



RAPPORTI ISTISAN 19|12

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

Sistema trasfusionale italiano 2016: analisi della domanda dei medicinali plasmaderivati Volume 2 /

Italian Blood System 2016: demand for plasma-derived medicinal products Volume 2

F. Candura, G. Calizzani, S. Profili, C. Chelucci,
M.L. Salvatori, C. Brutti, C. Biffoli, G.M. Liunbruno



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Sistema trasfusionale italiano 2016:
analisi della domanda dei medicinali plasmaderivati
Volume 2 /**

***Italian Blood System 2016:
demand for plasma-derived medicinal products
Volume 2***

Fabio Candura (a), Gabriele Calizzani (a),
Samantha Profili (a), Cristiana Chelucci (a),
Maria Lavinia Salvatori (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
19/12**

Istituto Superiore di Sanità

Sistema trasfusionale italiano 2016: analisi della domanda dei medicinali plasmaderivati. Volume 2.

Fabio Candura, Gabriele Calizzani, Samantha Profili, Cristiana Chelucci, Maria Lavinia Salvatori, Chiara Brutti, Claudia Biffoli, Giancarlo Maria Liumbruno

2019, x, 240 p. Rapporti ISTISAN 19/12 (in italiano e in inglese)

Al fine di adempiere ai compiti ad esso assegnati dalla normativa vigente in materia di coordinamento e supporto tecnico alla programmazione dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti e medicinali plasmaderivati, il Centro Nazionale Sangue ha effettuato, in collaborazione con l'Ufficio IV della Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario del Ministero della Salute, l'analisi della domanda dei prodotti medicinali plasmaderivati e delle alternative terapeutiche di natura ricombinante, le valutazioni dei livelli di autosufficienza regionale e nazionale e la stima della spesa farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Il confronto delle diverse fonti dati disponibili ha consentito l'elaborazione del presente documento che riporta l'aggiornamento relativo all'anno 2016 dei dati sull'argomento pubblicati nel *Rapporto ISTISAN 17/20* 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

Italian Blood System 2016: demand for plasma-derived medicinal products. Volume 2.

Fabio Candura, Gabriele Calizzani, Samantha Profili, Cristiana Chelucci, Maria Lavinia Salvatori, Chiara Brutti, Claudia Biffoli, Giancarlo Maria Liumbruno

2019, x, 240 p. Rapporti ISTISAN 19/12 (in Italian and in English)

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 plasma-derived medicinal products and recombinant therapies, assessed 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 year 2016 published in the *Rapporto ISTISAN 17/20*, was obtained by conducting a comparative analysis of the different 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 Tchamgomena Befeuka, Concettina Oliva, Domenico Di Giorgio (Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, Agenzia Italiana del Farmaco); Lorella Lombardozzi, 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, Liviana Catalano, Anna Ceccarelli, Marylin Scopes, Giacomo Silvoli (Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità); 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@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, Salvatori ML, Brutti C, Biffoli C, Liumbruno GM. *Sistema trasfusionale italiano 2016: analisi della domanda dei medicinali plasmaderivati. Volume 2/Italian Blood System 2016: demand for plasma-derived medicinal products. Volume 2*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Rapporti ISTISAN 19/12).

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

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

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

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



INDICE/TABLE OF CONTENTS

Acronimi e abbreviazioni	vii
Acronyms and abbreviations	viii
Presentazione	ix
Presentation	x

Versione in italiano

Introduzione	3
Fonti e metodologia	5
Fonti dati	5
Flusso della tracciabilità del farmaco	5
Flusso informativo della farmaceutica convenzionata	6
Flusso informativo dell'erogazione diretta dei farmaci	6
Flusso informativo dei consumi ospedalieri di medicinali	8
Dati relativi ai medicinali plasmaderivati prodotti da plasma italiano	8
Dati relativi a medicinali plasmaderivati soggetti a procedura di importazione	9
Trattamento dei dati e sistema di classificazione ATC dei farmaci	9
Principi attivi e unità di misura	10
Autosufficienza e spesa farmaceutica	11

PARTE A

Medicinali plasmaderivati oggetto di conto-lavorazione

Albumina (ATC B05AA01)	15
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	16
Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo (ATC J06BA01)	
e ad uso endovenoso (ATC J06BA02)	19
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	21
Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo	22
Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso	24
Antitrombina (ATC B01AB02)	27
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	27
Fattore VIII di coagulazione (ATC B02BD02), Fattore VIII di coagulazione	
e Fattore di von Willebrand in associazione (ATC B02BD06), Fattore di	
von Willebrand (ATC B02BD10), Fattore VIII ricombinante (ATC B02BD02)	30
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	32
Fattore VIII di origine plasmatica	35
Fattore VIII ricombinante	37
Fattore IX di coagulazione (ATC B02BD04), Fattore IX di coagulazione,	
ricombinante (ATC B02BD09)	40
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	41
Fattore IX di origine plasmatica	43
Fattore IX ricombinante	45

Concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori (ATC B02BD)	
e a 4 fattori (ATC B02BD01)	47
Quantificazione e caratterizzazione della domanda	47

PARTE B

Altri medicinali plasmaderivati

Immunoglobuline specifiche antiepatite B per uso endovenoso e per uso sottocutaneo (ATC J06BB04)	55
Quantificazione della domanda	55
Immunoglobuline specifiche antitetano (ATC J06BB02)	58
Quantificazione della domanda	58
Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh) (ATC J06BB01)	60
Quantificazione della domanda	60
Immunoglobuline specifiche anti-Cytomegalovirus (ATC J06BB09)	61
Quantificazione della domanda	61
Immunoglobuline specifiche anti-varicella zoster ad uso endovenoso (ATC J06BB03)	63
Quantificazione della domanda	63
Immunoglobuline specifiche anti-rabbia (ATC J06BB05)	65
Quantificazione della domanda	65
Emostatici locali - associazioni (ATC B02BC e ATC B02BC30)	66
Quantificazione della domanda	66
Fattore VII di coagulazione del sangue (ATC B02BD05)	68
Quantificazione della domanda	68
Fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante (eptacog alfa attivato) (ATC B02BD08)	69
Quantificazione della domanda	69
Concentrati di complesso protrombinico attivato (ATC B02BD03)	71
Quantificazione della domanda	71
Fibrinogeno (ATC B02BB01)	73
Quantificazione della domanda	73
Inibitore dell'alfa1-proteinasi (ATC B02AB02)	75
Quantificazione della domanda	75
Inibitore umano della C1 esterasi (ATC B06AC01)	77
Quantificazione della domanda	77
Fattore X di coagulazione (ATC B02BD13)	79
Quantificazione della domanda	79
Fattore XI di coagulazione (ATC B02BD)	80
Quantificazione della domanda	80
Fattore XIII di coagulazione (ATC B02BD07)	81
Quantificazione della domanda	81
Proteina C Umana (ATC B01AD12)	83
Quantificazione della domanda	83
Altre proteine plasmatiche (ATC B05AA02)	85
Quantificazione della domanda	85

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

Autosufficienza	89
Conto-lavorazione.....	89
Analisi del plasma inviato all'industria per il frazionamento.....	90
Offerta di medicinali plasmaderivati dal conto-lavorazione	93
Analisi dell'autosufficienza	97
Albumina.....	97
Immunoglobulina umana uso endovenoso	98
Antitrombina	98
Fattore VIII di origine plasmatica	99
Fattore IX di origine plasmatica e concentrati di complesso protrombinico a tre fattori	100
Plasma virus-inattivato con solvente detergente	101

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

Spesa per l'acquisto dei medicinali plasmaderivati e ricombinanti	105
Costi medi unitari di acquisto.....	112
Considerazioni conclusive	116

Version in English

Introduction	121
Sources and methodology	123
Data sources.....	123
Drug traceability flow	123
Information flow of accredited pharmacies.....	124
Information flow of the direct provision of medicinal products.....	124
Information flow of medicines consumed in hospitals.....	126
Data on plasma-derived medicinal products produced from Italian plasma	126
Data on plasma-derived medicinal products subject to import procedures	127
Data processing and the ATC drug classification system.....	127
Active ingredients and measurement units	128
Self-sufficiency and pharmaceutical expenditure	129

PART A**Plasma-derived medicinal products from toll fractionation**

Albumin (ATC B05AA01)	132
Quantification and characterisation of the demand	134
Normal human Immunoglobulins for subcutaneous use (ATC J06BA01) and for intravenous use (ATC J06BA02)	137
Quantification and characterisation of the demand	139
Normal human immunoglobulins for subcutaneous use.....	140
Normal human immunoglobulins for intravenous use.....	142

Antithrombin (ATC B01AB02)	145
Quantification and characterisation of the demand	145
Coagulation factor VIII (ATC B02BD02), Coagulation factor VIII and von Willebrand factor in combination (ATC B02BD06), von Willebrand factor (ATC B02BD10), Recombinant factor VIII (ATC B02BD02)	148
Quantification and characterisation of the demand	150
Plasma-derived Factor VIII	153
Recombinant Factor VIII.....	155
Coagulation Factor IX (ATC B02BD04), Recombinant Coagulation Factor IX (ATC B02BD09)	158
Quantification and characterisation of the demand	159
Plasma-derived Factor IX	161
Recombinant factor IX	163
3-Factor Prothrombin Complex Concentrates (ATC B02BD) and 4-Factor Prothrombin Complex Concentrates (ATC B02BD01)	165
Quantification and characterisation of the demand	165

PART B

Other plasma-derived medicinal products

Hepatitis B immunoglobulins for intravenous and subcutaneous use (ATC J06BB04)	173
Quantification of the demand	173
Tetanus immunoglobulins (ATC J06BB02)	176
Quantification of the demand	176
Anti-D (Rh) immunoglobulins (ATC J06BB01)	178
Quantification of the demand	178
Cytomegalovirus immunoglobulins (ATC J06BB09)	179
Quantification of the demand	179
Varicella/zoster immunoglobulins for Intravenous use (ATC J06BB03)	181
Quantification of the demand	181
Rabies immunoglobulins (ATC J06BB05)	183
Quantification of the demand	183
Local haemostatics Agents - Combinations (ATC B02BC - ATC B02BC30)	184
Quantification of the demand	184
Coagulation factor VII (ATC B02BD05)	186
Quantification of the demand	186
Recombinant Activated Factor VII (eptacog alfa activated) (ATC B02BD08)	187
Quantification of the demand	187
Factor VIII inhibitor bypassing activity (ATC B02BD03)	189
Quantification of the demand	189
Fibrinogen (ATC B02BB01)	191
Quantification of the demand	191
Alpha-1-proteinase inhibitor (ATC B02AB02)	193
Quantification of the demand	193
Plasma-derived c1-inhibitor (ATC B06AC01)	195
Quantification of the demand	195

Coagulation Factor X (ATC B02BD13)	197
Quantification of the demand.....	197
Coagulation Factor XI (ATC B02BD)	198
Quantification of the demand.....	198
Coagulation Factor XIII (ATC B02BD07)	199
Quantification of the demand.....	199
Protein C (ATC B01AD12)	201
Quantification of the demand.....	201
Other plasma protein fractions (ATC B05AA02)	203
Quantification of the demand.....	203
 PART C	
National self-sufficiency in toll-fractionated plasma derived medicinal products	
Self-sufficiency	207
Toll fractionation system.....	207
Plasma sent for fractionation.....	208
Supply of PDMPs from toll fractionation	211
Analysis of Self-sufficiency	215
Albumin	215
Normal human immunoglobulins for intravenous use	216
Antithrombin	216
Factor VIII.....	217
Factor IX and 3-Factor Prothrombin Complex Concentrates.....	218
Solvent/detergent virus-inactivated plasma.....	219
 PART D	
Expenditure for the purchase of plasma-derived and recombinant medicinal products	
Expenditure for plasma-derived and recombinant medicinal products	223
National and Regional mean price per gram or International Unit	230
Final considerations	234
 Bibliografia/References	236

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>
CNS	Centro Nazionale Sangue
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)

ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

3F-PCCs	3-Factor Prothrombin Complex Concentrates
4F-PCCs	4-Factor Prothrombin Complex Concentrates
AIC	Autorizzazione di Immissione in Commercio (Marketing Authorisation)
AIFA	Agenzia Italiana del FARMACO (Italian Medicines Agency)
AP	Autonomous Province
APCC	Activated Prothrombin Complex Concentrates
AT	AntiThrombin
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification system
BE/s	Blood Establishment/s
BCU/s	Blood Collection Unit/s
BHK	Baby Hamster Kidney fibroblasts
BZ	Bolzano
CHO	Chinese Hamster Ovary cells
CMV	CytoMegalovirus
CNS	Centro Nazionale Sangue (Italian National Blood Centre)
DL	Decreto Legge (Decree Law)
DL.vo	Decreto Legislativo (Legislative Decree)
DM	Decreto Ministeriale (Ministerial Decree of the Ministry of Health)
ELC	Essential Levels of Care
ER	Emilia-Romagna
F	Factor
FVIIpd	Plasma-derived factor VII
FVIIIpd	Plasma-derived factor VIII
FIXpd	Plasma-derived factor IX
Friuli-V. Giulia	Friuli-Venezia Giulia
FU/s	FEIBA Unit/s
FVG	Friuli-Venezia Giulia
IG	ImmunoGlobulin
ISTAT	Istituto Italiano di STATistica (Italian National Statistics Institute)
IU/s	International Unit/s
IVIG	IntraVenous ImmunoGlobulin
L	Law
LHC	Local Health Centre
LPS	Lombardy-Piedmont-Sardinia Agreement
Min	Ministry
MoH	Ministry of Health
NAIP	Nuovo Accordo Interregionale per la Plasmaderivazione (New Interregional Agreement for Plasma-derived medicinal products)
NHS	National Health Service
NSIS	Nuovo Sistema Informativo Sanitario (New Health Information System)
PDMP/s	Plasma-Derived Medicinal Product/s
rFVIIa	Recombinant activated Factor VII
rFVIII	Recombinant Factor VIII
rFIX	Recombinant Factor IX
SC/IM	SubCutaneous/IntraMuscular
VAT	Value Added Tax
vWF	von Willebrand Factor
WHO	World Health Organisation

PRESENTAZIONE

Il Centro Nazionale Sangue è un organo tecnico del Ministero della Salute, che opera presso l'Istituto Superiore di Sanità, al quale sono assegnati dalla normativa vigente, fra vari altri, compiti di coordinamento e supporto tecnico-scientifico alla programmazione in materia di produzione di plasma e medicinali plasmaderivati.

In particolare, il Centro Nazionale Sangue ha il compito di fornire indicazioni in merito agli obiettivi strategici che il sistema trasfusionale deve perseguire, che includono il raggiungimento e il mantenimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti labili e medicinali plasmaderivati.

In aggiornamento ai precedenti, il presente rapporto, relativo all'anno 2016, contiene anche la domanda medicinali plasmaderivati inseriti nei nuovi capitolati di gara regionali per l'affidamento del servizio di conto-lavorazione e rientra tra le attività consolidate a supporto della programmazione in materia di produzione di plasma e medicinali plasmaderivati nonché del monitoraggio dei consumi e della spesa farmaceutica. Esso si pone in continuità con gli analoghi rapporti pubblicati per gli anni dal 2007 al 2015; ha come scopo principale quello di fornire indicazioni e strumenti strategici per il raggiungimento e il mantenimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di plasma e medicinali plasmaderivati, secondo gli obiettivi previsti dalla programmazione nazionale (*Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati 2016 – 2020*, di cui al Decreto Ministeriale 2 dicembre 2016, *Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2016*, di cui al Decreto Ministeriale del 28 giugno 2016, e *Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2017*, di cui al Decreto Ministeriale del 20 luglio 2017).

Dott. Giancarlo Maria Liumbruno
Direttore generale
Centro Nazionale Sangue

PRESENTATION

The Italian National Blood Centre (Centro Nazionale Sangue – CNS) is a technical body of the Italian Ministry of Health (MoH) which operates under the National Institute of Health in Rome. In compliance with the laws in force, its tasks include, among others, the coordination and technical-scientific support on all matters concerning the production of Plasma and Plasma-Derived Medicinal Products (PDMPs).

In particular, the CNS provides guidelines regarding the strategic objectives of the transfusion system, which include achieving and maintaining self-sufficiency at regional and national level in labile blood components and PDMPs.

This report relating to calendar year 2016, also contains the PDMP demand included in the new calls for tender at regional level regarding industrial toll fractionation. In fact, the management of contracts for toll fractionation services is one of the well-established activities that contributes towards both the planning of plasma and PDMP production and the monitoring of their consumption and pharmaceutical expenditure. The main aim of this report, as that of similar reports published annually from 2007 to 2015, is to provide indications and the necessary strategic instruments to achieve and maintain self-sufficiency at regional and national level in plasma and PDMPs, in accordance with the objectives set forth in the national planning scheme drafted within *the National plasma and plasma-derived medicines programme 2016-2020*, established by Ministerial Decree (DM) of 2 December 2016, *the National self-sufficiency in blood and blood products programme 2016*, established by DM of 28 June 2016, and *the National self-sufficiency in blood and blood products programme 2017*, established by DM of 20 July 2017.

Dr Giancarlo Maria Liumbruno
Director General
Italian National Blood Centre

Versione
in italiano

INTRODUZIONE

I Medicinali PlasmaDerivati (MPD) sono specialità farmaceutiche prodotte attraverso processi di lavorazione industriale del plasma, la componente liquida del sangue raccolta da donatori volontari attraverso procedure di aferesi produttiva o ottenuta dalla separazione dagli altri componenti del sangue intero attraverso mezzi fisici (centrifugazione). Gli MPD esercitano un ruolo chiave, e talora non sostituibile, nel trattamento di molte condizioni cliniche acute e croniche (1).

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

In Italia il plasma raccolto e lavorato industrialmente proviene esclusivamente da donazioni volontarie, anonime e non remunerate effettuate per la maggior parte da donatori periodici. Le Regioni e Province Autonome (di seguito Regioni), singolarmente o in associazione, conferiscono il plasma raccolto dai Servizi Trasfusionali (ST) e dalle Unità di Raccolta (UdR), gestite dalle Associazioni e Federazioni di donatori, alla/e Azienda(e) titolare(i) delle convenzioni per la trasformazione industriale del plasma per la produzione degli MPD. Il contratto con le aziende, che operano come fornitori di servizio, è considerato una modalità di “lavorazione in conto terzi”, la cui acquisizione da parte delle Regioni viene attuata mediante procedura di gara conforme alla normativa vigente. Nelle more dell’indizione delle nuove gare regionali per l’affidamento del servizio di conto-lavorazione del plasma, in attuazione della Legge 21 ottobre 2005, n. 219 (L 219/2005) (4), nel 2015 ancora tutte le 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 focalizza l’attenzione su questi principi attivi, sui quali si sono basate finora le politiche per l’autosufficienza regionale e nazionale di MPD che, assieme a quella di sangue ed emocomponenti, rappresenta uno degli obiettivi strategici della L 219/2005.

In considerazione dell’interesse clinico, dell’impatto sulla spesa farmaceutica e tenuto conto che MPD diversi da quelli sopra citati sono stati inseriti nei nuovi contratti di conto-lavorazione, è analizzata la domanda degli altri MPD e dei medicinali di origine ricombinante utilizzati per il trattamento delle malattie emorragiche congenite e acquisite, 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 X (FX), concentrati di Fattore XI (FXI), concentrati di Fattore XIII di origine plasmatica (FXIIIpd) e ricombinante (rFXIII) 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, ossia il grado di copertura della domanda, totale e a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), tramite produzione in conto terzi (conto-lavorazione), indipendentemente da valutazioni sull’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 una descrizione delle fonti dati e della metodologia utilizzata, analizza la domanda di ciascun principio attivo, il livello di autosufficienza, per gli MPD prodotti in conto-lavorazione, e la spesa farmaceutica.

Esso è strutturato in quattro sezioni analitiche:

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

FONTI E METODOLOGIA

Fonti dati

Flusso della tracciabilità del farmaco

Dal gennaio 2005 la banca dati della tracciabilità del farmaco (5) viene alimentata giornalmente attraverso i dati delle bolle di consegna per la fornitura di farmaci di ogni fascia di rimborsabilità e regime di dispensazione – classe A, H, C, SOP (Senza Obbligo di Prescrizione, farmaci da banco senza obbligo di ricetta e farmaci di automedicazione), C(nn) (classe C non negoziata), il cui invio da parte dei soggetti produttori e dei distributori è obbligatorio. Tramite codifiche univoche assegnate a tutti gli attori coinvolti nella filiera (siti produttivi, distribuzione intermedia, depositari e grossisti, utilizzatori finali, farmacie, ospedali, parafarmacie, smaltitori, ecc.) sono tracciate le singole confezioni di farmaco movimentate relative ad ogni singolo codice di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) (Figura 1).

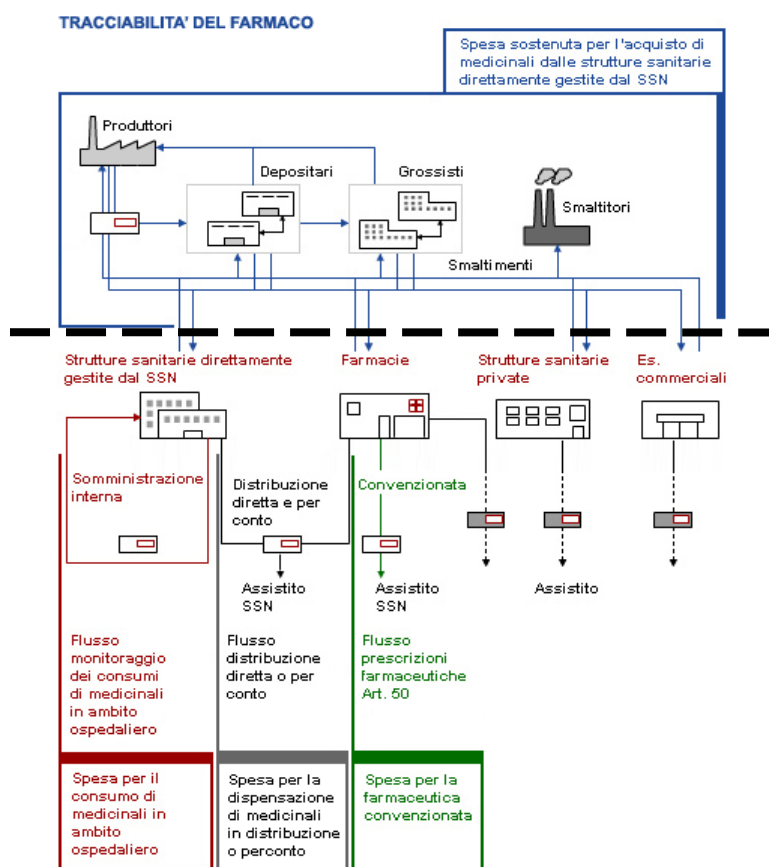


Figura 1. Il sistema di tracciabilità del farmaco in Italia (rielaborazione CNS da www.salute.gov.it)

Nel caso in cui il ricevente finale sia un soggetto pubblico – farmacie ospedaliere, strutture sanitarie pubbliche, Aziende Sanitarie Locali (ASL), ecc. – insieme alle specifiche quantità del prodotto viene rilevato anche il corrispettivo economico della transazione ai fini del monitoraggio della spesa farmaceutica, previsto dalla norma. Questo flusso informativo rileva, quindi, tutte le movimentazioni che non abbiano come ricevente finale il paziente o i reparti delle strutture pubbliche o private in cui il farmaco viene somministrato (tutto ciò che è posto al di sotto della barra orizzontale tratteggiata in Figura 1).

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

Flusso informativo della farmaceutica convenzionata

Con il progetto “Tessera sanitaria” (Legge 326/2003) (6), è stato istituito il flusso informativo finalizzato al monitoraggio delle prestazioni farmaceutiche a carico dell'SSN fornite tramite l'erogazione di medicinali da parte delle farmacie aperte al pubblico.

La dispensazione, che avviene previa presentazione della prescrizione medica su ricettario SSN, riguarda i medicinali compresi nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA): 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.

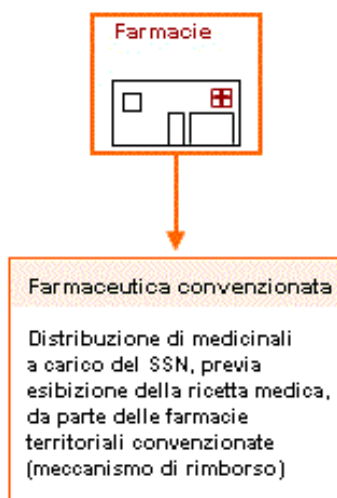


Figura 2. Ambito di rilevazione del flusso informativo della farmaceutica convenzionata
(rielaborazione CNS da www.salute.gov.it)

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.

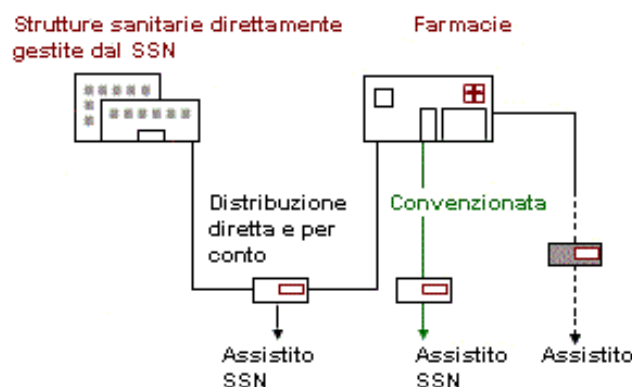


Figura 3. Ambito di rilevazione del flusso informativo dell'erogazione diretta dei farmaci (rielaborazione CNS da www.salute.gov.it)

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.

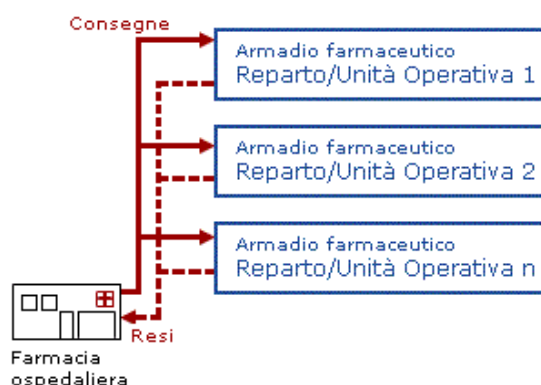


Figura 4. Ambito di rilevazione del flusso informativo del consumo ospedaliero di medicinali
(rielaborazione CNS da www.salute.gov.it)

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 azienda 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 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 2015-2016
(Elaborazione CNS su fonte ISTAT al 31/8/2016)

Regione	2015	2016
Abruzzo	1.331.574	1.326.513
Basilicata	576.619	573.694
Calabria	1.976.631	1.970.521
Campania	5.861.529	5.850.850
Emilia-Romagna	4.450.508	4.448.146
Friuli-Venezia Giulia	1.227.122	1.221.218
Lazio	5.892.425	5.888.472
Liguria	1.583.263	1.571.053
Lombardia	10.002.615	10.008.349
Marche	1.550.796	1.543.752
Molise	313.348	312.027
Piemonte	4.424.467	4.404.246
PA Bolzano	518.518	520.891
PA Trento	537.416	538.223
Puglia	4.090.105	4.077.166
Sardegna	1.663.286	1.658.138
Sicilia	5.092.080	5.074.261
Toscana	3.752.654	3.744.398
Umbria	894.762	891.181
Valle d'Aosta	128.298	127.329
Veneto	4.927.596	4.915.123
Italia	60.795.612	60.665.551

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	mL/confezioni
	B02BC30	
Concentrati di 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 X di coagulazione del sangue	B02BD13	UI
Fattore XI di coagulazione del sangue	B02BD	UI
Fattore XIII di coagulazione del sangue plasmatico	B02BD07	UI
Fattore XIII di coagulazione del sangue ricombinante	B02BD09	UI
Fibrinogeno	B02BB01	G
Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo	J06BA01	G
Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso	J06BA02	G
Immunoglobuline specifiche antiepatite B ad uso endovenoso e sottocutaneo	J06BB04	UI
Immunoglobuline specifiche antitetano ad uso endovenoso e sottocutaneo	J06BB02	UI
Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh)	J06BB01	UI/μg
Immunoglobuline specifiche anti-Cytomegalovirus	J06BB09	UI
Immunoglobuline specifiche anti-varicella zoster	J06BB03	UI
Immunoglobuline specifiche anti-rabbia	J06BB05	UI
Inibitore dell'alfa-1 proteinasi	B02AB02	mg
Inibitore umano della C1 esterasi	B06AC01	UI
Proteina C umana	B01AD12	UI
Proteine plasmatiche umane	B05AA02	mL

Autosufficienza e spesa farmaceutica

Per 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 31/12/2016)

Codice AIC	Descrizione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
011544020	ALBUMINA UM.BEHRING*IV 50ML20%	10	CSL BEHRING SpA	A
021111024	UMANALBUMIN*INF FL 50ML 200G/L	10	KEDRION SpA	A
021111051	UMANALBUMIN*FL 250ML 5%	12,5	KEDRION SpA	C
021111087	UMANALBUMIN*INF FL 50ML 250G/L	12,5	KEDRION SpA	A
021111101	UMANALBUMIN*EV FL 100ML 200G/L	20	KEDRION SpA	A
022515136	ALBITAL*1FL 50ML 25G/100ML+SET	12,5	KEDRION SpA	A
022515163	ALBITAL*1FL 50ML SOLUZ 20%+SET	10	KEDRION SpA	A
028989046	PLASBUMIN*EV 1FL 50ML 200G/L	10	GRIFOLS Italia SpA	A
028989059	PLASBUMIN*EV 1FL 100ML 200G/L	20	GRIFOLS Italia SpA	A
028989097	PLASBUMIN*EV 1FL 50ML 250G/L	12,5	GRIFOLS Italia SpA	A
029251016	ALBUTEIN*IV FL 250ML 50G/L	12,5	GRIFOLS Italia SpA	C
029251028	ALBUTEIN*IV FL 500ML 50G/L	25	GRIFOLS Italia SpA	C
029251030	ALBUTEIN*IV FL 50ML 200G/L	10	GRIFOLS Italia SpA	A
029251042	ALBUTEIN*IV FL 50ML 25%	12,5	GRIFOLS Italia SpA	A
034611018	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 50ML 20%	10	GRIFOLS Italia SpA	A
034611020	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 100ML 20%	20	GRIFOLS Italia SpA	A
034611032	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 100ML 5%	5	GRIFOLS Italia SpA	C
034611044	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 250ML 5%	12,5	GRIFOLS Italia SpA	C
034611057	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 500ML 5%	25	GRIFOLS Italia SpA	C
034611069	ALBUMINA GRIFOLS*50ML 25G/100M	12,5	GRIFOLS Italia SpA	A
034611071	ALBUMINA GRIFOLS*100ML 25G/100	25	GRIFOLS Italia SpA	H
036176016	ALBUMINA LFB*FL 50ML 200MG/ML	10	LBF	A
036504052	ALBUREX*INFUS 1FL 50ML 20%	10	CSL BEHRING GmbH	A
036504064	ALBUREX*INFUS 1FL 100ML 20%	20	CSL BEHRING GmbH	A
036504076	ALBUREX*INFUS 1FL 50ML 25%	12,5	CSL BEHRING GmbH	A
037566015	ALBUMINA BAXTER*1FL 250ML 50G/	12,5	BAXALTA Italy Srl	C
037566054	ALBUMINA BAXTER*FL 50ML 200G/L	10	BAXALTA Italy Srl	A
037566078	ALBUMINA BAXTER*1FL 100ML 200G	20	BAXALTA Italy Srl	A
037566092	ALBUMINA BAXTER*FL 50ML 250G/L	12,5	BAXALTA Italy Srl	A
038109017	FLEXBUMIN*24SACCHE 50ML 200G/L	240	BAXALTA Italy Srl	H
038109031	FLEXBUMIN*12S 100ML200G/L	240	BAXALTA Italy Srl	H
038109056	FLEXBUMIN*SAC INF 50ML 200G/L	10	BAXALTA Italy Srl	A
038109068	FLEXBUMIN*SAC INF 100ML 200G/L	20	BAXALTA Italy Srl	A
038109070	FLEXBUMIN*SAC INF 50ML 250G/L	12,5	BAXALTA Italy Srl	A
038109082	FLEXBUMIN*1SACCA 100ML 250G/L	25	BAXALTA Italy Srl	H
038747034	OCTALBIN*IV 50ML 200MG/ML	10	OCTAPHARMA Italy SPA	A
038747046	OCTALBIN*IV 100ML 200MG/ML	20	OCTAPHARMA Italy SPA	A
039073010	ALBIOMIN*INF 250ML 50G/L 5%	12,5	BIOTEST Italia Srl	C
039073022	ALBIOMIN*FL 50ML 200G/L 20%	10	BIOTEST Italia Srl	A
039187012	ALBUNORM*1FL 100ML 5% 50G/L	5	OCTAPHARMA Italy SPA	C
039073034	ALBIOMIN*INF 100ML 200G/L 20%	20	BIOTEST Italia Srl	A

Codice AIC	Descrizione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
039187024	ALBUNORM*10FL 100ML 5% 50G/L	5	OCTAPHARMA Italy SPA	C
039187036	ALBUNORM*1FL 250ML 5% 50G/L	12,5	OCTAPHARMA Italy SPA	C
039187063	ALBUNORM*1FL 50ML 20% 200G/L	10	OCTAPHARMA Italy SPA	A
039187087	ALBUNORM*1FL 100ML 20% 200G/L	20	OCTAPHARMA Italy SPA	A
039187101	ALBUNORM*1FL 50ML 25% 250G/L	12,5	OCTAPHARMA Italy SPA	A
042029013	KALBI*FL 50ML 200G/L	10	KEDRION SpA	A
042029025	KALBI*FL 50ML 250G/L+SET	12,5	KEDRION SpA	A
043358011	ALBUMEON*FL 50ML 200G/L 20%	10	CSL BEHRING SpA	A
043358023	ALBUMEON*FL 100ML 200G/L 20%	20	CSL BEHRING SpA	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 2015-2016 con le relative variazioni percentuali, sia a livello nazionale sia di singola regione.

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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	855.618	642,6	856.668	645,8	0,5
Basilicata	348.128	603,7	321.773	560,9	-7,1
Calabria	983.640	497,6	961.025	487,7	-2,0
Campania	6.055.913	1.033,2	5.862.160	1.001,9	-3,0
E.-Romagna	2.299.948	517,8	2.330.993	524,0	1,4
Friuli-V. Giulia	335.800	273,6	363.573	297,7	8,8
Lazio	3.013.095	511,0	2.954.903	501,8	-1,9
Liguria	682.735	431,2	693.110	441,2	2,3
Lombardia	6.231.295	623,0	6.302.200	629,7	1,1
Marche	626.418	403,9	673.770	436,4	8,1
Molise	218.418	697,0	177.628	569,3	-18,3
Piemonte	1.399.900	316,4	1.365.675	310,1	-2,0
PA Bolzano	93.593	180,5	134.780	258,7	43,4
PA Trento	136.948	254,8	154.093	286,3	12,4
Puglia	2.558.815	625,1	1.853.633	454,6	-27,3
Sardegna	1.772.823	1.063,8	1.666.375	1.005,0	-5,7
Sicilia	3.038.320	596,7	2.731.970	538,4	-9,8
Toscana	2.070.800	551,8	1.949.145	520,5	-5,7
Umbria	517.248	578,1	495.368	555,9	-3,8
Valle d'Aosta	64.010	498,9	67.493	530,1	6,2
Veneto	2.071.278	420,3	2.216.603	451,0	7,3
Italia	35.374.738	581,8	34.132.933	562,6	-3,3

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).

Nel 2016, la domanda nazionale di questo principio attivo è stata di circa 34.100 chilogrammi (Tabella 6), pari a 563 grammi per mille residenti circa. Le due Regioni dove si osserva la domanda maggiore, standardizzata per mille residenti, sono Sardegna e Campania con valori che superano i mille grammi (1.005 e 1.002 grammi, rispettivamente). La domanda minore si osserva invece in Friuli-Venezia Giulia e nelle Province Autonome (PA) di Trento e Bolzano, con circa 298, 286 e 259 grammi per mille residenti, rispettivamente (Figura 5).

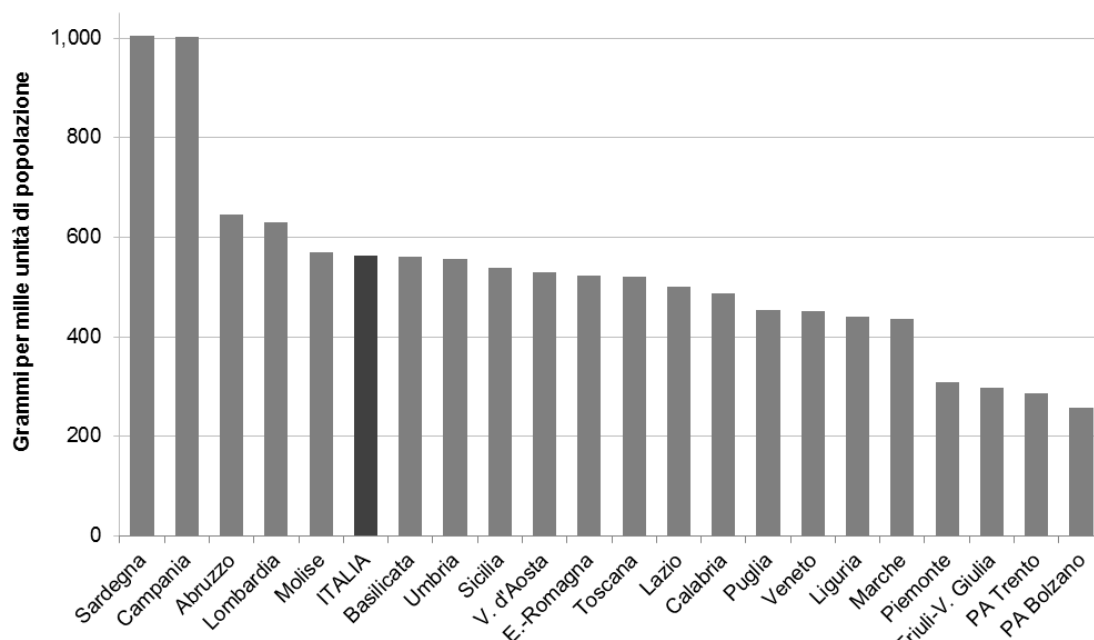


Figura 5. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) di albumina, espressa in grammi per mille residenti, 2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Nel biennio in esame, la domanda totale standardizzata di albumina conferma le tendenze di diminuzione registrate negli anni precedenti (-3,3% rispetto al 2015) (17). Le Regioni in cui il contenimento dell'utilizzo è stato più evidente sono Puglia (-27%), Molise (-18%) e Sicilia (-10%). La PA di Bolzano (+43%) è, invece, in controtendenza mentre, seppur con variazioni percentuali relativamente modeste, la PA di Trento (+12%) e il Friuli-Venezia Giulia (+9%) sono le Regioni in cui la domanda mostra un maggiore crescita.

La Figura 6 evidenzia le cinque Regioni che registrano una domanda maggiore rispetto alla domanda nazionale, con valori significativamente superiori (>75%) per due di esse.

La Figura 7 mostra la domanda regionale standardizzata di albumina per l'anno 2016 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 2016, il 10% circa della domanda nazionale, pari a circa 3.363 chilogrammi, è transitato per il canale distributivo delle farmacie aperte al pubblico; il predetto quantitativo è in leggera diminuzione rispetto all'anno precedente (-1%, -512 chilogrammi circa). Questa modalità di erogazione risulta particolarmente utilizzata in Campania, Calabria e Puglia, dove rappresenta una quota compresa tra il 20 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 9 e il 15% sul totale delle rispettive domande regionali), mentre è del tutto residuale nelle restanti realtà regionali.

