0,02	0,04	0,04	0,01	0,14	0,45
Marche	0,52	0,19	0,08	0,10	0,03	0,01	0,14	0,54
Molise	0,37	0,38	0,02	0,09	0,02	-	0,25	-
Piemonte	0,57	0,53	0,01	0,04	0,05	0,07	-	0,54
PA Bolzano	0,14	0,11	-	0,04	0,07	0,04	-	0,09
PA Trento	0,12	0,14	-	0,02	0,06	-	-	0,02
Puglia	0,92	0,64	0,19	0,08	0,02	0,02	0,01	0,12
Sardegna	0,28	0,85	0,07	0,08	0,02	-	-	0,21
Sicilia	0,41	0,36	0,00	0,15	0,02	0,02	0,00	0,41
Toscana	1,02	0,37	0,10	0,12	0,04	0,03	-	0,28
Umbria	0,51	0,15	-	0,07	0,04	0,01	-	-
Valle d'Aosta	0,93	0,91	0,02	0,11	0,04	-	-	-
Veneto	0,65	0,23	0,08	0,03	0,04	0,11	-	0,18
Italia	0,49	0,51	0,08	0,09	0,03	0,03	0,04	0,44

Tabella 73b. Stima della spesa per altri medicinali plasmaderivati (euro pro capite), 2015

Regione	Colle	Altre frazioni plasmatiche	CCP4	Fibrinogeno	Alfa1-antitripsina	Inibitore umano della C1 esterasi	Proteina C	Fattore XIII	Totale
Abruzzo	0,58	0,04	0,03	0,28	0,14	0,13	0,11	0,0	3,59
Basilicata	0,90	0,45	0,06	0,08	-	0,18	-	-	2,58
Calabria	0,35	0,17	0,00	0,16	-	0,16	0,02	-	2,56
Campania	0,53	0,04	0,04	0,19	0,02	0,24	0,09	-	4,87
E-Romagna	0,23	0,00	0,03	0,18	0,07	0,07	0,01	0,0	2,27
FVG	0,43	0,00	0,01	0,10	0,51	0,04	-	-	2,42
Lazio	0,31	0,11	0,01	0,25	0,01	0,17	0,01	0,0	1,82
Liguria	0,22	0,24	0,01	0,10	0,12	0,04	0,06	0,1	1,52
Lombardia	0,26	0,00	0,00	0,10	0,16	0,09	0,01	0,0	2,29
Marche	0,27	-	0,01	0,17	0,02	0,19	0,05	0,0	2,32
Molise	0,26	0,18	-	0,10	0,05	0,02	-	-	1,75
Piemonte	0,36	-	0,02	0,07	0,13	0,15	0,01	0,0	2,55
PA Bolzano	0,39	-	0,22	0,62	1,37	0,00	-	-	3,08
PA Trento	0,28	0,01	0,00	0,19	0,35	0,01	-	0,0	1,25
Puglia	0,34	0,18	0,00	0,16	0,04	0,20	0,14	-	3,07
Sardegna	0,29	0,00	0,11	0,38	0,17	0,27	0,00	-	2,73
Sicilia	0,30	0,26	0,01	0,11	0,02	0,18	0,07	-	2,33
Toscana	0,41	0,12	0,05	0,19	0,08	0,09	0,05	0,0	2,95
Umbria	0,48	-	0,01	0,41	0,02	0,05	0,00	-	1,74
Valle d'Aosta	0,98	-	-	0,02	1,64	0,38	-	-	5,01
Veneto	0,15	-	0,00	0,25	0,08	0,21	0,01	0,0	2,04
Italia	0,33	0,07	0,02	0,17	0,10	0,15	0,04	0,01	2,61

Costi medi unitari di acquisto

Nelle Tabelle 74-76 sono riportati i costi medi di acquisto per unità di misura sostenuti dalle Regioni per l'acquisto di IVIG, albumina e FVIIIpd.

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 5 agosto 2006 (44).