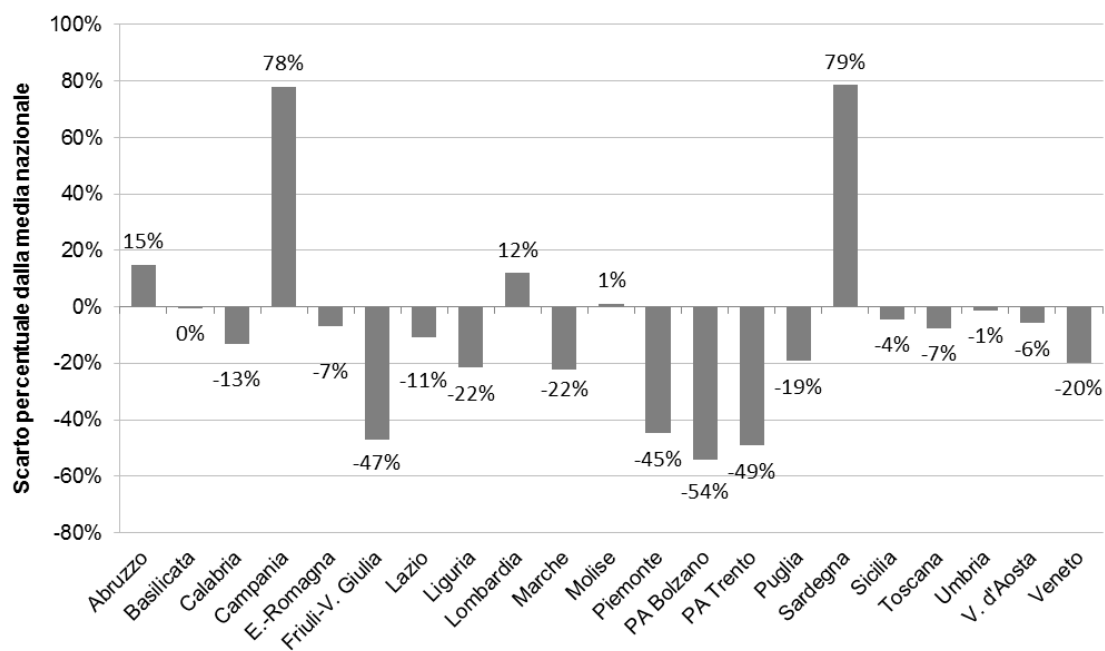


Figura 6. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di albumina per Regione, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

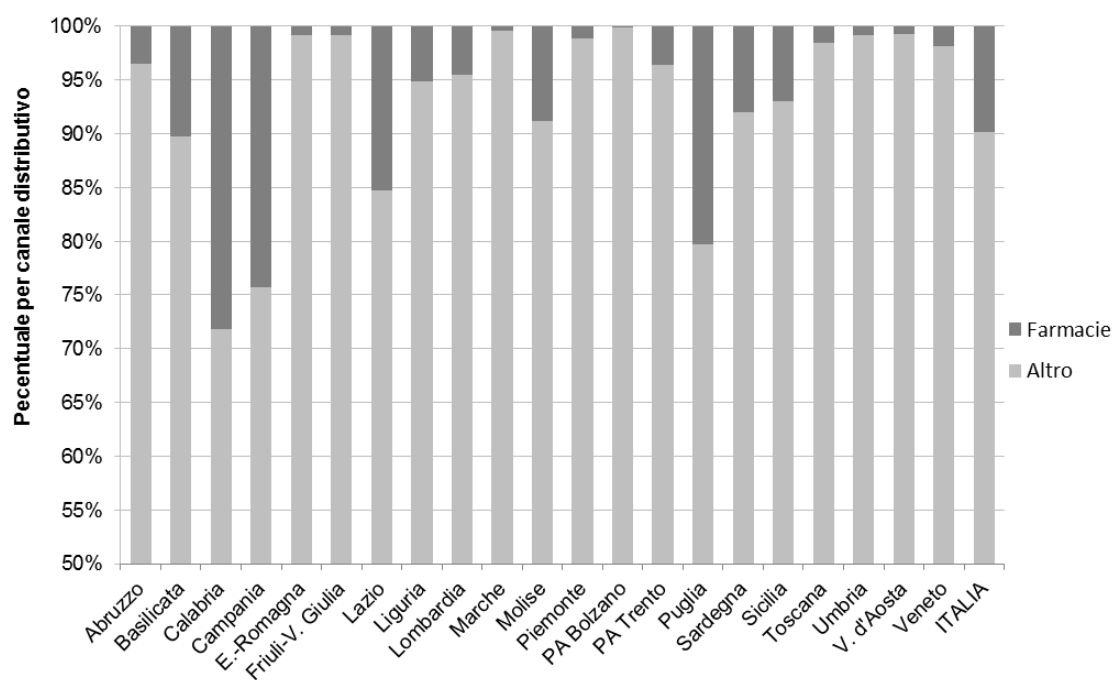


Figura 7. Distribuzione di albumina rispetto ai canali distributivi per Regione, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

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

Le IG sono utilizzate nella terapia sostitutiva delle immunodeficienze e nel trattamento di patologie autoimmuni o di processi infiammatori sistemici. Tuttavia, nella pratica clinica sono utilizzate in maniera molto più estensiva e non sempre il loro uso appare pienamente giustificato dalle evidenze disponibili nella letteratura scientifica. Dal 2007 sono disponibili in Italia preparazioni di IG solubili per infusione sottocutanea/intramuscolare (SC/IM) oltre a quelle per uso endovenoso (*IntraVenous*, IV) (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 31/12/2016)

Codice AIC	Denominazione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
Immunoglobulina umana normale ad uso sottocutaneo / intramuscolare				
036800011	SUBCUVIA*SC IM FL 5ML 160MG/ML	0.8	BAXALTA Italy Srl	H
036800023	SUBCUVIA*SC IM 20FL5ML 160MG/M	16	BAXALTA Italy Srl	H
036800035	SUBCUVIA*SC IM 20FL10ML 160MG/	32	BAXALTA Italy Srl	H
036800047	SUBCUVIA*SC IM FL10ML 160MG/ML	1.6	BAXALTA Italy Srl	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
040652063	OCTANORM*20FL 20ML 165MG/ML	66	OCTAPHARMA Italy SPA	H
040652075	OCTANORM*1FL 6ML 165MG/ML	0.99	OCTAPHARMA Italy SPA	H
040652101	OCTANORM*FL 12ML 165MG/ML	1.98	OCTAPHARMA Italy SPA	H
040652137	OCTANORM*FL 24ML 165MG/ML	3.96	OCTAPHARMA Italy SPA	H
040652164	OCTANORM*FL 48ML 165MG/ML	7.92	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
041157138	HIZENTRA*SC 1FL 50ML 200MG/ML	10	CSL BEHRING SpA	H
042804017	HYQVIA*SC 1FL 25ML+1FL 1,25ML	2.5	BAXALTA Italy Srl	H
042804029	HYQVIA*SC 1FL 50ML+1FL 2,5ML	5	BAXALTA Italy Srl	H
042804031	HYQVIA*SC 1FL 100ML+1FL 5ML	10	BAXALTA Italy Srl	H
042804043	HYQVIA*SC 1FL 200ML+1FL 10ML	20	BAXALTA Italy Srl	H
042804056	HYQVIA*SC 1FL 300ML+1FL 15ML	30	BAXALTA Italy Srl	H
043396011	NAXIGLO*SC FL 10ML 160MG/ML	1.6	KEDRION SpA	H
043396023	NAXIGLO*SC FL 25ML 160MG/ML	4	KEDRION SpA	H
043398015	KEYCUTE*SC FL 10ML 160MG/ML	1.6	KEDRION SpA	H
043398027	KEYCUTE*SC FL 25ML 160MG/ML	4	KEDRION SpA	H
044244010	CUVITRU*SC 1FL 5ML 200MG/ML	1	BAXALTA Italy Srl	C(nn)
044244022	CUVITRU*SC 1FL 10ML 200MG/ML	2	BAXALTA Italy Srl	C(nn)
044244034	CUVITRU*SC 1FL 20ML 200MG/ML	4	BAXALTA Italy Srl	C(nn)
044244046	CUVITRU*SC 1FL 40ML 200MG/ML	8	BAXALTA Italy Srl	C(nn)

**Tabella 8. Prodotti contenenti immunoglobuline ad uso endovenoso attualmente in commercio
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)**

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
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 FL100G/L 100ML	10	BIOTEST Italia Srl	H
037240126	INTRATECT*INFUS FL100G/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
043736014	IQYMUNE*FL INFUS 20ML 100MG/ML	2	LFB	C(nn)
043736026	IQYMUNE*FL INFUS 50ML 100MG/ML	5	LFB	C(nn)
043736038	IQYMUNE*FL INFUS100ML 100MG/ML	10	LFB	C(nn)
043736040	IQYMUNE*FL INFUS200ML 100MG/ML	20	LFB	C(nn)
044187019	GLOBIGA*INF 1FL 1G 100MG/ML	1	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187021	GLOBIGA*INF 1FL 2,5G 100MG/ML	2,5	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187033	GLOBIGA*INF 1FL 5G 100MG/ML	5	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187045	GLOBIGA*INF 1FL 6G 100MG/ML	6	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187058	GLOBIGA*INF 1FL 10G 100MG/ML	10	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187060	GLOBIGA*INF 3FL 10G 100MG/ML	30	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187072	GLOBIGA*INF 1FL 20G 100MG/ML	20	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187084	GLOBIGA*INF 3FL 20G 100MG/ML	60	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187096	GLOBIGA*INF 1FL 30G 100MG/ML	30	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)

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

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

Nella Tabella 9 è riportata la domanda totale (espressa in grammi) e la domanda totale standardizzata (in grammi per mille residenti) di IG per gli anni 2015-2016, 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 2016, la domanda totale nazionale di IG è stata di 4.946.601 grammi, pari a 81,5 grammi per mille residenti (Tabella 9). Le tre Regioni dove si registra la maggiore domanda standardizzata per mille residenti sono Toscana, Valle d'Aosta e Liguria, con circa 156, 119 e 107 grammi, rispettivamente. La domanda minore si osserva invece in Campania, in Sicilia e in Sardegna, dove i consumi sono compresi tra 42 e 56 grammi per mille residenti. La domanda di questi MPD risulta in forte ascesa nel biennio 2015-2016 (+7%), soprattutto per quanto concerne le formulazioni SC/IM (+27%), ed è caratterizzata da ampie differenze tra le Regioni. La tendenza all'aumento della domanda nel biennio non è stata osservata in Calabria e nella PA di Bolzano, che presentano una sostanziale stabilità. Una flessione marcata si presenta invece per le Regioni Sicilia e Sardegna (-10% e -24%, rispettivamente).

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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	99.451	74,7	103.807	78,3	4,8
Basilicata	31.692	55,0	34.254	59,7	8,6
Calabria	108.584	54,9	111.584	56,6	3,1
Campania	308.637	52,7	329.094	56,2	6,8
Emilia-Romagna	347.267	78,0	382.717	86,0	10,3
Friuli-Venezia Giulia	99.118	80,8	108.330	88,7	9,8
Lazio	423.073	71,8	460.273	78,2	8,9
Liguria	137.011	86,5	167.491	106,6	23,2
Lombardia	697.857	69,8	757.076	75,6	8,4
Marche	153.831	99,2	162.733	105,4	6,3
Molise	22.526	71,9	24.644	79,0	9,9
Piemonte	401.056	90,6	421.785	95,8	5,7
PA Bolzano	43.133	83,2	44.193	84,8	2,0
PA Trento	28.341	52,7	35.076	65,2	23,6
Puglia	345.853	84,6	366.461	89,9	6,3
Sardegna	92.849	55,8	69.968	42,2	-24,4
Sicilia	292.219	57,4	262.514	51,7	-9,9
Toscana	508.813	135,6	582.697	155,6	14,8
Umbria	60.024	67,1	64.481	72,4	7,9
Valle d'Aosta	11.425	89,1	15.144	118,9	33,6
Veneto	421.548	85,5	442.280	90,0	5,2
Italia	4.634.308	76,2	4.946.601	81,5	7,0

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 Puglia, Calabria e Umbria (24% del totale per la prima e 22% per le altre due) e minore in Friuli-Venezia Giulia e nelle PA di Trento e Bolzano (<5%). A livello nazionale, la domanda di IG SC/IM si attesta al 15% del totale della domanda di IG (13% nel 2015).

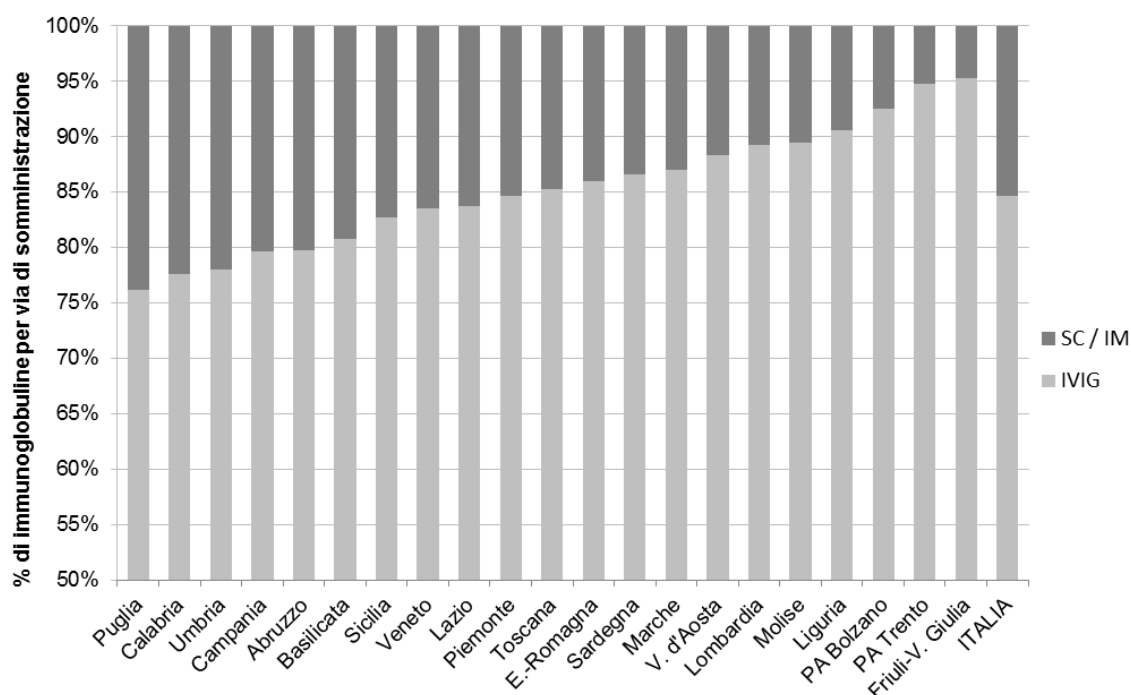


Figura 8. Domanda totale standardizzata (a carico SSN e privata) di immunoglobuline per via di somministrazione (percentuale sul totale), per Regione, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo

Nel 2016 la domanda totale di IG SC/IM si attesta a circa 760.000 grammi (12,5 grammi per mille abitanti), con un aumento del 26% rispetto al 2015 (Tabella 10).

Le domande regionali risultano diversificate e i valori massimi, compresi tra 23 e i 16 grammi per mille residenti, si registrano in Abruzzo, Puglia, Toscana e Umbria. I valori minimi si registrano, invece, in Friuli-Venezia Giulia e nella PA di Trento e sono pari a circa 4 e 3 grammi per mille residenti, rispettivamente (Figura 9).

Il 38% della domanda totale di IG SC/IM viene espresso dalle Regioni Abruzzo, Puglia, Toscana, Umbria e Veneto che, insieme alla Valle d'Aosta, pur rappresentando nell'insieme appena il 25% della popolazione italiana, registrano valori di domanda che superano significativamente il dato nazionale (range: 18-83%) (Figura 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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	24.949	18,7	20.960	15,8	-15,7
Basilicata	5.190	9,0	6.580	11,5	27,4
Calabria	15.700	7,9	25.020	12,7	59,9
Campania	49.433	8,4	66.945	11,4	35,7
Emilia-Romagna	43.560	9,8	53.619	12,1	23,2
Friuli-Venezia Giulia	3.020	2,5	5.083	4,2	69,1
Lazio	54.615	9,3	74.567	12,7	36,6
Liguria	9.154	5,8	15.682	10,0	72,6
Lombardia	62.837	6,3	81.303	8,1	29,3
Marche	16.209	10,5	21.056	13,6	30,5
Molise	2.496	8,0	2.584	8,3	4,0
Piemonte	49.093	11,1	64.465	14,6	31,9
PA Bolzano	1.411	2,7	3.305	6,3	133,2
PA Trento	1.218	2,3	1.826	3,4	49,7
Puglia	76.277	18,6	87.076	21,4	14,5
Sardegna	9.329	5,6	9.373	5,7	0,8
Sicilia	41.095	8,1	45.355	8,9	10,8
Toscana	59.985	16,0	85.881	22,9	43,5
Umbria	9.339	10,4	14.156	15,9	52,2
Valle d'Aosta	2.203	17,2	1.764	13,9	-19,3
Veneto	64.727	13,1	72.872	14,8	12,9
Italia	601.840	9,9	759.473	12,5	26,5

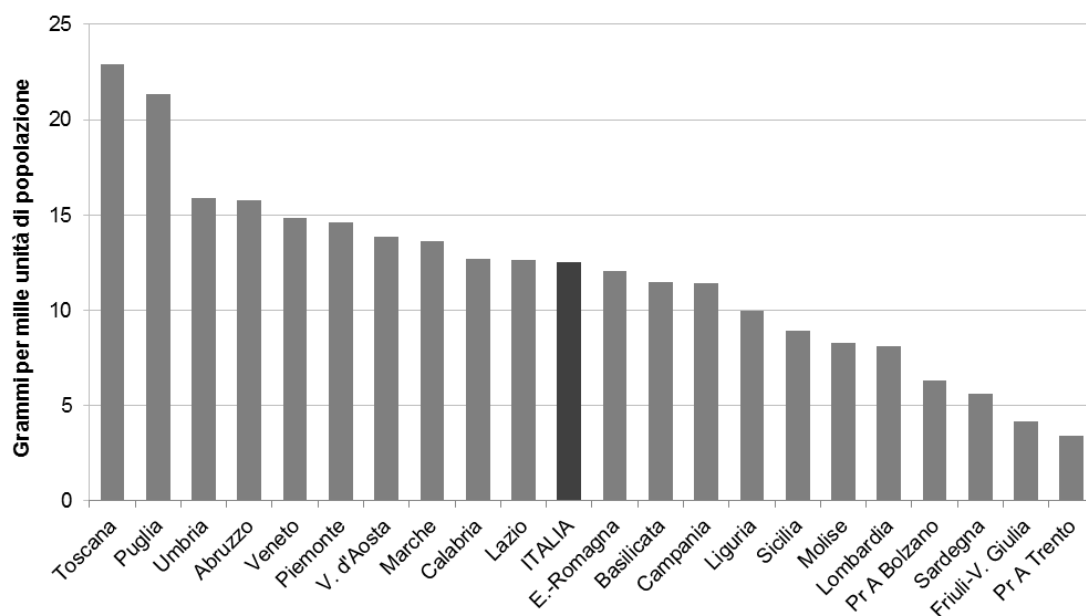


Figura 9. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in grammi per mille residenti di immunoglobuline per via di somministrazione sottocutanea/intramuscolare, 2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

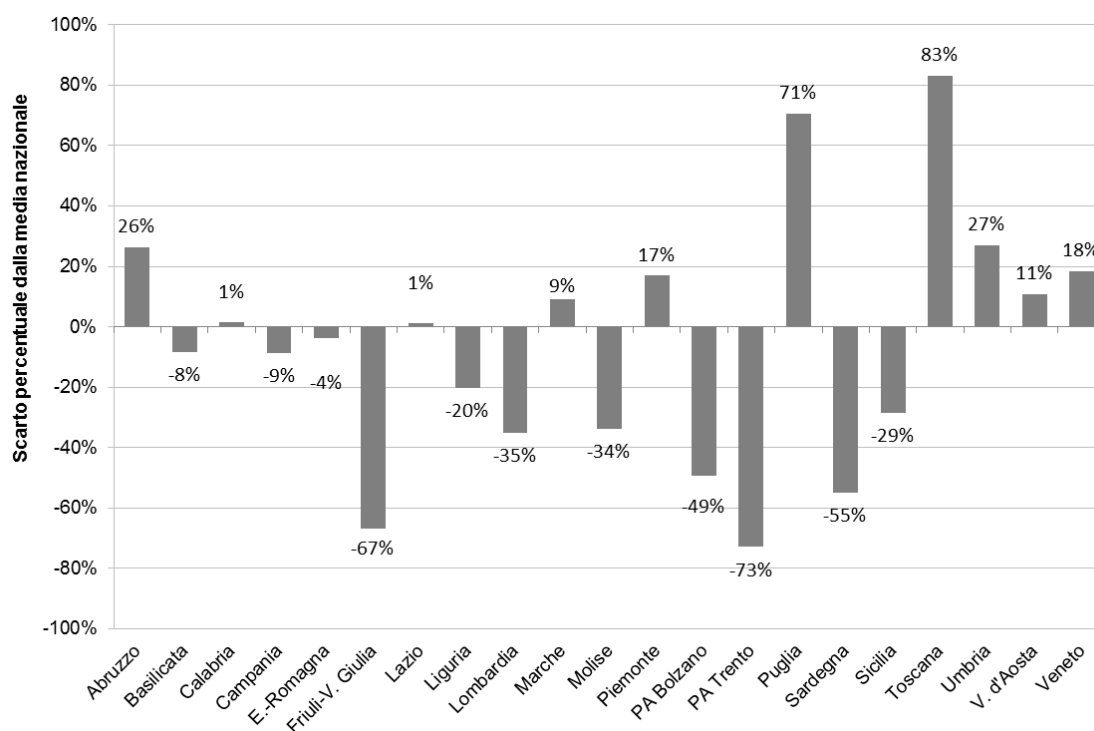


Figura 10. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di immunoglobuline per via di somministrazione sottocutanea/intramuscolare per Regione, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso

In Tabella 11, infine, si riportano le domande totali e standardizzate per il biennio 2015-2016 delle formulazioni a uso endovenoso. Anche in questo caso si osserva una generale tendenza all'aumento (+4% circa) che, tuttavia, non è confermata in Calabria, PA di Bolzano, Sardegna, Sicilia e Umbria. Tuttavia, in alcune di queste Regioni (Calabria, PA di Bolzano e Umbria) appare verosimile una sostituzione di utilizzo delle preparazioni per uso IV con quelle ad uso SC/IM.

La Figura 11 mostra la domanda regionale standardizzata di IVIG così come rilevata dal flusso informativo della tracciabilità del farmaco nel 2016. La domanda di IVIG maggiore si registra in Toscana, Valle d'Aosta, Liguria e Marche con consumi compresi tra i 133 e i 92 grammi per mille abitanti (rispettivamente +92, +52, +40 e +33% rispetto al valore nazionale – Figura 12). Le Regioni dove la domanda standardizzata è minima sono invece Basilicata, Calabria, Campania, Sardegna e Sicilia, nelle quali si registrano valori compresi tra 37 e 48 grammi per mille unità di popolazione.

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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	74.502	56,0	82.847	62,5	11,6
Basilicata	26.502	46,0	27.674	48,2	5,0
Calabria	92.884	47,0	86.564	43,9	-6,5
Campania	259.204	44,2	262.148	44,8	1,3
Emilia-Romagna	303.706	68,2	329.098	74,0	8,4
Friuli-Venezia Giulia	96.098	78,3	103.248	84,5	8,0
Lazio	368.458	62,5	385.706	65,5	4,8
Liguria	127.858	80,8	151.810	96,6	19,7
Lombardia	635.021	63,5	675.773	67,5	6,4
Marche	137.623	88,7	141.678	91,8	3,4
Molise	20.030	63,9	22.060	70,7	10,6
Piemonte	351.964	79,5	357.321	81,1	2,0
PA Bolzano	41.722	80,5	40.888	78,5	-2,4
PA Trento	27.123	50,5	33.250	61,8	22,4
Puglia	269.576	65,9	279.384	68,5	4,0
Sardegna	83.520	50,2	60.595	36,5	-27,2
Sicilia	251.124	49,3	217.159	42,8	-13,2
Toscana	448.828	119,6	496.816	132,7	10,9
Umbria	50.685	56,6	50.325	56,5	-0,3
Valle d'Aosta	9.222	71,9	13.380	105,1	46,2
Veneto	356.821	72,4	369.408	75,2	3,8
Italia	4.032.469	66,3	4.187.128	69,0	4,1

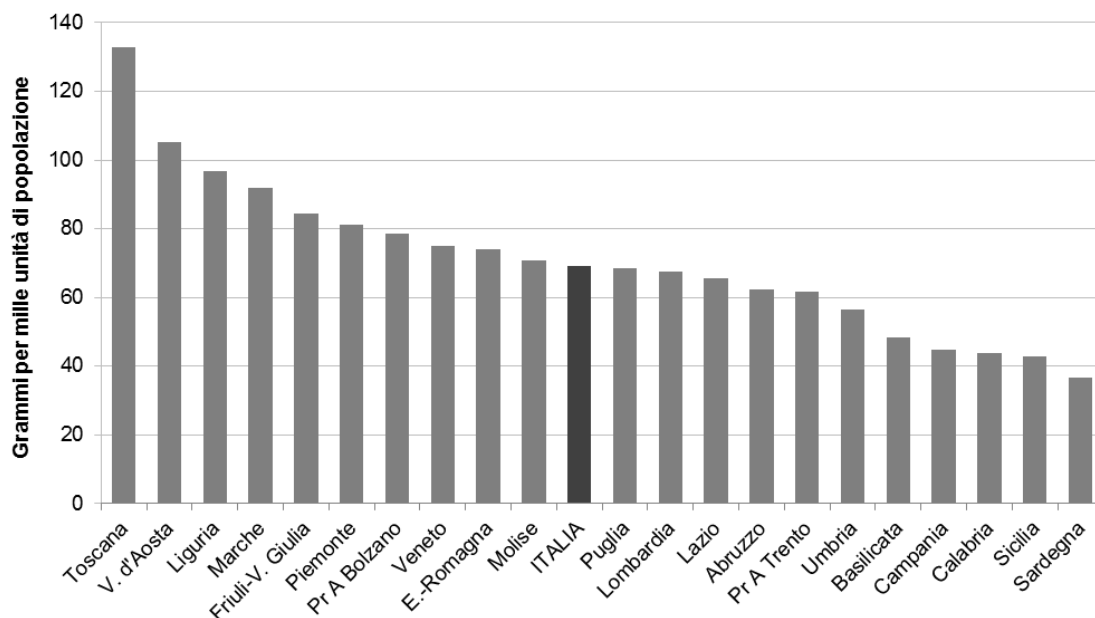


Figura 11. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in grammi per mille residenti di immunoglobuline per via di somministrazione endovenosa, 2016. (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

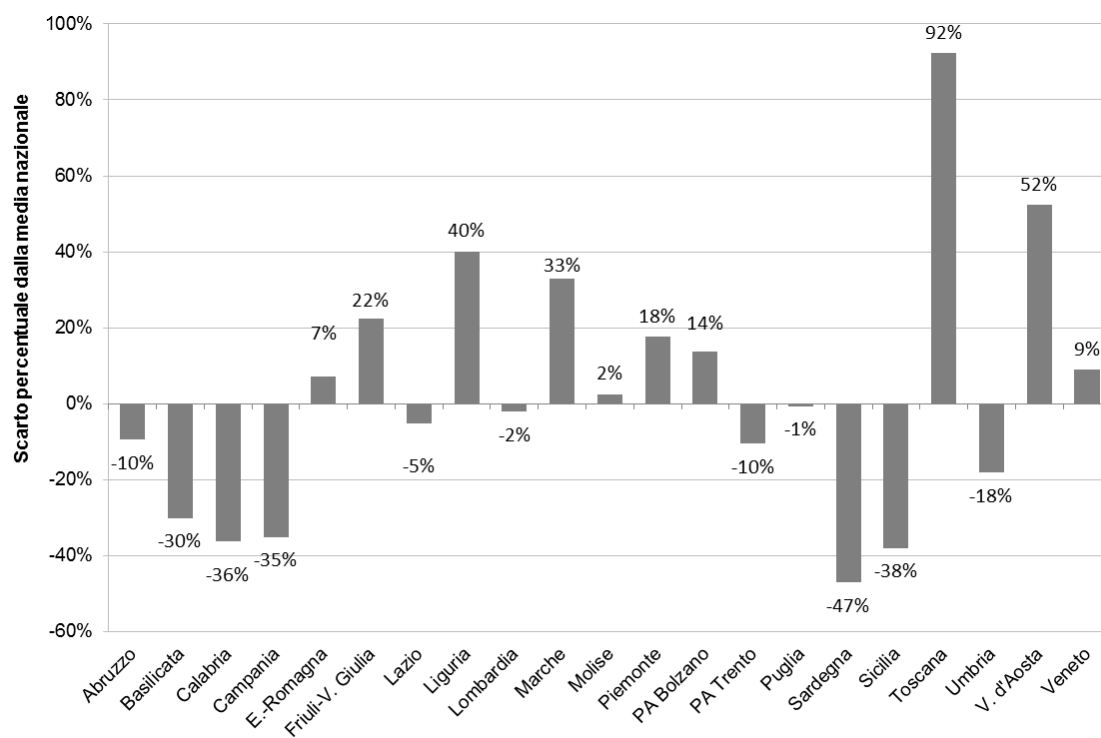


Figura 12. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di immunoglobuline per via di somministrazione endovenosa per Regione, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

ANTITROMBINA (ATC B01AB02)

L'AT è una glicoproteina a sintesi epatica presente nel plasma ad una concentrazione di circa 150 µg/mL (19). È un inibitore delle proteasi, appartenente alla famiglia delle serpine o inibitori delle serin-proteasi. Si tratta del più potente inibitore naturale della coagulazione, che gioca un ruolo fondamentale nell'equilibrio emostatico. Essa inibisce l'azione di tutti i fattori della coagulazione attivati, eccetto il FV e il FVIII; ha una particolare affinità per la trombina ed è detta anche "cofattore" dell'eparina, in quanto l'azione anticoagulante dell'eparina è mediata dall'AT. Possiede inoltre proprietà anti-infiammatorie e anti-aggreganti mediate dalla liberazione di prostaciline da parte delle cellule endoteliali (20, 21). In Tabella 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 31/12/2016)

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

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

In Tabella 13 sono riportate la domanda totale (espressa in UI) e la domanda totale standardizzata (espressa in UI *pro capite*) di AT per il biennio 2015-2016 con le relative variazioni percentuali, a livello nazionale e regionale.

Nel 2016 la domanda totale di AT è stata di 119.212.000 UI, pari a 2 UI *pro capite*, confermando la tendenza alla riduzione dei consumi registrati negli anni precedenti (-2,8% rispetto al 2015). In otto Regioni si è registrata una tendenza significativa all'aumento di utilizzo [range: PA di Bolzano (+175,8%) - Piemonte (+10,9%)]. La Regione in cui il contenimento dell'utilizzo è stato più evidente è la PA di Trento (-41%). 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 2016. Le Regioni dove si osserva la domanda *pro capite* maggiore sono Calabria, Molise, Lazio e Campania, con una domanda di 4,2 UI per le prime due e 3,2 UI per le seconde, rispettivamente. La domanda minore, compresa tra 0,2 e 0,8 UI *pro capite*, si osserva invece nella PA di Trento, in Emilia-Romagna e in Umbria.

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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	2.025.000	1,5	1.571.000	1,2	-22,1
Basilicata	1.880.000	3,3	1.356.500	2,4	-27,5
Calabria	7.279.500	3,7	8.342.000	4,2	15,0
Campania	18.742.500	3,2	18.539.500	3,2	-0,9
E.-Romagna	2.244.500	0,5	2.731.500	0,6	21,8
Friuli-V. Giulia	2.255.000	1,8	2.826.000	2,3	25,9
Lazio	19.504.500	3,3	18.707.000	3,2	-4,0
Liguria	2.971.000	1,9	2.936.500	1,9	-0,4
Lombardia	12.135.000	1,2	10.887.000	1,1	-10,3
Marche	2.551.500	1,6	2.062.000	1,3	-18,8
Molise	926.500	3,0	1.305.000	4,2	41,4
Piemonte	6.736.500	1,5	7.433.500	1,7	10,9
PA Bolzano	192.000	0,4	532.000	1,0	175,8
PA Trento	208.000	0,4	123.000	0,2	-41,0
Puglia	8.585.500	2,1	8.130.000	2,0	-5,0
Sardegna	3.571.000	2,1	2.815.500	1,7	-20,9
Sicilia	17.650.500	3,5	15.212.500	3,0	-13,5
Toscana	7.726.500	2,1	7.052.000	1,9	-8,5
Umbria	722.000	0,8	692.000	0,8	-3,8
Valle d'Aosta	148.000	1,2	183.000	1,4	24,6
Veneto	4.833.000	1,0	5.770.500	1,2	19,7
Italia	122.888.000	2,0	119.212.000	2,0	-2,8

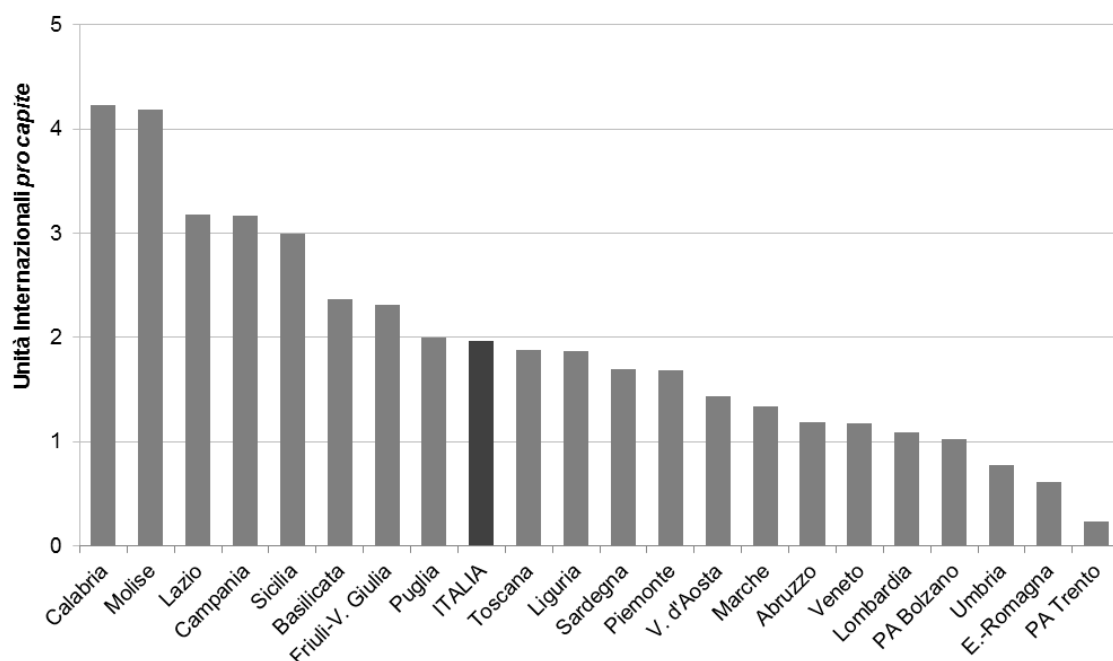


Figura 13. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di antitrombina, 2016

In Figura 14 è mostrato, per l'anno 2016, lo scostamento percentuale della domanda regionale *pro capite* rispetto al valore nazionale.

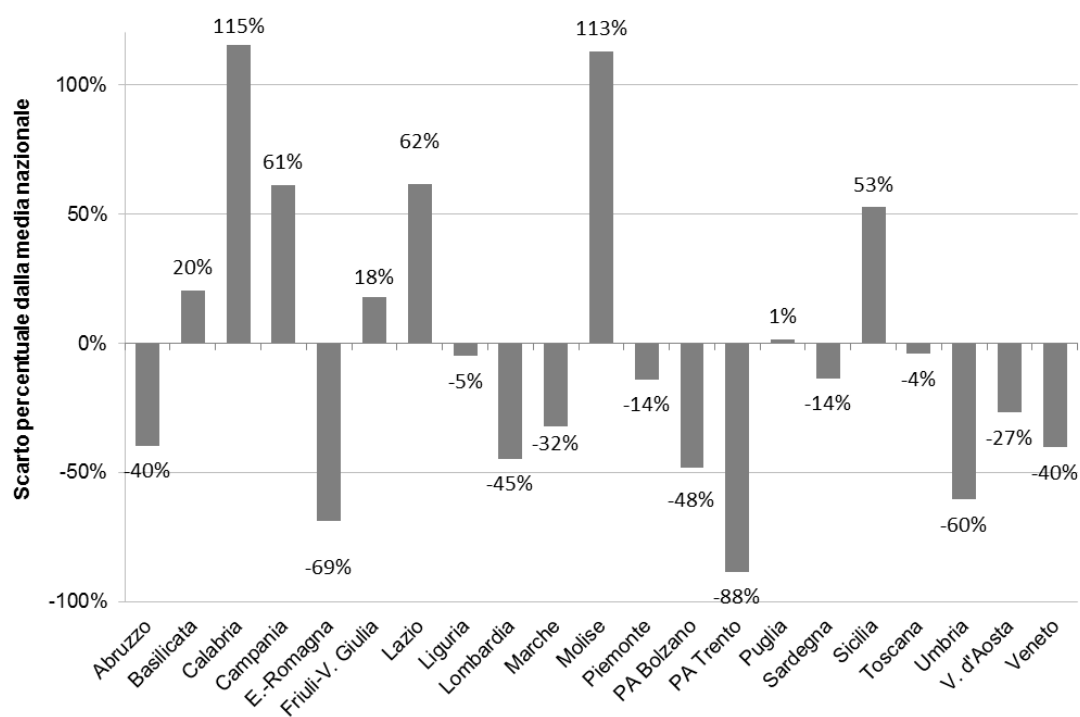


Figura 14. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di antitrombina per Regione, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

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), FATTORE VIII RICOMBINANTE (ATC B02BD02)

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

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

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

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

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

Nelle Tabelle 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 31/12/2016)

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 in associazione e fattore di von Willebrand attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
033077088	ALPHANATE*INF 1F 250UI+SIR+AD	250	GRIFOLS Italia SpA	A
040112017	OCTANATE*INIET FL250UI+FL 5ML	250	OCTAPHARMA Italy SpA	A
042939013	VONCENTO*250UI/600UI+FL 5ML	250	CSL BEHRING SpA	C(nn)
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
040112029	OCTANATE*INIET FL500UI+FL 10ML	500	OCTAPHARMA Italy SpA	A
040112056	OCTANATE*INIET FL 5ML100UI/ML	500	OCTAPHARMA Italy SpA	A
042939025	VONCENTO*500UI/1200UI+FL 10ML	500	CSL BEHRING SpA	C(nn)
042939037	VONCENTO*500UI/1200UI+FL 5ML	500	CSL BEHRING SpA	C(nn)
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. FRANCO DU FRACT.	C
039385024	WILATE*FL 900+800UI+FL10ML+SIR	1000	OCTAPHARMA Italy SpA	A
039385048	WILATE*FL1000+1000UI+FL10ML+SIR	1000	OCTAPHARMA Italy SpA	A
040112031	OCTANATE*INIET FL1000UI+FL10ML	1000	OCTAPHARMA Italy SpA	A
040112068	OCTANATE*INIET FL 5ML200UI/ML	1000	OCTAPHARMA Italy SpA	A
042939049	VONCENTO*1000UI/2400UI+FL 10ML	1000	CSL BEHRING SpA	C(nn)
033077114	ALPHANATE*INF 1F 1500UI+SIR+AD	1500	GRIFOLS Italia SpA	A
033866070	FANHDI*INF FL1500UI+SIR SOLV+S	1500	GRIFOLS Italia SpA	A

Tabella 16. Prodotti contenenti fattore VIII ricombinante attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
028687010	RECOMBIMATE*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
043153016	NOVOEIGHT*EV FL 250UI+SIR 4ML	250	NOVO NORDISK SpA	A
043534015	NUWIQ*EV FL 250UI+SIR 2,5ML	250	KEDRION SpA	A
044563017	ELOCTA*IV 1FL 250UI+SIR PRERI	250	SOBI Srl	A
044725012	IBLIAS*FL POLV EV250UI+FL2,5ML	250	BAYER SpA	C(nn)
044726026	KOVALTRY*1FL POLV EV250UI+SOLV	250	BAYER SpA	A
028687022	RECOMBIMATE*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

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
043153028	NOVOEIGHT*EV FL 500UI+SIR 4ML	500	NOVO NORDISK SpA	A
043534027	NUWIQ*EV FL 500UI+SIR 2,5ML	500	KEDRION SpA	A
044563029	ELOCTA*IV 1FL 500UI+SIR PRERI	500	SOBI Srl	A
044725024	IBLIAS*FL POLV EV500UI+FL2,5ML	500	BAYER SpA	C(nn)
044726040	KOVALTRY*1FL POLV EV500UI+SOLV	500	BAYER SpA	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
043153030	NOVOEIGHT*EV FL 1000UI+SIR 4ML	1000	NOVO NORDISK SpA	A
043534039	NUWIQ*EV FL 1000UI+SIR 2,5ML	1000	KEDRION SpA	A
044563056	ELOCTA*IV 1FL 1000UI+SIR PRERI	1000	SOBI Srl	A
044725036	IBLIAS*FL POLV EV1000UI+2,5ML	1000	BAYER SpA	C(nn)
044726065	KOVALTRY*FL POLV EV1000UI+SOLV	1000	BAYER SpA	A
036160048	ADVATE*FL 1500UI+FL SOLV 5ML	1500	BAXTER SpA	A
036160202	ADVATE*FL 1500UI+FL SOLV 2ML	1500	BAXALTA Italy Srl	A
043153042	NOVOEIGHT*EV FL 1500UI+SIR 4ML	1500	NOVO NORDISK SpA	A
044563068	ELOCTA*IV 1FL 1500UI+SIR PRERI	1500	SOBI 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
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
043153055	NOVOEIGHT*EV FL 2000UI+SIR 4ML	2000	NOVO NORDISK SpA	A
043534041	NUWIQ*EV FL 2000UI+SIR 2,5ML	2000	KEDRION SpA	A
044563070	ELOCTA*IV 1FL 2000UI+SIR PRERI	2000	SOBI Srl	A
044725048	IBLIAS*FL POLV EV2000UI+FL5ML	2000	BAYER SpA	C(nn)
044726089	KOVALTRY*FL POLV EV2000UI+SOLV	2000	BAYER SpA	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
043153067	NOVOEIGHT*EV FL 3000UI+SIR 4ML	3000	NOVO NORDISK SpA	A
044563082	ELOCTA*IV 1FL 3000UI+SIR PRERI	3000	SOBI Srl	A
044725051	IBLIAS*FL POLV EV3000UI+FL5ML	3000	BAYER SpA	C(nn)
044726103	KOVALTRY*FL POLV EV3000UI+SOLV	3000	BAYER SpA	A

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

In Italia, la domanda totale di FVIII², nelle sue diverse formulazioni plasmatica e ricombinante, ha registrato per l'anno 2016 un valore complessivo di 566.880.000 UI (Tabella 17): di queste, circa un quarto (il 24% del totale, 133.584.000 UI) è di origine plasmatica (Figura 15).

² In considerazione di criticità emerse durante le fasi di verifica e validazione dei dati del tracciato del farmaco, 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.

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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	10.774.000	8,1	10.167.500	7,7	-5,3
Basilicata	4.790.000	8,3	4.389.250	7,7	-7,9
Calabria	15.032.250	7,6	19.636.750	10,0	31,0
Campania	64.610.500	11,0	67.114.750	11,5	4,1
E.-Romagna	32.662.000	7,3	37.327.750	8,4	14,3
Friuli-V. Giulia	9.856.500	8,0	10.783.500	8,8	9,9
Lazio	78.756.000	13,4	83.638.000	14,2	6,3
Liguria	10.426.000	6,6	9.733.500	6,2	-5,9
Lombardia	71.645.500	7,2	80.509.000	8,0	12,3
Marche	10.276.500	6,6	11.032.500	7,1	7,8
Molise	2.586.000	8,3	2.211.000	7,1	-14,1
Piemonte	45.357.750	10,3	46.229.250	10,5	2,4
PA Bolzano	3.321.500	6,4	3.112.500	6,0	-6,7
PA Trento	2.934.500	5,5	3.230.000	6,0	9,9
Puglia	43.791.500	10,7	46.320.000	11,4	6,1
Sardegna	12.796.000	7,7	12.201.500	7,4	-4,3
Sicilia	42.928.250	8,4	49.891.750	9,8	16,6
Toscana	25.788.500	6,9	27.660.500	7,4	7,5
Umbria	5.202.500	5,8	7.120.500	8,0	37,4
Valle d'Aosta	480.000	3,7	521.000	4,1	9,4
Veneto	34.679.500	7,0	34.049.500	6,9	-1,6
Italia	528.695.250	8,7	566.880.000	9,3	7,5

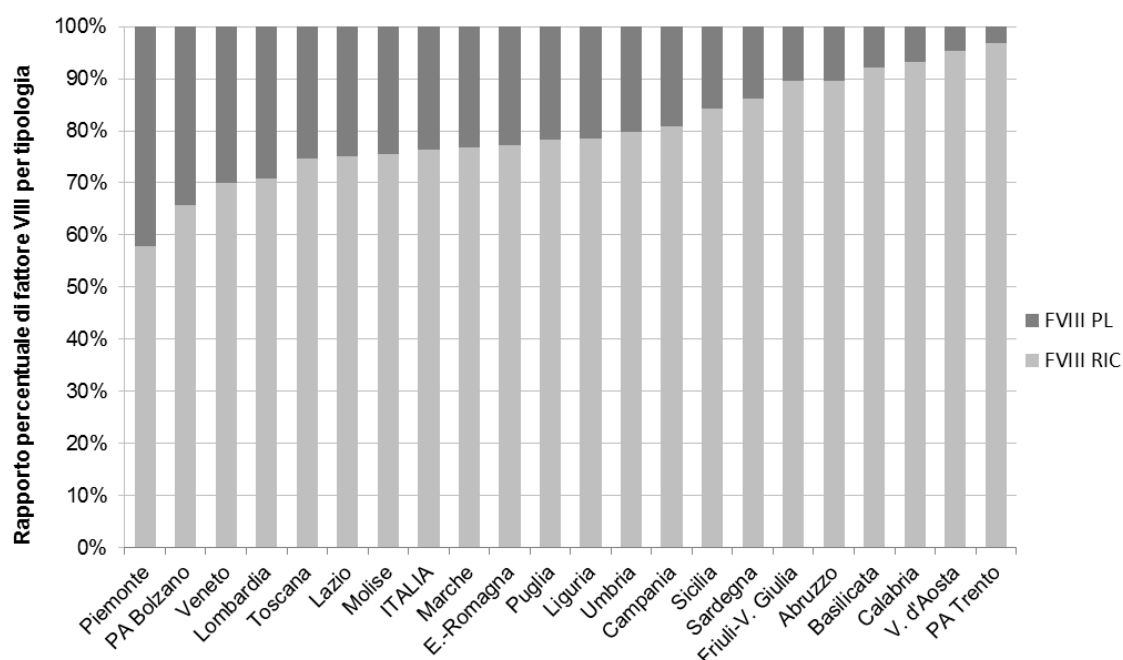


Figura 15. Distribuzione % di fattore VIII per tipologia, per Regione, 2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

La propensione all'utilizzo del FVIIIpd varia significativamente nei diversi contesti regionali e registra un valore minimo, pari al 3%, nella PA di Trento e un massimo, pari al 42%, in Piemonte. Nel 2016, la domanda totale *pro capite* di FVIII (plasmatico e ricombinante) si attesta intorno a 9 UI con un incremento pari al 7,5% rispetto al 2015. La domanda regionale *pro capite* mostra significative oscillazioni che vanno da circa 4,1 UI in Valle d'Aosta a circa 14,2 UI nel Lazio (Figura 16).

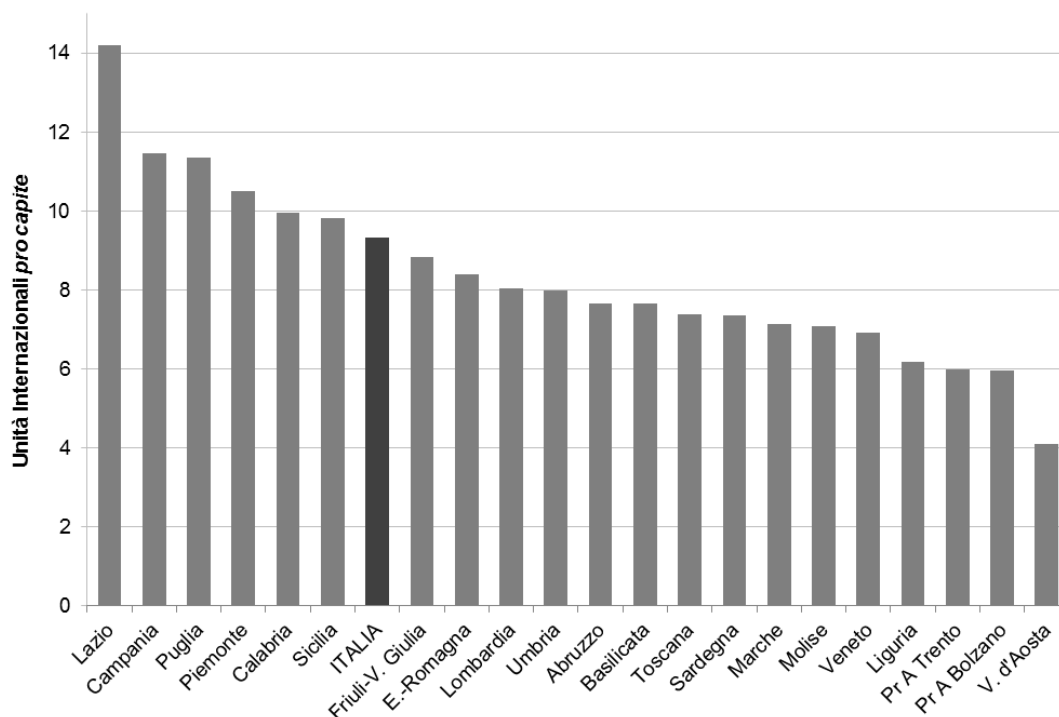


Figura 16. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di fattore VIII, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Gli incrementi più significativi della domanda regionale *pro capite* sono osservabili in Umbria e Calabria, dove i consumi hanno registrato una crescita pari al 37% e 31%, rispettivamente. È importante sottolineare che, per questo tipo di medicinali, forti oscillazioni possono verificarsi per necessità contingenti di pochi pazienti (trattamenti di immunotolleranza, interventi chirurgici, traumi gravi, ecc.). Sei Regioni mostrano una domanda maggiore rispetto al dato nazionale (Figura 17).

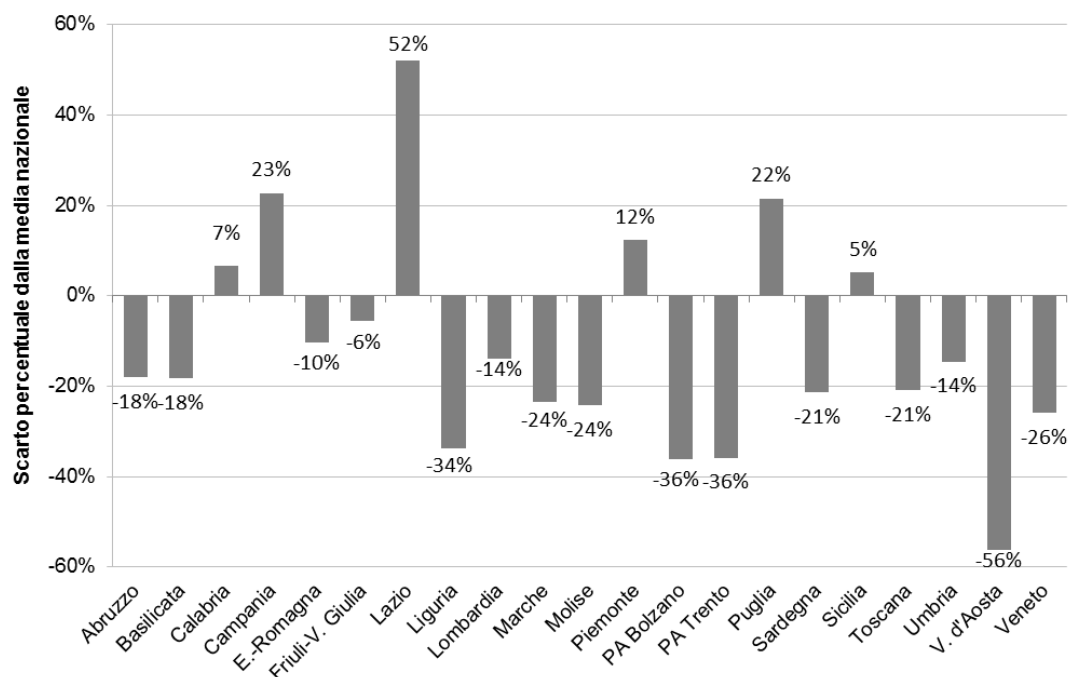


Figura 17. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di di fattore VIII, per Regione, 2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Fattore VIII di origine plasmatica

Nel 2016, la domanda nazionale di FVIIIpd è circa il 24% della domanda totale e ha un valore pari a 133.584.000 UI. Si registra una tendenza alla diminuzione del 3% rispetto al valore del 2015 e una domanda totale standardizzata di 2,2 UI *pro capite* (Tabella 18).

La domanda *pro capite* risulta molto differenziata e i valori massimi sono registrati in Piemonte (4,4 UI *pro capite*), Lazio (3,5 UI *pro capite*) e Puglia (2,5 UI *pro capite*); ai predetti valori corrispondono scostamenti percentuali dalla media nazionale pari a +100%, +60% e +12%, rispettivamente. I valori minimi (inferiori a 1 UI *pro capite*) si sono registrati in Friuli-Venezia Giulia, Abruzzo, Calabria, Basilicata, PA di Trento e Valle d'Aosta (Figure 18 e 19).

Il dato nazionale di tendenza alla diminuzione si conferma in quasi tutte le Regioni italiane (range: -84%; -0,2%), ad eccezione di Lazio, Umbria, Liguria, Emilia-Romagna, Campania, Lombardia, Toscana, Abruzzo e Veneto, dove si registrano aumenti compresi tra l'1% e il 19%.

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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	1.028.000	0,8	1.051.500	0,8	2,7
Basilicata	1.101.000	1,9	343.000	0,6	-68,7
Calabria	2.919.500	1,5	1.332.000	0,7	-54,2
Campania	11.452.500	2,0	12.789.000	2,2	11,9
Emilia-Romagna	7.383.000	1,7	8.487.000	1,9	15,0
Friuli-Venezia Giulia	7.262.500	5,9	1.133.000	0,9	-84,3
Lazio	17.487.000	3,0	20.805.000	3,5	19,1
Liguria	1.809.500	1,1	2.098.000	1,3	16,8
Lombardia	21.175.000	2,1	23.516.500	2,3	11,0
Marche	2.810.000	1,8	2.567.000	1,7	-8,2
Molise	630.000	2,0	541.000	1,7	-13,8
Piemonte	20.878.000	4,7	19.442.000	4,4	-6,5
PA Bolzano	1.352.000	2,6	1.063.000	2,0	-21,7
PA Trento	107.500	0,2	105.000	0,2	-2,5
Puglia	12.253.500	3,0	10.045.000	2,5	-17,8
Sardegna	2.460.000	1,5	1.693.000	1,0	-31,0
Sicilia	7.901.000	1,6	7.860.000	1,5	-0,2
Toscana	6.585.000	1,8	7.018.000	1,9	6,8
Umbria	1.220.500	1,4	1.442.500	1,6	18,7
Valle d'Aosta	42.000	0,3	24.000	0,2	-42,4
Veneto	10.137.000	2,1	10.228.500	2,1	1,2
Italia	137.994.500	2,3	133.584.000	2,2	-3

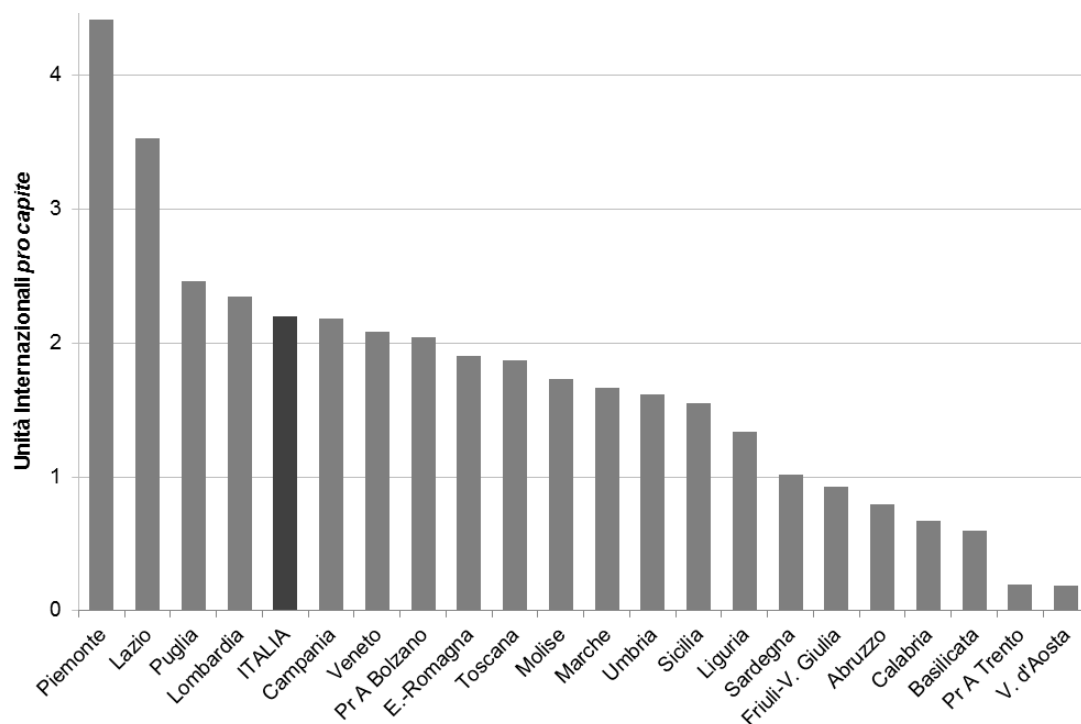


Figura 18. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di fattore VIII di origine plasmatica, 2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

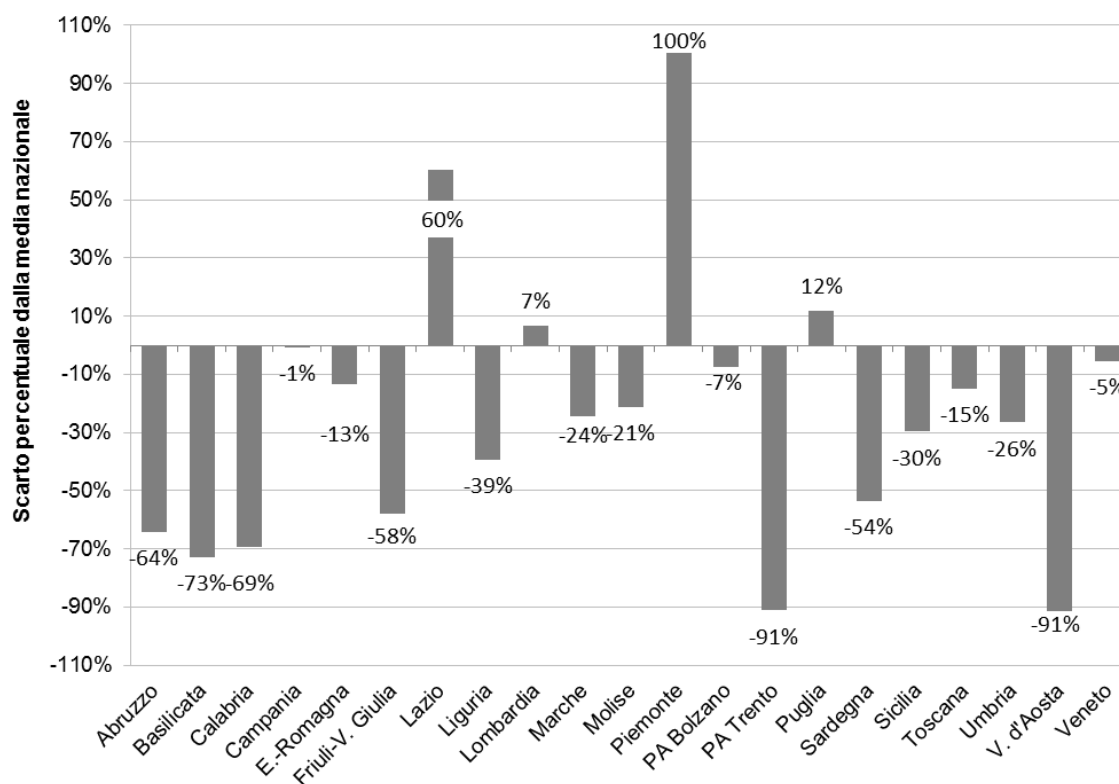


Figura 19. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di fattore VIII di origine plasmatica, per Regione, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Fattore VIII ricombinante

Nel 2016, la domanda totale di rFVIII si attesta su un valore pari a 433.296.000 UI, con un incremento di circa l'11% rispetto al 2015.

La domanda media nazionale *pro capite* è invece di circa 7,1 UI, con un range tra le Regioni compreso tra 3,9 UI e 10,7 UI *pro capite* (Tabella 19).

Le Regioni nelle quali si osserva il maggior consumo *pro capite* di rFVIII sono Lazio (10,7 UI), Calabria e Campania (9,3 UI) (Figura 20), con uno scarto percentuale dal dato nazionale del +49% e +30%, rispettivamente (Figura 21). Le Regioni nelle quali si osserva il consumo minore sono Liguria, Veneto, PA di Bolzano e Valle d'Aosta, nelle quali i consumi sono compresi tra 3,9 e 4,9 UI *pro capite*.

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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	9.746.000	7,3	9.116.000	6,9	-6,1
Basilicata	3.689.000	6,4	4.046.250	7,1	10,2
Calabria	12.112.750	6,1	18.304.750	9,3	51,6
Campania	53.158.000	9,1	54.325.750	9,3	2,4
Emilia-Romagna	25.279.000	5,7	28.840.750	6,5	14,2
Friuli-Venezia Giulia	2.594.000	2,1	9.650.500	7,9	273,8
Lazio	61.269.000	10,4	62.833.000	10,7	2,6
Liguria	8.616.500	5,4	7.635.500	4,9	-10,7
Lombardia	50.470.500	5,0	56.992.500	5,7	12,9
Marche	7.466.500	4,8	8.465.500	5,5	13,9
Molise	1.956.000	6,2	1.670.000	5,4	-14,3
Piemonte	24.479.750	5,5	26.787.250	6,1	9,9
PA Bolzano	1.969.500	3,8	2.049.500	3,9	3,6
PA Trento	2.827.000	5,3	3.125.000	5,8	10,4
Puglia	31.538.000	7,7	36.275.000	8,9	15,4
Sardegna	10.336.000	6,2	10.508.500	6,3	2,0
Sicilia	35.027.250	6,9	42.031.750	8,3	20,4
Toscana	19.203.500	5,1	20.642.500	5,5	7,7
Umbria	3.982.000	4,5	5.678.000	6,4	43,2
Valle d'Aosta	438.000	3,4	497.000	3,9	14,3
Veneto	24.542.500	5,0	23.821.000	4,8	-2,7
Italia	390.700.750	6,4	433.296.000	7,1	11,1

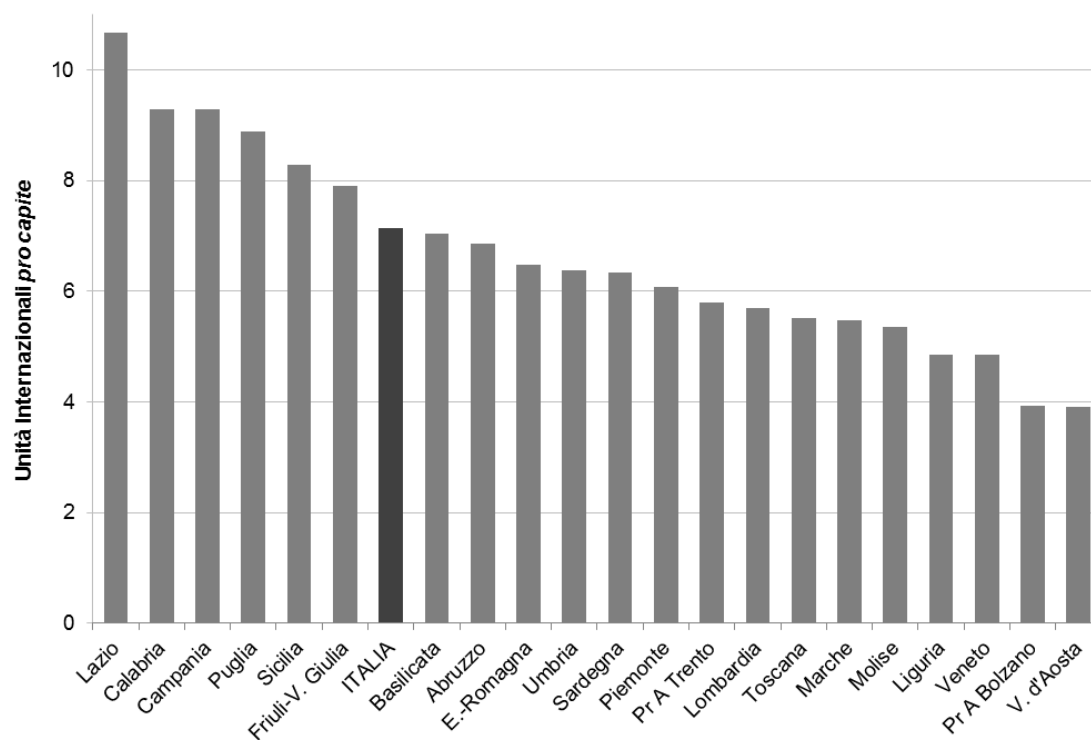


Figura 20. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di fattore VIII di origine ricombinante, 2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

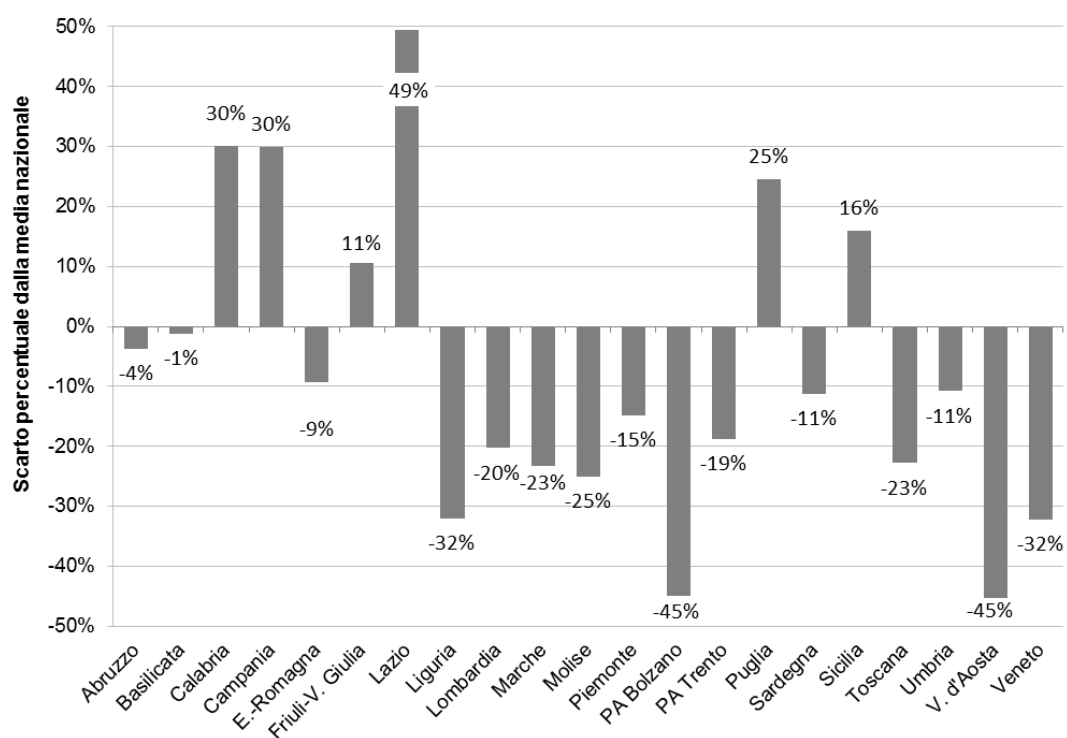


Figura 21. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di fattore VIII di origine ricombinante, per Regione, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

FATTORE IX DI COAGULAZIONE (ATC B02BD04), 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, a trasmissione recessiva legata al sesso, o acquisita, 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 genetica (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 31/12/2016)

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

Tabella 21. Prodotti contenenti fattore IX ricombinante attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia B (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
033535042	BENEFIX*IV 1FL 250UI+SIR5ML+SE	250	PFIZER Italia Srl	A
043796010	RIXUBIS*IV 1FL 250UI 5ML	250	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
044888016	ALPROLIX*1FL 250UI+1SIR 5ML	250	SOBI SRL	C(nn)
044891012	IDELVION*EV FL 250UI+FL 2,5ML	250	CSL BEHRING SpA	C(nn)
033535055	BENEFIX*IV 1FL 500UI+SIR5ML+SE	500	PFIZER Italia Srl	A
043796022	RIXUBIS*IV 1FL 500UI 5ML	500	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
044888028	ALPROLIX*1FL 500UI+1SIR 5ML	500	SOBI Srl	C(nn)
044891024	IDELVION*EV FL 500UI+FL 2,5ML	500	CSL BEHRING SpA	C(nn)
033535067	BENEFIX*IV 1FL 1000UI+SIR5ML+S	1000	PFIZER Italia Srl	A
043796034	RIXUBIS*IV 1FL 1000UI 5ML	1000	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
044888030	ALPROLIX*1FL 1000UI+1SIR 5ML	1000	SOBI Srl	C(nn)
044891036	IDELVION*EV FL 1000UI+FL 2,5ML	1000	CSL BEHRING SpA	C(nn)
033535079	BENEFIX*IV 1FL 2000UI+SIR5ML+S	2000	PFIZER Italia Srl	A
043796046	RIXUBIS*IV 1FL 2000UI 5ML	2000	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
044888042	ALPROLIX*1FL 2000UI+1SIR 5ML	2000	SOBI Srl	C(nn)
044891048	IDELVION*EV FL 2000UI+FL 2,5ML	2000	CSL BEHRING SpA	C(nn)
033535081	BENEFIX*IV 1FL 3000UI+SIR5ML+S	3000	PFIZER Italia Srl	A
043796059	RIXUBIS*IV 1FL 3000UI 5ML	3000	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
044888055	ALPROLIX*1FL 3000UI+1SIR 5ML	3000	SOBI Srl	C(nn)

Quantificazione e caratterizzazione della domanda

In Tabella 22 si riporta la domanda totale e *pro capite* di FIX plasmaderivato e ricombinante per il biennio 2015-2016, su scala nazionale e per singola Regione.

Il FIX, nelle sue diverse formulazioni plasmatiche e ricombinanti, ha registrato una domanda totale per l'anno 2016 di 66.773.500 UI (Tabella 22); circa il 21% della predetta quantità (13.918.000 UI) è di origine plasmatica. Si registra una domanda in crescita sia per il FIXpd sia per il rFIX (+13% e +12%, rispettivamente).

Nel 2016, la domanda standardizzata di FIX (plasmatico e ricombinante) è di 1,1 UI *pro capite*, con differente andamento regionale: minimo osservato in Sardegna e in Molise, con quantità prossime al valore nullo (rispettivamente -100% e -96% rispetto la domanda nazionale); massimo in Toscana, Liguria e Puglia con 2 UI *pro capite* (+85%, +80% e +77% rispetto la domanda nazionale, rispettivamente) (Figure 22 e 23). In dieci Regioni si registrano incrementi percentuali della domanda (range: 5-439%) che è invece in diminuzione in altre dieci Regioni (range: -6; -49%) (Tabella 22). In Basilicata, Campania, PA di Trento e Sardegna è stato utilizzato il rFIX in maniera pressoché esclusiva, mentre in Calabria, Lazio, Liguria, Sicilia e Toscana la domanda di rFIX ha raggiunto valori superiori all'80% (Figura 24).

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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Regione	2015		2016		Var % 2015- 2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	2.262.000	1,7	2.533.000	1,9	12,4
Basilicata	221.750	0,4	113.000	0,2	-48,8
Calabria	325.500	0,2	1.748.000	0,9	438,7
Campania	8.400.000	1,4	8.174.500	1,4	-2,5
Emilia-Romagna	3.780.000	0,8	3.340.500	0,8	-11,6
Friuli-Venezia Giulia	1.520.000	1,2	1.326.000	1,1	-12,3
Lazio	2.879.650	0,5	4.255.250	0,7	47,9
Liguria	2.760.000	1,7	3.110.000	2,0	13,6
Lombardia	7.273.250	0,7	10.488.250	1,0	44,1
Marche	1.986.500	1,3	2.367.500	1,5	19,7
Molise	5.000	0,0*	15.000	0,0	201,3
Piemonte	4.358.250	1,0	4.549.250	1,0	4,9
PA Bolzano	74.000	0,1	39.000	0,1	-47,5
PA Trento	355.000	0,7	397.500	0,7	11,8
Puglia	7.985.750	2,0	7.955.250	2,0	-0,1
Sardegna	10.000	0,0	6.000	0,0	-39,8
Sicilia	5.148.000	1,0	4.873.000	1,0	-5,0
Toscana	5.964.300	1,6	7.644.000	2,0	28,4
Umbria	920.000	1,0	570.500	0,6	-37,7
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	3.480.500	0,7	3.268.000	0,7	-5,9
Italia	59.709.450	1,0	66.773.500	1,1	12,1

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

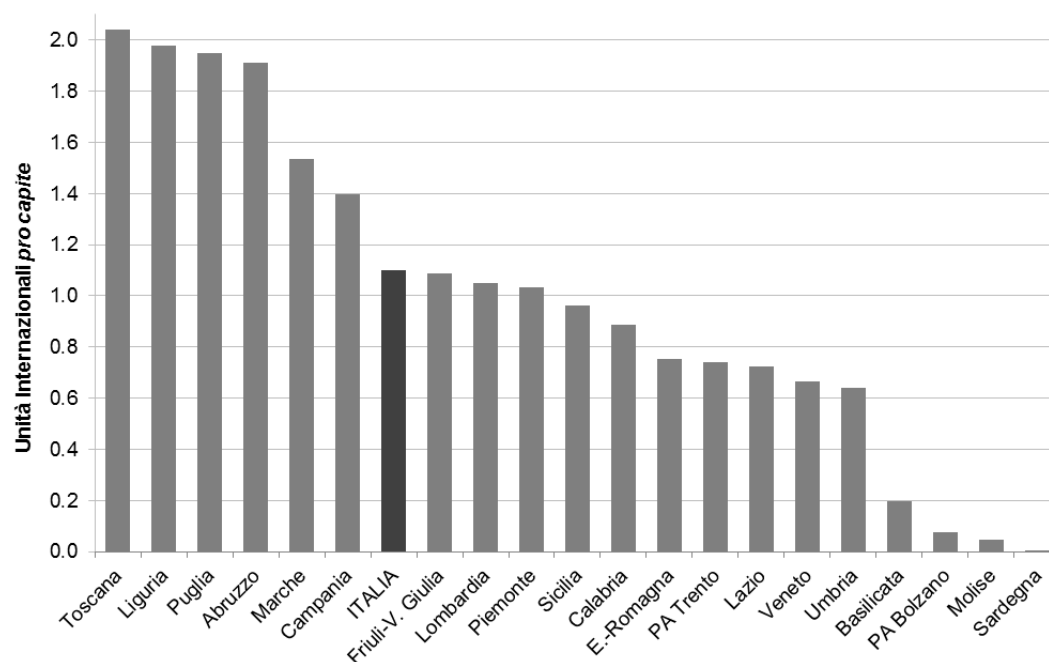


Figura 22. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali pro capite di fattore IX, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

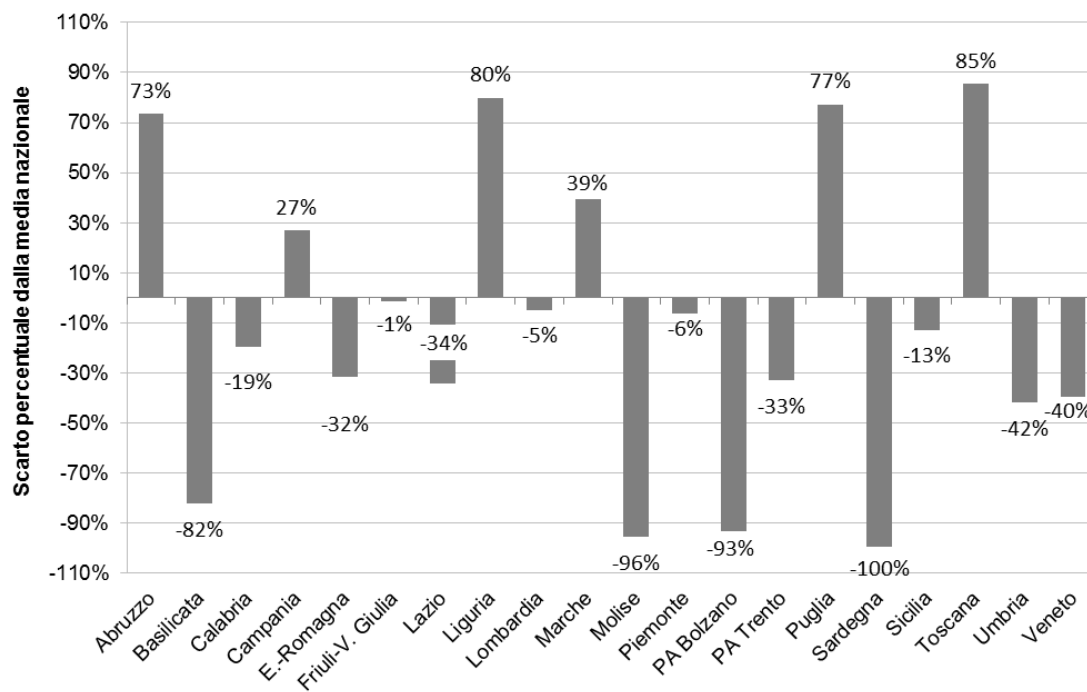


Figura 23. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di fattore IX, per Regione, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

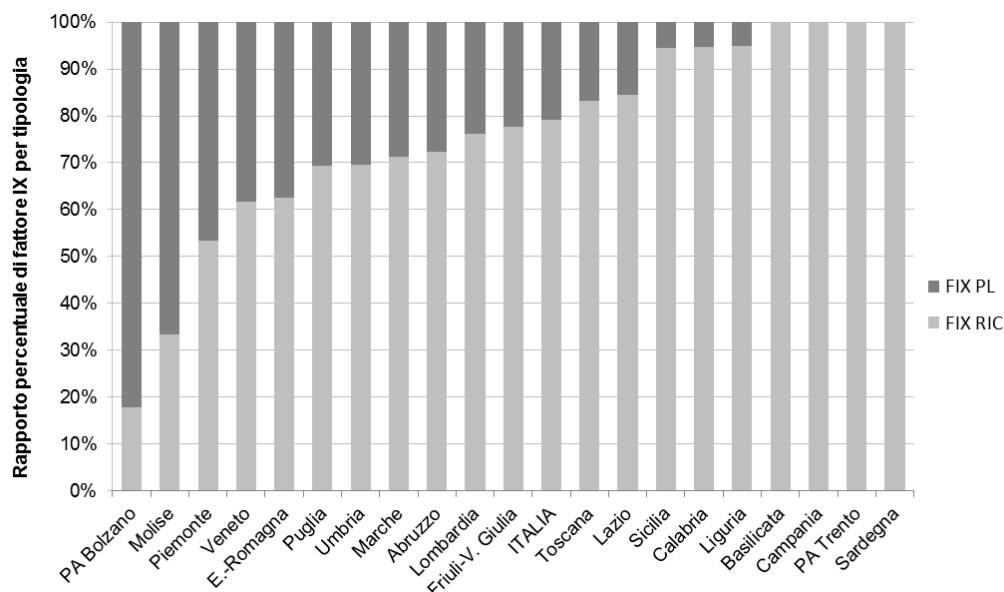


Figura 24. Distribuzione % di fattore IX per tipologia, per Regione, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Fattore IX di origine plasmatica

Nel 2016, la domanda totale di FIXpd (espressa in valore assoluto e *pro capite*) ha presentato un aumento del 13% rispetto al 2015, per un valore assoluto di 13.918.000 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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	535.000	0,4	699.500	0,5	31,2
Basilicata	20.000	0,0	-	-	-100
Calabria	88.000	0,0	91.000	0,0	3,7
Campania	-	-	-	-	-
Emilia-Romagna	1.107.000	0,2	1.251.000	0,3	13,1
Friuli-Venezia Giulia	292.000	0,2	296.000	0,2	1,9
Lazio	291.400	0,0	658.500	0,1	126,1
Liguria	128.000	0,1	160.000	0,1	26,0
Lombardia	1.680.000*	0,2	2.509.000*	0,3	49,3
Marche	421.000	0,3	682.000	0,4	62,7
Molise	-	-	10.000	0,0	100
Piemonte	2.085.500	0,5	2.118.000	0,5	2,0
Prov. Auton. Bolzano	54.000	0,1	32.000	0,1	-41,0
Prov. Auton. Trento	-	-	-	-	-
Puglia	2.506.000	0,6	2.429.000	0,6	-2,8
Sardegna	-	-	-	-	-
Sicilia	569.000	0,1	266.000	0,1	-53,1
Toscana	827.800	0,2	1.292.000	0,3	56,4
Umbria	264.000	0,3	174.000	0,2	-33,8
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	1.499.000	0,3	1.250.000	0,3	-16,4
Italia	12.367.700*	0,2	13.918.000*	0,2	12,8

* Non sono inclusi i quantitativi di FIXpd contenuti in Factor X P Behring® (si veda p. 79).

Le Regioni che hanno presentato la domanda *pro capite* maggiore di FIXpd sono Puglia, Piemonte e Abruzzo, con 0,6, e 0,5 UI, rispettivamente; questi ultimi valori sono il doppio della domanda registrata a livello nazionale, mentre in Molise le quantità *pro capite* sono state prossime allo zero (Figure 25 e 26). In alcune Regioni non si registrano consumi tracciati di FIXpd.

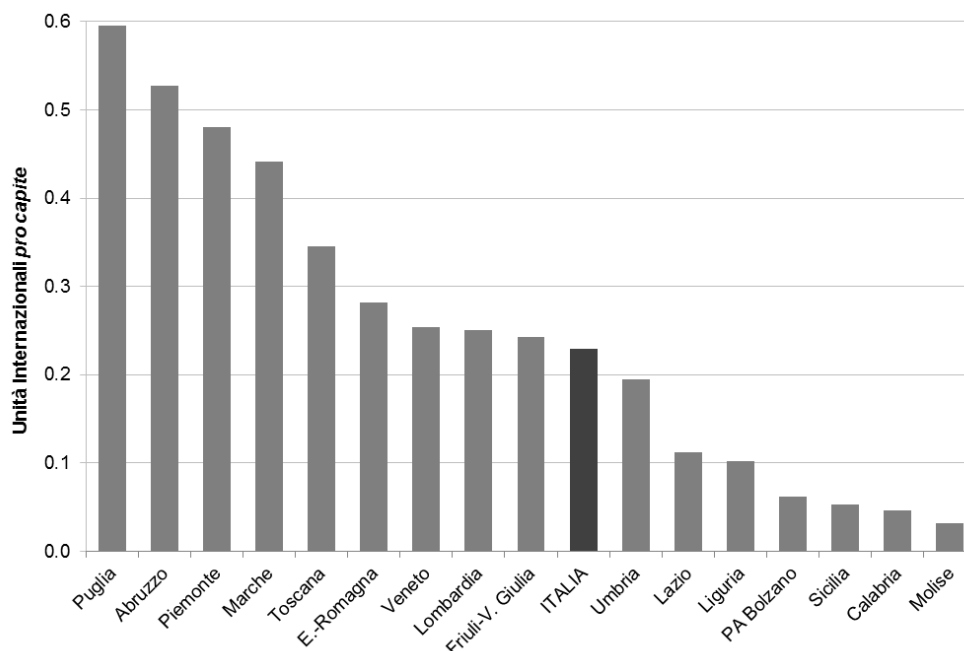


Figura 25. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di fattore IX di origine plasmatica, 2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

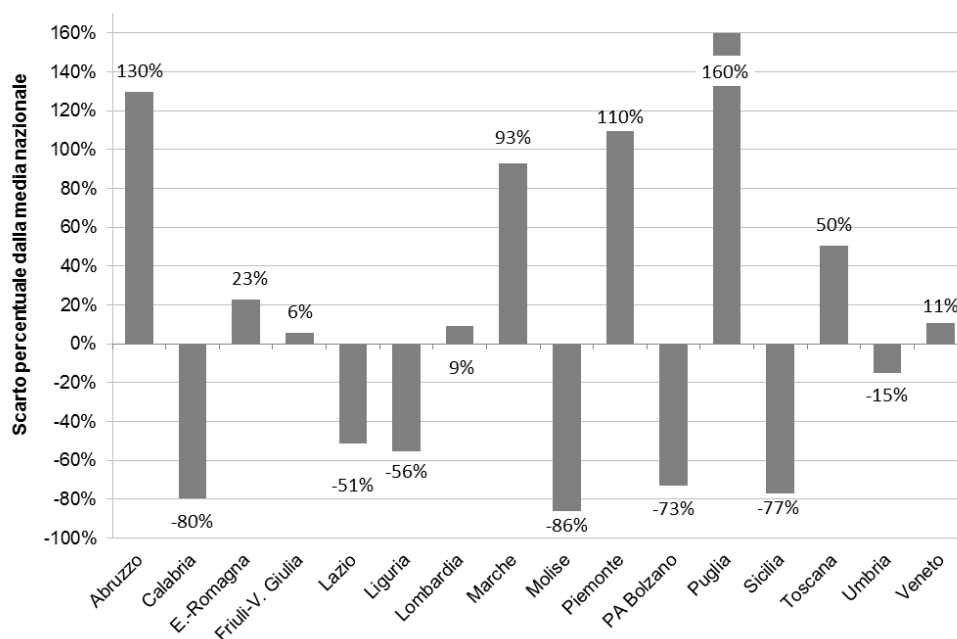


Figura 26. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di fattore IX di origine plasmatica, per Regione, 2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Fattore IX ricombinante

La domanda totale del corrispettivo rFIX ha mostrato, nel periodo 2015-2016, un aumento del 12% registrando un valore di 52.855.500 UI nel 2016, pari a 0,9 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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI pro capite	UI	UI pro capite	
Abruzzo	1.727.000	1,3	1.833.500	1,4	6,6
Basilicata	201.750	0,3	113.000	0,2	-43,7
Calabria	237.500	0,1	1.657.000	0,8	599,8
Campania	8.400.000	1,4	8.174.500	1,4	-2,5
Emilia-Romagna	2.673.000	0,6	2.089.500	0,5	-21,8
Friuli-Venezia Giulia	1.228.000	1,0	1.030.000	0,8	-15,7
Lazio	2.588.250	0,4	3.596.750	0,6	39,1
Liguria	2.632.000	1,7	2.950.000	1,9	13,0
Lombardia	5.593.250	0,6	7.979.250	0,8	42,6
Marche	1.565.500	1,0	1.685.500	1,1	8,2
Molise	5.000	0,0	5.000	0,0	0,4
Piemonte	2.272.750	0,5	2.431.250	0,6	7,5
PA Bolzano	20.000	0,0	7.000	0,0	-65,2
PA Trento	355.000	0,7	397.500	0,7	11,8
Puglia	5.479.750	1,3	5.526.250	1,4	1,2
Sardegna	10.000	0,0	6.000	0,0	-39,8
Sicilia	4.579.000	0,9	4.607.000	0,9	1,0
Toscana	5.136.500	1,4	6.352.000	1,7	23,9
Umbria	656.000	0,7	396.500	0,4	-39,3
Veneto	1981500	0,4	2.018.000	0,4	2,1
Italia	47.341.750	0,8	52.855.500	0,9	11,9

Le Regioni che hanno presentato la domanda pro capite maggiore di rFIX (Figura 27) sono Liguria, Toscana e Campania con 1,9; 1,7 e 1,4 UI, rispettivamente (+116%, +95 % e +60% rispetto al valore medio nazionale) (Figura 28).

In Valle d'Aosta non si registrano consumi tracciati di rFIX nel 2016. Nel 2016 si registra un aumento della domanda pro capite, rispetto al 2015, in quasi tutte le Regioni.

Gli incrementi maggiori si sono evidenziati in Calabria, Lombardia e Lazio.

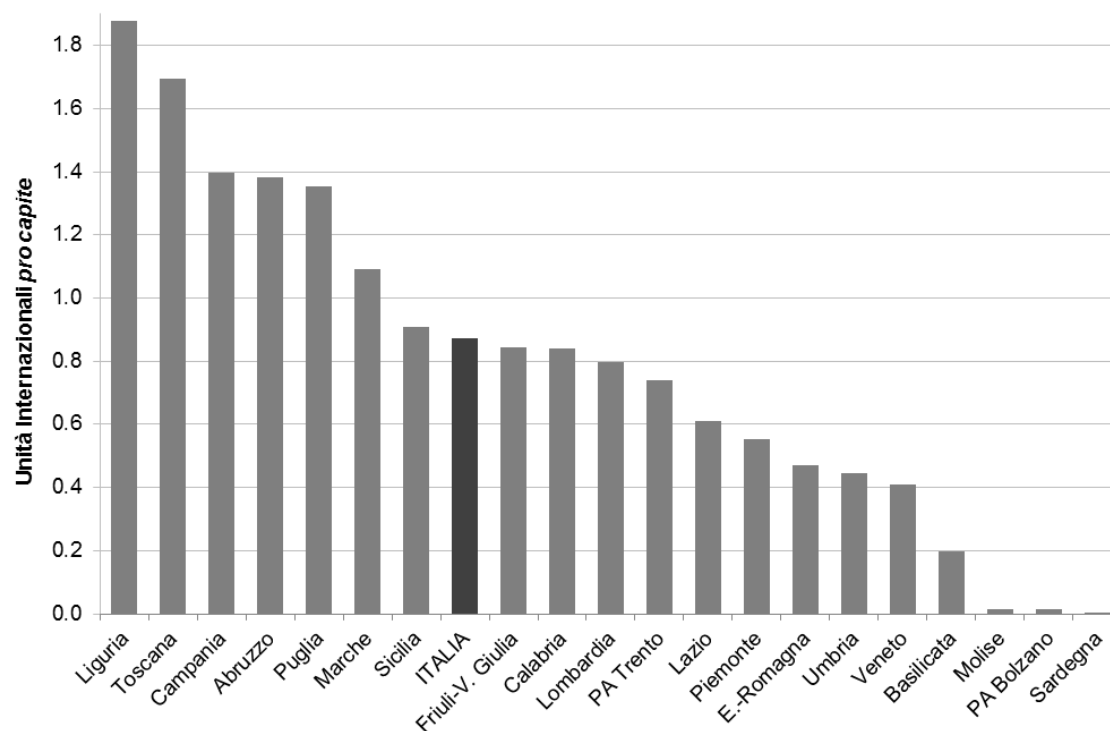


Figura 27. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali pro capite di fattore IX di origine ricombinante, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

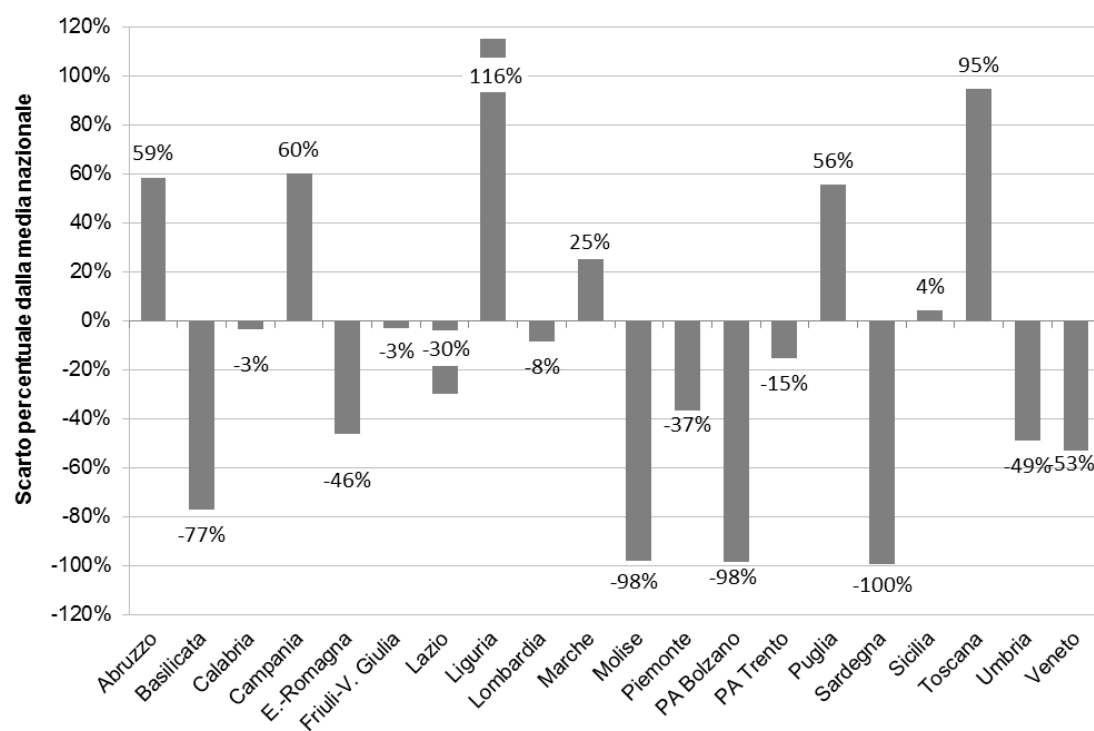


Figura 28. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di fattore IX di origine ricombinante, per Regione, 2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

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 31/12/2016)

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	H
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 31/12/2016)

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
043304017	PROPLEX*FL 600UI/20ML+FL SOLV	600	BAXALTA Italy Srl	C(nn)

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 2015-2016, sia a livello nazionale sia per singola Regione.