La domanda sul mercato di IVIG ha fatto registrare una spesa pari a 38.866.179 euro, con una diminuzione rispetto al 2014 del 13%, in linea con l'aumento della disponibilità di prodotti in conto-lavorazione (Tabella 74). Il costo unitario medio per grammo osservato a livello nazionale è stato di 42,53 euro (*range*: 33,58-52,07 euro).

Tabella 74. Costi unitari (euro per grammo) per l'acquisto di immunoglobuline ad uso endovenoso, per Regione, 2015

Regione	Spesa unitaria per g strutture SSN	Domanda totale in g strutture SSN	Spesa totale strutture SSN*
Abruzzo	42,33	12.955	548.328
Basilicata	42,66	3.152	134.444
Calabria	45,85	28.829	1.321.788
Campania	38,55	113.514	4.375.830
Emilia-Romagna	52,07	10.864	565.738
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-
Lazio	49,65	122.142	6.064.106
Liguria	37,62	40.913	1.538.926
Lombardia	42,61	54.013	2.301.589
Marche	50,34	21.375	1.076.020
Molise	-	-	-
Piemonte	44,76	78.230	3.501.835
PA Bolzano	42,31	17.346	733.909
PA Trento	-	-	-
Puglia	40,83	90.406	3.691.117
Sardegna	40,45	34.860	1.410.162
Sicilia	40,19	21.599	868.140
Toscana	42,13	186.147	7.842.366
Umbria	38,05	13.490	513.358
Valle d'Aosta	44,30	392	17.367
Veneto	33,58	70.315	2.361.156
Italia	42,23	920.359	38.866.179

* Valore non comprensivo di Pentaglobin®

Per quanto riguarda l'albumina (Tabella 75) il costo medio nazionale di acquisto per grammo è pari a 2,74 euro. La variabilità osservata tra le Regioni (*range*: 2,40-3,93 euro per grammo) risente, oltre che dei volumi di acquisto, del diverso contributo di ciascun canale distributivo alla definizione dei costi.

L'acquisto sul mercato del FVIIIpd ha fatto registrare un valore di spesa di 33.258.739 euro (0,56 euro per UI), espresso pressoché totalmente dalla distribuzione attraverso le Strutture del SSN, (95%) con un decremento del 13% rispetto al 2014 (Tabella 76).

Tabella 75. Costi unitari (euro per grammo) per l'acquisto di albumina per canale distributivo e definizione percentuale della domanda e dei costi associati per canale distributivo, per Regione, 2015

Regione	Spesa Unitaria			Domanda			Spesa totale			
	Strutture SSN	Farmacie	Totale	Strutture SSN	Farmacie		Strutture SSN	Farmacie		
	g	g	g	%	%	%	g	g	g	
Abruzzo	2,33	3,94	2,54	241.850	87%	35.455	13%	564.197	80%	139.862
Basilicata	2,32	3,93	3,23	31.025	43%	40.793	57%	72.118	31%	160.130
Calabria	2,23	3,88	3,32	211.640	34%	415.485	66%	471.991	23%	1.612.663
Campania	2,14	3,87	2,35	3.395.173	88%	461.225	12%	7.261.890	80%	1.786.289
E.-Romagna	2,52	3,90	2,65	63.075	91%	6.203	9%	159.189	87%	24.220
Friuli-V. Giulia	-	3,93	3,93	-	0%	3.520	100%	-	0%	13.826
Lazio	2,54	3,91	2,98	802.055	68%	379.075	32%	2.038.235	58%	1.481.031
Liguria	2,51	3,93	3,48	16.975	32%	36.738	68%	42.602	23%	144.264
Lombardia	2,12	3,92	2,77	782.605	64%	444.615	36%	1.658.130	49%	1.741.121
Marche	2,44	3,96	2,45	10.100	99%	60	1%	24.691	99%	238
Molise	2,46	3,92	2,90	70.020	70%	29.980	30%	172.529	59%	117.668
Piemonte	2,69	3,94	2,75	119.500	96%	5.483	4%	322.048	94%	21.583
PA Bolzano	2,42	3,85	2,50	4.750	94%	280	6%	11.490	91%	1.079
PA Trento	-	3,92	3,92	-	0%	7.093	100%	-	0%	27.808
Puglia	2,39	3,91	3,16	611.475	50%	618.350	50%	1.460.039	38%	2.420.069
Sardegna	2,86	3,94	3,18	353.555	71%	144.928	29%	1.012.771	64%	570.834
Sicilia	2,23	3,86	2,85	557.700	62%	343.205	38%	1.244.095	48%	1.326.123
Toscana	2,33	3,91	2,40	249.250	96%	11.000	4%	580.619	93%	42.957
Umbria	1,69	3,90	3,23	2.625	30%	6.080	70%	4.441	16%	23.696
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-	40	-	-	0%	159
Veneto	2,64	3,92	3,89	1.750	3%	60.045	97%	4.620	2%	235.593
Italia	2,27	3,90	2,74	7.525.123	71%	3.049.650	29%	17.105.697	59%	11.891.211