Nel 2016 si osserva un lieve aumento della domanda totale (+1,7%) rispetto al 2015; la domanda totale si attesta a 37.098.400 UI, pari a 0,6 UI *pro capite*. L'utilizzo dei CCP3 mostra una considerevole variabilità tra Regioni: i valori standardizzati oscillano da 0,1 UI (Basilicata) a 1,3 UI (PA Bolzano), con uno scarto percentuale dal dato nazionale superiore al 50% per le sole Emilia-Romagna, e PA di Bolzano (+57% e +106%, rispettivamente) (Figure 29 e 30).

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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	304.500	0,2	545.500	0,4	79,8
Basilicata	165.000	0,3	80.500	0,1	-51,0
Calabria	444.500	0,2	395.800	0,2	-10,7
Campania	3.258.900	0,6	2.895.100	0,5	-11,0
Emilia-Romagna	4.435.600	1,0	4.272.300	1,0	-3,6
Friuli-Venezia Giulia	897.500	0,7	847.000	0,7	-5,2
Lazio	1.745.200	0,3	1.784.400	0,3	2,3
Liguria	1.083.600	0,7	1.160.200	0,7	7,9
Lombardia	5.546.600	0,6	5.711.000	0,6	2,9
Marche	980.000	0,6	1.090.500	0,7	11,8
Molise	139.700	0,4	193.500	0,6	39,1
Piemonte	3.177.000	0,7	3.041.500	0,7	-3,8
PA Bolzano	688.000	1,3	656.000	1,3	-5,1
PA Trento	358.500	0,7	408.000	0,8	13,6
Puglia	1.998.000	0,5	2.515.300	0,6	26,3
Sardegna	1.195.200	0,7	1.018.300	0,6	-14,5
Sicilia	2.377.400	0,5	2.950.900	0,6	24,6
Toscana	3.097.100	0,8	2.833.700	0,8	-8,3
Umbria	588.000	0,7	507.000	0,6	-13,4
Valle d'Aosta	162.000	1,3	74.000	0,6	-54,0
Veneto	3.919.900	0,8	4.114.900	0,8	5,2
Italia	36.562.200	0,6	37.098.400	0,6	1,7

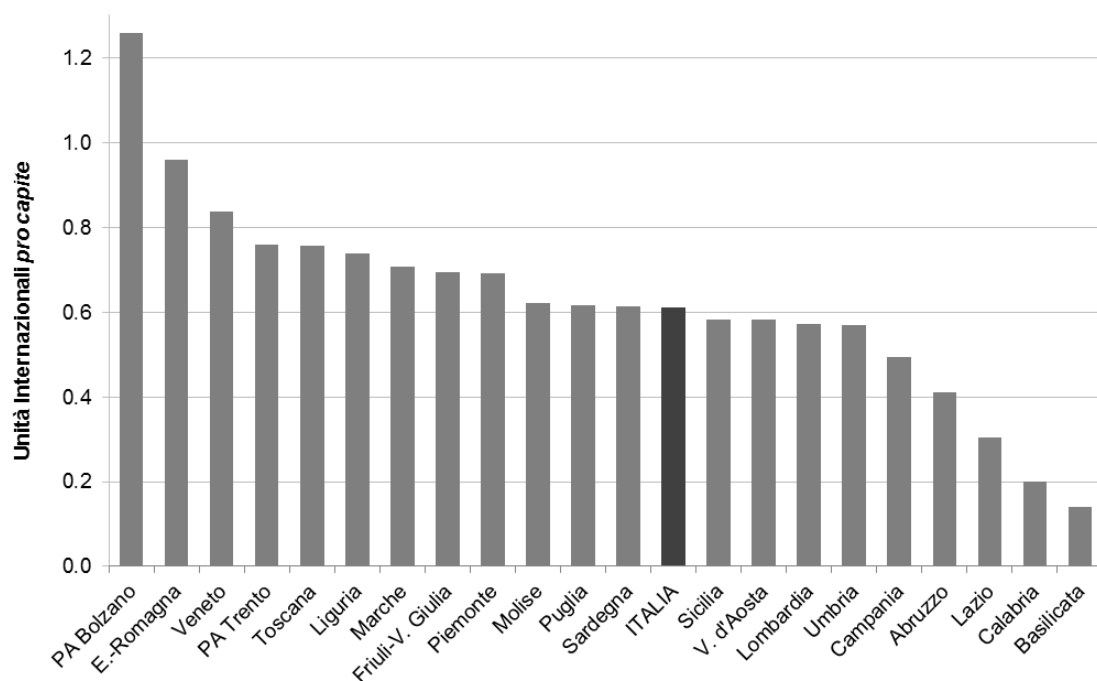


Figura 29. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori, 2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

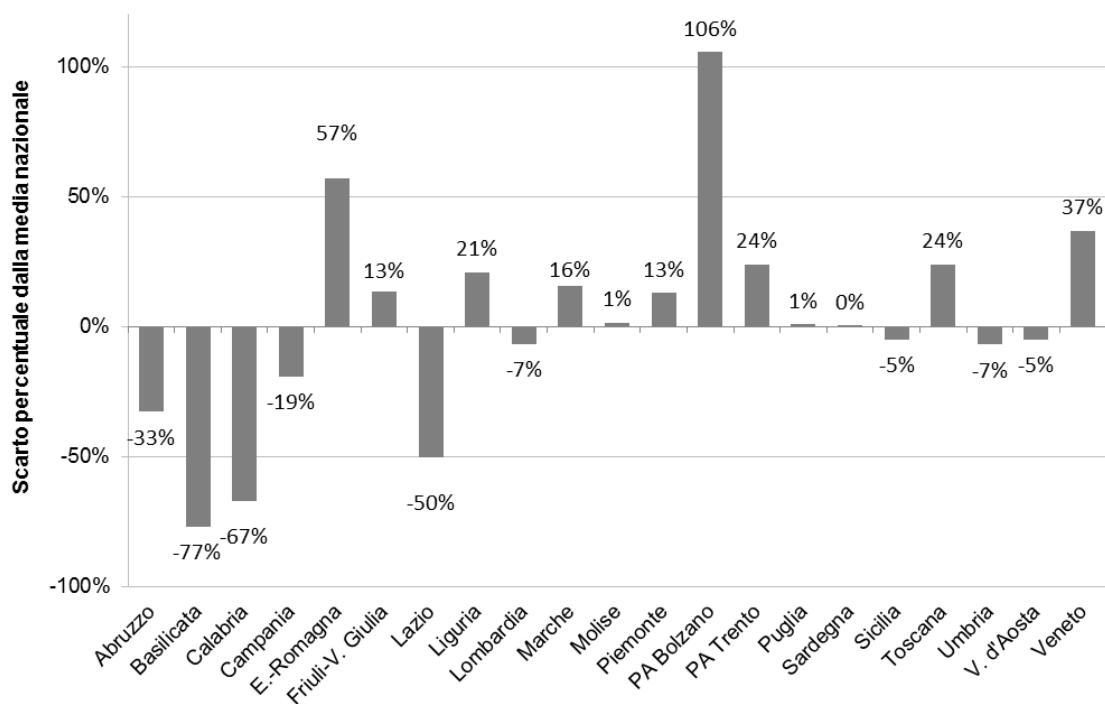


Figura 30. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori, per Regione, 2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Nel 2016, la domanda nazionale di CCP4 si è attestata a 6.583.500 UI, pari al 18% della domanda di CCP, con una domanda standardizzata di 0,1 UI *pro capite* e un aumento del 19% rispetto all'anno precedente (Tabella 28).

Anche per questo MPD si riscontra ampia variabilità di utilizzo fra le Regioni. Ad eccezione di Campania, Valle d'Aosta, PA Bolzano e Toscana, tutte le Regioni hanno registrato significativi aumenti della domanda.

La Regione nella quale nel 2016 si è registrata la domanda maggiore è la PA di Bolzano con 0,9 UI *pro capite*, seguono Basilicata e Sardegna, con 0,4 e 0,3 UI *pro capite*, rispettivamente (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 2016.

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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015- 2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	95.000	0,1	162.500	0,1	71,7
Basilicata	110.000	0,2	223.500	0,4	104,2
Calabria	281.000	0,1	533.500	0,3	90,4
Campania	1.301.500	0,2	887.000	0,2	-31,7
Emilia-Romagna	552.500	0,1	817.000	0,2	48,0
Friuli-Venezia Giulia	20.500	0,0	81.500	0,1	299,5
Lazio	865.000	0,1	1.048.000	0,2	21,2
Liguria	61.500	0,0	77.000	0,0	26,2
Lombardia	86.000	0,0	147.500	0,0	71,4
Marche	38.500	0,0	101.500	0,1	164,8
Molise	30.500	0,1	40.000	0,1	31,7
Piemonte	200.500	0,0	280.000	0,1	40,3
PA Bolzano	444.000	0,9	466.500	0,9	4,6
PA Trento	1.500	0,0	6.500	0,0	332,7
Puglia	35.500	0,0	68.000	0,0	92,2
Sardegna	428.500	0,3	501.500	0,3	17,4
Sicilia	238.000	0,0	341.000	0,1	43,8
Toscana	686.000	0,2	717.500	0,2	4,8
Umbria	17.500	0,0	22.000	0,0	26,2
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	33.000	0,0	61.500	0,0	86,8
Italia	5.526.500	0,1	6.583.500	0,1	19,4

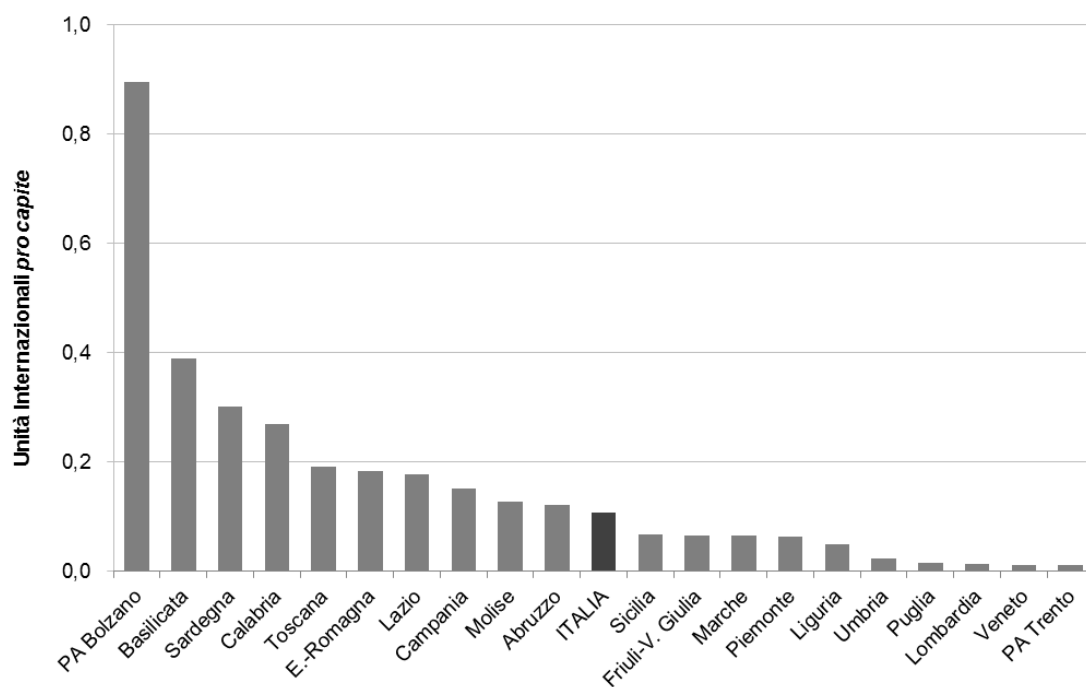


Figura 31. Domanda nazionale e regionale (a carico SSN e privata) espressa in Unità Internazionali *pro capite* di concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori, 2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

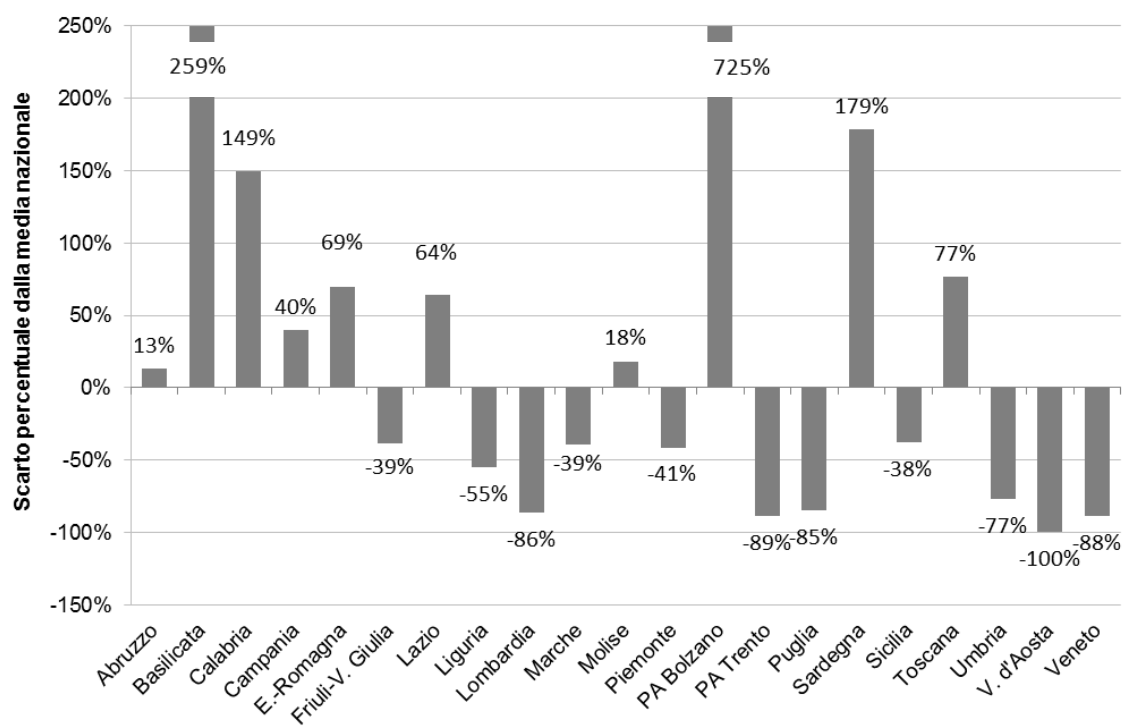


Figura 32. Scarto percentuale dalla media italiana della domanda di concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori, per Regione, 2016
 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

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 31/12/2016)

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 31/12/2016)

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
042002016	KEDHBS 180 UI/1 ML - 1 FL DA 1 ML	180	KEDRION SpA	A
023782016	UMANBIG*IM 1FL 3ML 540UI	540	KEDRION SpA	A
025653027	IMMUNOHBS*IM 1F 3ML 540UI	540	KEDRION SpA	A
042002028	KEDHBS 540 UI/3 - 1 FL DA 3 ML	540	KEDRION SpA	A
035320011	IGANTIBE*IM 1F 3ML 600UI/3ML	600	ISTITUTO GRIFOLS S.A.	A
025653054	IMMUNOHBS*IM 1SIR 1000UI 3ML	1000	KEDRION SpA	A
035320023	IGANTIBE*IM 1F 5ML 1000UI/5ML	1000	ISTITUTO GRIFOLS S.A.	A
042002030	KEDHBS 1000 UI/3 ML 1 SIR 3 ML	1000	KEDRION SpA	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 2015-2016, a livello nazionale e regionale.

Tabella 31. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti immunoglobuline specifiche antiepatite B per uso endovenoso, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	60.000	0,0	74.000	0,1	23,8
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	296.000	0,1	285.500	0,1	-3,2
Campania	9.346.700	1,6	7.411.500	1,3	-20,6
Emilia-Romagna	3.180.500	0,7	2.965.000	0,7	-6,7
Friuli-Venezia Giulia	73.700	0,1	5.000	0,0	-93,2
Lazio	713.500	0,1	780.000	0,1	9,4
Liguria	45.500	0,0	39.000	0,0	-13,6
Lombardia	2.670.000	0,3	2.335.000	0,2	-12,6
Marche	427.000	0,3	465.000	0,3	9,4
Molise	24.000	0,1	20.000	0,1	-16,3
Piemonte	1.219.500	0,3	799.000	0,2	-34,2
PA Bolzano	-	-	-	-	nd
PA Trento	-	-	-	-	nd
Puglia	3.325.000	0,8	2.537.000	0,6	-23,5
Sardegna	388.500	0,2	1.040.500	0,6	168,7
Sicilia	266.300	0,1	332.200	0,1	25,2
Toscana	1.898.500	0,5	1.043.500	0,3	-44,9
Umbria	-	-	-	-	nd
Valle d'Aosta	12.000	0,1	-	-	-100,0
Veneto	2.052.000	0,4	2.245.000	0,5	9,7
Italia	25.998.700	0,4	22.377.200	0,4	-13,7

Tabella 32. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti immunoglobuline specifiche antiepatite B per uso sottocutaneo/ intramuscolare, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, e relative variazioni % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	584.780	0,4	643.800	0,5	10,5
Basilicata	343.700	0,6	310.460	0,5	-9,2
Calabria	724.900	0,4	1.248.820	0,6	72,8
Campania	31.547.500	5,4	30.928.900	5,3	-1,8
Emilia-Romagna	3.966.040	0,9	3.699.900	0,8	-6,7
Friuli-Venezia Giulia	322.720	0,3	266.620	0,2	-17,0
Lazio	1.462.440	0,2	1.799.600	0,3	23,1
Liguria	968.200	0,6	1.164.060	0,7	21,2
Lombardia	9.175.200	0,9	8.509.240	0,9	-7,3
Marche	523.080	0,3	553.700	0,4	6,3
Molise	153.060	0,5	173.760	0,6	14,0
Piemonte	3.932.020	0,9	4.944.040	1,1	26,3
PA Bolzano	170.920	0,3	113.200	0,2	-34,1
PA Trento	176.980	0,3	170.540	0,3	-3,8
Puglia	5.404.760	1,3	5.609.900	1,4	4,1
Sardegna	2.583.540	1,6	3.190.980	1,9	23,9
Sicilia	1.750.360	0,3	2.652.500	0,5	52,1
Toscana	4.323.460	1,2	4.104.180	1,1	-4,9
Umbria	284.820	0,3	265.660	0,3	-6,4
Valle d'Aosta	246.520	1,9	257.100	2,0	5,1
Veneto	2.254.420	0,5	2.293.720	0,5	2,0
Italia	70.899.420	1,2	72.900.680	1,2	3,0

La domanda nazionale di IG antiepatite B IV, nell'intervallo di tempo esaminato, presenta un *trend* in diminuzione (-13,7%), osservato già negli anni precedenti (17,31). La domanda totale nel 2016 si attesta a circa 22 milioni di UI (0,4 UI *pro capite*) (vedi Tabella 31).

Nonostante la significativa riduzione della propria domanda regionale, la Campania continua ad essere la Regione dove si registra la domanda maggiore (1,3 UI *pro capite*), pari un terzo della domanda nazionale, seguita da Emilia-Romagna, Puglia e Sardegna. La domanda nazionale di IG antiepatite B SC/IM, invece, mostra un lieve aumento, pari al +3% della domanda registrata nel 2015; il consumo totale per il 2016 è pari a quasi 73 milioni di UI (1,2 UI *pro capite*) (vedi Tabella 32) e rappresenta il 77% della domanda totale di IG antiepatite B.

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 31/12/2016)

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
.*	TETAGAM P 250 IU/1 mL	250	CSL BEHRING SpA	-

*AIC soggetta a procedura di importazione ai sensi del DM 11/2/1997 (8) e del DM 11/5/2001 (10).

Quantificazione della domanda

Nel 2016, la domanda totale di IG specifiche antitetano presenta un aumento del 5% rispetto al 2015 e, pertanto, la domanda totale ammonta a 153.158.500 UI (2,5 UI *pro capite*) (Tabella 34).

Le Regioni che registrano la domanda maggiore, espressa come valore standardizzato per la popolazione residente, sono Campania (5 UI *pro capite*), Abruzzo e Valle d'Aosta (4 e 4,1 UI *pro capite*, rispettivamente).

Nel 2016, quasi tutte le Regioni presentano una domanda in aumento, in alcuni casi assai significativo, ad eccezione di Friuli-Venezia Giulia (-41%), PA di Bolzano (-18%), Molise (-8%), Abruzzo e Campania (-6%) e Marche (-4%).

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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Traccia-bilità del farmaco e Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	5.580.500	4,2	5.252.000	4,0	-5,5
Basilicata	1.648.250	2,9	1.645.500	2,9	0,3
Calabria	6.318.750	3,2	7.693.750	3,9	22,1
Campania	31.057.500	5,3	29.035.750	5,0	-6,3
Emilia-Romagna	6.832.500	1,5	7.449.250	1,7	9,1
Friuli-V. Giulia	1.473.250	1,2	869.000	0,7	-40,7
Lazio	10.388.500	1,8	10.614.500	1,8	2,2
Liguria	4.918.000	3,1	5.361.750	3,4	9,9
Lombardia	19.840.750	2,0	21.547.500	2,2	8,5
Marche	4.611.750	3,0	4.395.750	2,8	-4,2
Molise	1.048.250	3,3	962.500	3,1	-7,8
Piemonte	5.689.000	1,3	6.420.000	1,5	13,4
PA Bolzano	800.000	1,5	662.500	1,3	-17,6
PA Trento	355.000	0,7	512.000	1,0	44,0
Puglia	9.278.250	2,3	9.548.500	2,3	3,2
Sardegna	4.027.500	2,4	4.213.750	2,5	4,9
Sicilia	10.650.750	2,1	14.065.250	2,8	32,5
Toscana	13.142.500	3,5	14.158.000	3,8	8,0
Umbria	2.002.250	2,2	2.084.250	2,3	4,5
Valle d'Aosta	520.250	4,1	523.000	4,1	1,3
Veneto	5.946.000	1,2	6.144.000	1,3	3,6
Italia	146.129.500	2,4	153.158.500	2,5	5,0

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

In 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 in UI.

Tabella 35. Prodotti contenenti immunoglobuline specifiche anti-D (Rh) attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

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 2015 e il 2016 mostra un aumento del 5,2% e si attesta a 127.620.125 UI nel 2016 (2,1 UI *pro capite*), con un massimo nella PA di Bolzano e un minimo in Sardegna (4,3 e 0,9 UI *pro capite*, rispettivamente) (Tabella 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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	2.529.000	1,9	2.756.500	2,1	9,4
Basilicata	964.500	1,7	976.500	1,7	1,8
Calabria	3.079.500	1,6	2.578.500	1,3	-16,0
Campania	10.090.000	1,7	11.117.000	1,9	10,4
Emilia-Romagna	11.267.000	2,5	11.954.500	2,7	6,2
Friuli-V. Giulia	3.259.500	2,7	3.040.500	2,5	-6,3
Lazio	12.550.500	2,1	12.053.500	2,0	-3,9
Liguria	2.973.000	1,9	3.156.000	2,0	7,0
Lombardia	22.696.500	2,3	25.734.000	2,6	13,3
Marche	2.563.500	1,7	3.249.000	2,1	27,3
Molise	325.500	1,0	473.500	1,5	46,1
Piemonte	9.177.500	2,1	9.481.000	2,2	3,8
PA Bolzano	2.140.500	4,1	2.218.500	4,3	3,2
PA Trento	2.138.000	4,0	1.902.250	3,5	-11,2
Puglia	6.280.500	1,5	6.652.500	1,6	6,3
Sardegna	1.350.000	0,8	1.428.250	0,9	6,1
Sicilia	8.043.000	1,6	8.005.500	1,6	-0,1
Toscana	7.839.500	2,1	7.486.625	2,0	-4,3
Umbria	1.720.500	1,9	1.842.000	2,1	7,5
Valle d'Aosta	291.000	2,3	340.500	2,7	17,9
Veneto	10.287.000	2,1	11.173.500	2,3	8,9
Italia	121.566.000	2,0	127.620.125	2,1	5,2

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 31/12/2016)

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 1000U	1000	BIOTEST PHARMA GmbH	H
026167041	CYTOTECT BIOTEST*EV 10ML1000UI	1000	BIOTEST Italia Srl	C
026167039	CYTOTECT BIOTEST*EV 50ML 2500U	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 2015-2016, su scala nazionale e regionale.

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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	252.000	0,2	202.000	0,2	-19,5
Basilicata	20.000	0,0	104.000	0,2	422,7
Calabria	65.000	0,0	25.000	0,0	-61,4
Campania	756.000	0,1	280.000	0,0	-62,9
Emilia-Romagna	1.781.000	0,4	2.458.000	0,6	38,1
Friuli-V. Giulia	270.000	0,2	516.000	0,4	92,0
Lazio	1.054.000	0,2	791.000	0,1	-24,9
Liguria	34.000	0,0	24.000	0,0	-28,9
Lombardia	466.000	0,0	555.000	0,1	19,0
Marche	78.000	0,1	143.000	0,1	84,2
Molise	-	-	-	-	-
Piemonte	1.505.000	0,3	1.719.000	0,4	14,7
PA Bolzano	91.000	0,2	27.000	0,1	-70,5
PA Trento	-	-	-	-	-
Puglia	376.000	0,1	246.000	0,1	-34,4
Sardegna	-	-	36.000	0,0	100
Sicilia	580.000	0,1	180.000	0,0	-68,9
Toscana	533.000	0,1	180.000	0,0	-66,2
Umbria	40.000	0,0	51.000	0,1	28,0
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	2.922.000	0,6	4.590.000	0,9	57,5
Italia	10.823.000	0,2	12.127.000	0,2	12,3

Nel periodo considerato la domanda nazionale di IG anti-CMV presenta un aumento pari al 12% e si attesta a 12.127.000 UI. 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 (0,9 UI *pro capite*), seguito da Emilia-Romagna (0,6 UI *pro capite*) e Friuli-Venezia Giulia e Piemonte (0,4 UI *pro capite*).

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

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

Esse sono ottenute dal plasma proveniente da donatori selezionati che possiedono alti titoli di anticorpi anti-varicella (32-34).

Nella Tabella 39 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti IG anti-Var attualmente distribuite in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 39. Prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antivariella zoster ad uso endovenoso attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

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

*AIC registrata in Italia fino al 26/07/2012 e successivamente soggetta a procedura di importazione ai sensi del DM 11/2/1997 (8) e del DM 11/5/2001 (10).

Quantificazione della domanda

Nella Tabella 40 è riportata, la domanda totale e standardizzata (UI per mille unità di popolazione) di IG specifiche anti-Var zoster IV nel biennio 2015-2016, a livello nazionale e regionale.

La domanda nazionale di IG anti-Var, nell'intervallo di tempo esaminato, presenta un *trend* in leggera diminuzione (-2,5%).

La domanda totale nel 2016 si attesta a 185.000 UI (3 UI per mille unità di popolazione).

Tabella 40. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche anti-varicella zoster ad uso endovenoso, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali per mille unità di popolazione, e relative variazioni % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Elaborazioni CNS su fonte Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	250	0,2	1.000	0,8	300,0
Basilicata	-	-	-	-	-
Calabria	1.125	0,6	375	0,2	-66,7
Campania	1.750	0,3	3.750	0,6	114,3
Emilia-Romagna	34.750	7,8	54.500	12,3	56,8
Friuli-V. Giulia	15.125	12,4	19.625	16,1	29,8
Lazio	14.750	2,5	9.250	1,6	-37,3
Liguria	3.625	2,3	3.125	2,0	-13,8
Lombardia	41.750	4,2	33.000	3,3	-21,0
Marche	33.250	21,5	23.500	15,2	-29,3
Molise	125	0,4	-	-	-100,0
Piemonte	7.250	1,6	125	0,0	-98,3
PA Bolzano	3.500	6,7	250	0,5	-92,9
PA Trento	7.250	13,5	3.375	6,3	-53,4
Puglia	1.625	0,4	2.500	0,6	53,8
Sardegna	1.500	0,9	-	-	-100,0
Sicilia	6.000	1,2	-	-	-100,0
Toscana	3.125	0,8	4.625	1,2	48,0
Umbria	1.500	1,7	4.125	4,6	175,0
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	11.500	2,3	21.875	4,5	90,2
Italia	189.750	3,1	185.000	3,0	-2,5

IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE ANTI-RABBIA (ATC J06BB05)

Le immunoglobuline umane con anticorpi specifici contro il virus della rabbia (IG antirabbia) sono utilizzate nella profilassi dopo esposizione a graffi, morsi o altre lesioni causate da animali rabidi o sospetti tali. Esse sono ottenute dal plasma proveniente da donatori selezionati che possiedono alti titoli di anticorpi antirabbia (35).

Nella Tabella 41 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti IG antirabbia attualmente distribuite in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 41. Prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche anti-rabbia attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

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

*Farmaco soggetto a procedura di importazione ai sensi del DM 11/2/1997 (8) e del DM 11/5/2001 (10).

Quantificazione della domanda

Nel 2016, la domanda totale di IG antirabbia, registrata in sole dieci Regioni, presenta un significativo aumento rispetto al 2015 (+28%) e, pertanto, la domanda totale ammonta a 105.750 UI (1,7 UI per mille unità di popolazione) (Tabella 42).

Tabella 42. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti Immunoglobuline specifiche antirabbiche, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali per mille unità di popolazione, e relative variazioni % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Elaborazioni CNS su fonte Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI per 1.000 pop.	UI	UI per 1.000 pop.	
Emilia-Romagna	6.000	1,3	7.650	1,7	27,6
Friuli-V. Giulia	25.650	20,9	18.150	14,9	-28,9
Lazio	3.750	0,6	3.000	0,5	-19,9
Liguria	600	0,4	-	-	-100,0
Lombardia	14.400	1,4	15.000	1,5	4,1
PA Bolzano	2.550	4,9	9.300	17,9	263,0
PA Trento	1.500	2,8	3.000	5,6	99,7
Toscana	5.550	1,5	4.650	1,2	-16,0
Valle d'Aosta	750	5,8	3.000	23,6	303,0
Veneto	22.050	4,5	42.000	8,5	91,0
Italia	82.800	1,4	105.750	1,7	28,2

EMOSTATICI LOCALI - ASSOCIAZIONI (ATC B02BC E ATC B02BC30)

Nella Tabella 43 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 in numero di spugne.

Tabella 43. Prodotti contenenti emostatici locali - associazioni attualmente in commercio
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

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

Codice AIC	Descrizione	spugne	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	C
036557027	TACHOSIL*2SPUGNE 4,8CMx4,8CM	2	TAKEDA Italia SpA	C
043011028	EVARREST*2BUST 8,1MG+40UI/CM2	2	OMRIX BIOPHARMA	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 44). 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 45), senza procedere ad alcuna standardizzazione.

Nel 2016, la domanda totale di emostatici locali – associazioni è si è attestata ad un valore pari a circa 233.000 mL (3,8 mL per mille unità di popolazione), registrando una leggera diminuzione (-4%) rispetto al valore del 2015 (Tabella 44).

Tabella 44. 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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	mL	mL per 1.000 pop	mL	mL per 1.000 pop	
Abruzzo	9.512	7,1	8.994	6,8	-5,1
Basilicata	3.991	6,9	3.964	6,9	-0,2
Calabria	4.276	2,2	4.262	2,2	-0,0
Campania	35.404	6,0	31.438	5,4	-11,0
Emilia-Romagna	21.038	4,7	12.016	2,7	-42,9
Friuli-V. Giulia	3.634	3,0	3.494	2,9	-3,4
Lazio	29.372	5,0	29.160	5,0	-0,7
Liguria	5.232	3,3	4.803	3,1	-7,5
Lombardia	40.034	4,0	48.216	4,8	20,4
Marche	3.784	2,4	4.274	2,8	13,5
Molise	1.632	5,2	1.682	5,4	3,5
Piemonte	15.899	3,6	15.615	3,5	-1,3
PA Bolzano	1.929	3,7	1.982	3,8	2,3
PA Trento	2.928	5,4	3.184	5,9	8,6
Puglia	19.955	4,9	16.698	4,1	-16,1
Sardegna	5.090	3,1	5.870	3,5	15,7
Sicilia	17.211	3,4	16.377	3,2	-4,5
Toscana	14.050	3,7	12.891	3,4	-8,0
Umbria	5.145	5,8	4.518	5,1	-11,8
Valle d'Aosta	1.100	8,6	1.130	8,9	3,5
Veneto	2.054	0,4	2.251	0,5	9,9
Italia	243.270	4,0	232.819	3,8	-4,1

Tabella 45. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti costituenti emostatici locali – associazioni, espresse in spugne, e relative variazioni % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015	2016	Var % 2015-2016
	spugne	spugne	
Abruzzo	999	962	-3,7
Basilicata	976	1.041	6,7
Calabria	1.648	2.037	23,6
Campania	4.368	4.360	-0,2
Emilia-Romagna	762	762	0
Friuli-Venezia Giulia	919	1.044	13,6
Lazio	2.964	2.523	-14,9
Liguria	482	489	1,5
Lombardia	6.303	6.625	5,1
Marche	859	897	4,4
Molise	22	23	4,5
Piemonte	3.312	3.044	-8,1
PA Bolzano	248	347	39,9
PA Trento	166	102	-38,6
Puglia	1.746	1.981	13,5
Sardegna	823	858	4,3
Sicilia	2.493	2.504	0,4
Toscana	2.660	2.404	-9,6
Umbria	660	741	12,3
Valle d'Aosta	280	184	-34,3
Veneto	2.176	2.429	11,6
Italia	34.866	35.357	1,4

FATTORE VII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE (ATC B02BD05)

Nella Tabella 46 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 46. Prodotto contenente fattore VII attualmente in commercio
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

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

Quantificazione della domanda

La domanda nazionale totale e standardizzata di FVII è stata, nel 2016, di circa 4,2 milioni di UI e ha mostrato un incremento rispetto al 2015 pari al 6% (Tabella 47). L'aumento dei consumi è generalizzato ad eccezione di Abruzzo, Campania, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Piemonte e Sicilia. Nel 2016, in diverse Regioni non si sono registrate movimentazioni di FVII.

Tabella 47. 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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Regione	2015		2016		Var % 2015- 2016
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	107.400	80,7	94.800	71,5	-11,4
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	-	-	-	-	nd
Campania	6.000	1,0	-	-	-100,0
Emilia-Romagna	210.600	47,3	144.600	32,5	-31,3
Friuli-Venezia Giulia	1.200	1,0	-	-	-100,0
Lazio	1.660.200	281,8	1.687.800	286,6	1,7
Liguria	12.600	8,0	45.000	28,6	259,9
Lombardia	1.600.800	160,0	1.638.600	163,7	2,3
Marche	-	-	3.000	1,9	100,0
Molise	34.800	111,1	228.000	730,7	557,9
Piemonte	235.800	53,3	174.600	39,6	-25,6
PA Bolzano	-	-	-	-	nd
PA Trento	-	-	-	-	nd
Puglia	54.000	13,2	142.200	34,9	164,2
Sardegna	-	-	-	-	nd
Sicilia	25.200	4,9	7.800	1,5	-68,9
Toscana	-	-	-	-	nd
Umbria	-	-	-	-	nd
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd
Veneto	-	-	15.000	3,1	100,0
Italia	3.948.600	64,9	4.181.400	68,9	6,1

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

In Tabella 48 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 48. Prodotti contenenti fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

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)+2,2ML	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 49 si riportano la domanda totale e standardizzata (mg per mille abitanti) di rFVIIa nell'arco del biennio 2015-2016, a livello nazionale e per singola Regione.

Tabella 49. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante espresse in milligrammi e in milligrammi per mille unità di popolazione e relative variazioni % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	mg	mg per 1.000 pop	mg	mg per 1.000 pop	
Abruzzo	422	0,3	730	0,6	73,6
Basilicata	188	0,3	288	0,5	54,0
Calabria	6.052	3,1	6.585	3,3	9,1
Campania	8.666	1,5	8.720	1,5	0,8
Emilia-Romagna	2.283	0,5	3.199	0,7	40,2
Friuli-Venezia Giulia	11.726	9,6	12.072	9,9	3,4
Lazio	5.341	0,9	3.808	0,6	-28,7
Liguria	548	0,3	303	0,2	-44,3
Lombardia	5.425	0,5	6.698	0,7	23,4
Marche	1.959	1,3	1.888	1,2	-3,2
Molise	687	2,2	279	0,9	-59,2
Piemonte	9.820	2,2	5.392	1,2	-44,8
PA Bolzano	-247	-0,5	129	0,2	-152,0
PA Trento	1	0,0	21	0,0	1.996,9
Puglia	10.583	2,6	11.101	2,7	5,2
Sardegna	538	0,3	667	0,4	24,4
Sicilia	9.181	1,8	6.799	1,3	-25,7
Toscana	9.581	2,6	6.139	1,6	-35,8
Umbria	182	0,2	366	0,4	101,9
Valle d'Aosta	-	-	28	0,2	100,0
Veneto	3.402	0,7	5.214	1,1	53,7
Italia	86.338	1,4	80.426	1,3	-6,6

La domanda totale di rFVIIa registrata nel 2016 è di 80.426 mg, pari a 1,3 mg per mille unità di popolazione, in decremento del 7% circa rispetto al 2015.

CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO ATTIVATO (ATC B02BD03)

Nella Tabella 50 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 50. Prodotti contenenti concentrati di complesso protrombinico attivato attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

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 51 sono riportate la domanda totale e standardizzata (UF *pro capite*) di CCPA nell'arco del biennio 2015-2016 a livello regionale e nazionale.

Tabella 51. 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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Regione Lazio)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UF	UF <i>pro capite</i>	UF	UF <i>pro capite</i>	
Abruzzo	884.000	0,7	739.000	0,6	-16,1
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	1.111.000	0,6	1.971.000	1,0	78,0
Campania	7.803.000	1,3	5.678.000	1,0	-27,1
Emilia-Romagna	1.675.000	0,4	3.079.000	0,7	83,9
Friuli-Venezia Giulia	975.000	0,8	1.171.000	1,0	20,7
Lazio	1.156.000	0,2	2.125.000	0,4	83,9
Liguria	4.000	0,0	370.000	0,2	9.221,9
Lombardia	3.522.000	0,4	2.196.000	0,2	-37,7
Marche	690.000	0,4	-	-	-100,0
Molise	-	-	-	-	nd
Piemonte	1.959.000	0,4	1.395.000	0,3	-28,5
PA Bolzano	39.000	0,1	149.000	0,3	280,3
PA Trento	10.000	0,0	20.000	0,0	99,7
Puglia	401.000	0,1	317.000	0,1	-20,7
Sardegna	292.000	0,2	684.000	0,4	135,0
Sicilia	2.118.000	0,4	3.088.000	0,6	46,3
Toscana	870.000	0,2	1.439.000	0,4	65,8
Umbria	-	-	10.000	0,0	nd
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd
Veneto	724.000	0,1	630.000	0,1	-12,8
Italia	24.233.000	0,4	25.061.000	0,4	3,6

Nel 2016 la domanda nazionale di CCPA presenta un lieve incremento (+4%) rispetto al 2015, con ampie variazioni a livello regionale, e si attesta a 25.061.000 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 (36).

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 (37) (plasma fresco congelato e crioprecipitato).

Nella Tabella 52 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti fibrinogeno attualmente in distribuzione in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in g.

**Tabella 52. Prodotti contenenti fibrinogeno distribuiti in Italia
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)**

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 11/2/1997 (8) e del DM 11/5/2001 (10).

Quantificazione della domanda

In Tabella 53 sono riportate la domanda totale e standardizzata (g per mille abitanti) di fibrinogeno nell'arco del biennio 2015-2016 a livello regionale e nazionale.

Nel 2016, la domanda totale di fibrinogeno ha registrato un considerevole aumento (+17%) rispetto all'anno precedente, confermando il *trend* in rapida ascesa e attestandosi a 28.329 g, con una domanda standardizzata di 0,5 g per mille unità di popolazione. Tale aumento della domanda è legato prevalentemente al prodotto da importazione.

Tutte le Regioni, ad eccezione di Marche, Liguria, PA Bolzano, PA Trento, Toscana, Lazio, Umbria e Sardegna, concorrono in misura diversa alla determinazione di tale crescita.

Tabella 53. 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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	845	0,6	1.109	0,3	31,7
Basilicata	99	0,2	147	0,7	49,2
Calabria	698	0,4	1.338	0,5	92,3
Campania	2.493	0,4	3.054	0,5	22,7
Emilia-Romagna	1.870	0,4	2.439	0,3	30,5
Friuli-Venezia Giulia	286	0,2	382	0,5	34,2
Lazio	3.317	0,6	3.146	0,2	-5,1
Liguria	368	0,2	312	0,3	-14,6
Lombardia	2.388	0,2	3.254	0,3	36,2
Marche	603	0,4	474	0,2	-21,0
Molise	71	0,2	72	0,2	1,8
Piemonte	729	0,2	971	1,2	33,8
PA Bolzano	727	1,4	626	0,4	-14,3
PA Trento	232	0,4	203	0,4	-12,6
Puglia	1.528	0,4	1.637	0,9	7,5
Sardegna	1.470	0,9	1.422	0,3	-3,0
Sicilia	1.287	0,3	1.408	0,4	9,8
Toscana	1.619	0,4	1.525	0,9	-5,6
Umbria	828	0,9	796	0,1	-3,5
Valle d'Aosta	5	0,0	13	0,8	162,0
Veneto	2.785	0,6	4.001	0,3	44,0
Italia	24.248	0,4	28.329	0,5	17,1

INIBITORE DELL'ALFA1-PROTEINASI (ATC B02AB02)

L'inibitore dell'alfa1-proteinasi (anche noto come alfa1-antitripsina o alfa1-antiproteinasi) è normalmente presente nel plasma con concentrazioni comprese tra i 0,7 e i 2,3 g/L ed è presente anche in alcuni distretti extravascolari, in particolare negli alveoli polmonari dove svolge la propria funzione principale. Infatti, esso modula l'azione di enzimi prodotti dai neutrofili (elastasi) evitando un danno al tessuto polmonare. L'alfa1-antitripsina è indicata per la terapia sostitutiva in soggetti con carenza ereditaria (38). In Tabella 54 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 54. Prodotti contenenti inibitore dell'alfa1-proteinasi distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

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 2016 un valore di 26.909 g (0,4 g per mille unità di popolazione) e una significativa tendenza in aumento rispetto all'anno precedente (+16%) (Tabella 55).