Tabella 76. Costi unitari (euro per unità internazionale) per l'acquisto di fattore VIII di origine plasmatica per canale distributivo e definizione percentuale della domanda e dei costi associati per canale distributivo, per Regione, 2015

Regione	Spesa Unitaria			Domanda			Spesa totale		
	Strutture SSN	Farmacie	Totale	Strutture SSN	Farmacie	%	Strutture SSN	Farmacie	%
Abruzzo	0,56	nd	0,56	1.007.000	-	100%	559.075	-	100%
Basilicata	0,56	nd	0,56	2.418.000	-	100%	1.354.650	-	100%
Calabria	0,51	0,61	0,51	5.366.500	2.000	100%	2.761.652	1.215	100%
Campania	0,56	nd	0,56	3.548.000	-	100%	1.985.699	-	100%
E.-Romagna	0,56	nd	0,56	2.531.000	-	100%	1.415.163	-	100%
Friuli-V. Giulia	0,00	0,61	0,53	2.854.000	450.000	86%	1.473.494	273.440	84%
Lazio	0,52	0,61	0,52	12.410.500	169.000	99%	6.414.336	102.701	98%
Liguria	0,56	nd	0,56	549.000	-	100%	307.989	-	100%
Lombardia	0,56	0,61	0,57	4.334.000	2.158.000	67%	2.419.013	1.307.832	65%
Marche	0,53	nd	0,53	459.000	-	100%	244.123	-	100%
Molise	0,53	0,61	0,53	239.000	3.000	99%	127.017	1.823	99%
Piemonte	0,58	0,60	0,58	9.273.500	1.000	100%	5.352.850	605	100%
PA Bolzano	0,56	nd	0,56	1.402.000	-	100%	786.522	-	100%
PA Trento	0,00	nd	0,56	110.000	-	100%	61.710	-	100%
Puglia	0,54	nd	0,54	8.289.000	-	100%	4.494.431	-	100%
Sardegna	0,62	nd	0,62	2.526.500	-	100%	1.575.106	-	100%
Sicilia	0,60	0,54	0,59	3.842.000	166.000	96%	2.290.550	89.138	96%
Toscana	0,72	0,61	0,72	1.832.000	6.000	100%	1.325.472	3.646	100%
Umbria	0,54	nd	0,54	440.500	-	100%	237.419	-	100%
Valle d'Aosta	-	-	-	20.000	-	-	9.240	-	-
Veneto	0,57	0,61	0,57	2.321.500	26.000	99%	1.315.057	15.776	99%
Italia	0,56	0,60	0,56	65.773.000	2.981.000	96%	36.510.566	1.796.178	95%

Relativamente al costo di acquisizione di albumina dal mercato da parte delle strutture SSN, è possibile affermare che esso 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 Emilia-Romagna, Marche, Piemonte, PA di Bolzano e Toscana e in esse il ricorso al canale delle farmacie è modesto; le Regioni Friuli-Venezia Giulia, Veneto e PA di Trento, dove la domanda di mercato (benché poco significativa) si esprime prevalentemente attraverso il canale delle farmacie, mostrano costi medi unitari di acquisto totali sensibilmente superiori (*vedi* Tabella 75).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La domanda degli MPD da conto-lavoro e delle relative formulazioni ricombinanti è caratterizzata, negli anni 2014-2015, da un andamento sostanzialmente costante. Fanno eccezione i prodotti contenenti FVIIIpd (-6,2%) e FIXpd (+10,9%).