Tabella 55. 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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	684	0,5	634	0,5	-7,0
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	-	-	250	0,1	nd
Campania	439	0,1	944	0,2	115,4
Emilia-Romagna	1.283	0,3	1.330	0,3	3,7
Friuli-Venezia Giulia	2.359	1,9	2.040	1,7	-13,1
Lazio	300	0,1	668	0,1	122,8
Liguria	724	0,5	870	0,6	21,1
Lombardia	6.017	0,6	6.132	0,6	1,9
Marche	104	0,1	100	0,1	-3,4
Molise	64	0,2	39	0,1	-38,8
Piemonte	2.209	0,5	2.539	0,6	15,5
PA Bolzano	2.684	5,2	2.895	5,6	7,4
PA Trento	714	1,3	750	1,4	4,9
Puglia	759	0,2	817	0,2	8,0
Sardegna	1.086	0,7	1.219	0,7	12,6
Sicilia	328	0,1	928	0,2	183,9
Toscana	1.149	0,3	1.738	0,5	51,6
Umbria	74	0,1	128	0,1	73,7
Valle d'Aosta	798	6,2	975	7,7	23,1
Veneto	1.560	0,3	1.913	0,4	22,9
Italia	23.335	0,4	26.909	0,4	15,6

Ad eccezione di Molise, Friuli-Venezia Giulia, Abruzzo e Marche, tutte le Regioni mostrano una crescita; in particolare in Sicilia, Lazio e Campania la domanda supera del doppio il valore registrato nel 2015 (+184%, +123% e +115%, rispettivamente). La domanda standardizzata regionale è massima in Valle d'Aosta e nella PA di Bolzano (7,7 e 5,6 grammi per mille unità di popolazione, rispettivamente).

INIBITORE UMANO DELLA C1 ESTERASI (ATC B06AC01)

L'inibitore umano della C1 esterasi (o C1 inibitore) è una proteina termolabile del plasma che inibisce l'attivazione incontrollata della via classica del Complemento (in particolare della C1 esterasi) la cui carenza è responsabile dell'angioedema ereditario. La concentrazione media nel plasma del C1 inibitore è approssimativamente di 0,2 g/L (39). In Tabella 56 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 56. Prodotti contenenti inibitore umano della C1 esterasi distribuiti in Italia
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

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 2016 la domanda totale dell'inibitore della C1 esterasi è stata di 9.579.000 UI (158 UI per mille unità di popolazione) e ha registrato un aumento del 39% (Tabella 57) rispetto al 2015.

Tabella 57. 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 % 2015-2016
(Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	154.500	116,0	239.000	180,2	55,3
Basilicata	90.000	156,1	90.000	156,9	0,5
Calabria	149.500	75,6	249.500	126,6	67,4
Campania	1.110.500	189,5	1.351.000	230,9	21,9
Emilia-Romagna	288.000	64,7	394.500	88,7	37,1
Friuli-Venezia Giulia	22.500	18,3	28.000	22,9	25,0
Lazio	656.000	111,3	1.053.000	178,8	60,6
Liguria	54.500	34,4	47.000	29,9	-13,1
Lombardia	710.500	71,0	1.309.500	130,8	84,2
Marche	250.500	161,5	198.000	128,3	-20,6
Molise	2.000	6,4	6.000	19,2	201,3
Piemonte	558.500	126,2	531.500	120,7	-4,4
PA Bolzano	1.000	1,9	2.500	4,8	148,9
PA Trento	5.000	9,3	7.000	13,0	39,8
Puglia	681.500	166,6	883.000	216,6	30,0
Sardegna	408.000	245,3	491.500	296,4	20,8
Sicilia	668.500	131,3	1.275.000	251,3	91,4
Toscana	207.000	55,2	397.000	106,0	92,2
Umbria	36.500	40,8	96.000	107,7	164,1
Valle d'Aosta	42.500	331,3	63.000	494,8	49,4
Veneto	836.000	169,7	867.000	176,4	4,0
Italia	6.933.000	114,0	9.579.000	157,9	38,5

Si osserva un'estrema variabilità nella domanda regionale standardizzata, con valori massimi in Valle d'Aosta, Sardegna e Sicilia (con 495, 296 e 251 UI per mille unità di popolazione, rispettivamente) e minimi nelle Province Autonome e in Molise (range: 5 – 19 UI per mille unità di popolazione). In Veneto, Basilicata, Piemonte, Liguria e Marche, la domanda è costante o in diminuzione, mentre nelle restanti Regioni si registra un aumento della domanda di C1 inibitore.

FATTORE X DI COAGULAZIONE (ATC B02BD13)

Il deficit congenito del fattore X (o deficit del fattore di Stuart-Prower) è una malattia emorragica ereditaria caratterizzata dalla diminuzione dell'attività e/o dell'antigene del fattore X (FX), che causa sintomi emorragici gravi o moderati. La prevalenza delle forme omozigoti è stimata in 1/1.000.000. I due sessi sono interessati in uguale misura. Gli episodi emorragici sono di solito trattati solitamente con i CCP o con il plasma fresco congelato (40).

In Tabella 58 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti FXpd attualmente distribuiti in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 58. Prodotti contenenti fattore X di coagulazione di origine plasmtica distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati e Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA al 31/12/2016)

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

* Farmaco registrato all'estero e soggetto a procedura di importazione ai sensi di DM 11/2/1997 (8) e DM 11/5/2001 (10).

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

Quantificazione della domanda

I prodotti contenenti concentrati del FX sono utilizzati esclusivamente in Lombardia, dove la domanda ha registrato, per il 2016, un valore pari a 63.850 UI (6,4 UI per mille unità di popolazione) (Tabella 59).

Tabella 59. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti fattore X di coagulazione espresse in Unità Internazionali e Unità Internazionali per mille abitanti, e relative variazioni % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Lombardia	64.800	6,5	63.850	6,4	-1,5
Italia	64.800	1,1	63.850	1,1	-1,3

FATTORE XI DI COAGULAZIONE (ATC B02BD)

Il fattore XI (FXI), noto anche come antecedente plasmatico della tromboplastina o fattore di Rosenthal, è una glicoproteina del plasma responsabile dell'attivazione del FIX (41,42). Il deficit congenito del FXI determina una malattia emorragica ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata dalla riduzione dei livelli e dell'attività del fattore XI (FXI) che provoca sintomi emorragici moderati generalmente a seguito di traumi o di interventi chirurgici. La prevalenza delle forme omozigoti è stimata in 1/1.000.000; in specifici gruppi etnici si registra una prevalenza significativamente più elevata delle forme gravi (43-45). In Tabella 60 sono riportate le denominazioni dei farmaci contenenti FXI attualmente distribuiti in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

**Tabella 60. Prodotti contenenti fattore XI di coagulazione distribuiti in Italia
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)**

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

* Farmaco registrato all'estero e soggetto a procedura di importazione ai sensi di DM 11/2/1997 (8) e DM 11/5/2001 (10).

Quantificazione della domanda

La domanda di FXI ha registrato per il 2016 un valore pari a 31.000 UI (0,5 UI per mille unità di popolazione), significativamente incrementato rispetto al 2015 (Tabella 61). Si sono registrate movimentazioni di FXI solo in alcune Regioni.

Tabella 61. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti fattore XI di coagulazione espresse in Unità Internazionali e Unità Internazionali per mille abitanti, e relative variazioni % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Friuli-Venezia Giulia	9.000	7,4	16.000	13,1	77,8
Lazio	2.000	0,3	5.000	0,8	150,0
Lombardia	-	-	9.000	0,9	100
Piemonte	-	-	1.000	0,2	100
Italia	11.000	0,2	31.000	0,5	181,8

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 (46).

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 (46).

Dal 2014, sono disponibili prodotti ottenuti con tecniche di ricombinazione genica (rFXIII) (47,48) dei quali, a partire dal 2016, si sono registrate movimentazioni solo in alcune Regioni.

In Tabella 62 e in Tabella 63 sono riportate rispettivamente le denominazioni dei farmaci contenenti FXIIIpd e quelle contenenti rFXIII attualmente distribuiti in Italia e la relativa quantità di principio attivo contenuta espressa in UI.

Tabella 62. Prodotti contenenti fattore XIII di coagulazione di origine plasmtica distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

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 di DM 11/2/1997 (8) e DM 11/5/2001 (10).

Tabella 63. Prodotti contenenti fattore XIII di coagulazione di origine ricombinante distribuiti in Italia (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)

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

Quantificazione della domanda

La domanda totale di FXIII ha registrato per il 2016 un valore pari a 585.500 UI (9,7 UI per mille unità di popolazione) e poco più della metà, pari a 300.500 UI (5 UI per mille unità di popolazione), ha riguardato le formulazioni di origine plasmatica. Queste ultime hanno registrato un incremento del 18% rispetto al 2015 (Tabella 64). Nel 2016, in alcune Regioni non si registrano movimentazioni di FXIII. La domanda è massima in Basilicata e minima nelle Marche (69,7 e 0,8 UI per mille unità di popolazione, rispettivamente). In Abruzzo, Basilicata, Calabria e Campania è utilizzato in maniera esclusiva il rFXIII (Tabella 65).

Tabella 64. 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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco e Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, AIFA)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	8.000	6,0	-	-	-100,0
Basilicata	-	-	-	-	-
Calabria	-	-	-	-	-
Campania	-	-	-	-	-
Emilia-Romagna	45.500	10,2	110.500	24,8	143,0
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	-
Lazio	49.500	8,4	52.000	8,8	5,1
Liguria	33.000	20,8	13.250	8,4	-59,5
Lombardia	44.250	4,4	47.000	4,7	6,2
Marche	2.000	1,3	1.250	0,8	-37,2
Molise	-	-	-	-	-
Piemonte	13.500	3,1	12.000	2,7	-10,7
PA Bolzano	-	-	-	-	-
PA Trento	8.250	15,4	6.250	11,6	-24,4
Puglia	-	-	-	-	-
Sardegna	-	-	-	-	-
Sicilia	-	-	-	-	-
Toscana	7.500	2,0	17.750	4,7	137,2
Umbria	-	-	-	-	-
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	42.750	8,7	40.500	8,2	-5,0
Italia	254.250	4,2	300.500	5,0	18,4

Tabella 65. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di prodotti contenenti fattore XIII di coagulazione di origine ricombinante espresse in Unità Internazionali e Unità Internazionali per mille abitanti, e relative variazioni % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2016	
	UI	UI per 1.000 pop
Abruzzo	55.000	41,5
Basilicata	40.000	69,7
Calabria	70.000	35,5
Campania	20.000	3,4
Emilia-Romagna	-	-
Friuli-Venezia Giulia	-	-
Lazio	-	-
Liguria	40.000	25,5
Lombardia	50.000	5,0
Marche	-	-
Molise	-	-
Piemonte	-	-
PA Bolzano	-	-
PA Trento	-	-
Puglia	-	-
Sardegna	-	-
Sicilia	-	-
Toscana	-	-
Umbria	-	-
Valle d'Aosta	-	-
Veneto	10.000	2,0
Italia	285.000	4,7

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 (49).

In Tabella 66 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 66. Prodotti contenenti proteina C umana distribuiti in Italia
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2016)**

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 2016, la domanda nazionale di proteina C si è attestata ad un valore pari a 1.082.500 UI (17,8 UI per mille unità di popolazione), con una diminuzione rispetto al 2015 di circa un quinto (Tabella 67).

Tabella 67. 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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	UI	UI per 1.000 pop	UI	UI per 1.000 pop	
Abruzzo	68.000	51,1	47.500	35,8	-29,9
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	19.500	9,9	10.000	5,1	-48,6
Campania	310.000	52,9	356.500	60,9	15,2
Emilia-Romagna	24.000	5,4	22.500	5,1	-6,2
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	nd
Lazio	144.500	24,5	54.500	9,3	-62,3
Liguria	51.000	32,2	45.000	28,6	-11,1
Lombardia	68.500	6,8	173.000	17,3	152,4
Marche	40.000	25,8	21.000	13,6	-47,3
Molise	-	-	-	-	nd
Piemonte	14.000	3,2	2.500	0,6	-82,1
PA Bolzano	-	-	6.000	11,5	100
PA Trento	-	-	-	-	nd
Puglia	259.000	63,3	130.500	32,0	-49,5
Sardegna	2.000	1,2	4.000	2,4	100,6
Sicilia	240.000	47,1	119.000	23,5	-50,2
Toscana	100.500	26,8	49.000	13,1	-51,1
Umbria	2.000	2,2	1.000	1,1	-49,8
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd
Veneto	32.500	6,6	40.500	8,2	24,9
Italia	1.375.500	22,6	1.082.500	17,8	-21,1

La domanda massima regionale si è registrata in Campania, Abruzzo e Puglia, con 61, 36 e 32 UI per mille unità di popolazione, rispettivamente; la domanda regionale minima, invece, in Piemonte, Umbria e Sardegna, con valori compresi tra 0,6 e 2,4 UI per mille abitanti.

ALTRE PROTEINE PLASMATICHE (ATC B05AA02)

Le altre proteine plasmatiche comprendono prodotti con composizione e indicazioni terapeutiche differenti e includono il plasma virus-inattivato con solvente detergente (*Plasmasafe®*, *Plasmagrade®* e *Octaplas®*)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 68 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 68. 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 69 sono riportati i consumi di *Plasmasafe®* e *Octaplas®*, in Tabella 70 si riportano i dati di *Umanserum®*, la domanda del quale, nel 2016, ha visto una flessione del 4%, registrando un valore totale di 4.626.250 mL.

La domanda nazionale di plasma virus-inattivato con solvente detergente nel 2016 ha subito un incremento del 7% rispetto al 2015, con decrementi a livello regionale solo nel Lazio (-6,2%), Liguria (-20%) e Molise (-12%). Nelle altre Regioni, la domanda risulta costante o in forte ascesa.

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

Tabella 69. 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 % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	mL	mL per 1.000 pop	mL	mL per 1.000 pop	
Abruzzo	144.000	108,1	344.000	259,3	139,8
Basilicata	717.800	1.244,8	702.000	1.223,6	-1,7
Calabria	802.000	405,7	932.000	473,0	16,6
Campania	3.318.200	566,1	4.746.000	811,2	43,3
Emilia-Romagna	30.000	6,7	233.200	52,4	677,7
Friuli-Venezia Giulia	10.000	8,1	14.000	11,5	40,7
Lazio	5.087.200	863,3	4.769.200	809,9	-6,2
Liguria	1.100.000	694,8	873.600	556,1	-20,0
Lombardia	629.000	62,9	693.200	69,3	10,1
Marche	2.039.600	1.315,2	2.016.400	1.306,2	-0,7
Molise	480.000	1.531,8	420.000	1.346,0	-12,1
Piemonte	3.270.400	739,2	3.242.000	736,1	-0,4
PA Bolzano	-	-	-	-	-
PA Trento	10.000	18,6	-	-	-100,0
Puglia	4.058.800	992,3	4.158.400	1.019,9	2,8
Sardegna	4.000	2,4	8.000	4,8	100,6
Sicilia	4.348.600	854,0	4.270.600	841,6	-1,4
Toscana	1.580.000	421,0	1.530.200	408,7	-2,9
Umbria	-	-	-	-	-
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-
Veneto	2.971.400	603,0	3.688.200	750,4	24,4
Italia	30.601.000	503,3	32.655.000	538,0	6,9

Tabella 70. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di *Umanserum*® espresse in millilitri e millilitri *pro capite*, e relative variazioni % 2015-2016 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2015		2016		Var % 2015-2016
	mL	mL per 1.000 pop	mL	mL per 1.000 pop	
Abruzzo	-	-	-	-	nd
Basilicata	45.000	78,0	26.250	45,8	-41,4
Calabria	87.500	44,3	160.000	81,2	83,4
Campania	-	-	-	-	nd
Emilia-Romagna	-	-	-	-	nd
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	nd
Lazio	-	-	-	-	nd
Liguria	-	-	-	-	nd
Lombardia	-	-	-	-	nd
Marche	-	-	-	-	nd
Molise	-	-	2.500	8,0	100
Piemonte	-	-	150.000	34,1	100
PA Bolzano	-	-	-	-	nd
PA Trento	-	-	-	-	nd
Puglia	2.240.250	547,7	2.028.750	497,6	-9,2
Sardegna	-	-	-	-	nd
Sicilia	2.446.000	480,4	2.263.750	446,1	-7,1
Toscana	-	-	-	-	nd
Umbria	-	-	-	-	nd
Valle d'Aosta	-	-	-	-	nd
Veneto	-	-	-	-	nd
Italia	4.818.750	79,3	4.626.250	76,3	-3,8

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 L 219/2005:

finalizzato a garantire a tutti i cittadini uguali condizioni di qualità e sicurezza della terapia trasfusionale. Essa costituisce un interesse nazionale sovraregionale e sovraziendale non frazionabile per il cui raggiungimento è richiesto il concorso delle Regioni e delle Aziende sanitarie.

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 (50) 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. Con il DM del 2 dicembre 2016 è stato emanato il primo *Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati*, riferito al quinquennio 2016-2020.

Conto-lavorazione

Il plasma raccolto in Italia proviene da donazioni volontarie, periodiche, responsabili, anonime e gratuite. Le Regioni, singolarmente o in associazione, conferiscono il plasma raccolto dai ST del proprio territorio all'azienda autorizzata e convenzionata alla sua trasformazione industriale per la produzione 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. A tal fine, nel corso del 2015 e del 2016, si sono costituiti tre nuovi accordi interregionali in aggiunta all'Accordo Lombardia-Piemonte-Sardegna (LPS) già operante:

- il Nuovo Accordo Interregionale per la plasmaderivazione, (NAIP), a cui aderiscono Abruzzo, Basilicata, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, PA di Bolzano, PA di Trento, Umbria, Veneto (capofila), Valle d'Aosta;
- il Raggruppamento Interregionale Plasma/Plasmaderivati (RIPP) a cui aderiscono Calabria, Emilia-Romagna (Regione capofila), Puglia e Sicilia,

- il Plasma Network (Planet) a cui aderiscono Campania, Lazio (comprendente l'Ispettorato Generale della Sanità Militare), Marche, Molise e Toscana (Regione capofila).

Lo schema tipo di convenzione, di cui al DM 12 aprile 2012 (51), 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.

Nel 2016, è stata assegnata la gara per la fornitura del servizio di conto-lavorazione per le Regioni aderenti al NAIP alla ditta CSL Behring SpA. Tale aggiudicazione prevede la fornitura di albumina, IVIG, IG/SC, FVIIIpd, FVIII/vWF in associazione e fibrinogeno. Il primo ritiro di plasma è avvenuto a giugno 2017. Rimangono attive, per tutte le restanti Regioni, le convenzioni con la ditta Kedrion, il cui contratto prevede la produzione dei seguenti MPD: albumina, IVIG, FVIII, FIX, CCP3 e AT.

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 813.084 chilogrammi del 2016, con un incremento percentuale, nell'arco dell'intero periodo considerato, del 76%.

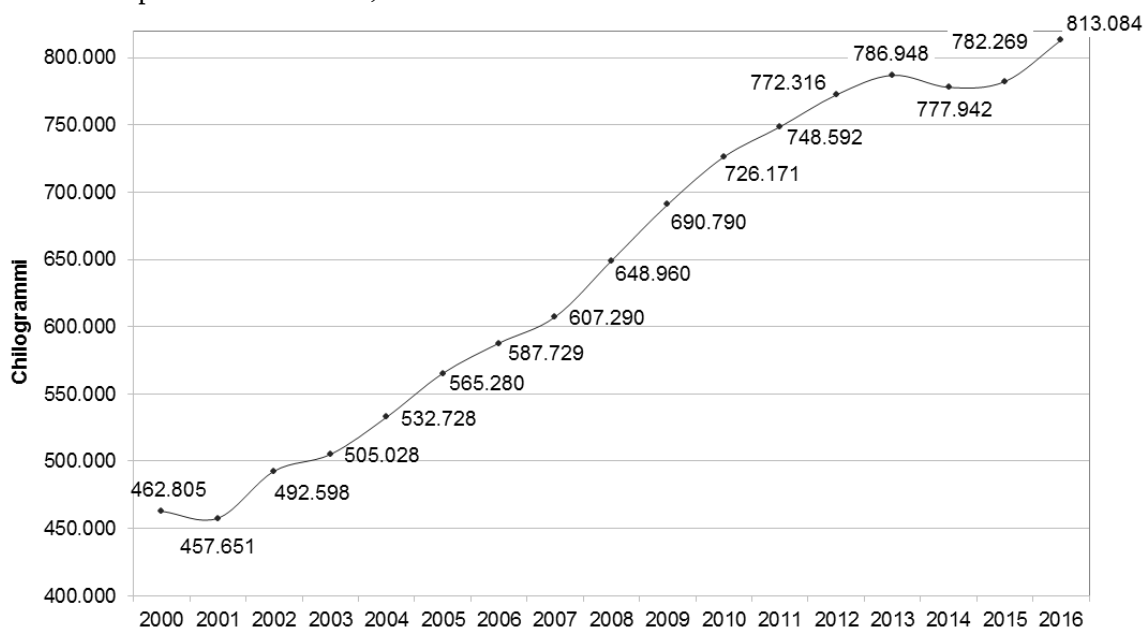


Figura 33. Plasma conferito all'industria, anni 2000-2016
(Elaborazioni CNS su dati Kedrion, dicembre 2017)

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. La variazione percentuale registrata tra il 2015 e il 2016 è del 3,9%.

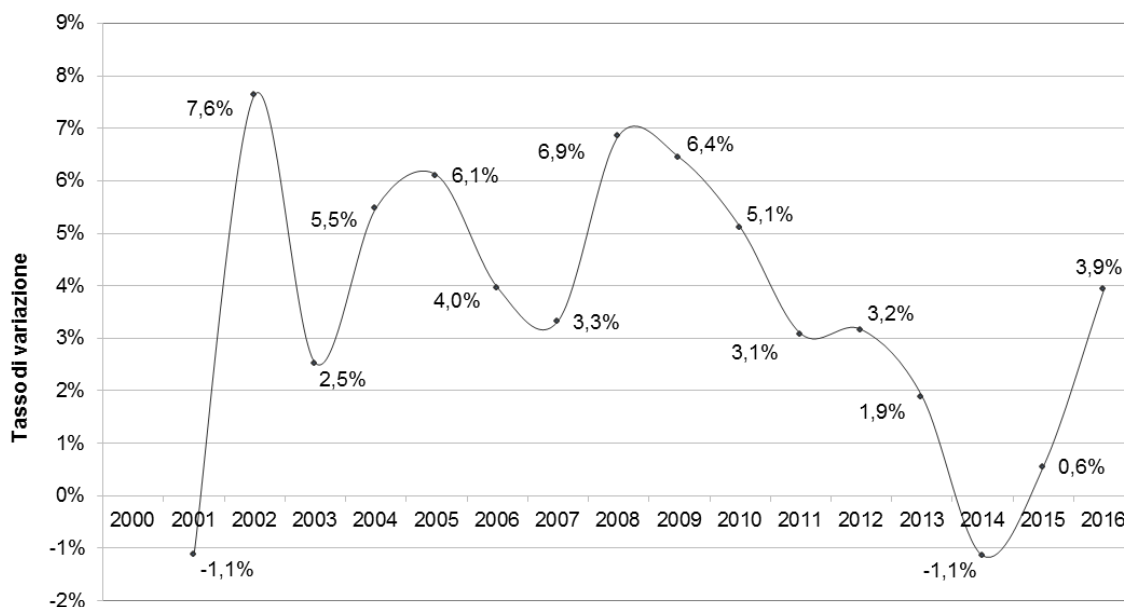


Figura 34. Tasso di variazione annuo della quantità di plasma conferito all'industria, anni 2001-2016
(Elaborazioni CNS su dati Kedrion, dicembre 2017)

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

In termini assoluti, nel 2016, le Regioni aderenti all'accordo LPS hanno raccolto circa un terzo del plasma inviato all'industria per una quota pari a 244.728 chilogrammi, quelli aderenti al RIPP 201.853 chilogrammi, quelle del NAIP 191.051 chilogrammi e quelle del Planet 175.453 chilogrammi, pari rispettivamente, al 25, 23 e 22% del totale nazionale (Figura 35). In riferimento alle quantità di plasma conferito all'industria nel 2016, per la popolazione residente, il NAIP ha inviato alla lavorazione 16,3 chilogrammi di plasma per mille unità di popolazione (valore costante rispetto al dato del 2015 a parità di Regioni e PPAA aderenti), l'accordo LPS 15,2 chilogrammi, il RIPP 13 chilogrammi e il Planet 10 chilogrammi per mille unità di popolazione (Figura 36).

Nel 2016, il valore nazionale si è attestato a 13,4 chilogrammi per mille unità di popolazione (+3,9% rispetto al 2015), con contributi delle singole Regioni molto diversi tra loro. Si registrano, infatti, valori massimi di 22,3 chilogrammi per mille unità di popolazione in Friuli-Venezia Giulia, 21,9 nelle Marche e 19,7 in Emilia-Romagna. I contributi minori, seppur con valori in crescita rispetto al 2015, si registrano in Calabria, Lazio e Campania con 8,6; 6,6 e 4,5 chilogrammi per mille unità di popolazione, rispettivamente (Figura 37).

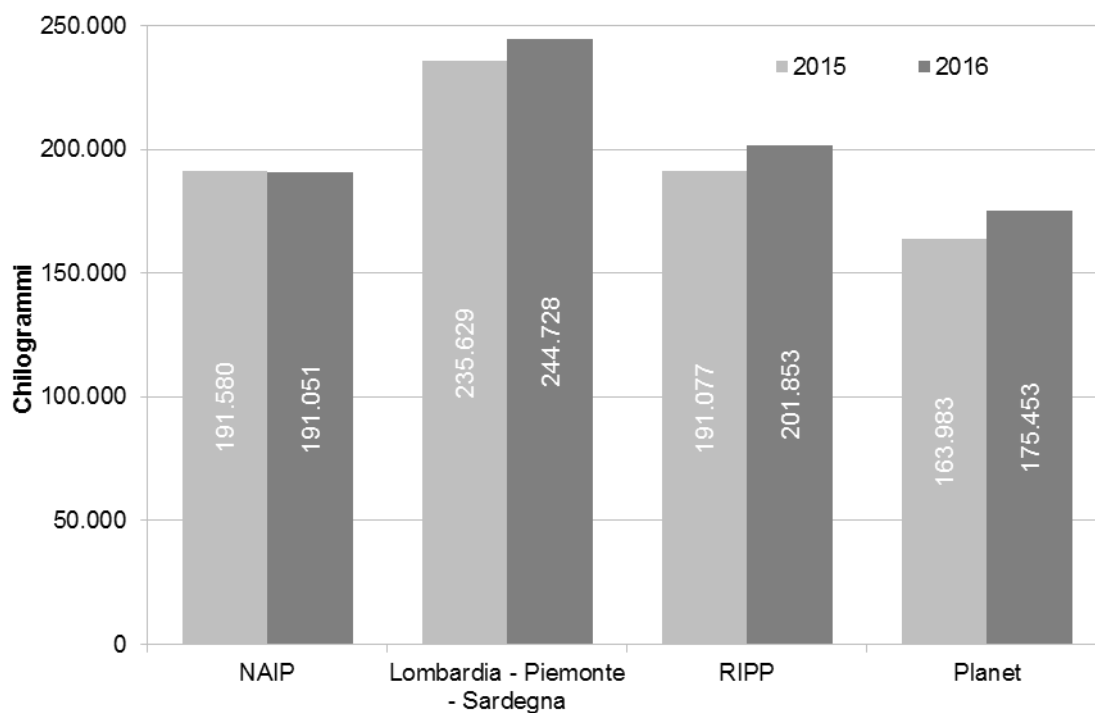


Figura 35. Quantità di plasma totale conferito all'industria per accordi interregionali (chilogrammi), anni 2015-2016 (Elaborazioni CNS su dati Kedrion, dicembre 2017)

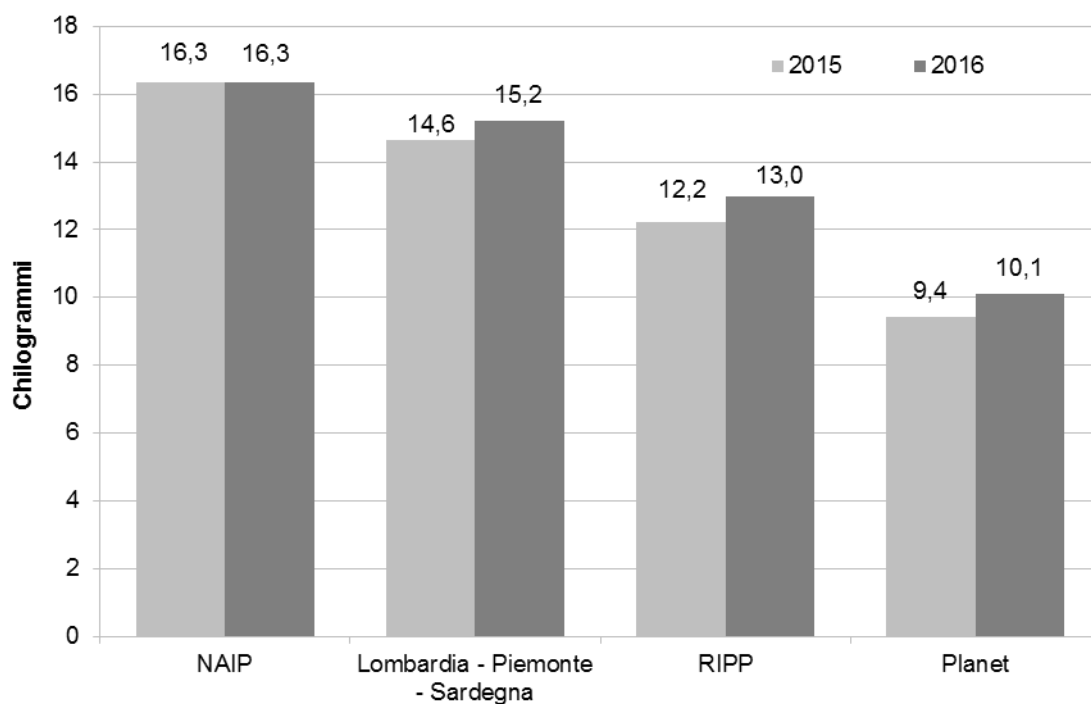


Figura 36. Quantità di plasma conferito all'industria per accordi interregionali (chilogrammi per mille abitanti), anni 2015-2016 (Elaborazioni CNS su dati Kedrion, dicembre 2017)

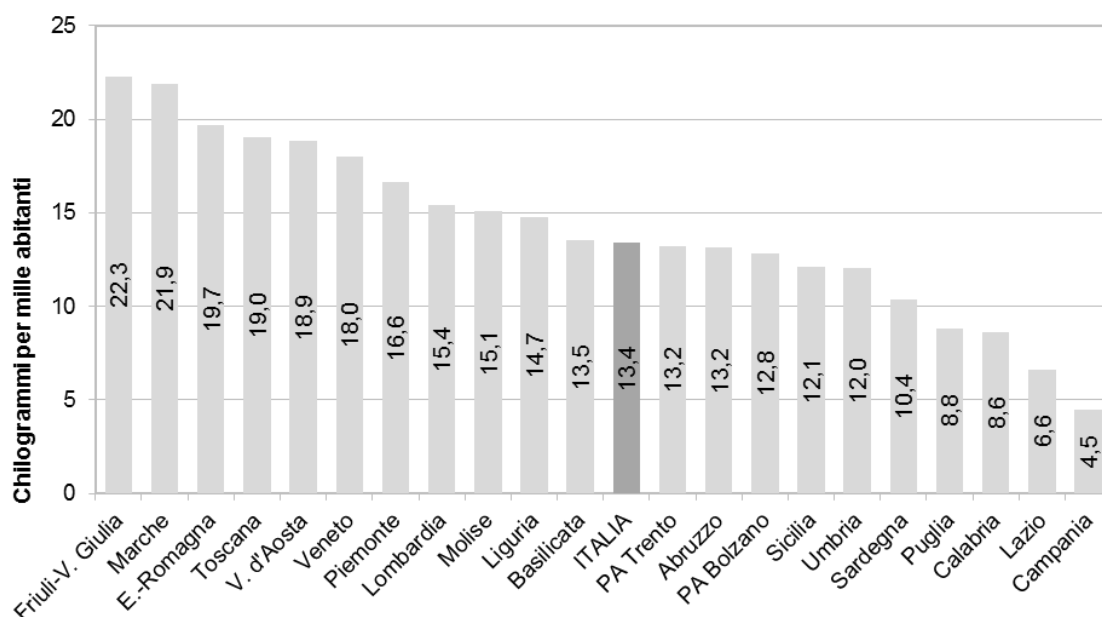


Figura 37. Quantità (chilogrammi per mille unità di popolazione) di plasma conferito all'industria per Regione, 2016 (Elaborazioni CNS su dati Kedrion, dicembre 2017)

Offerta di medicinali plasmaderivati dal conto-lavorazione

La quantità totale di plasma inviata all'industria nel 2016 dalle Regioni italiane è stata di 813.084 chilogrammi (Tabella 71); di questi, il 26% (212.211 chilogrammi) è rappresentato da plasma da aferesi (categoria A), il 68% (555.699 chilogrammi) da plasma da separazione di categoria B e il restante 6% (45.175 chilogrammi) da plasma da separazione di categoria C⁴. Nel 2016, 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 Toscana, Friuli-Venezia Giulia e Marche, con valori vicini al 41%. Le Regioni che conferiscono quote poco significative di plasma di tipo A sono invece Puglia, Sardegna e Calabria (<8%). La Campania non ha conferito plasma di categoria A. In riferimento al plasma di categoria B i maggiori contributi percentuali sul totale regionale si registrano in Calabria, Campania e Umbria con quote percentuali superiori all'89% sul totale, mentre la quota percentuale minore si registra in Friuli-Venezia Giulia (58%) (Tabella 71). Nelle Tabelle 72-73 sono riportate rispettivamente la quantità di MPD ottenibili potenzialmente dal frazionamento industriale del plasma totale conferito e utilizzabile nel 2016 (2° semestre 2015 e del 1° 2016), 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 2016 sulla base dei programmi di produzione e distribuzione concordati (offerta effettiva o conto-lavorazione).

⁴ In base alla prassi vigente tra le Regioni e le aziende di frazionamento industriale convenzionate, 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".

Tabella 71. Quantità totale, espressa in chilogrammi, quantità per mille abitanti e variazioni percentuali anni 2015-2016 per Regione e categoria
(fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion)

Regione	A	%	B	%	C	%	Totale	%	Totale per mille abitanti
Abruzzo	4.808	-14,4	12.582	6,1	66	180,5	17.457	-0,3	13,1
Basilicata	1.897	-39,0	4.930	18,9	939	-12,9	7.766	-6,8	14,5
Calabria	745	-5,4	16.217	2,7	0	-100,0	16.962	2,1	13,2
Campania	0	Nd	25.116	14,4	1.276	-6,5	26.392	13,2	13,5
Emilia -Romagna	31.327	12,4	52.724	4,9	3.520	-25,5	87.571	5,7	8,6
Friuli-Venezia Giulia	11.201	9,1	15.725	-1,2	298	171,0	27.225	3,6	4,5
Lazio	3.955	36,6	32.842	8,3	2.021	9,7	38.818	10,7	19,7
Liguria	5.113	3,8	17.813	-4,5	225	-41,0	23.151	-3,4	22,3
Lombardia	42.910	2,1	99.866	5,7	11.549	-26,0	154.324	1,5	6,6
Marche	13.806	14,3	19.976	0,7	0	nd	33.782	5,8	14,7
Molise	895	100,0	3.814	-4,0	0	nd	4.709	18,6	15,4
Piemonte	19.945	26,7	46.193	-0,5	7.067	21,8	73.205	7,7	21,9
PA Bolzano	1.262	8,2	5.406	-6,9	0	nd	6.668	-4,4	15,1
PA Trento	949	-1,9	6.158	-5,3	0	nd	7.107	-4,9	16,6
Puglia	2.883	-35,2	30.904	9,6	2.114	-19,3	35.901	1,8	12,8
Sardegna	929	38,8	12.723	17,0	3.547	-11,8	17.199	10,5	13,2
Sicilia	14.259	20,6	47.014	7,2	146	-79,6	61.419	8,9	8,8
Toscana	29.351	5,4	41.963	0,8	0	-100,0	71.314	2,6	10,4
Umbria	1.126	19,8	9.603	-5,0	0	nd	10.728	-2,8	12,1
Vale d'Aosta	939	-9,4	1.462	-6,1	0	nd	2.401	-7,4	19,0
Veneto	23.911	6,6	52.493	-2,8	12.144	10,7	88.548	1,3	12,0
Ministero Difesa	0	Nd	174	134,1	264	82,5	438	100,0	nd
Italia	212.211	7,9	555.699	3,6	45.175	-8,7	813.084	3,9	13,4

Tabella 72. Offerta teorica dei medicinali plasmaderivati in base alla quantità di plasma conferito durante il secondo semestre 2015 e il primo semestre 2016 e alle rese fornite dall'industria di frazionamento per Regione – anno 2016 (Fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion)

Regione	2° semestre 2015		1° semestre 2016		Totale		Albumina		Immunoglobulina umana uso endovenoso		Fattore VIII		Complesso protrombinico a tre fattori		Fattore IX / Antitrombina	
	kg	kg	kg	kg	kg	g	g	g	g	UI	UI	UI	UI	UI	UI	
Abruzzo	8.647	8.571	8.571	17.218	444.212	63.705	2.321.688	2.513.758	2.358.800							
Basilicata	3.953	4.121	4.121	8.074	208.304	29.873	938.036	1.178.777	1.106.113							
Calabria	8.036	9.379	9.379	17.415	449.295	64.434	2.346.852	2.542.522	2.385.791							
Campania	9.862	12.402	12.402	22.264	574.418	82.378	2.691.180	3.250.584	3.050.205							
E.-Romagna	42.738	41.993	41.993	84.731	2.186.057	313.504	10.657.483	12.370.708	11.608.130							
Friuli-V. Giulia	13.995	13.499	13.499	27.493	709.326	101.725	3.688.022	4.014.017	3.766.577							
Lazio	17.929	19.510	19.510	37.439	965.927	138.524	4.683.730	5.466.098	5.129.147							
Liguria	11.736	11.348	11.348	23.084	595.575	85.412	3.059.659	3.370.306	3.162.547							
Lombardia	77.685	78.170	78.170	155.854	4.021.045	576.661	18.667.111	22.754.748	21.352.058							
Marche	16.162	16.591	16.591	32.753	845.021	121.185	4.421.622	4.781.902	4.487.127							
Molise	2.008	2.030	2.030	4.038	104.181	14.941	545.136	589.554	553.212							
Piemonte	34.505	36.312	36.312	70.817	1.827.091	262.025	8.654.963	10.339.353	9.701.996							
PA Bolzano	3.361	3.252	3.252	6.613	170.612	24.468	892.739	965.481	905.965							
PA Trento	3.758	3.557	3.557	7.315	188.737	27.067	987.575	1.068.044	1.002.206							
Puglia	17.736	17.804	17.804	35.540	916.944	131.500	4.236.465	5.188.905	4.869.041							
Sardegna	8.346	8.765	8.765	17.111	441.459	63.310	1.711.342	2.498.179	2.344.182							
Sicilia	27.845	30.924	30.924	58.769	1.516.234	217.444	7.805.054	8.580.241	8.051.322							
Toscana	35.007	35.393	35.393	70.400	1.816.317	260.480	9.500.446	10.278.383	9.644.784							
Umbria	5.358	5.527	5.527	10.885	280.837	40.275	1.469.497	1.589.233	1.491.267							
Valle d'Aosta	1.377	1.319	1.319	2.697	69.578	9.978	364.072	393.737	369.465							
Veneto	44.104	43.414	43.414	87.517	2.257.949	323.814	10.327.406	12.777.542	11.989.886							
Min. Difesa	92	263	263	355	9.167	1.315	13.718	51.876	48.678							
Italia	394.239	404.144	404.144	798.383	20.598.287	2.954.018	99.983.794	116.563.949	109.378.500							

Tabella 73. Offerta effettiva (grammi e Unità Internazionali) dei medicinali plasmaderivati distribuiti in conto-lavorazione per Regione - anno 2016
(fonte: elaborazioni CNS su dati Kedrion)

Regione	Totale kg	Albumina g	Immunoglobulina umana uso endovenoso		Fattore VIII		Fattore IX		Complesso protrombinico		Antitrombina	
			g	g	UI	UI	UI	UI	UI	UI	UI	UI
Abruzzo	17.218	430.000	61.510		63.000		10.000		508.000		1.511.000	
Basilicata	8.074	255.500	23.400		21.000		-		80.500		1.076.000	
Calabria	17.415	420.400	77.315		753.000		59.000		358.500		6.874.000	
Campania	22.264	673.050	87.365		7.264.000		-		1.613.000		5.046.000	
E.-Romagna	84.731	1.899.800	306.825		4.025.000		917.000		3.845.500		1.827.000	
Friuli-V. Giulia	27.493	355.500	96.250		288.000		296.000		807.000		2.776.000	
Lazio	37.439	1.036.920	170.725		9.375.000		379.000		1.529.000		7.022.000	
Liguria	23.084	600.000	88.720		1.120.000		160.000		1.024.000		2.660.000	
Lombardia	155.854	3.992.700	507.435		17.184.000		2.311.000		4.835.500		3.101.000	
Marche	32.753	561.500	119.685		2.120.000		682.000		1.090.500		2.059.000	
Molise	4.038	116.500	9.400		384.000		-		160.500		998.000	
Piemonte	70.817	1.121.500	275.195		11.438.000		1.891.000		2.750.500		7.029.500	
PA Bolzano	6.613	115.250	26.435		320.000		32.000		656.000		532.000	
PA Trento	7.315	140.000	27.375		-		-		408.000		123.000	
Puglia	35.540	1.022.700	210.545		4.277.000		1.835.000		1.600.000		6.342.000	
Sardegna	17.111	1.263.500	51.500		1.417.000		-		1.013.500		2.516.000	
Sicilia	58.769	1.704.500	194.440		4.677.000		200.000		2.471.500		13.821.000	
Toscana	70.400	1.545.320	261.608		352.000		986.000		2.813.500		6.668.000	
Umbria	10.885	486.750	41.665		727.000		-		507.000		692.000	
Valle d'Aosta	2.697	67.000	10.330		21.000		-		74.000		183.000	
Veneto	87.517	2.022.500	307.508		7.664.000		1.090.000		4.089.000		5.703.000	
Min. Difesa	355	nd	nd		nd		nd		nd		nd	
Italia	798.383	19.830.890	2.955.230		73.490.000		10.848.000		32.235.000		78.559.500	

ANALISI DELL'AUTOSUFFICIENZA

Albumina

Nel 2016, la domanda di albumina espressa dal SSN ha rappresentato l'83% della domanda totale. L'autosufficienza teorica nazionale, stimata sulla base del rapporto tra offerta teorica e domanda SSN, è stata del 73% (+5% rispetto al 2015) mentre quella effettiva, intesa quale rapporto tra offerta effettiva della conto-lavorazione e domanda SSN, è in costante aumento e ha raggiunto il 70% (64% nel 2015) (Tabella 74).

Le Regioni che nel 2016 hanno raggiunto un'autosufficienza effettiva > 90% sono state: Valle d'Aosta, Friuli-Venezia Giulia, Marche, Umbria, Emilia-Romagna, Veneto, PA Trento, Liguria e Piemonte.

Tabella 74. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di albumina, 2016

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Offerta teorica / domanda SSN	Offerta effettiva / domanda SSN
	g	g	g	g	%	%
Abruzzo	856.668	712.935	444.212	430.000	62	60
Basilicata	321.773	318.810	208.304	255.500	65	80
Calabria	961.025	929.328	449.295	420.400	48	45
Campania	5.862.160	4.562.553	574.418	673.050	13	15
E.-Romagna	2.330.993	1.954.035	2.186.057	1.899.800	112	97
Friuli-V. Giulia	363.573	358.940	709.326	355.500	198	99
Lazio	2.954.903	1.792.220	965.927	1.036.920	54	58
Liguria	693.110	650.388	595.575	600.000	92	92
Lombardia	6.302.200	4.820.493	4.021.045	3.992.700	83	83
Marche	673.770	571.460	845.021	561.500	148	98
Molise	177.628	136.793	104.181	116.500	76	85
Piemonte	1.365.675	1.250.158	1.827.091	1.121.500	146	90
PA Bolzano	134.780	133.750	170.612	115.250	128	86
PA Trento	154.093	144.275	188.737	140.000	131	97
Puglia	1.853.633	1.578.985	916.944	1.022.700	58	65
Sardegna	1.666.375	1.637.728	441.459	1.263.500	27	77
Sicilia	2.731.970	2.296.410	1.516.234	1.704.500	66	74
Toscana	1.949.145	1.859.930	1.816.317	1.545.320	98	83
Umbria	495.368	494.838	280.837	486.750	57	98
Valle d'Aosta	67.493	67.010	69.578	67.000	104	100
Veneto	2.216.603	2.070.635	2.257.949	2.022.500	109	98
Italia	34.132.933	28.341.670	20.589.120	19.830.890	73	70

Le Regioni che nel 2016 hanno beneficiato maggiormente delle compensazioni interregionali sono state Umbria (autosufficienza effettiva 98% rispetto a quella teorica 57%) e Basilicata (80% rispetto a 65%) per il NAIP, la Sardegna (77% rispetto a 27%) per l'LPS, nonché Puglia (autosufficienza effettiva 65% rispetto a quella teorica 58%) e Sicilia (autosufficienza effettiva 74% rispetto a quella teorica 66%).

Le Regioni più lontane dall'obiettivo dell'autosufficienza effettiva sono invece Calabria, Campania e Lazio, con percentuali che oscillano tra il 15 e il 58% della domanda SSN soddisfatta dall'offerta della conto-lavorazione.

Immunoglobulina umana uso endovenoso

Nel 2016, la domanda SSN di IVIG ha rappresentato il 93% della domanda totale (Tabella 75), 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 2016 è stata del 76%, contro il 77% registrato nel 2015, confermando la tendenza in diminuzione osservata negli anni precedenti. L'autosufficienza effettiva, intesa quale rapporto tra offerta effettiva della conto-lavorazione e domanda SSN, è stata del 76%, contro il 72% e il 74% degli anni 2014 e 2015.

Le Regioni che nel 2016 hanno raggiunto un'autosufficienza effettiva >90% sono state: Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Molise e Sicilia. Poco al di sotto troviamo Basilicata, Calabria, Lombardia, Marche, PA di Trento, Sardegna, Umbria e Veneto. La Campania è l'unica Regione con un valore di autosufficienza effettiva inferiore o uguale al 50%.

Tabella 75. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di immunoglobulina umana uso endovenoso, 2016

Regione	Domanda totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Offerta teorica / domanda SSN	Offerta effettiva / domanda SSN
	g	g	g	g	%	%
Abruzzo	82.847	81.147	63.705	61.510	79	76
Basilicata	27.674	27.674	29.873	23.400	108	85
Calabria	86.564	86.504	64.434	77.315	74	89
Campania	262.148	245.408	82.378	87.365	34	36
E.-Romagna	329.098	327.478	313.504	306.825	96	94
Friuli-V. Giulia	103.248	103.150	101.725	96.250	99	93
Lazio	385.706	258.561	138.524	170.725	54	66
Liguria	151.810	148.690	85.412	88.720	57	60
Lombardia	675.773	572.504	576.661	507.435	101	89
Marche	141.678	141.313	121.185	119.685	86	85
Molise	22.060	9.400	14.941	9.400	159	100
Piemonte	357.321	355.366	262.025	275.195	74	77
PA Bolzano	40.888	40.888	24.468	26.435	60	65
PA Trento	33.250	33.200	27.067	27.375	82	82
Puglia	279.384	271.059	131.500	210.545	49	78
Sardegna	60.595	60.595	63.310	51.500	104	85
Sicilia	217.159	209.786	217.444	194.440	104	93
Toscana	496.816	494.134	260.480	261.608	53	53
Umbria	50.325	50.125	40.275	41.665	80	83
Valle d'Aosta	13.380	13.380	9.978	10.330	75	77
Veneto	369.408	366.168	323.814	307.508	88	84
Italia	4.187.128	3.896.527	2.952.703	2.955.230	76	76

Antitrombina

La domanda SSN di AT rispetto alla domanda totale a livello nazionale è passata dal 94% nel 2011 all'88% nel 2015. L'autosufficienza effettiva ha registrato un valore medio del 67% negli anni compresi tra il 2011 e il 2015 e del 75% nel 2016, significativamente inferiore al valore di autosufficienza teorica (104%) (Tabella 76).

Tabella 76. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di antitrombina, 2016

Regione	Domanda Totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Offerta teorica/ Domanda SSN	Offerta effettiva/ Domanda SSN
	UI	UI	UI	UI	%	%
Abruzzo	1.571.000	1.541.000	2.358.800	1.511.000	153	98
Basilicata	1.356.500	1.356.500	1.106.113	1.076.000	82	79
Calabria	8.342.000	7.453.000	2.385.791	6.874.000	32	92
Campania	18.539.500	17.746.500	3.050.205	5.046.000	17	28
E.-Romagna	2.731.500	1.855.500	11.608.130	1.827.000	626	98
Friuli-V. Giulia	2.826.000	2.826.000	3.766.577	2.776.000	133	98
Lazio	18.707.000	14.043.000	5.129.147	7.022.000	37	50
Liguria	2.936.500	2.710.000	3.162.547	2.660.000	117	98
Lombardia	10.887.000	6.728.500	21.352.058	3.101.000	317	46
Marche	2.062.000	2.059.000	4.487.127	2.059.000	218	100
Molise	1.305.000	1.223.000	553.212	998.000	45	82
Piemonte	7.433.500	7.029.500	9.701.996	7.029.500	138	100
PA Bolzano	532.000	532.000	905.965	532.000	170	100
PA Trento	123.000	123.000	1.002.206	123.000	815	100
Puglia	8.130.000	7.494.000	4.869.041	6.342.000	65	85
Sardegna	2.815.500	2.815.000	2.344.182	2.516.000	83	89
Sicilia	15.216.500	14.401.000	8.051.322	13.821.000	56	96
Toscana	7.052.000	6.852.000	9.644.784	6.668.000	141	97
Umbria	692.000	692.000	1.491.267	692.000	216	100
Valle d'Aosta	183.000	183.000	369.465	183.000	202	100
Veneto	5.770.500	5.703.000	11.989.886	5.703.000	210	100
Italia	119.212.000	105.366.500	109.329.822	78.559.500	104	75

Le Regioni che nel 2016 hanno raggiunto un'autosufficienza effettiva > 90% della domanda totale sono state: Abruzzo, Calabria, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Marche, Friuli-Venezia Giulia, Sicilia, Toscana, Piemonte, 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 2016 hanno beneficiato maggiormente delle compensazioni interregionali sono state Calabria (autosufficienza effettiva del 92% rispetto a quella teorica del 32%), Campania (28% rispetto a 17%), Lazio (50% rispetto a 37%), Sardegna (89% rispetto a 83%), Puglia (85% rispetto a 65%) e Sicilia (96% rispetto a 56%). Le Regioni più lontane dall'obiettivo dell'autosufficienza effettiva sono invece Campania (28%) e Lombardia (46%).

Fattore VIII di origine plasmatica

L'autosufficienza effettiva di FVIIIpd a livello nazionale è, nel 2016, del 56%. Questo valore è comunque notevolmente inferiore all'autosufficienza teorica (76% della domanda SSN) (Tabella 77). Nel 2016 solo Marche, Sardegna e Valle d'Aosta 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. Nella PA di Trento non sono stati distribuiti prodotti da conto-lavorazione contenenti FVIIIpd.

Tabella 77. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di fattore VIII di origine plasmatica, 2016

Regione	Domanda Totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Offerta teorica/ Domanda SSN	Offerta effettiva/ Domanda SSN
	UI	UI	UI	UI	%	%
Abruzzo	1.051.500	1.050.000	2.321.688	63.000	221	6
Basilicata	343.000	343.000	938.036	21.000	273	6
Calabria	1.332.000	1.298.500	2.346.852	753.000	181	58
Campania	12.789.000	12.605.000	2.691.180	7.264.000	21	58
E.-Romagna	8.487.000	7.005.000	10.657.483	4.025.000	152	57
Friuli-V. Giulia	1.133.000	1.102.000	3.688.022	288.000	335	26
Lazio	20.805.000	22.065.000	4.683.730	9.375.000	21	42
Liguria	2.098.000	1.965.000	3.059.659	1.120.000	156	57
Lombardia	23.516.500	22.964.000	18.667.111	17.184.000	81	75
Marche	2.567.000	2.563.000	4.421.622	2.120.000	173	83
Molise	541.000	528.000	545.136	384.000	103	73
Piemonte	19.442.000	19.437.000	8.654.963	11.438.000	45	59
PA Bolzano	1.063.000	1.063.000	892.739	320.000	84	30
PA Trento	105.000	105.000	987.575	-	941	-
Puglia	10.045.000	10.023.000	4.236.465	4.277.000	42	43
Sardegna	1.693.000	1.693.000	1.711.342	1.417.000	101	84
Sicilia	7.860.000	7.862.000	7.805.054	4.677.000	99	59
Toscana	7.018.000	6.910.000	9.500.446	352.000	137	5
Umbria	1.442.500	1.440.500	1.469.497	727.000	102	50
Valle d'Aosta	24.000	24.000	364.072	21.000	1.517	88
Veneto	10.228.500	10.218.500	10.327.406	7.664.000	101	75
Italia	133.584.000	132.264.500	99.970.076	73.490.000	76	56

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 2016 dall'unico prodotto reso disponibile 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 2016, infatti, l'azienda è tenuta a portare a prodotto finito tutti gli intermedi di produzione.

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 (92% della domanda SSN) quella regionale mostra differenze significative (range: 42% - 100%) a conferma di criticità, peraltro già rilevate negli anni precedenti, nella programmazione e nei meccanismi di scambio e compensazione interregionali (Tabella 78).

Tabella 78. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di fattore IX di origine plasmatica e concentrati di complesso protrombinico a tre fattori, 2016

Regione	Domanda Totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Offerta teorica/ Domanda SSN	Offerta effettiva/ Domanda SSN
	UI	UI	UI	UI	%	%
Abruzzo	1.245.000	1.245.000	2.499.516	518.000	201	42
Basilicata	80.500	80.500	1.216.075	80.500	1.511	100
Calabria	486.800	467.300	2.510.806	417.500	537	89
Campania	2.895.100	2.470.000	3.980.568	1.613.000	161	65
E.-Romagna	5.523.300	5.108.500	12.176.672	4.762.500	238	93
Friuli-V. Giulia	1.143.000	1.143.000	3.765.081	1.103.000	329	97
Lazio	2.445.900	2.160.000	5.200.367	1.908.000	241	88
Liguria	1.320.200	1.184.000	3.354.948	1.184.000	283	100
Lombardia	8.220.000	7.345.500	21.500.733	7.146.500	293	97
Marche	1.772.500	1.772.500	4.631.819	1.772.500	261	100
Molise	203.500	170.500	579.798	160.500	340	94
Piemonte	5.159.500	4.868.500	9.924.640	4.641.500	204	95
PA Bolzano	688.000	688.000	1.029.995	688.000	150	100
PA Trento	408.000	408.000	1.083.100	408.000	265	100
Puglia	4.944.300	4.049.000	5.209.777	3.435.000	129	85
Sardegna	1.018.300	1.018.300	2.171.747	1.013.500	213	100
Sicilia	3.216.900	2.814.000	7.935.104	2.671.500	282	95
Toscana	4.125.700	3.922.500	10.226.988	3.799.500	261	97
Umbria	681.000	681.000	1.618.970	507.000	238	74
Valle d'Aosta	74.000	74.000	374.684	74.000	506	100
Veneto	5.364.900	5.339.000	12.606.442	5.179.000	236	97
Italia	51.016.400	47.009.100	113.562.195	43.083.000	242	92

Plasma virus-inattivato con solvente detergente

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

Per il plasma virus-inattivato con solvente detergente sono previste le medesime indicazioni terapeutiche del plasma fresco congelato; non sono state rilevate sufficienti evidenze che giustificano l'utilizzo prioritario o preferenziale del plasma virus-inattivato con solvente detergente rispetto al plasma fresco congelato (53).

Nel 2016, la domanda SSN di plasma virus-inattivato con solvente detergente è stata prossocché pari alla domanda totale. Per lo stesso anno, l'autosufficienza effettiva nazionale è stata del 70% (Tabella 79).

Per le sole Regioni che utilizzano il plasma virus-inattivato con solvente detergente prodotto da conto-lavorazione, l'autosufficienza effettiva regionale varia dal 10% della Liguria al 100% registrato nelle Marche, Molise, Piemonte e Veneto.

Tabella 79. Stime dell'autosufficienza regionale e nazionale di plasma virus-inattivato con solvente detergente, 2016

Regione	Domanda Totale	Domanda SSN	Offerta teorica	Offerta effettiva	Offerta teorica/ Domanda SSN	Offerta effettiva/ Domanda SSN
	mL	mL	mL	mL	%	%
Abruzzo	344.000	344.000	-	-	-	-
Basilicata	702.000	702.000	-	-	-	-
Calabria	932.000	932.000	-	-	-	-
Campania	4.746.000	4.670.000	5.931.269	4.314.000	127	92
E.-Romagna	233.200	233.200	-	-	-	-
Friuli-V. Giulia	14.000	14.000	-	-	-	-
Lazio	4.769.200	4.653.800	3.401.434	3.259.800	73	70
Liguria	873.600	873.600	216.457	90.200	25	10
Lombardia	693.200	693.200	-	634.000	-	91
Marche	2.016.400	1.976.400	2.451.266	1.976.400	124	100
Molise	420.000	420.000	599.277	420.000	143	100
Piemonte	3.256.000	3.256.000	4.132.856	3.256.000	127	100
PA Bolzano	-	-	-	-	-	-
PA Trento	-	-	-	-	-	-
Puglia	4.158.400	4.108.400	4.451.956	3.220.400	108	78
Sardegna	8.000	8.000	-	-	-	-
Sicilia	4.270.600	4.270.600	1.570.940	1.766.000	37	41
Toscana	1.530.200	1.530.200	-	-	-	-
Umbria	-	-	-	-	-	-
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-	-
Veneto	3.688.200	3.617.600	5.023.011	3.617.600	139	100
Italia	32.655.000	32.303.000	23.869.610	22.554.400	74	70

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 domanda 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, rFIX e rFXIII); immunoglobuline polivalenti a somministrazione sc/im e specifiche; altri MPD, non inseriti fino al 2016 nei contratti di conto-lavorazione⁵.

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 31/12/2016, applicando gli sconti previsti dalla legge per la spesa farmaceutica convenzionata. Nella Tabella 80 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 2016 la spesa per l'acquisto dei predetti MPD ha registrato un valore pari a circa 101,5 milioni di euro (1,67 euro *pro capite*) e un decremento, rispetto al 2015, di circa 11,5 milioni di euro (-10%) confermando un *trend* osservato negli anni precedenti (17,31). Dall'analisi degli andamenti della spesa *pro capite* per principio attivo si conferma il forte decremento per il CCP3 (-47%) e l'AT (-35%), seguiti dagli altri MPD (albumina: -21%, FVIIIpd: -1,3% e IVIG: -6%) ad eccezione del FIXpd (+13%). Per lo stesso gruppo di MPD, le variazioni *pro capite* più significative a livello regionale (anche se derivanti da valori assoluti relativamente esigui) si sono registrate in Valle d'Aosta e PA di Trento, con valori del +348% e +167% circa, in ragione degli aumenti di spesa dovuti all'acquisto di IVIG. Significativi sono gli aumenti di spesa *pro capite* registrati in Abruzzo, Campania, Emilia-Romagna, Liguria e Toscana con valori compresi tra +19% e +7% per un totale di 4,2 milioni di euro. Nella Tabella 81 è riportata la spesa totale e totale *pro capite* relativa all'approvvigionamento dei medicinali ricombinanti (rFVIIa, rFVIII, rFIX e rFXIII). Complessivamente, la spesa per fattori ricombinanti, nel biennio, ha mostrato un lieve aumento sia relativamente al dato assoluto di spesa sia relativamente a quello *pro capite* (+3%). L'aumento di spesa registrato per il rFVIII (+5,2%) e il rFIX (+6,2%) è solo in parte compensato dalla riduzione osservata per il rFVIIa (-12,7%). Nel 2016, la spesa totale per i fattori della coagulazione ricombinanti si attesta intorno ai 391 milioni di euro (6,45 euro *pro capite*); le Regioni dove si registra la spesa *pro capite* maggiore sono Friuli-Venezia Giulia, Calabria e Puglia, rispettivamente con 12,26; 9,59 e 9,07 euro. Nel 2016, per quanto concerne gli altri MPD (Tabelle 82-85), nel complesso si è registrata una spesa totale di circa 171 milioni di euro, pari a una spesa *pro capite* di 2,82 euro, di cui 81 milioni circa destinati all'acquisto di immunoglobuline (Tabella 82). Il maggiore incremento si riscontra per le IG sottocute la cui spesa *pro capite* è aumentata del 27% in ragione del costante incremento dei consumi. Per quanto riguarda l'insieme delle altre IG specifiche, si osserva un valore della spesa *pro capite* sostanzialmente costante (Tabella 83). Per i restanti MPD (Tabella 84), si registra un aumento della spesa *pro capite* pari al 6% e in particolare sono in aumento le spese *pro capite* relative all'acquisto di prodotti contenenti inibitore della C1 esterasi (+33%), CCP4 (+26%) e fibrinogeno (+17%). Ad eccezione della spesa *pro capite* per l'acquisto di prodotti contenenti proteina C (-28%), risulta costante o in leggera diminuzione la spesa per tutti gli altri prodotti (Tabella 85).

⁵ Il plasma virus-inattivato con solvente detergente (*Plasmasafe®*, in seguito *Plasmagrade®*) è prodotto solo per alcune Regioni italiane.

Tabella 80. Stima della spesa totale e pro capite a carico dell'SSN per l'acquisizione sul mercato di medicinali plasmaderivati i cui principi attivi sono ricompresi nel contratto di conto-lavorazione del plasma nazionale, anno 2016

Regione	Albumina		Immunoglobulina umana uso endovenoso		FVIII plasmatico		Plasmatico FIX		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	664.781	0,50	875.946	0,66	543.823	0,41	297.942	0,22	9.075	0,01	4.256	0,00	2.395.823	1,81
Basilicata	206.165	0,36	194.542	0,34	180.642	0,31	-	-	-	-	48.496	0,08	629.845	1,10
Calabria	1.699.840	0,86	432.493	0,22	296.222	0,15	7.920	0,00	9.092	0,00	79.063	0,04	2.524.629	1,28
Campania	9.002.035	1,54	6.113.322	1,04	2.736.400	0,47	-	-	201.738	0,03	1.466.908	0,25	19.520.403	3,34
E-Romagna	147.586	0,03	1.238.694	0,28	1.660.353	0,37	165.330	0,04	2.853	0,00	7.728	0,00	3.222.545	0,72
F-V. Giulia	13.510	0,01	490.491	0,40	425.018	0,35	-	-	8.580	0,01	5.940	0,00	943.539	0,77
Lazio	2.399.394	0,41	4.437.337	0,75	6.618.016	1,12	119.607	0,02	2.522	0,00	1.305.816	0,22	14.882.692	2,53
Liguria	155.535	0,10	2.072.813	1,32	497.909	0,32	-	-	-	-	9.295	0,01	2.735.552	1,74
Lombardia	2.481.659	0,25	2.655.660	0,27	3.706.218	0,37	93.763	0,01	3.469	0,00	595.207	0,06	9.535.975	0,95
Marche	25.317	0,02	1.075.868	0,70	267.035	0,17	-	-	-	-	-	-	1.368.220	0,89
Molise	73.468	0,24	-	-	66.528	0,21	4.840	0,02	-	-	40.275	0,13	185.111	0,59
Piemonte	281.578	0,06	3.134.936	0,71	4.324.210	0,98	106.920	0,02	-	-	-	-	7.847.644	1,78
PA Bolzano	43.363	0,08	602.901	1,16	396.317	0,76	-	-	-	-	-	-	1.042.581	2,00
PA Trento	16.595	0,03	278.542	0,52	58.905	0,11	-	-	-	-	-	-	354.042	0,66
Puglia	1.908.963	0,47	2.840.660	0,70	3.091.647	0,76	271.102	0,07	6.160	0,00	195.118	0,05	8.313.651	2,04
Sardegna	1.150.814	0,69	369.207	0,22	918.695	0,55	-	-	1.329	0,00	49.649	0,03	2.489.692	1,50
Sicilia	1.738.828	0,34	1.036.719	0,20	3.763.136	0,74	32.670	0,01	24.706	0,00	102.660	0,02	6.662.428	1,31
Toscana	657.952	0,18	9.958.596	2,66	1.215.013	0,32	65.739	0,02	-	-	30.360	0,01	11.927.660	3,19
Umbria	26.154	0,03	361.242	0,41	382.239	0,43	80.388	0,09	-	-	-	-	850.023	0,95
V. d'Aosta	40	0,00	97.112	0,76	1.386	0,01	-	-	-	-	-	-	98.538	0,77
Veneto	188.321	0,04	2.038.514	0,41	1.634.878	0,33	79.200	0,02	-	-	-	-	3.940.913	0,80
Italia	22.881.899	0,38	40.305.594	0,66	32.748.298	0,54	1.325.420	0,02	269.524	0,00	3.940.770	0,06	101.471.505	1,67

Tabella 81. Stima della spesa totale e *pro capite* per i fattori VII, VIII, IX e XIII di origine ricombinante, 2016

Regione	rFVIIa		rFVIII		rFIX		rFXIII		Totale	
	spesa	spesa p.c.	spesa	spesa p.c.	spesa	spesa p.c.	spesa	spesa p.c.	spesa	spesa p.c.
Abruzzo	483.037	0,36	6.479.744	4,88	1.390.552	1,05	341.532	0,26	8.694.865	6,55
Basilicata	190.568	0,33	2.868.042	5,00	85.701	0,15	248.387	0,43	3.392.698	5,91
Calabria	4.350.685	2,21	12.914.262	6,55	1.190.053	0,60	434.678	0,22	18.889.678	9,59
Campania	5.755.414	0,98	38.420.220	6,57	6.200.652	1,06	124.194	0,02	50.500.479	8,63
E.-Romagna	2.114.659	0,48	20.073.981	4,51	1.584.715	0,36	-	-	23.773.354	5,34
Friuli-V. Giulia	7.571.104	6,20	6.598.485	5,40	804.680	0,66	-	-	14.974.269	12,26
Lazio	2.434.372	0,41	42.215.025	7,17	2.762.705	0,47	-	-	47.412.103	8,05
Liguria	197.185	0,13	5.259.920	3,35	2.237.333	1,42	248.387	0,16	7.942.825	5,06
Lombardia	3.415.652	0,34	37.675.405	3,76	6.072.020	0,61	310.484	0,03	47.473.561	4,74
Marche	1.249.278	0,81	5.893.147	3,82	1.278.315	0,83	-	-	8.420.740	5,45
Molise	165.424	0,53	1.190.376	3,81	3.792	0,01	-	-	1.359.592	4,36
Piemonte	3.556.605	0,81	19.307.565	4,38	1.843.879	0,42	-	-	24.708.049	5,61
PA Bolzano	85.359	0,16	1.491.357	2,86	4.930	0,01	-	-	1.581.646	3,04
PA Trento	13.896	0,03	2.124.691	3,95	301.474	0,56	-	-	2.440.061	4,53
Puglia	7.319.659	1,80	25.493.486	6,25	4.166.143	1,02	-	-	36.979.289	9,07
Sardegna	441.350	0,27	6.646.441	4,01	4.550	0,00	-	-	7.092.342	4,28
Sicilia	4.477.022	0,88	29.642.025	5,84	3.494.047	0,69	-	-	37.613.094	7,41
Toscana	4.057.508	1,08	14.464.156	3,86	4.820.967	1,29	-	-	23.342.631	6,23
Umbria	242.180	0,27	3.171.495	3,56	300.540	0,34	-	-	3.714.215	4,17
Valle d'Aosta	18.527	0,15	355.512	2,79	-	-	-	-	374.039	2,94
Veneto	3.446.764	0,70	15.704.822	3,20	1.530.465	0,31	62.097	0,01	20.744.148	4,22
Italia	51.586.247	0,85	297.990.156	4,91	40.077.514	0,66	1.769.759	0,03	391.423.676	6,45

Tabella 82. Stima della spesa per immunoglobuline polivalenti a somministrazione sc/im e immunoglobuline specifiche, 2016

Regione	IG SC/IM	IG Anti B	IG Anti B IV	IG A TETANICA	IG Anti-D (Rh)	IG Anti-CMV	IG Anti-Var	IG Anti-rabbia	Totale
Abruzzo	1.146.102	316.337	14.551	166.001	54.243	38.811	645	-	1.736.690
Basilicata	359.205	145.959	-	51.203	17.537	21.635	-	-	595.538
Calabria	1.360.957	723.470	98.501	311.858	45.981	4.770	260	-	2.545.796
Campania	3.569.429	8.126.236	1.240.548	1.283.497	104.041	53.438	2.328	-	14.379.517
E.-Romagna	2.878.144	1.212.112	725.510	213.258	238.068	470.852	35.180	4.590	5.777.714
Friuli-V. Giulia	272.715	120.302	622	28.716	44.306	101.980	12.872	13.490	595.002
Lazio	3.014.520	1.095.889	189.112	330.603	201.163	12.355	6.070	2.300	4.852.013
Liguria	780.473	366.163	12.007	134.797	58.538	5.202	2.020	-	1.359.200
Lombardia	3.140.907	6.218.383	259.889	481.575	302.908	101.793	21.389	11.050	10.537.895
Marche	1.113.207	270.195	35.228	143.949	66.941	29.180	15.149	-	1.673.848
Molise	142.611	92.627	6.380	25.514	9.590	-	-	-	276.722
Piemonte	3.375.668	2.331.648	51.366	182.419	221.335	334.832	87	-	6.497.354
PA Bolzano	179.560	38.274	-	18.244	35.014	5.852	173	6.830	283.947
PA Trento	100.268	74.129	-	15.380	25.486	-	2.217	2.200	219.680
Puglia	4.469.329	2.700.199	597.361	328.387	87.270	40.755	1.612	-	8.224.911
Sardegna	509.997	1.476.044	269.777	123.127	29.129	6.895	-	-	2.414.969
Sicilia	2.396.262	1.803.431	3.967	697.921	117.963	26.878	-	-	5.046.421
Toscana	4.681.216	1.241.940	161.260	457.153	158.255	39.016	3.203	3.440	6.745.482
Umbria	762.819	128.754	-	60.841	35.318	9.818	2.713	-	1.000.262
Valle d'Aosta	94.746	77.866	-	13.768	5.493	-	-	2.200	194.074
Veneto	3.757.086	1.117.011	415.257	150.700	160.938	858.330	14.143	31.500	6.504.965
Italia	38.105.220	29.676.970	4.081.333	5.218.910	2.019.516	2.162.392	120.060	77.600	81.461.999

Tabella 83. Stima della spesa standardizzata (euro pro capite ed euro per mille unità di popolazione) di immunoglobuline polivalenti a somministrazione sc/im e immunoglobuline specifiche, 2016

Regione	IG SC/IM	IG Anti B	IG Anti B IV	IG Anti-Tetanica	IG Anti-D (Rh)	IG Anti-CMV	IG Anti-Var*	IG Anti-rabbia*	Totale
Abruzzo	0,86	0,24	0,01	0,13	0,04	0,03	0,49	-	1,31
Basilicata	0,63	0,25	-	0,09	0,03	0,04	-	-	1,04
Calabria	0,69	0,37	0,05	0,16	0,02	0,00	0,13	-	1,29
Campania	0,61	1,39	0,21	0,22	0,02	0,01	0,40	-	2,46
E.-Romagna	0,65	0,27	0,16	0,05	0,05	0,11	7,91	1,03	1,30
Friuli-V. Giulia	0,22	0,10	0,00	0,02	0,04	0,08	10,54	11,05	0,49
Lazio	0,51	0,19	0,03	0,06	0,03	0,00	1,03	0,39	0,82
Liguria	0,50	0,23	0,01	0,09	0,04	0,00	1,29	-	0,87
Lombardia	0,31	0,62	0,03	0,05	0,03	0,01	2,14	1,10	1,05
Marche	0,72	0,18	0,02	0,09	0,04	0,02	9,81	-	1,08
Molise	0,46	0,30	0,02	0,08	0,03	-	-	-	0,89
Piemonte	0,77	0,53	0,01	0,04	0,05	0,08	0,02	-	1,48
PA Bolzano	0,34	0,07	-	0,04	0,07	0,01	0,33	13,11	0,55
PA Trento	0,19	0,14	-	0,03	0,05	-	4,12	4,09	0,41
Puglia	1,10	0,66	0,15	0,08	0,02	0,01	0,40	-	2,02
Sardegna	0,31	0,89	0,16	0,07	0,02	0,00	-	-	1,46
Sicilia	0,47	0,36	0,00	0,14	0,02	0,01	-	-	0,99
Toscana	1,25	0,33	0,04	0,12	0,04	0,01	0,86	0,92	1,80
Umbria	0,86	0,14	-	0,07	0,04	0,01	3,04	-	1,12
Valle d'Aosta	0,74	0,61	-	0,11	0,04	-	-	17,28	1,52
Veneto	0,76	0,23	0,08	0,03	0,03	0,17	2,88	6,41	1,32
Italia	0,63	0,49	0,07	0,09	0,03	0,04	1,98	1,28	1,34

*Valori per mille unità di popolazione.

Tabella 84. Stima della spesa totale per altri medicinali plasmaderivati, 2016

Regione	Fattore VII di coagulazione	Attività di bypass dell'inibitore del fattore VIII	Colle	Altre frazioni proteiche plasmatiche	CCP a 4 fattori	Fibrinogeno	Alfa 1 antitripsina	Inibitore umano della C1 esterasi	Fattore X	Fattore XI	Fattore XIII	Proteina C	Totale
Abruzzo	73.742	904.762	722.288	130.548	65.797	487.960	167.376	295.693	-	-	-	38.308	2.886.473
Basilicata	-	-	540.338	250.326	76.065	64.680	-	109.987	-	-	-	-	1.041.396
Calabria	-	2.222.300	789.049	367.885	2.178	588.720	66.000	303.433	-	-	-	10.505	4.350.069
Campania	-	5.521.376	2.989.447	133.348	137.882	1.343.760	249.216	1.642.875	-	-	-	620.837	12.638.740
E-Romagna	105.012	3.769.622	591.584	91.706	212.532	1.073.160	351.120	488.844	-	-	215.384	43.230	6.942.195
FVG	-	1.255.453	539.237	5.110	30.349	168.080	538.560	33.664	-	45.760	-	-	2.616.213
Lazio	755.883	1.934.861	1.707.768	499.003	82.138	1.384.240	176.352	1.182.994	-	14.300	101.587	34.650	7.873.777
Liguria	35.004	452.991	357.490	301.622	28.120	137.280	230.220	57.473	-	-	25.885	29.700	1.655.785
Lombardia	1.066.111	2.272.689	2.697.535	22.067	28.116	1.361.800	1.606.685	1.723.982	46.860	25.740	91.819	261.612	11.205.018
Marche	2.719	1.056	420.619	-	48.400	208.560	26.400	245.978	-	-	2.442	11.550	967.723
Molise	177.353	-	85.867	351	-	31.680	10.296	7.392	-	-	-	-	312.939
Piemonte	119.947	1.685.862	1.478.108	20.209	120.698	427.240	668.184	651.629	-	2.860	23.443	3.988	5.202.167
PA Bolzano	-	182.421	225.472	-	127.261	275.440	764.280	3.080	-	-	-	13.134	1.591.088
PA Trento	-	24.486	144.887	-	2.932	89.320	198.000	8.730	-	-	12.210	-	480.565
Puglia	110.612	388.103	1.242.669	587.428	13.845	720.280	215.688	1.132.172	-	-	-	273.730	4.684.527
Sardegna	-	837.425	544.359	2.860	209.402	625.680	321.816	602.396	-	-	-	4.378	3.148.316
Sicilia	4.200	3.023.531	1.460.868	1.242.172	75.558	619.520	244.992	1.622.275	-	-	-	196.350	8.489.466
Toscana	-	1.761.784	1.438.134	587.852	196.854	671.000	457.657	496.773	-	-	34.676	107.261	5.751.990
Umbria	-	12.243	422.524	-	6.970	350.240	33.792	120.481	-	-	-	2.189	948.439
Valle d'Aosta	-	-	96.139	-	-	5.720	257.400	76.692	-	-	-	-	435.951
Veneto	11.668	767.636	793.208	-	24.668	1.760.440	505.032	1.080.791	-	-	79.121	4.709	5.027.272
Italia	2.462.252	27.018.602	19.287.590	4.242.486	1.489.763	12.394.800	7.089.066	11.887.334	46.860	88.660	586.568	1.656.129	88.250.110

Tabella 85. Stima della spesa standardizzata (euro *pro capite* ed euro per mille unità di popolazione) per altri medicinali plasmaderivati, 2016

Regione	Fattore VII di coagulazione	Attività di bypass dell'inibitore del fattore VIII	Colle	Altre frazioni proteiche plasmatiche	CCP a 4 fattori	Fibrinogeno	Alfa 1 antitripsina	Inibitore umano della c1 esterasi	Fattore X*	Fattore XI *	Fattore XIII*	Proteina C	Totale
Abruzzo	0,06	0,68	0,54	0,10	0,05	0,37	0,13	0,22	-	-	-	0,03	2,18
Basilicata	-	-	0,94	0,44	0,13	0,11	-	0,19	-	-	-	-	1,82
Calabria	-	1,13	0,40	0,19	0,00	0,30	0,03	0,15	-	-	-	0,01	2,21
Campania	-	0,94	0,51	0,02	0,02	0,23	0,04	0,28	-	-	-	0,11	2,16
E-Romagna	0,02	0,85	0,13	0,02	0,05	0,24	0,08	0,11	-	-	48,42	0,01	1,56
FVG	-	1,03	0,44	0,00	0,02	0,14	0,44	0,03	-	37,47	-	-	2,14
Lazio	0,13	0,33	0,29	0,08	0,01	0,24	0,03	0,20	-	2,43	17,25	0,01	1,34
Liguria	0,02	0,29	0,23	0,19	0,02	0,09	0,15	0,04	-	-	16,48	0,02	1,05
Lombardia	0,11	0,23	0,27	0,00	0,00	0,14	0,16	0,17	4,68	2,57	9,17	0,03	1,12
Marche	0,00	0,00	0,27	-	0,03	0,14	0,02	0,16	-	-	1,58	0,01	0,63
Molise	0,57	-	0,28	0,00	-	0,10	0,03	0,02	-	-	-	-	1,00
Piemonte	0,03	0,38	0,34	0,00	0,03	0,10	0,15	0,15	-	0,65	5,32	0,00	1,18
PA Bolzano	-	0,35	0,43	-	0,24	0,53	1,47	0,01	-	-	-	0,03	3,05
PA Trento	-	0,05	0,27	-	0,01	0,17	0,37	0,02	-	-	22,69	-	0,89
Puglia	0,03	0,10	0,30	0,14	0,00	0,18	0,05	0,28	-	-	-	0,07	1,15
Sardegna	-	0,51	0,33	0,00	0,13	0,38	0,19	0,36	-	-	-	0,00	1,90
Sicilia	0,00	0,60	0,29	0,24	0,01	0,12	0,05	0,32	-	-	-	0,04	1,67
Toscana	-	0,47	0,38	0,16	0,05	0,18	0,12	0,13	-	-	9,26	0,03	1,54
Umbria	-	0,01	0,47	-	0,01	0,39	0,04	0,14	-	-	-	0,00	1,06
Valle d'Aosta	-	-	0,76	-	-	0,04	2,02	0,60	-	-	-	-	3,42
Veneto	0,00	0,16	0,16	-	0,01	0,36	0,10	0,22	-	-	16,10	0,00	1,02
Italia	0,04	0,45	0,32	0,07	0,02	0,20	0,12	0,20	0,77	1,46	9,67	0,03	1,45

*Valori per mille unità di popolazione.

Costi medi unitari di acquisto

Nelle Tabelle 86-88 sono riportati i costi medi di acquisto per unità di misura sostenuti dalle Regioni per l'acquisto di albumina, IVIG 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 (FVIIIpd: Sardegna, Lombardia, Veneto, Liguria e Sicilia; IVIG: Emilia-Romagna, Lazio, Marche, Sicilia e Calabria) i costi medi unitari eccedono il prezzo massimo di cessione alle strutture pubbliche dell'SSN come definito in allegato alla determinazione AIFA del 05 agosto 2006 (54).

Per quanto riguarda l'albumina (Tabella 86) 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. In particolare, il costo di acquisizione dal mercato delle strutture SSN è soggetto a una variabilità collegabile ai differenti prezzi di aggiudicazione di gara; invece, il costo registrato attraverso il canale delle farmacie aperte al pubblico è sostanzialmente simile per tutte le Regioni. Infatti, i prezzi delle confezioni e la scontistica applicata sono gli stessi a livello nazionale e le lievi differenze osservate sono probabilmente riconducibili alla diversa composizione del paniere di acquisto rispetto ai dosaggi e ai relativi prezzi.

Le Regioni in cui oltre il 90% della domanda di mercato è espressa dalle strutture del 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.

La domanda sul mercato di IVIG (ad esclusione della domanda specifica di IVIG ad alto titolo di IgM – si veda Tabella 8) ha fatto registrare una spesa pari a 35.853.408 euro, con una diminuzione rispetto al 2015 dell'8%, in linea con l'aumento della disponibilità di prodotti in conto-lavorazione (Tabella 87). Il costo unitario medio per grammo osservato a livello nazionale è stato di 40,52 euro (range: 30,70-51,52 euro).

L'acquisto sul mercato del FVIIIpd ha fatto registrare un valore di spesa di 32.748.298 euro (0,56 euro per UI), espresso quasi totalmente dalla distribuzione attraverso le Strutture del SSN, (96%) con un decremento del 2% rispetto al 2015 (Tabella 88).

Tabella 86. 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, 2016

Regione	Spesa Unitaria			Domanda				Spesa totale			
	Strutture SSN	Farmacie	Totale	Strutture SSN	Farmacie	Strutture SSN	Farmacie	Strutture SSN	Farmacie	Strutture SSN	Farmacie
				g	%	g	%	g	%	g	%
Abruzzo	2,20	3,95	2,35	259.000	92%	23.935	8%	570.286	86%	94.495	14%
Basilicata	2,43	3,94	3,26	28.575	45%	34.735	55%	69.300	34%	136.866	66%
Calabria	2,21	3,89	3,34	166.275	33%	342.653	67%	366.701	22%	1.333.139	78%
Campania	2,12	3,87	2,31	3.464.800	89%	424.703	11%	7.356.817	82%	1.645.218	18%
E.-Romagna	2,57	3,90	2,72	47.995	88%	6.240	12%	123.276	84%	24.310	16%
Friuli-V. Giulia	-	3,93	3,93	-	0%	3.440	100%	-	0%	13.510	100%
Lazio	2,53	3,91	3,18	401.015	53%	354.285	47%	1.015.391	42%	1.384.004	58%
Liguria	2,09	3,93	3,09	23.070	46%	27.318	54%	48.140	31%	107.395	69%
Lombardia	2,22	3,92	3,00	448.863	54%	378.930	46%	997.215	40%	1.484.444	60%
Marche	2,53	3,85	2,54	9.870	99%	90	1%	24.970	99%	346	1%
Molise	2,46	3,93	3,62	4.300	21%	15.993	79%	10.595	14%	62.872	86%
Piemonte	2,10	3,95	2,19	122.288	95%	6.370	5%	256.438	91%	25.140	9%
PA Bolzano	2,34	-	2,34	18.500	100%	-	0%	43.363	100%	-	0%
PA Trento	-	3,88	3,88	-	0%	4.275	100%	-	0%	16.595	100%
Puglia	2,36	3,92	3,43	174.975	31%	381.310	69%	413.359	22%	1.495.605	78%
Sardegna	2,60	3,94	3,08	242.400	65%	131.828	35%	630.937	55%	519.877	45%
Sicilia	2,18	3,87	2,94	325.035	55%	266.875	45%	707.011	41%	1.031.818	59%
Toscana	2,04	3,92	2,09	306.228	97%	8.383	3%	625.078	95%	32.874	5%
Umbria	1,51	3,90	3,23	2.250	28%	5.838	72%	3.396	13%	22.758	87%
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-	10	-	-	0%	40	100%
Veneto	2,72	3,93	3,91	650	1%	47.485	99%	1.770	1%	186.551	99%
Italia	2,19	3,90	2,69	6.046.088	71%	2.464.693	29%	13.264.043	58%	9.617.855	42%

Tabella 87. Costi unitari (euro per grammo) per l'acquisto di immunoglobuline ad uso endovenoso, per Regione, 2016

Regione	Spesa unitaria per g strutture SSN	Domanda totale (g) strutture SSN	Spesa totale strutture SSN*
Abruzzo	43,91	19.310	847.894
Basilicata	42,65	3.974	169.462
Calabria	46,87	9.139	428.313
Campania	35,18	142.800	5.023.489
Emilia-Romagna	51,52	14.268	735.101
Friuli-Venezia Giulia	38,15	1.900	72.491
Lazio	50,25	87.136	4.378.817
Liguria	33,99	59.270	2.014.293
Lombardia	39,85	63.594	2.533.942
Marche	49,09	21.215	1.041.383
Molise	-	-	-
Piemonte	38,66	79.378	3.068.641
Provincia Autonoma Bolzano	41,12	14.254	586.064
Provincia Autonoma Trento	42,90	5.100	218.790
Puglia	44,27	56.343	2.494.368
Sardegna	40,59	9.095	369.207
Sicilia	47,81	6.086	290.963
Toscana	41,80	226.796	9.479.568
Umbria	42,04	8.325	349.956
Valle d'Aosta	31,84	3.050	97.112
Veneto	30,70	53.866	1.653.556
Italia	40,52	884.898	35.853.408

*Valore non comprensivo di Pentaglobin®

Tabella 88. 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, 2016

Regione	Spesa Unitaria			Domanda			Spesa totale		
	Strutture SSN	Farmacie	Totale	Strutture SSN	Farmacie	Totale	Strutture SSN	Farmacie	
	UI	%	UI	UI	%	UI	UI	%	%
Abruzzo	0,55	-	0,55	987.000	100%	-	543.823	100%	0%
Basilicata	0,56	-	0,56	322.000	100%	-	180.642	100%	0%
Calabria	0,54	0,60	0,54	520.500	95%	25.000	281.305	95%	5%
Campania	0,51	0,54	0,51	5.320.000	100%	21.000	2.724.993	100%	0%
E.-Romagna	0,56	-	0,56	2.980.000	100%	-	1.660.353	100%	0%
Friuli-V. Giulia	0,52	-	0,52	814.000	100%	-	425.018	100%	0%
Lazio	0,52	0,60	0,52	12.500.500	99%	189.500	6.503.925	98%	2%
Liguria	0,59	-	0,59	845.000	100%	-	497.909	100%	0%
Lombardia	0,66	0,60	0,64	3.880.000	67%	1.900.000	2.563.639	69%	31%
Marche	0,52	-	0,52	443.000	100%	-	230.744	100%	0%
Molise	0,46	-	0,46	144.000	100%	-	66.528	100%	0%
Piemonte	0,54	-	0,54	7.999.000	100%	-	4.324.210	100%	0%
PA Bolzano	0,56	-	0,56	711.000	100%	-	396.317	100%	0%
PA Trento	0,56	-	0,56	105.000	100%	-	58.905	100%	0%
Puglia	0,54	-	0,54	5.746.000	100%	-	3.091.647	100%	0%
Sardegna	0,67	-	0,67	1.373.000	100%	-	918.695	100%	0%
Sicilia	0,58	0,53	0,58	6.377.000	99%	68.000	3.726.844	99%	1%
Toscana	0,54	-	0,54	2.233.000	100%	-	1.215.013	100%	0%
Umbria	0,54	-	0,54	713.500	100%	-	382.239	100%	0%
Valle d'Aosta	0,46	-	0,46	3.000	100%	-	1.386	100%	0%
Veneto	0,64	-	0,64	2.554.500	100%	-	1.634.878	100%	0%
Italia	0,56	0,60	0,56	56.571.000	96%	2.203.500	31.429.012	96%	4%

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La domanda degli MPD da conto-lavoro e delle relative formulazioni ricombinanti è caratterizzata, negli anni 2015-2016, da un andamento sostanzialmente costante. Fanno eccezione i prodotti contenenti IVIG (+4%) e FIXpd (+13%).

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 (-3,3%), più accentuata in Puglia (-27%), in Molise (-18%) e in Sicilia (-10%) e non confermata in alcune Regioni, dove invece si osserva una domanda in crescita (PPAA di Trento e Bolzano e Veneto, range: 7 - 43%). La distribuzione attraverso il canale delle farmacie aperte al pubblico risulta ancora particolarmente elevata, anche se in diminuzione rispetto al dato 2015, 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 determinato significative riduzioni della spesa per l'approvvigionamento di albumina sul mercato (-21%). Permangono ancora ampi margini di miglioramento per azioni destinate alla riduzione dei consumi soprattutto in quelle Regioni che registrano una domanda significativamente più elevata rispetto al valore nazionale.