La domanda nazionale di albumina è ancora caratterizzata da valori particolarmente elevati, sia in termini assoluti sia in termini di distribuzione attraverso il canale delle farmacie aperte al pubblico. Si registra comunque una lieve tendenza generalizzata alla riduzione dei consumi (-2,6%), più accentuata nella PA di Bolzano (-36%), in Puglia (-22%) e in Calabria (-19%) e non confermata in alcune Regioni dove invece si osserva una domanda in crescita (Sicilia: +18,2%). La distribuzione attraverso il canale delle farmacie aperte al pubblico risulta ancora particolarmente elevata, anche se in diminuzione rispetto al dato 2014, in Campania, Calabria e Puglia, dove rappresenta circa un quarto delle domande regionali totali. L'aumento dell'autosufficienza effettiva, dovuta prevalentemente alla crescita della quota di MPD da conto-lavorazione unita agli interventi mirati al governo dell'appropriatezza clinica, ha sortito significative riduzioni della spesa per l'approvvigionamento di albumina sul mercato (-14%). Permangono ancora ampi margini di miglioramento per azioni destinate alla riduzione dei consumi.

La domanda di IVIG a livello nazionale presenta una lieve e costante crescita, in linea con l'andamento internazionale, e si contraddistingue per un utilizzo più moderato rispetto a quello riscontrato in altri Paesi, mentre per le IG SC/IM si registra una crescita ancora più significativa.

La domanda di AT mostra un andamento costante nel biennio considerato e tendenze confermate con variazioni differenziate per i vari contesti regionali segno che strategie e politiche orientate all'appropriatezza di utilizzo clinico di prodotti contenenti AT non sono ancora in atto in gran parte delle Regioni. Andrebbero altresì diffuse e rafforzate azioni volte al trasferimento di prodotti e semilavorati dalle Regioni con offerta teorica eccedente verso quelle carenti; questo, infatti, consentirebbe il pieno sfruttamento della conto-lavorazione così come avvenuto in Basilicata, Calabria, Puglia, Sardegna e Sicilia. In questo contesto, l'approvazione dell'Accordo Stato-Regioni del 20 dicembre 2015, recante "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", offre alle Regioni e alle Strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali la possibilità di usufruire di tariffe destinate alla valorizzazione economica dei prodotti da plasma nazionale al fine non ultimo di facilitare gli scambi e le movimentazioni intra- e interregionali.

Per quanto riguarda i concentrati dei fattori della coagulazione, si rilevano tendenze dei consumi differenti a seconda del principio attivo in esame. La domanda di prodotti contenenti FVIIIpd è in leggera diminuzione, quella relativa ai prodotti contenenti FIXpd è cresciuta in modo significativo. Permane, tra le Regioni, una differenza assai significativa della domanda; si registrano, infatti, valori *pro capite* ben al di sopra della media nazionale che, se non giustificati da peculiari situazioni cliniche e/o epidemiologiche, richiedono una maggiore uniformità delle pratiche cliniche e dell'appropriatezza prescrittiva. Il rapporto tra la domanda di medicinali ricombinanti e quelli plasmaderivati si conferma costante.

La domanda di CCP3 presenta una diminuzione poco significativa rispetto al 2014. Le variazioni in negativo osservate quasi in tutte le Regioni sono compensate dall'aumento della domanda registrato in Basilicata, PA di Bolzano e, soprattutto, in Veneto. Pur rappresentando il

CCP3 l'MPD di gran lunga più utilizzato, si assiste a un progressivo aumento del prodotto a 4 fattori.

L'inserimento nel presente rapporto dei dati su domanda e spesa relative a MPD non precedentemente inclusi, in particolare fibrinogeno e FXIII, è finalizzata anche ad un attento monitoraggio del loro appropriato utilizzo.