La domanda di IVIG a livello nazionale presenta una lieve e costante crescita (+4%), in linea con l'andamento internazionale, mentre per le IG SC/IM si registra una crescita ancora più significativa (+27%).

La domanda di AT mostra un lieve decremento nel biennio considerato con contributi assai differenziati registrati a livello regionale; questo è verosimilmente dovuto al fatto che strategie e politiche orientate all'appropriatezza di utilizzo clinico di prodotti contenenti AT non sono ancora efficacemente messe 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 Calabria, Campania, Lazio, Puglia, Sardegna e Sicilia. In questo contesto, l'approvazione dell'Accordo Stato-Regioni del 20 ottobre 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 un aumento, seppure poco significativo rispetto al 2015. Le variazioni in negativo osservate quasi in tutte le Regioni sono compensate dall'aumento, in alcuni

casi assai significativo, della domanda registrato in Abruzzo, Lazio, Liguria, Marche, Molise, Piemonte, PA di Trento, Puglia, Sicilia e Veneto. Pur rappresentando il CCP3 l'MPD di gran lunga più utilizzato, si assiste a un progressivo aumento dell'utilizzo 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 confermato per il biennio 2015-2016. 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: -7% - +18,6%).

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 in leggero aumento rispetto al 2015 (+2%), 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 ottenuta tramite una maggiore appropriatezza clinica. L'obiettivo dell'autosufficienza nazionale è stato invece sostanzialmente raggiunto per FVIII, FIX (in considerazione delle peculiarità descritte nei relativi paragrafi) e CCP3. In generale, permane ancora 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, conservazione e trasporto), è stimata in circa 127 milioni di euro, in accordo ai costi previsti dai contratti vigenti nel 2016; 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 131 milioni di euro (IVA compresa).

La stima della spesa sostenuta dall'SSN per l'approvvigionamento degli MPD e degli analoghi ricombinanti, indicati nel trattamento delle malattie emorragiche congenite e acquisite, sul mercato (senza considerare la spesa per la conto-lavorazione), ammonta a circa 662,6 milioni di euro e costituisce poco meno del 3% della spesa farmaceutica totale SSN registrata nel 2016 (55). La predetta spesa è così ripartita: 271 milioni di euro circa (4,47 euro *pro capite*) per i prodotti plasmaderivati e 391,4 milioni di euro circa (6,45 *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.

Il prossimo Rapporto sull'analisi della domanda di medicinali plasmaderivati relativa all'anno 2017 dovrà tenere conto dell'evoluzione del contesto di produzione dei medicinali in conto-lavorazione, caratterizzato dalla effettiva operatività delle nuove aggregazioni interregionali, con l'indizione delle procedure di gara, l'aggiudicazione delle stesse e l'avvio effettivo del servizio di conto-lavorazione da parte di nuovi partner industriali. In particolare, la produzione in conto-lavorazione comporterà, grazie ai nuovi contratti, la disponibilità di altri prodotti nel portafoglio delle Regioni, la riduzione del costo di lavorazione del plasma e l'aumento delle rese di produzione per alcuni degli MPD, come ad esempio le IVIG. Pertanto, la disponibilità e la pubblicazione dei dati del presente rapporto avrà un ruolo ancora più strategico nella gestione della complessità del sistema plasma e MPD da parte degli organi regionali e nazionali di governo, nonché di tutti gli attori coinvolti.

**Version
in English**

INTRODUCTION

PDMPs are specialty pharmaceuticals produced industrially from human plasma - the liquid component in the blood collected from voluntary donors through productive apheresis - or obtained by separating it from the other whole-blood components through centrifugation. PDMPs play a key – and sometimes irreplaceable – role in the treatment of many acute and chronic diseases (1).

Considering the biological nature of PDMPs, their quality and safety are ensured thanks to the controls carried out on the plasma used as starting material and its origins, as well as the industrial manufacturing processes that include viral removal and inactivation techniques (2).

In Italy the plasma collected and industrially manufactured comes exclusively from voluntary, anonymous, non-remunerated donations mainly from regular donors. Individually or in association, Italian Regions and Autonomous Provinces (APs) (hereinafter Regions) send the blood collected by blood establishments (BEs) and blood collection units (BCUs) run by donor associations and federations to manufacturers authorised under agreements to industrially transform plasma for the production of PDMPs. The contracts with the manufacturers who provide this service are “toll fractionation” agreements awarded through tender procedures in compliance with the laws in force. Pending the launching of new calls for tender regarding the toll fractionation of plasma, in 2015 under the provisions of Law 219 of 21 October 2005 (L 219/2005) (4), the only manufacturer authorised to produce PDMPs through toll fractionation agreements with the Regions was still Kedrion SpA (hereinafter Kedrion). The contracts in question were for the production of the following PDMPs: albumin, normal human immunoglobulins for intravenous use (IntraVenous ImmunoGlobulin, IVIG), antithrombin (AT), plasma-derived Factor VIII concentrates (FVIIIpd), plasma-derived Factor IX concentrates (FIXpd), and 3-Factor Prothrombin Complex Concentrates (3F-PCCs) (3).

This report focuses on these active ingredients on which to date regional and national PDMP self-sufficiency policies have always been based and which, along with the blood and blood-component self-sufficiency policy, is one of the strategic goals of L 219/2005.

However, in light of the clinical significance of the impact of pharmaceutical expenditure for PDMPs and given that PDMPs other than those aforementioned have been included in the new toll fractionation agreements, the report includes a detailed breakdown of these and recombinant medicinal products used in the treatment of congenital and acquired haemorrhagic diseases distributed through the trade channel: recombinant Factor VIII concentrates (rFVIII), recombinant Factor IX concentrates (rFIX), 4-Factor PCCs (4F-PCCs), specific IGs, local haemostatic agents and combinations, Activated PCCs (APCCs), coagulation Factor VII concentrates (FVII), recombinant activated coagulation Factor VII concentrates (rFVIIa), plasma-derived proteins (solvent/detergent virus-inactivated plasma), fibrinogen, alfa1 proteinase inhibitor, human plasma-derived C1 esterase inhibitor, Factor X concentrates (FX), Factor XI concentrates (FXI), plasma-derived Factor XIII (FXIIIpd) and recombinant Factor XIII (rFXIII) concentrates, and protein C.

For each single PDMP included in the contracts between the Regions and Kedrion (the authorised manufacturer), the level of regional and national self-sufficiency, i.e. the capacity to cover both the total and National Health System (NHS) demand through toll fractionation regardless of assessments concerning the appropriateness of the demand itself, is taken into account.

The third and last part of the report is dedicated to the pharmaceutical expenditure incurred by the NHS for procurement on the market of the aforementioned PDMPs, for both the share of NHS

demand not covered by toll-fractionation contracts included in regional agreements and the entire NHS demand for the others.

Following a description of data sources and the methodology used, the report analyses the demand for each active ingredient, the level of self-sufficiency in toll-fractionated PDMPs, and pharmaceutical expenditure. It is divided into four analytical sections:

- *Part A*
Toll-fractionated PDMPs.
- *Part B*
Other PDMPs.
- *Part C*
National self-sufficiency in toll-fractionated PDMPs.
- *Part D*
Pharmaceutical expenditure for plasma-derived and recombinant medicinal products.

SOURCES AND METHODOLOGY

Data sources

Drug traceability flow

Since January 2005, the medicinal products traceability database (5) has been updated daily with data gathered from the delivery notes of drugs belonging to each reimbursement and dispensation regime. As every actor involved in their production and distribution - production sites, warehouses and wholesalers, pharmacies, hospitals etc. - is assigned a unique identifying code and each single package is tracked through a marketing authorisation code (Autorizzazione all'Immissione in Commercio - AIC code) during every step of the entire supply chain process (Figure 1).

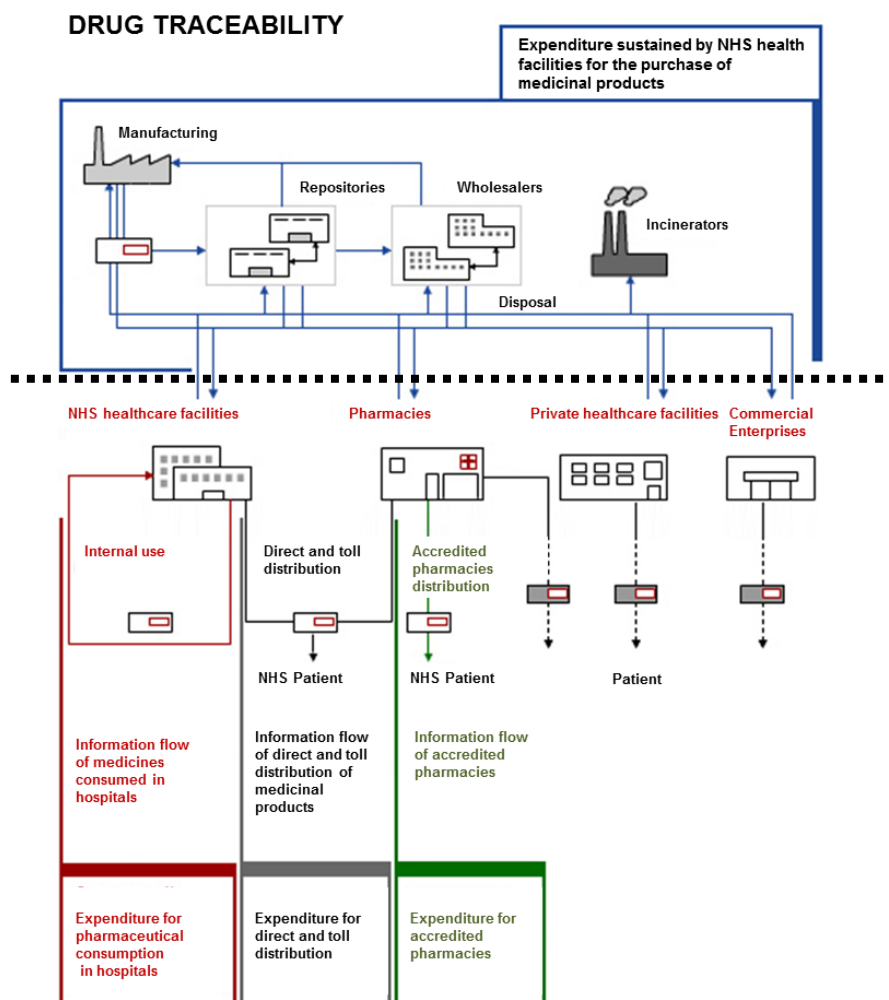


Figure 1. The drug traceability system in Italy
(adapted by the CNS on data from www.salute.gov.it)

Pursuant to Italian law, if the final receiver is a public entity (hospital pharmacy, public healthcare facility, etc.), also the payment due is detected along with the quantity of the product in order to monitor pharmaceutical expenditure (Table I). Thus, the drug traceability system keeps track of all medicinal product movements identified by the AIC code and quantified by the number of packages, from one logistics site to another (all that is placed below the dotted horizontal line in Figure 1) without considering any final user.

Therefore, the drug traceability system is suitable to quantify the total demand for PDMPs because it takes into account the quantities distributed to both public and private health facilities, and to pharmacies regardless of the dispensation regime, and whether or not charged to the Italian NHS.

Information flow of accredited pharmacies

The “Health Card” project (326/2003 Law) (6), established the information flow that records all data related to prescription drugs with the aim of monitoring the pharmaceutical services funded by the NHS and provided by public pharmacies.

This dispensation regime concerns the medicinal products included in the Essential Levels of Care (ELC).

This information flow is the most suitable to calculate the demand for PDMPs provided through public pharmacies and it is managed and supplied by the Italian Medicines Agency (Agenzia Italiana del FArmaco - AIFA).

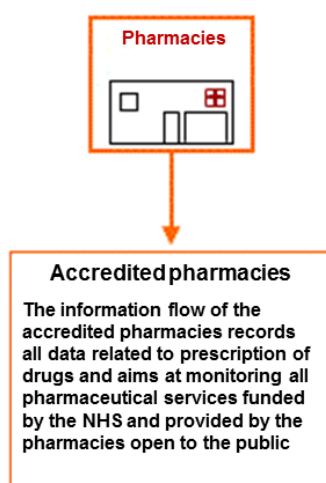


Figure 2. Scope of the information flow of accredited pharmacies
(adapted by the CNS on data from www.salute.gov.it)

Information flow of the direct provision of medicinal products

The institutional information flow of the direct provision of medicinal products registers the home utilisation of medicinal products distributed by public healthcare facilities; direct provision can also occur through specific agreements with public pharmacies (toll distribution).

This information flow, established by DM of 31 July 2007 (7), considers:

- medicinal products given to the patient to be utilised at home;
- medicinal products provided directly by healthcare facilities after hospital discharge or medical examination;
- medicinal products provided to chronic patients within disease-specific therapeutic plans and to patients for home care;
- medicinal products distributed to prison facilities;
- medicinal products provided by public and private pharmacies on behalf of the local health centres (LHCs) (toll distribution).

The medicinal products considered in this information flow are all drugs with an AIC (MA), regardless of the class of reimbursement (A-C-H), magistral formulations, officinal formulas and foreign medicines not authorised to be sold in Italy and used pursuant to DM of 11 February 1997 (8). In the latter cases, the pharmaceutical performance is identified through the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system, (see dedicated paragraph).

This information flow consists in the following details that are submitted monthly to the MoH: providing structure, prescription barcode (which through the prescription pad database can be traced to the prescriber), patient, medicinal product code, date of delivery, quantity delivered and related expenditure. Until 2009, only the costs, and not the related quantities, were recorded.

The institutional information flow of the direct provision of medicinal products, shown in Figure 3, records the medicinal product delivery on a nominal basis.

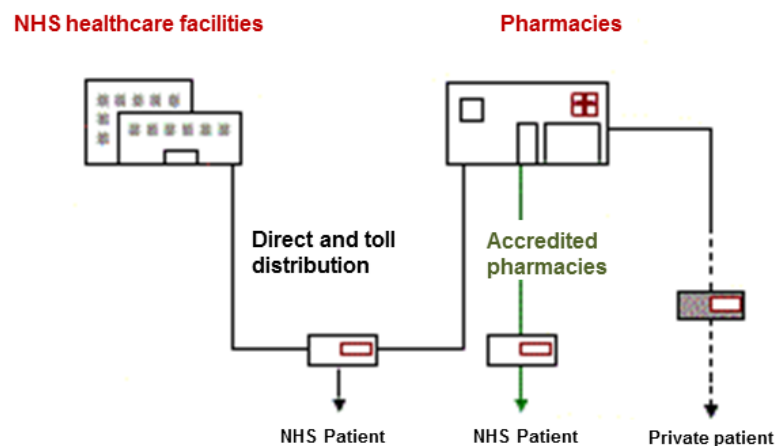


Figure 3. Field of interest of direct provision of medicinal products information flow
(adapted by the CNS on data from www.salute.gov.it)

This information flow is the most suitable for quantifying the NHS's demand for PDMPs, provided through the direct distribution channel. The information recorded by this flow makes it possible to assess the appropriateness of the prescription and the appropriateness of the total number of medicinal products consumed by patients, as well as to compare the drug acquisition costs incurred by single health facilities, thus allowing an indirect evaluation of the purchase tenders.

Information flow of medicines consumed in hospitals

The information flow to monitor the consumption of medicinal products in hospitals takes into consideration the medicinal products utilised by public healthcare facilities.

These include all medicinal products with an AIC code, regardless of their reimbursement class (A, C, H), masterly formulations, medicinal formulas and foreign medicines not authorised to be sold in Italy and used in accordance with DM of 11 February 1997 (8). In the latter cases, pharmaceutical performance is identified by the ATC code.

The information flow includes the following details submitted monthly to the MoH: providing structure, receiving operating unit, recipient activity regime, drug code, disbursement date, quantity delivered and related expenditure.

The movement of toll-manufactured PDMPs is not associated with a purchase cost; however, an estimate of the aforementioned costs can be made through the exchange fees defined in the State-Regions Agreement of 20 October 2015.

The information flow to monitor the consumption of medicinal products in hospitals thus detects the internal movements of drugs purchased or made available for use by healthcare facilities directly managed by the Italian NHS, with the exception of those delivered through direct distribution. Therefore, the hospital information flow records the movements of single packages to the operating units, as shown in Figure 4. This flow is the most suitable to quantify the consumption of those PDMPs whose costs are covered by the NHS and which are used during hospitalisation or outpatient regimens.

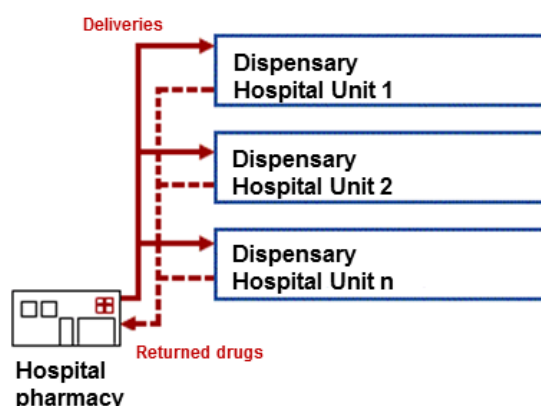


Figure 4. Field of interest of medicines consumed in hospitals information flow (adapted by the CNS on data from www.salute.gov.it)

Data on plasma-derived medicinal products produced from Italian plasma

The CNS receives the data regarding PDMPs distributed by Kedrion on behalf of the Regions as part of toll-manufacturing contracts from Kedrion itself and these figures go to form the database for the analysis of PDMP production from national plasma.

Data on plasma-derived medicinal products subject to import procedures

Data related to the PDMPs imported by Italy due to a shortage on national territory, registered abroad and subject to import procedures pursuant to DM of 11 February 1997 (8), and DM of 11 May 2001 (10), are provided by the Product Quality Office of the AIFA.

Data processing and the ATC drug classification system

For this report, different data sources were accessed to detect the number of packages, by reference year and by single AIC code, and to identify quantities of active ingredients of distributed PDMPs. The individual AIC codes were traced back to the relevant active ingredient and to the related ATC code.

The ATC system is a drug classification system managed by the Nordic Council on Medicine and the Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology of the World Health Organisation (WHO) in Oslo, Norway (www.whocc.no).

Under the ATC system, drugs are classified in different groups according to the target organ, their mechanism of action and chemical and therapeutic properties. The main groups of the ATC system are further divided into 5 hierarchical levels, shown in Table 1.

Table 71. ATC classification system

Level	Description	Note
I	anatomical main group	consists of one letter
II	therapeutic main group	consists of two digits
III	therapeutic subgroup	consists of one letter
IV	chemical/therapeutic subgroup	consists of one letter
V	chemical subgroup	consists of two digits

For example, the classification of FVIII and von Willebrand Factor (vWF) in combination is B02BD06 and is based on the composition as shown in Table 2.

Table 2. ATC classification system of FVIII and von Willebrand Factor (vWF) in combination

Level	Description
B	Blood and Blood forming organs
B02	Antihaemorrhagics
B02B	Vitamin K and other haemostatics
B02BD	Blood coagulation factors
B02BD06	Von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination

The ATC classification system is based on the principle of assigning a single code to individual pharmaceutical products (AIC code). Medicinal products are therefore classified according to their main therapeutic use. A medicinal product, however, can be used for two or more therapeutic indications of equal importance with different classification possibilities. When a drug is available in two or more dosages or pharmaceutical forms for different therapeutic uses, the classification

is determined on the basis of the actual therapeutic use. Finally, preparations that cannot be uniquely classified in a particular group are coded in the fourth level with the letter X.

Therefore, the ATC classification makes it possible to perform a progressively more detailed identification of all drugs and substances for therapeutic use and, indirectly, through the analysis of active ingredients or of the prescribed therapeutic groups, it makes it possible to formulate hypotheses on the incidence of specified pathologies or prevalence in the general population (11).

When a medicinal product is placed on the market, the AIFA assigns it an AIC code. Based on the active ingredient and the therapeutic indications, it is possible to associate an ATC code and the quantity of active ingredient contained (expressed in specific units of measurement: mg, IU, g, etc.) to it.

In order to make aggregate data comparable at regional level, the absolute quantities were standardised for the resident population as of 1 January 2016 of each year in question taken from the Italian National Statistics Institute (Istituto Italiano di STATistica - ISTAT) figures (12) (Table 3).

Table 3. Resident population by Region and Autonomous Province, 2015-2016 (adapted by the CNS on data from ISTAT, 31/8/2016)

Region	2015	2016
Abruzzo	1,331,574	1,326,513
Aosta Valley	128,298	127,329
AP Bolzano	518,518	520,891
AP Trento	537,416	538,223
Apulia	4,090,105	4,077,166
Basilicata	576,619	573,694
Calabria	1,976,631	1,970,521
Campania	5,861,529	5,850,850
Emilia-Romagna	4,450,508	4,448,146
Friuli-Venezia Giulia	1,227,122	1,221,218
Latium	5,892,425	5,888,472
Liguria	1,583,263	1,571,053
Lombardy	10,002,615	10,008,349
Marche	1,550,796	1,543,752
Molise	313,348	312,027
Piedmont	4,424,467	4,404,246
Sardinia	1,663,286	1,658,138
Sicily	5,092,080	5,074,261
Tuscany	3,752,654	3,744,398
Umbria	894,762	891,181
Veneto	4,927,596	4,915,123
Italy	60,795,612	60,665,551

AP: Autonomous Province

Active ingredients and measurement units

In order to quantify the demand for PDMPs, measurement units used for each active ingredient are shown in Table 4. As regards local haemostatics and combinations (ATC B02BC and B02BC30), the various commercial products are composed of a mixture of different active ingredients, the related data of which are expressed in millilitres, with the exception of formulations where the number of sponges utilised are provided per year.

Table 4. Active ingredients, ATC codes and measurement units

Active ingredient	ATC Code	Measurement unit
Albumin	B05AA01	g
Normal human Immunoglobulins for extravascular administration	J06BA01	g
Normal human Immunoglobulins for intravascular administration	J06BA02	g
Antithrombin	B01AB02	IU
Plasma-derived and recombinant coagulation factor VIII	B02BD02	IU
Von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination	B02BD06	IU
Plasma-derived coagulation factor IX	B02BD04	IU
Recombinant coagulation factor IX	B02BD09	IU
3-factor Phrothrombin complex concentrates	B02BD	IU
4-factor Phrothrombin complex concentrates	B02BD01	IU
Hepatitis B immunoglobulins	J06BB04	IU
Tetanus immunoglobulins	J06BB02	IU
Anti-D (Rh) immunoglobulin	J06BB01	IU/ μ g
Cytomegalovirus immunoglobulins	J06BB09	IU
Varicella/zoster immunoglobulins	J06BB03	IU
Rabies immunoglobulins	J06BB05	IU
Local haemostatics and combinations	B02BC	mL/sponges
	B02BC30	
Coagulation factor VII	B02BD05	IU
Coagulation factor VIIa	B02BD08	mg
Factor VIII inhibitor bypassing activity	B02BD03	FU
Human fibrinogen	B02BB01	g
Alfa-1 antitrypsin	B02AB02	mg
Plasma-derived C1-inhibitor	B06AC01	IU
Coagulation factor X	B02BD13	IU
Coagulation factor XI	B02BD	IU
Plasma-derived coagulation factor XIII	B02BD07	IU
Recombinant coagulation factor XIII	B02BD11	IU
Protein C	B01AD12	IU
Other plasma proteins fractions	B05AA02	mL

Self-sufficiency and pharmaceutical expenditure

For every PDMP included in the agreements between the Regions and Kedrion (albumin, IVIG, AT, FVIII, FIX and 3F-PCCs), the degree of self-sufficiency achieved was assessed by comparing the theoretical supply with the actual supply, and the total demand with the Italian NHS demand. In this report, productive capacity (or potential supply) means the theoretic quantity of PDMPs derivable from the plasma sent by each Region for fractionation from July 2015 to June 2016. By contrast, effective supply (or toll fractionation) means the quantity of PDMPs *de facto* distributed by Kedrion to each Region, during the 2016 calendar year. Data related to the productive capacity and effective supply are provided by Kedrion. Both productive capacity and effective supply are strictly influenced by the quantity and quality of plasma sent by the Regions, industrial yields and planning.

Total demand refers to the regional PDMP utilisation considering all distribution channels (public and private healthcare facilities, pharmacies, etc.). NHS demand means the share of the total demand funded by the NHS.

Potential self-sufficiency means the percent ratio between the productive capacity and NHS demand. Effective self-sufficiency means the percent ratio between the effective supply and NHS demand.

In the dedicated chapter, pharmaceutical expenditure is defined as the expenditure for the supply of PDMPs covered by the NHS through the distribution channels of public health facilities and pharmacies. As far as the first channel is concerned, the aggregate purchase cost of PDMPs incurred by public facilities was detected and quantified by means of the traceability information flow. The quantities and the monetary value of PDMPs delivered to public pharmacies were calculated by using the price in force on 31/12/2016, and applying any eventual discounts provided for by L 662/1996 (13), amended by L 122/2010 (14).

For albumin, IVIG and FVIIId, the average costs per unit purchased on the market, and the average costs per unit purchased through public health facilities and pharmacies are specified in summary tables, to which the related percentages of the demand and expenditure paid through the same distribution channels are added.

For toll-fractionated medicinal products it is not possible to provide an estimate of the related expenditure, but only the total amount incurred by the Regions for plasma processing services. This amount does not include the costs incurred by Regions for the production of plasma as “raw material”.

PART A
Plasma-derived medicinal products
from toll fractionation

ALBUMIN (ATC B05AA01)

Albumin is a plasma protein produced from liver cells and accounts for about 60% of all plasma proteins. Its concentration in the blood (referred to as albuminaemia) can range between 3.5 and 5.0 g / dL. Lower albuminaemia values are mainly due to a reduced production of albumin by the liver. The ability to synthesise proteins by the hepatocyte is compromised in severe liver diseases (15,16).

Table 5 shows the brand names of drugs containing albumin currently on the market in Italy and the amount of active ingredient they contain expressed in grams.

Table 5. Products containing albumin currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	g	Manufacturer	NHS class
011544020	ALBUMINA UM.BEHRING*IV 50ML20%	10	CSL BEHRING SpA	A
021111024	UMANALBUMIN*INF FL 50ML 200G/L	10	KEDRION SpA	A
021111051	UMANALBUMIN*FL 250ML 5%	12.5	KEDRION SpA	C
021111087	UMANALBUMIN*INF FL 50ML 250G/L	12.5	KEDRION SpA	A
021111101	UMANALBUMIN*EV FL 100ML 200G/L	20	KEDRION SpA	A
022515136	ALBITAL*1FL 50ML 25G/100ML+SET	12.5	KEDRION SpA	A
022515163	ALBITAL*1FL 50ML SOLUZ 20%+SET	10	KEDRION SpA	A
028989046	PLASBUMIN*EV 1FL 50ML 200G/L	10	GRIFOLS Italy SpA	A
028989059	PLASBUMIN*EV 1FL 100ML 200G/L	20	GRIFOLS Italy SpA	A
028989097	PLASBUMIN*EV 1FL 50ML 250G/L	12.5	GRIFOLS Italy SpA	A
029251016	ALBUTEIN*IV FL 250ML 50G/L	12.5	GRIFOLS Italy SpA	C
029251028	ALBUTEIN*IV FL 500ML 50G/L	25	GRIFOLS Italy SpA	C
029251030	ALBUTEIN*IV FL 50ML 200G/L	10	GRIFOLS Italy SpA	A
029251042	ALBUTEIN*IV FL 50ML 25%	12.5	GRIFOLS Italy SpA	A
034611018	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 50ML 20%	10	GRIFOLS Italy SpA	A
034611020	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 100ML 20%	20	GRIFOLS Italy SpA	A
034611032	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 100ML 5%	5	GRIFOLS Italy SpA	C
034611044	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 250ML 5%	12.5	GRIFOLS Italy SpA	C
034611057	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 500ML 5%	25	GRIFOLS Italy SpA	C
034611069	ALBUMINA GRIFOLS*50ML 25G/100M	12.5	GRIFOLS Italy SpA	A
034611071	ALBUMINA GRIFOLS*100ML 25G/100	25	GRIFOLS Italy SpA	H
036176016	ALBUMINA LFB*FL 50ML 200MG/ML	10	LBF	A
036504052	ALBUREX*INFUS 1FL 50ML 20%	10	CSL BEHRING GmbH	A
036504064	ALBUREX*INFUS 1FL 100ML 20%	20	CSL BEHRING GmbH	A
036504076	ALBUREX*INFUS 1FL 50ML 25%	12.5	CSL BEHRING GmbH	A
037566015	ALBUMINA BAXTER*1FL 250ML 50G/	12.5	BAXALTA Italy Srl	C
037566054	ALBUMINA BAXTER*FL 50ML 200G/L	10	BAXALTA Italy Srl	A
037566078	ALBUMINA BAXTER*1FL 100ML 200G	20	BAXALTA Italy Srl	A
037566092	ALBUMINA BAXTER*FL 50ML 250G/L	12.5	BAXALTA Italy Srl	A
038109017	FLEXBUMIN*24SACCHE 50ML 200G/L	240	BAXALTA Italy Srl	H
038109031	FLEXBUMIN*12S 100ML200G/L	240	BAXALTA Italy Srl	H
038109056	FLEXBUMIN*SAC INF 50ML 200G/L	10	BAXALTA Italy Srl	A
038109068	FLEXBUMIN*SAC INF 100ML 200G/L	20	BAXALTA Italy Srl	A
038109070	FLEXBUMIN*SAC INF 50ML 250G/L	12.5	BAXALTA Italy Srl	A
038109082	FLEXBUMIN*1SACCA 100ML 250G/L	25	BAXALTA Italy Srl	H
038747034	OCTALBIN*IV 50ML 200MG/ML	10	OCTAPHARMA Italy SPA	A
038747046	OCTALBIN*IV 100ML 200MG/ML	20	OCTAPHARMA Italy SPA	A
039073010	ALBIOMIN*INF 250ML 50G/L 5%	12.5	BIOTEST Italy Srl	C
039073022	ALBIOMIN*FL 50ML 200G/L 20%	10	BIOTEST Italy Srl	A
039187012	ALBUNORM*1FL 100ML 5% 50G/L	5	OCTAPHARMA Italy SPA	C
039073034	ALBIOMIN*INF 100ML 200G/L 20%	20	BIOTEST Italy Srl	A

AIC code	Name of medicinal product	g	Manufacturer	NHS class
039187024	ALBUNORM*10FL 100ML 5% 50G/L	5	OCTAPHARMA Italy SPA	C
039187036	ALBUNORM*1FL 250ML 5% 50G/L	12.5	OCTAPHARMA Italy SPA	C
039187063	ALBUNORM*1FL 50ML 20% 200G/L	10	OCTAPHARMA Italy SPA	A
039187087	ALBUNORM*1FL 100ML 20% 200G/L	20	OCTAPHARMA Italy SPA	A
039187101	ALBUNORM*1FL 50ML 25% 250G/L	12.5	OCTAPHARMA Italy SPA	A
042029013	KALBI*FL 50ML 200G/L	10	KEDRION SpA	A
042029025	KALBI*FL 50ML 250G/L+SET	12.5	KEDRION SpA	A
043358011	ALBUMEON*FL 50ML 200G/L 20%	10	CSL BEHRING SpA	A
043358023	ALBUMEON*FL 100ML 200G/L 20%	20	CSL BEHRING SpA	A

Quantification and characterisation of the demand

Table 6 shows the total demand (expressed in grams) and the total standardised demand (expressed in grams per 1,000 population) of albumin¹⁶ for the two-year period 2015-2016 with the variations in percentage, both at national and regional levels.

Table 6. Total demand (public and private) and total standardised demand for albumin, expressed in grams and grams per 1,000 population, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	g	g per 1,000 pop	g	g per 1,000 pop	
Abruzzo	855,618	642.6	856,668	645.8	0.5
Aosta Valley	64,010	498.9	67,493	530.1	6.2
AP Bolzano	93,593	180.5	134,780	258.7	43.4
AP Trento	136,948	254.8	154,093	286.3	12.4
Apulia	2,558,815	625.1	1,853,633	454.6	-27.3
Basilicata	348,128	603.7	321,773	560.9	-7.1
Calabria	983,640	497.6	961,025	487.7	-2.0
Campania	6,055,913	1,033.2	5,862,160	1,001.9	-3.0
E.-Romagna	2,299,948	517.8	2,330,993	524.0	1.4
Friuli-V. Giulia	335,800	273.6	363,573	297.7	8.8
Latium	3,013,095	511.0	2,954,903	501.8	-1.9
Liguria	682,735	431.2	693,110	441.2	2.3
Lombardy	6,231,295	623.0	6,302,200	629.7	1.1
Marche	626,418	403.9	673,770	436.4	8.1
Molise	218,418	697.0	177,628	569.3	-18.3
Piedmont	1,399,900	316.4	1,365,675	310.1	-2.0
Sardinia	1,772,823	1,063.8	1,666,375	1,005.0	-5.7
Sicily	3,038,320	596.7	2,731,970	538.4	-9.8
Tuscany	2,070,800	551.8	1,949,145	520.5	-5.7
Umbria	517,248	578.1	495,368	555.9	-3.8
Veneto	2,071,278	420.3	2,216,603	451.0	7.3
Italy	35,374,738	581.8	34,132,933	562.6	-3.3

¹⁶ The data analysed did not consider the use of the product *Umanserum*TM. This product is classified as human plasma protein (ATC B05AA02, see related chapter) within the ATC system, despite its 90% albumin composition.

In 2016, the national demand for this ingredient was about 34,100 kilograms (Table 6), equal to 563 grams per 1,000 population. The two regions with the highest standardised demand were Sardinia and Campania with standardised volumes that exceeded one thousand grams (1,005 and 1,002 grams, respectively). The regions with the lowest demand were Friuli-Venezia Giulia and the Autonomous Provinces (AP) of Trento and Bolzano, with about 298, 286 and 259 grams per 1,000 population, respectively (Figure 5).

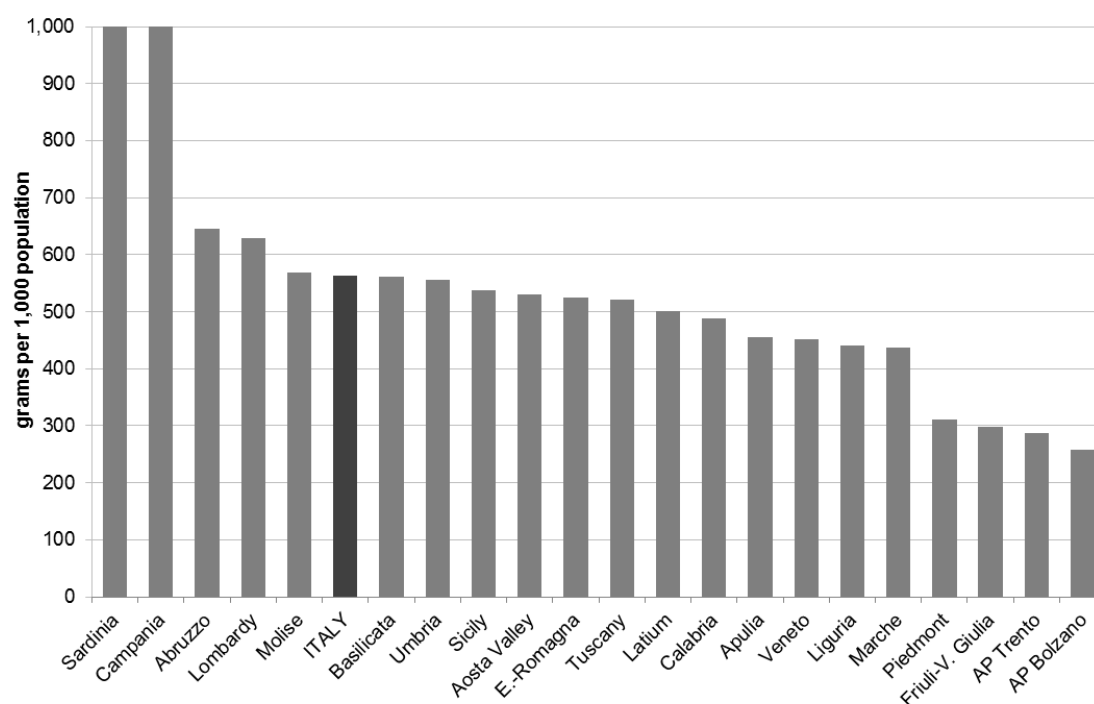


Figure 38. Total and regional demand (public and private) for albumin, expressed in grams per 1,000 population, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

In this two-year period, the total standardised demand for albumin confirmed the downward trends recorded in previous years (-3.3% compared to 2015) (17). The regions where the drop in albumin utilisation was more evident, measured as a percentage change compared to the Italian mean value, were Apulia (-27%), Molise (-18%) and Sicily (-10%). By contrast, an increase was observed in the AP of Bolzano (+43%), the AP of Trento (+12%) and Friuli-Venezia Giulia (+9%).

Figure 6 highlights the five regions with a higher demand compared to national demand. Two of them show significantly higher values (>75%).

Figure 7 shows the standardised regional demand for albumin registered in 2016 per distribution channel (public pharmacies compared to other facilities), as shown by the drug traceability system (17,18). In 2016, about 10% of the national demand - approximately 3,363 kilograms - was distributed through public pharmacies; the aforementioned quantity was slightly lower than the previous year (-1%, - 512 kilograms). Pharmacies as a distribution channel are particularly used in Campania, Calabria and Apulia, where they account for between 20 and 28% of each regional demand, while they are used albeit to a lesser extent in Basilicata, Lazio and Molise (with percentages of between 9 and 15% of the total regional demand). As far as the other regions are concerned, they are rarely used now.

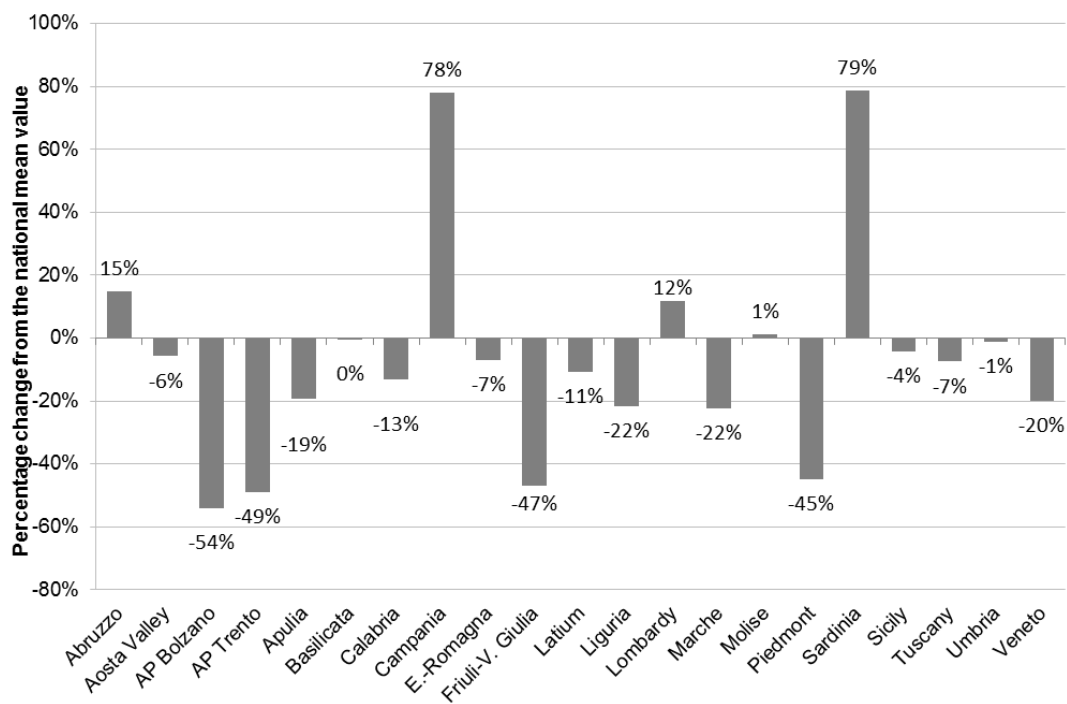


Figure 6. Percentage change from the national mean value of standardised regional demand for human albumin in 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

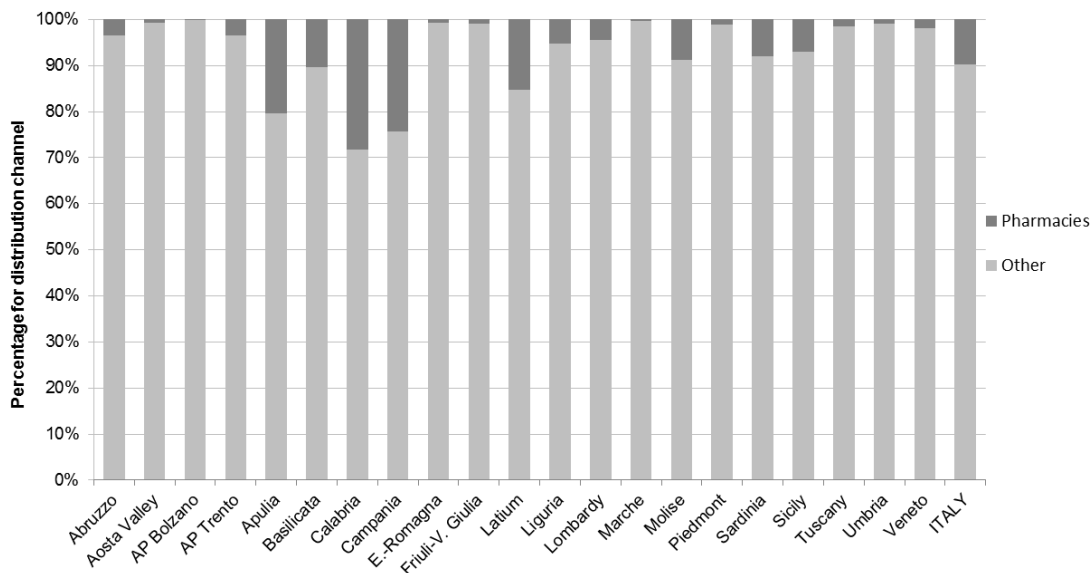


Figure 7. Standardised regional demand for albumin registered per distribution channel, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

NORMAL HUMAN IMMUNOGLOBULINS FOR SUBCUTANEOUS USE (ATC J06BA01) AND FOR INTRAVENOUS USE (ATC J06BA02)

Immunoglobulins (IGs) are used in substitutive immunodeficiency therapy and in the treatment of autoimmune diseases or systemic inflammatory processes. However, in clinical practice they are used much more extensively and their use is not always fully justified by the available evidence in scientific literature. Since 2007, both soluble IG preparations for subcutaneous/intramuscular infusion (SC/IM) and those for intravenous use (IntraVenous, IV) (18) have been available in Italy. IGs, like all other PDMPs, are prepared by using human plasma pools, which guarantees the recipient a higher antibody coverage thanks to a significant idiotypical diversity. The preparations contain structurally and functionally intact IG, with normal half-life and subclass proportions: 95% of monomeric IGG, small amounts of dimers, and variable amounts of IGA and IGM (19). Tables 7 and 8 show the names of the drugs containing IG that are currently marketed in Italy and the amount of active ingredient they contain expressed in grams.