Nel corso degli ultimi anni, si è osservata una tendenza altalenante nella quantità totale del plasma inviato dalle Regioni al frazionamento industriale: alla tendenza in negativo registrata negli anni 2013-2014 è seguito l'aumento del biennio 2014-2015. L'indice di conferimento regionale del plasma all'industria risulta ancora molto differenziato e la tendenza generale all'aumento non è confermata in alcune Regioni (range: -16% - +8,5%).

Il livello di autosufficienza dell'albumina, benché in aumento, rimane fortemente influenzato dall'appropriatezza dell'utilizzo clinico. Per le IVIG invece, nonostante la crescita della domanda, l'autosufficienza effettiva registrata a livello nazionale risulta costante rispetto al 2014, in conseguenza del miglioramento delle azioni di programmazione e distribuzione. Più critica appare l'autosufficienza effettiva di AT, che potrebbe essere pienamente raggiunta attraverso il perfezionamento degli scambi interregionali e una contemporanea riduzione dei consumi garantita da una maggiore appropriatezza clinica. L'obiettivo dell'autosufficienza nazionale è stato invece sostanzialmente raggiunto per FVIII, FIX (con i limiti rappresentati nei relativi paragrafi) e CCP3. In generale, permane la necessità di un miglioramento delle modalità di distribuzione tra le Regioni e all'interno delle aggregazioni interregionali, al fine di valorizzare le opportunità offerte dal sistema della conto-lavorazione.

La spesa sostenuta dalle Regioni per gli MPD prodotti in conto-lavorazione, esclusa quindi la spesa associata alla produzione del plasma (attività di raccolta, lavorazione, qualificazione biologica), è stimata in circa 123 milioni di euro, in accordo ai costi previsti dai contratti vigenti nel 2015; a questa spesa si aggiungono circa 4 milioni di euro per la conto-lavorazione del plasma virus-inattivato con solvente detergente e delle IG antiepatite B, per un totale di circa 127 milioni di euro (IVA compresa).

La stima della spesa sostenuta dall'SSN per l'approvvigionamento degli MPD e degli analoghi ricombinanti indicati nel trattamento dell'emofilia sul mercato (senza considerare la spesa per la conto-lavorazione), ammonta a circa 652 milioni di euro e costituisce circa il 3% della spesa farmaceutica totale SSN registrata nel 2015 (46). Più specificatamente, 272 milioni di euro circa (4,47 euro *pro capite*) per i prodotti plasmaderivati e 380 milioni di euro circa (6,25 *pro capite*) per i prodotti di origine ricombinante. Si osserva, tuttavia, un'ampia variabilità della spesa *pro capite* fra le Regioni, influenzata sia dai volumi degli acquisti sia dal costo medio d'acquisto per unità.

BIBLIOGRAFIA

1. Council of Europe. Human Plasma for Fractionation. In: *European Pharmacopoeia*. 8th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2014. p. 2425.
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, Liunbruno 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. Italia. 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. Ministero 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 31/03/2016.
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. Calizzani G, Lanzoni M, Candura F, Profili S, Catalano L, Vaglio S, Biffoli C, Grazzini G. *Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2007-2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/53).
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. 41-8.
27. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012;379:1447-56.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Candura F, Lanzoni M, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Di Filippo A, Biffoli C, Grazzini G, Liumbruno GM. *Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2011-2014*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/7).
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. 117-35.
33. European Medicines Agency. *Guideline on core SmPC for human fibrinogen products*. London: EMA; 2015. (EMA/CHMP/BPWP/691754/2013 Rev 1). Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190206.pdf. ultima consultazione: 15/03/2016.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Dorey E. First recombinant Factor XIII approved. *Nat Biotech* 2014;32(3):210.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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, Liembruno GM. Health Technology Assessment of pathogen reduction technologies applied to plasma for clinical use. *Blood Transfus* 2016;14:287-386.
44. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 05/08/2006. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 182, 7 agosto 2006.
45. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Gennaio-Settembre 2015*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di settembre 2017*

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

Roma, settembre 2017