Table 7. Products containing normal human immunoglobulins for subcutaneous/ intramuscular use currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	g	Manufacturer	NHS class
Normal human immunoglobulin for subcutaneous/intramuscular use				
036800011	SUBCUVIA*SC IM FL 5ML 160MG/ML	0.8	BAXALTA Italy Srl	H
036800023	SUBCUVIA*SC IM 20FL5ML 160MG/M	16	BAXALTA Italy Srl	H
036800035	SUBCUVIA*SC IM 20FL10ML 160MG/	32	BAXALTA Italy Srl	H
036800047	SUBCUVIA*SC IM FL10ML 160MG/ML	1.6	BAXALTA Italy Srl	H
Normal human immunoglobulin for subcutaneous use				
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
040652063	OCTANORM*20FL 20ML 165MG/ML	66	OCTAPHARMA Italy SPA	H
040652075	OCTANORM*1FL 6ML 165MG/ML	0.99	OCTAPHARMA Italy SPA	H
040652101	OCTANORM*FL 12ML 165MG/ML	1.98	OCTAPHARMA Italy SPA	H
040652137	OCTANORM*FL 24ML 165MG/ML	3.96	OCTAPHARMA Italy SPA	H
040652164	OCTANORM*FL 48ML 165MG/ML	7.92	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
041157138	HIZENTRA*SC 1FL 50ML 200MG/ML	10	CSL BEHRING SpA	H
042804017	HYQVIA*SC 1FL 25ML+1FL 1,25ML	2.5	BAXALTA Italy Srl	H
042804029	HYQVIA*SC 1FL 50ML+1FL 2,5ML	5	BAXALTA Italy Srl	H
042804031	HYQVIA*SC 1FL 100ML+1FL 5ML	10	BAXALTA Italy Srl	H
042804043	HYQVIA*SC 1FL 200ML+1FL 10ML	20	BAXALTA Italy Srl	H
042804056	HYQVIA*SC 1FL 300ML+1FL 15ML	30	BAXALTA Italy Srl	H
043396011	NAXIGLO*SC FL 10ML 160MG/ML	1.6	KEDRION SpA	H
043396023	NAXIGLO*SC FL 25ML 160MG/ML	4	KEDRION SpA	H
043398015	KEYCUTE*SC FL 10ML 160MG/ML	1.6	KEDRION SpA	H
043398027	KEYCUTE*SC FL 25ML 160MG/ML	4	KEDRION SpA	H
044244010	CUVITRU*SC 1FL 5ML 200MG/ML	1	BAXALTA Italy Srl	C(nn)
044244022	CUVITRU*SC 1FL 10ML 200MG/ML	2	BAXALTA Italy Srl	C(nn)
044244034	CUVITRU*SC 1FL 20ML 200MG/ML	4	BAXALTA Italy Srl	C(nn)
044244046	CUVITRU*SC 1FL 40ML 200MG/ML	8	BAXALTA Italy Srl	C(nn)

Table 8. Products containing normal human immunoglobulins for intravenous use currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	g	Manufacturer	NHS class
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 Italy Srl	C
029021033*	PENTAGLOBIN*EV 1FL 50MG/ML50ML	2,5	BIOTEST Italy Srl	C
029021045*	PENTAGLOBIN*EV 1FL 50MG/ML100M	5	BIOTEST Italy Srl	C
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 Italy Srl	H
037240076	INTRATECT*INFUS FL 50G/L 100ML	5	BIOTEST Italy Srl	H
037240088	INTRATECT*INFUS FL 50G/L 200ML	10	BIOTEST Italy Srl	H
037240090	INTRATECT*INFUS FL 100G/L 10ML	1	BIOTEST Italy Srl	H
037240102	INTRATECT*INFUS FL 100G/L 50ML	5	BIOTEST Italy Srl	H
037240114	INTRATECT*INFUS FL100G/L 100ML	10	BIOTEST Italy Srl	H
037240126	INTRATECT*INFUS FL100G/L 200ML	2	BIOTEST Italy 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 Italy SpA	H
040267039	FLEBOGAMMA DIF*FL 100ML 5G	5	GRIFOLS Italy SpA	H
040267041	FLEBOGAMMA DIF*FL 200ML 10G	10	GRIFOLS Italy SpA	H
029249048	FLEBOGAMMA*50ML(2,5G)5%+SET	2,5	GRIFOLS Italy SpA	H
029249051	FLEBOGAMMA*100ML(5G)5%+SET	5	GRIFOLS Italy SpA	H
040267054	FLEBOGAMMA DIF*FL 400ML 20G	20	GRIFOLS Italy SpA	H
029249063	FLEBOGAMMA*200ML(10G)5%+SET	10	GRIFOLS Italy SpA	H
040267066	FLEBOGAMMA DIF*EV 50ML 5G	5	GRIFOLS Italy SpA	H
040267078	FLEBOGAMMA DIF*EV 100ML 10G	10	GRIFOLS Italy SpA	H
040267080	FLEBOGAMMA DIF*EV 200ML 20G	20	GRIFOLS Italy SpA	H
043736014	IQYMUNE*FL INFUS 20ML 100MG/ML	2	LFB	C(nn)
043736026	IQYMUNE*FL INFUS 50ML 100MG/ML	5	LFB	C(nn)
043736038	IQYMUNE*FL INFUS100ML 100MG/ML	10	LFB	C(nn)
043736040	IQYMUNE*FL INFUS200ML 100MG/ML	20	LFB	C(nn)
044187019	GLOBIGA*INF 1FL 1G 100MG/ML	1	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187021	GLOBIGA*INF 1FL 2,5G 100MG/ML	2,5	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187033	GLOBIGA*INF 1FL 5G 100MG/ML	5	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187045	GLOBIGA*INF 1FL 6G 100MG/ML	6	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187058	GLOBIGA*INF 1FL 10G 100MG/ML	10	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187060	GLOBIGA*INF 3FL 10G 100MG/ML	30	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187072	GLOBIGA*INF 1FL 20G 100MG/ML	20	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187084	GLOBIGA*INF 3FL 20G 100MG/ML	60	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)
044187096	GLOBIGA*INF 1FL 30G 100MG/ML	30	OCTAPHARMA Italy SPA	C(nn)

* Normal human immunoglobulins for intravenous use with high titers of IgM indicated as support therapy along with antibiotics for serious bacterial infections and as replacement therapy in immunodepressed patients.

Quantification and characterisation of the demand

Table 9 shows the total demand (expressed in grams) and the total standardised demand (in grams per 1,000 population) for IG for the years 2015-2016 and the relative variations in percentage, at national and regional levels. The same information is reported for both SC/IM (Table 10) and IV (Table 11) preparations.

In 2016, the total national demand for IG was 4,946,601 grams, equal to 81.5 grams per 1,000 population (Table 9). The three regions with the highest standardised demand per 1,000 population were Tuscany, Aosta Valley and Liguria, with around 156, 119 and 107 grams respectively. The demand was lower in Campania, Sicily and Sardinia, where it was between 42 and 56 grams per 1,000 population. The demand for these PDMPs rose sharply in the two-year period 2015-2016 (+7%), especially for the SC/IM formulations (+ 27%), and there were notable differences from one region to another. This trend was not observed in Calabria and in the AP of Bolzano, whose demands were substantially stable. A significant decrease occurred in Sicily and Sardinia (-10% and -24%, respectively).

Table 9. Total demand (public and private) and total standardised demand for normal human immunoglobulins for intravenous and subcutaneous/ intramuscular use, expressed in grams and grams per 1,000 population, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	g	g per 1,000 pop	g	g per 1,000 pop	
Abruzzo	99,451	74.7	103,807	78.3	4.8
Aosta Valley	11,425	89.1	15,144	118.9	33.6
AP Bolzano	43,133	83.2	44,193	84.8	2.0
AP Trento	28,341	52.7	35,076	65.2	23.6
Apulia	345,853	84.6	366,461	89.9	6.3
Basilicata	31,692	55.0	34,254	59.7	8.6
Calabria	108,584	54.9	111,584	56.6	3.1
Campania	308,637	52.7	329,094	56.2	6.8
E.-Romagna	347,267	78.0	382,717	86.0	10.3
Friuli-V. Giulia	99,118	80.8	108,330	88.7	9.8
Latium	423,073	71.8	460,273	78.2	8.9
Liguria	137,011	86.5	167,491	106.6	23.2
Lombardy	697,857	69.8	757,076	75.6	8.4
Marche	153,831	99.2	162,733	105.4	6.3
Molise	22,526	71.9	24,644	79.0	9.9
Piedmont	401,056	90.6	421,785	95.8	5.7
Sardinia	92,849	55.8	69,968	42.2	-24.4
Sicily	292,219	57.4	262,514	51.7	-9.9
Tuscany	508,813	135.6	582,697	155.6	14.8
Umbria	60,024	67.1	64,481	72.4	7.9
Veneto	421,548	85.5	442,280	90.0	5.2
Italy	4,634,308	76.2	4,946,601	81.5	7.0

Figure 8 shows which regions tended to use more SC/IM formulations and which preferred IV ones. More SC/IM formulations were used in Apulia, Calabria and Umbria (24% of the total by the first and 22% by the other two) while fewer were used in Friuli-Venezia Giulia and in the APs of Trento and Bolzano (<5%). At national level, the demand for SC/IM IGs stood at 15% of the total demand for IGs (13% in 2015).

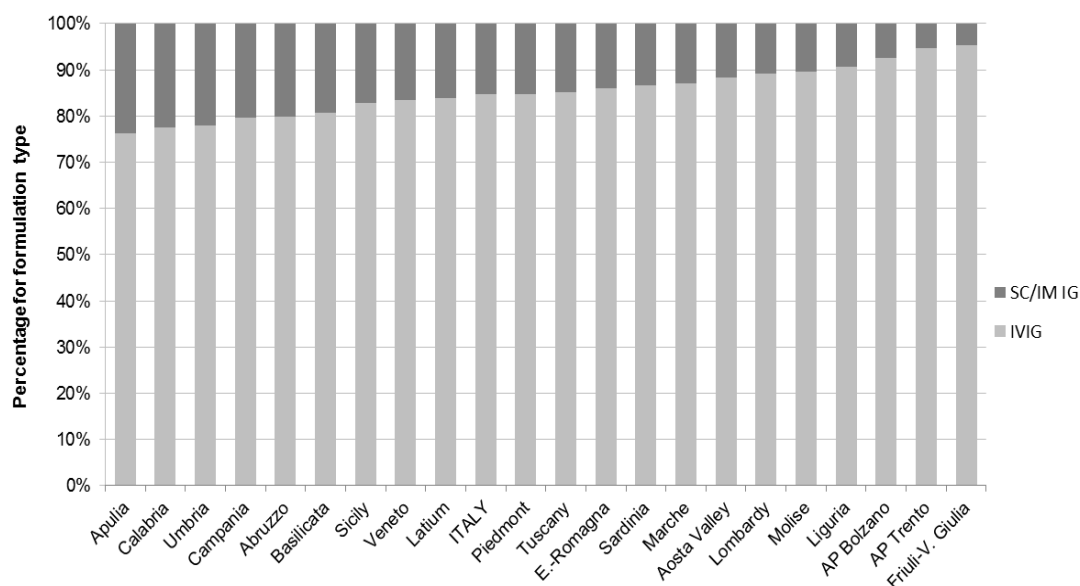


Figure 39. Total standardised demand (public and private) per administration of immunoglobulins (percentage on total), per Region, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Normal human immunoglobulins for subcutaneous use

In 2016, the total demand for SC/IM IGs was about 760,000 grams (12.5 grams per 1,000 population), with a 26% increase compared to 2015 (Table 10).

The regional demands were diversified and the highest values, 23-16 grams per 1,000 population, were recorded in Abruzzo, Apulia, Tuscany and Umbria. The lowest values were recorded in Friuli-Venezia Giulia and the AP of Trento and were equal to about 4 and 3 grams per 1,000 population, respectively (Figure 9).

In Abruzzo, Apulia, Tuscany, Umbria and Veneto, 38% of the total demand for SC/IM IGs was recorded. Although these regions, along with the Aosta Valley, account for only 25% of the Italian population, they recorded volumes of demand which significantly exceeded national average (range: 18-83%) (Figure 10).

Table 10. Total demand (public and private) and total standardised demand for normal human immunoglobulins for subcutaneous/ intramuscular use, expressed in grams and grams per 1,000 population, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	g	g per 1,000 pop	g	g per 1,000 pop	
Abruzzo	24,949	18.7	20,960	15.8	-15.7
Aosta Valley	2,203	17.2	1,764	13.9	-19.3
AP Bolzano	1,411	2.7	3,305	6.3	133.2
AP Trento	1,218	2.3	1,826	3.4	49.7
Apulia	76,277	18.6	87,076	21.4	14.5
Basilicata	5,190	9.0	6,580	11.5	27.4
Calabria	15,700	7.9	25,020	12.7	59.9
Campania	49,433	8.4	66,945	11.4	35.7
E.-Romagna	43,560	9.8	53,619	12.1	23.2
Friuli-V. Giulia	3,020	2.5	5,083	4.2	69.1
Latium	54,615	9.3	74,567	12.7	36.6
Liguria	9,154	5.8	15,682	10.0	72.6
Lombardy	62,837	6.3	81,303	8.1	29.3
Marche	16,209	10.5	21,056	13.6	30.5
Molise	2,496	8.0	2,584	8.3	4.0
Piedmont	49,093	11.1	64,465	14.6	31.9
Sardinia	9,329	5.6	9,373	5.7	0.8
Sicily	41,095	8.1	45,355	8.9	10.8
Tuscany	59,985	16.0	85,881	22.9	43.5
Umbria	9,339	10.4	14,156	15.9	52.2
Veneto	64,727	13.1	72,872	14.8	12.9
Italy	601,840	9.9	759,473	12.5	26.5

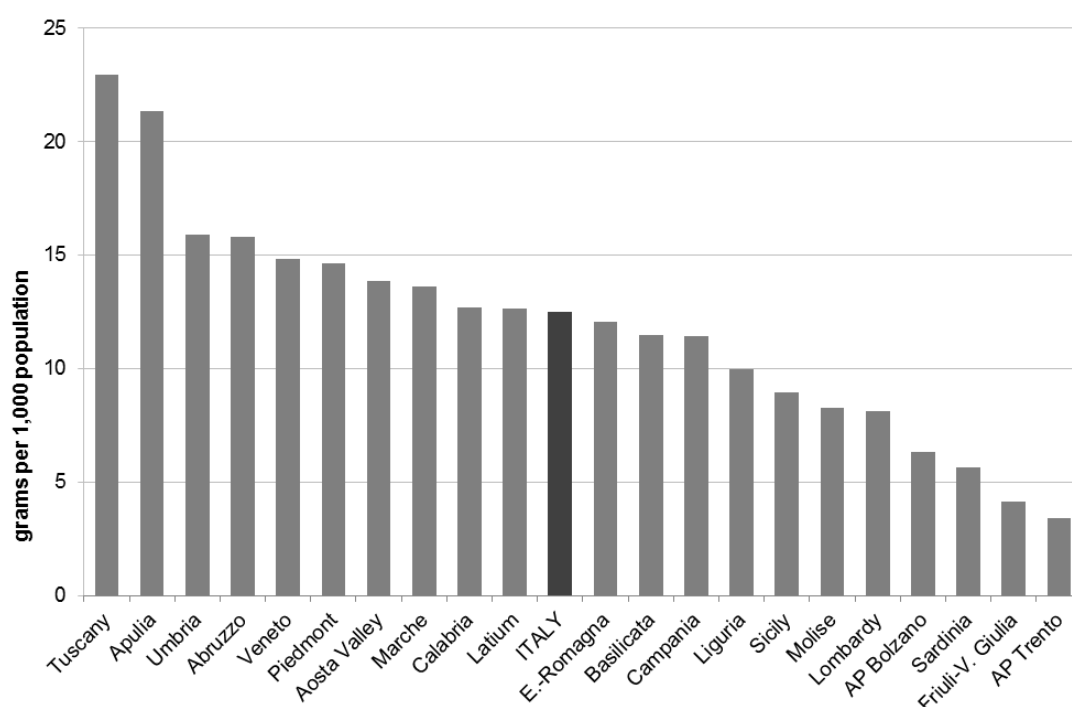


Figure 9. Total and regional demand (public and private) for normal human immunoglobulins for subcutaneous/ intramuscular use, expressed in grams per 1,000 population, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

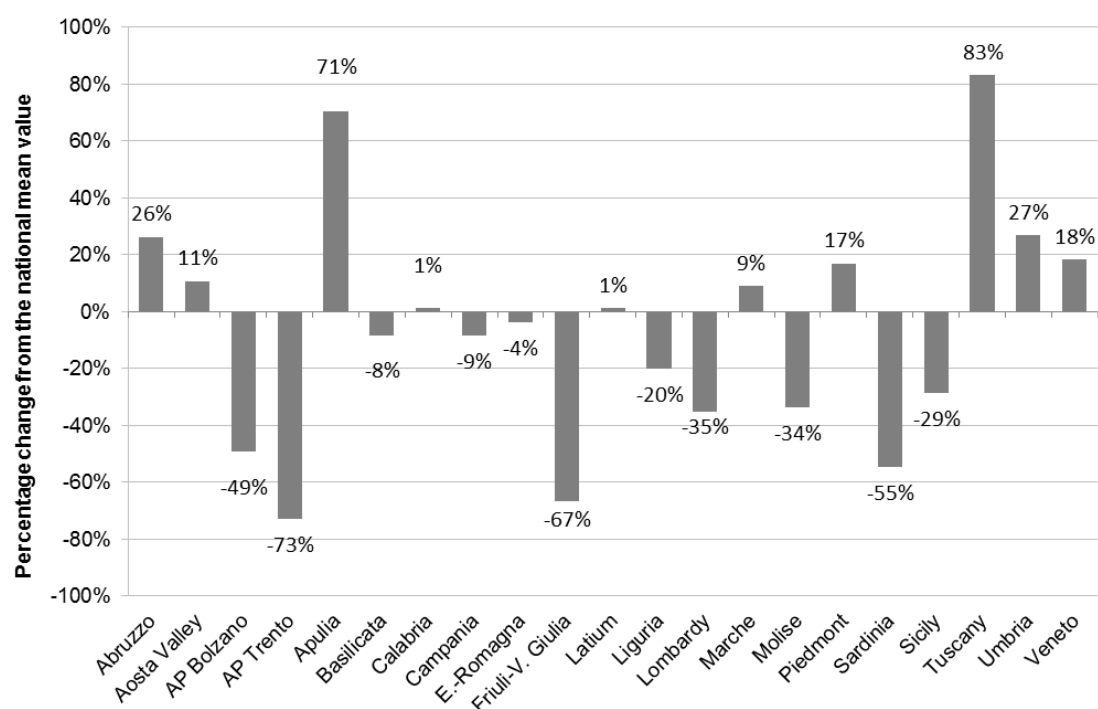


Figure 10. Percentage change from the national mean value of standardised regional demand for normal human immunoglobulins for subcutaneous/ intramuscular use in 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Normal human immunoglobulins for intravenous use

Finally, in Table 11, the total and standardised demands for IG for intravenous use in 2015-2016 are reported.

Also in this case, a general upward trend (about + 4%) was observed which however was not confirmed in Calabria, the AP of Bolzano, Sardinia, Sicily and Umbria. Nonetheless, in three of these regions (Calabria, the AP of Bolzano and Umbria) it is likely SC/IM preparations were preferred to IV preparations.

Figure 11 shows the standardised regional demand for IVIGs in 2016 as registered by the drug traceability system. The highest demand for IVIGs was recorded in Tuscany, Aosta Valley, Liguria and Marche with volumes ranging between 92 and 133 grams per 1,000 population (respectively +92, +52, +40 and +33% compared to the national mean value - Figure 12). The lowest standardised demand was observed in Basilicata, Calabria, Campania, Sardinia and Sicily, with volumes of between 37 and 48 grams per 1,000 population.

Table 11. Total demand (public and private) and total standardised demand for normal human immunoglobulins for intravenous use, expressed in grams and grams per 1,000 population, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	g	g per 1,000 pop	g	g per 1,000 pop	
Abruzzo	74,502	56.0	82,847	62.5	11.6
Aosta Valley	9,222	71.9	13,380	105.1	46.2
AP Bolzano	41,722	80.5	40,888	78.5	-2.4
AP Trento	27,123	50.5	33,250	61.8	22.4
Apulia	269,576	65.9	279,384	68.5	4.0
Basilicata	26,502	46.0	27,674	48.2	5.0
Calabria	92,884	47.0	86,564	43.9	-6.5
Campania	259,204	44.2	262,148	44.8	1.3
Emilia-Romagna	303,706	68.2	329,098	74.0	8.4
Friuli-Venezia Giulia	96,098	78.3	103,248	84.5	8.0
Lazio	368,458	62.5	385,706	65.5	4.8
Liguria	127,858	80.8	151,810	96.6	19.7
Lombardy	635,021	63.5	675,773	67.5	6.4
Marche	137,623	88.7	141,678	91.8	3.4
Molise	20,030	63.9	22,060	70.7	10.6
Piedmont	351,964	79.5	357,321	81.1	2.0
Sardinia	83,520	50.2	60,595	36.5	-27.2
Sicily	251,124	49.3	217,159	42.8	-13.2
Tuscany	448,828	119.6	496,816	132.7	10.9
Umbria	50,685	56.6	50,325	56.5	-0.3
Veneto	356,821	72.4	369,408	75.2	3.8
Italy	4,032,469	66.3	4,187,128	69.0	4.1

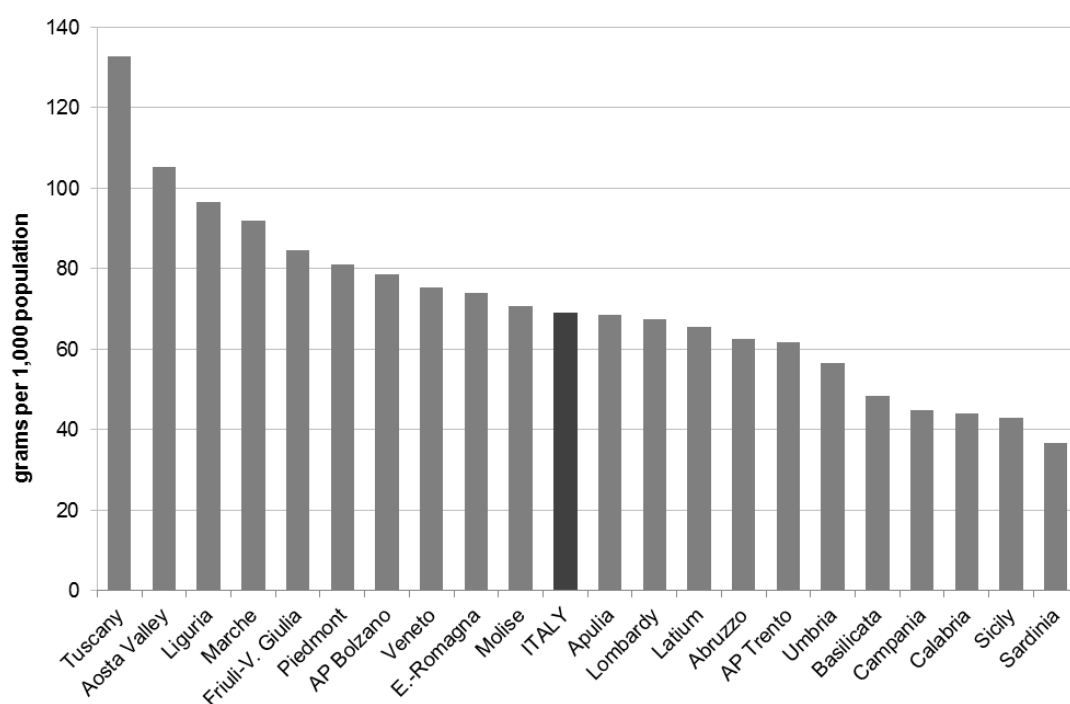


Figure 11. Total and regional demand (public and private) for normal human immunoglobulins for intravenous use, expressed in grams per 1,000 population, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

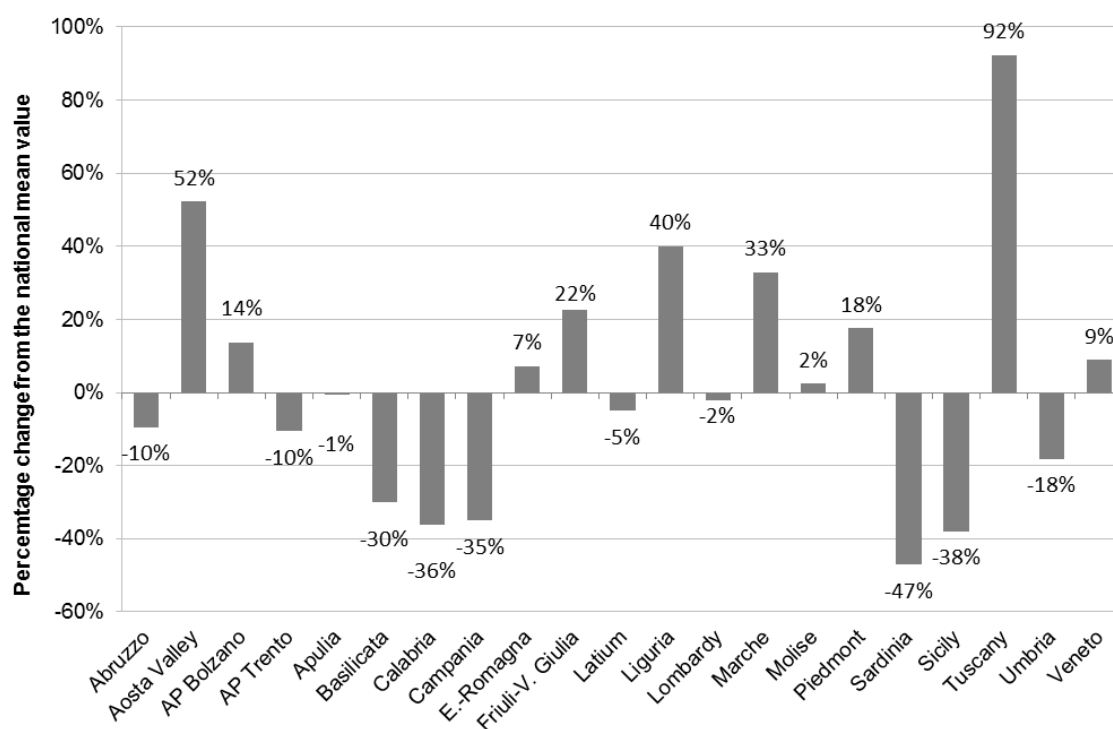


Figure 12. Percentage change from the national mean value of standardised regional demand for normal human immunoglobulins for intravenous use in 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

ANTITHROMBIN (ATC B01AB02)

Antithrombin (AT) is a hepatic synthesised glycoprotein present in plasma at a concentration of about 150 µg / mL (19). It is a protease inhibitor, belonging to the serpentine family or serine protease inhibitors. It is the most powerful natural coagulation inhibitor and plays a key role in haemostatic balance. It inhibits the action of all activated coagulation factors, except for FV and FVIII; it has a particular affinity for thrombin and is also called heparin cofactor, as the anticoagulant action of heparin is mediated by AT. It also has anti-inflammatory and anti-aggregating properties mediated by the release of prostacyclins by endothelial cells (20, 21).

Table 12 shows the names of AT drugs currently on the market in Italy and the relative quantity of active substance they contain measured in International Units (IUs)

Table 12. Products containing antithrombin currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
025766039	KYBERNIN P*IV FL 500UI+10ML+SE	500	CSL BEHRING SpA	H
027113012	ANTITROMBINA III IMMUNO*FL10ML	500	BAXALTA Italy Srl	H
029378015	AT III KED.*500UI+FL 10ML+SET	500	KEDRION SpA	H
031118019	ATENATIV*IV FL 500UI+FL 10ML	500	OCTAPHARMA Italy SPA	H
034330035	ANBINEX*FL 500UI+SIR 10ML+SET	500	GRIFOLS Italy SpA	H
041800018	ATKED*FL 500UI+FL 20ML+SET	500	KEDRION SpA	H
025766027	KYBERNIN P*IV FL 1000UI+F 20ML	1000	CSL BEHRING SpA	H
027113024	ANTITROMBINA III IMMUNO*FL20ML	1000	BAXALTA Italy Srl	H
029378027	AT III KED.*1000UI+FL 20ML+SET	1000	KEDRION SpA	H
031118021	ATENATIV*IV FL 1000UI+FL 20ML	1000	OCTAPHARMA Italy SPA	H
034330047	ANBINEX*FL 1000UI+SIR 20ML+SET	1000	GRIFOLS Italy SpA	H
041800020	ATKED*FL 1000UI+FL 20ML+SET	1000	KEDRION SpA	H
029378039	AT III KED.*2000UI+FL 20ML+SET	2000	KEDRION SpA	H
041800032	ATKED*FL 2000UI+FL 20ML+SET	2000	KEDRION SpA	H

Quantification and characterisation of the demand

Table 13 shows the total demand (expressed in IUs) and the total standardised demand (expressed in IUs *per capita*) of AT for the two year period 2015-2016 with the relative percentage changes at national and at regional levels.

In 2016, total AT demand was 119,212,000 IUs, equal to 2 IUs *per capita*, confirming the downward trend in utilisation recorded in the previous years (-2.8% compared to 2015). However, in eight regions there was a significant upward trend in use [range: AP of Bolzano (+175.8%) - Piedmont (+10.9%)]. The region in which the biggest drop in the use of AT was observed was the AP of Trento (-41%). These changes show a reverse trend to that recorded in the previous two-year period.

Figure 13 shows the regional and national standardised demand for AT in 2016. The regions with the highest *per capita* demand were Calabria, Molise, Latium and Campania, with a demand of 4.2 IUs for the first two regions, and 3.2 IUs for the third and fourth regions. The lowest demand, between 0.2 and 0.8 IU *per capita*, was recorded in the AP of Trento, in Emilia-Romagna and in Umbria.

Table 13. Total demand (public and private) and total standardised demand for antithrombin, expressed in International Units and International Units per capita, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per capita	IU	IU per capita	
Abruzzo	2,025,000	1.5	1,571,000	1.2	-22.1
Aosta Valley	148,000	1.2	183,000	1.4	24.6
AP Bolzano	192,000	0.4	532,000	1.0	175.8
AP Trento	208,000	0.4	123,000	0.2	-41.0
Apulia	8,585,500	2.1	8,130,000	2.0	-5.0
Basilicata	1,880,000	3.3	1,356,500	2.4	-27.5
Calabria	7,279,500	3.7	8,342,000	4.2	15.0
Campania	18,742,500	3.2	18,539,500	3.2	-0.9
E.-Romagna	2,244,500	0.5	2,731,500	0.6	21.8
Friuli-V. Giulia	2,255,000	1.8	2,826,000	2.3	25.9
Latium	19,504,500	3.3	18,707,000	3.2	-4.0
Liguria	2,971,000	1.9	2,936,500	1.9	-0.4
Lombardy	12,135,000	1.2	10,887,000	1.1	-10.3
Marche	2,551,500	1.6	2,062,000	1.3	-18.8
Molise	926,500	3.0	1,305,000	4.2	41.4
Piedmont	6,736,500	1.5	7,433,500	1.7	10.9
Sardinia	3,571,000	2.1	2,815,500	1.7	-20.9
Sicily	17,650,500	3.5	15,212,500	3.0	-13.5
Tuscany	7,726,500	2.1	7,052,000	1.9	-8.5
Umbria	722,000	0.8	692,000	0.8	-3.8
Veneto	4,833,000	1.0	5,770,500	1.2	19.7
Italy	122,888,000	2.0	119,212,000	2.0	-2.8

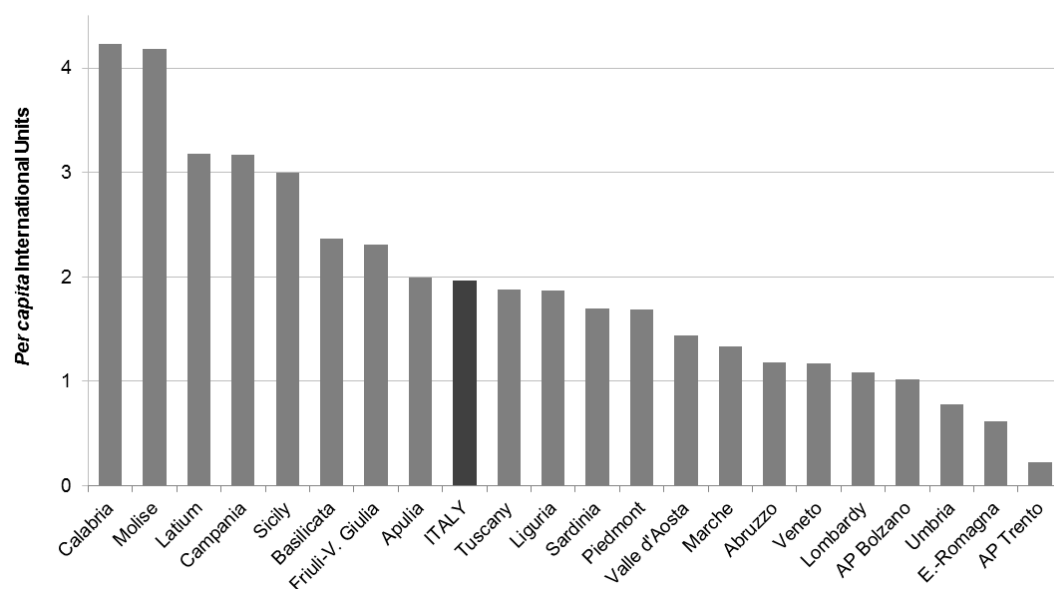


Figure 13. Total and regional demand (public and private) for antithrombin, expressed in international units *per capita*, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Figure 14 shows the difference between the regional *per capita* percentage and the national mean value for the year 2016.

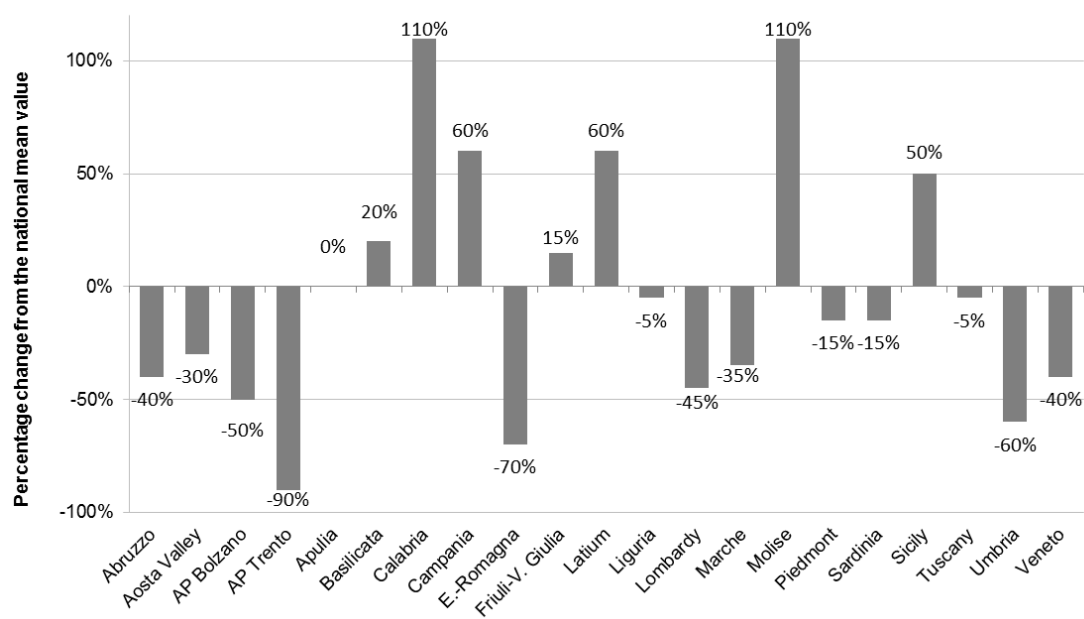


Figure 14. Percentage change from the national mean value of standardised regional demand for antithrombin in 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

COAGULATION FACTOR VIII (ATC B02BD02), COAGULATION FACTOR VIII AND VON WILLEBRAND FACTOR IN COMBINATION (ATC B02BD06), VON WILLEBRAND FACTOR (ATC B02BD10), RECOMBINANT FACTOR VIII (ATC B02BD02)

Coagulation FVIII is used in the replacement therapy of haemophilia A, a rare, haemorrhagic, hereditary, x-linked or acquired recessive disorder caused by FVIII deficiency. Depending on the level of activity of the circulating FVIII, there are severe forms of haemophilia A (FVIII <1%), moderate (between 1 and 5%) and mild (>5%) (22).

Products containing FVIII are subdivided in plasma-derived concentrates (FVIIIpd) and products obtained with genetic recombination techniques (rFVIII) (23). FVIIIpd concentrates are obtained from plasma pools of thousands of donors. FVIII is initially separated from the plasma by cold precipitation (cryoprecipitation) and then further purified with different techniques such as ion exchange and affinity chromatography (24).

The number of FVIII units administered is expressed in IUs, according to the current international WHO standards (25) for human FVIII concentrates. One IU is equivalent to the amount of FVIII in 1 millilitre (mL) of normal human plasma. The calculation of the required dosage is based on empirical evidence that 1 IU of FVIII per kilogram of body weight increases the plasma activity of FVIII by $2.1 \pm 0.4\%$ of normal activity.

Many of the FVIIIpd concentrates also contain von Willebrand factor (vWF) with a different ratio compared to the FVIII content: following clinical trials supporting their efficacy, some of these drugs were approved for both the treatment of haemophilia and of von Willebrand disease (26).

The recombinant products obtained with genetic engineering techniques became part of clinical practice in Italy in the 1990s. The recombinant protein is synthesised by inserting the regions encoding the human FVIII gene in Chinese hamster ovary cells (CHO) or in newborn hamster kidney cells (BHK) (23).

Tables 14-16 show the brand names of the preparations containing both plasma-derived and recombinant FVIII currently on the market in Italy and the relative amount of active ingredient contained expressed in IUs.

Table 14. Products containing plasma-derived coagulation factor VIII currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
Coagulation Factor VIII from human plasma fractionation				
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	1,000	BIOTEST PHARMA GMBH	A
Human Plasma-Derived Lyophilized Coagulation Factor VIII				
023564216	EMOCLOT*FL 500UI+FL 10ML+SET	500	KEDRION SpA	A
023564228	EMOCLOT*FL 1000UI+FL 10ML+SET	1,000	KEDRION SpA	A
033657038	BERIATE*F 1000UI+SOLV+S	1,000	CSL BEHRING GmbH	A
041649029	KLOTT*FL 1000UI+FL 10ML+SET	1,000	KEDRION SpA	A

Table 15. Products containing plasma-derived coagulation factor VIII and von Willebrand factor in combination currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
033077088	ALPHANATE*INF 1F 250UI+SIR+AD	250	GRIFOLS Italy SpA	A
040112017	OCTANATE*INIET FL250UI+FL 5ML	250	OCTAPHARMA Italy SpA	A
042939013	VONCENTO*250UI/600UI+FL 5ML	250	CSL BEHRING SpA	C(nn)
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 Italy SpA	A
033866056	FANHDI*INF FL 500UI+SIR SOLV+S	500	GRIFOLS Italy SpA	A
039385036	WILATE*FL 500+500UI+FL 5ML+SIR	500	OCTAPHARMA Italy SpA	A
040112029	OCTANATE*INIET FL500UI+FL 10ML	500	OCTAPHARMA Italy SpA	A
040112056	OCTANATE*INIET FL 5ML100UI/ML	500	OCTAPHARMA Italy SpA	A
042939025	VONCENTO*500UI/1200UI+FL 10ML	500	CSL BEHRING SpA	C(nn)
042939037	VONCENTO*500UI/1200UI+FL 5ML	500	CSL BEHRING SpA	C(nn)
023308188	EMOWIL*1F 1000UI+F 10ML	1,000	KEDRION SpA	A
026600078	HAEMATE P*FL 1000UI+FL15ML+SET	1,000	CSL BEHRING SpA	A
033077102	ALPHANATE*INF 1F 1000UI+SIR+AD	1,000	GRIFOLS Italy SpA	A
033866068	FANHDI*INF FL1000UI+SIR SOLV+S	1,000	GRIFOLS Italy SpA	A
037148032	TALATE*1000UI/750UI+FL10ML+SIR	1,000	BAXALTA Italy Srl	A
037392014	WILFACTIN*1000UI+FL 10ML	1,000	LAB. FRANC. DU FRACT.	C
039385024	WILATE*FL 900+800UI+FL10ML+SIR	1,000	OCTAPHARMA Italy SpA	A
039385048	WILATE*FL1000+1000UI+FL10ML+SI	1,000	OCTAPHARMA Italy SpA	A
040112031	OCTANATE*INIET FL1000UI+FL10ML	1,000	OCTAPHARMA Italy SpA	A
040112068	OCTANATE*INIET FL 5ML200UI/ML	1,000	OCTAPHARMA Italy SpA	A
042939049	VONCENTO*1000UI/2400UI+FL 10ML	1,000	CSL BEHRING SpA	C(nn)
033077114	ALPHANATE*INF 1F 1500UI+SIR+AD	1,500	GRIFOLS Italy SpA	A
033866070	FANHDI*INF FL1500UI+SIR SOLV+S	1,500	GRIFOLS Italy SpA	A

Table 16. Products containing recombinant coagulation factor VIII factor in combination currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
028687010	RECOMBINATE*FL 250UI+FL 10ML	250	BAXALTA Italy Srl	A
034421014	REFACTO AF*IV 1FL 250UI+SIR4ML	250	PFIZER Italy Srl	A
034421091	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 250UI	250	PFIZER Italy 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
043153016	NOVOEIGHT*EV FL 250UI+SIR 4ML	250	NOVO NORDISK SpA	A
043534015	NUWIQ*EV FL 250UI+SIR 2,5ML	250	KEDRION SpA	A
044563017	ELOCTA*IV 1FL 250UI+SIR PRERI	250	SOBI Srl	A
044725012	IBLIAS*FL POLV EV250UI+FL2,5ML	250	BAYER SpA	C(nn)
044726026	KOVALTRY*1FL POLV EV250UI+SOLV	250	BAYER SpA	A
028687022	RECOMBINATE*FL 500UI+FL 10ML	500	BAXALTA Italy Srl	A
034421026	REFACTO AF*IV 1FL 500UI+SIR4ML	500	PFIZER Italy Srl	A
034421065	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 500UI	500	PFIZER Italy 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
043153028	NOVOEIGHT*EV FL 500UI+SIR 4ML	500	NOVO NORDISK SpA	A
043534027	NUWIQ*EV FL 500UI+SIR 2,5ML	500	KEDRION SpA	A
044563029	ELOCTA*IV 1FL 500UI+SIR PRERI	500	SOBI Srl	A

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
044725024	IBLIAS*FL POLV EV500UI+FL2,5ML	500	BAYER SpA	C(nn)
044726040	KOVALTRY*1FL POLV EV500UI+SOLV	500	BAYER SpA	A
028687034	RECOMBINATE*FL 1000UI+FL 10ML	1,000	BAXALTA Italy Srl	A
034421038	REFACTO AF*IV 1FL1000UI+SIR4ML	1,000	PFIZER Italy Srl	A
034421077	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 1000UI	1,000	PFIZER Italy Srl	A
034955068	KOGENATE BAYER*FL1000UI+SIR+1K	1,000	BAYER SpA	A
034956033	HELIXATE NEXGEN*1000UI+1FL+KIT	1,000	CSL BEHRING SpA	A
036160036	ADVATE*FL 1000UI+FL SOLV 5ML	1,000	BAXTER SpA	A
036160190	ADVATE*FL 1000UI+FL SOLV 2ML	1,000	BAXALTA Italy Srl	A
043153030	NOVOEIGHT*EV FL 1000UI+SIR 4ML	1,000	NOVO NORDISK SpA	A
043534039	NUWIQ*EV FL 1000UI+SIR 2,5ML	1,000	KEDRION SpA	A
044563056	ELOCTA*IV 1FL 1000UI+SIR PRERI	1,000	SOBI Srl	A
044725036	IBLIAS*FL POLV EV1000UI+2,5ML	1,000	BAYER SpA	C(nn)
044726065	KOVALTRY*FL POLV EV1000UI+SOLV	1,000	BAYER SpA	A
036160048	ADVATE*FL 1500UI+FL SOLV 5ML	1,500	BAXTER SpA	A
036160202	ADVATE*FL 1500UI+FL SOLV 2ML	1,500	BAXALTA Italy Srl	A
043153042	NOVOEIGHT*EV FL 1500UI+SIR 4ML	1,500	NOVO NORDISK SpA	A
044563068	ELOCTA*IV 1FL 1500UI+SIR PRERI	1,500	SOBI Srl	A
034421040	REFACTO AF*IV 1FL2000UI+SIR4ML	2,000	PFIZER Italy Srl	A
034421089	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 2000UI	2,000	PFIZER Italy Srl	A
034955106	KOGENATE BAYER*EV2000UI+SIR+DI	2,000	BAYER SpA	A
034956045	HELIXATE NEXGEN*2000UI+1FL+KIT	2,000	CSL BEHRING SpA	A
036160051	ADVATE*FL 2000UI+FL SOLV 5ML	2,000	BAXTER SpA	A
036160152	ADVATE*FL 2000UI+FL SOLV 5ML	2,000	BAXALTA Italy Srl	A
043153055	NOVOEIGHT*EV FL 2000UI+SIR 4ML	2,000	NOVO NORDISK SpA	A
043534041	NUWIQ*EV FL 2000UI+SIR 2,5ML	2,000	KEDRION SpA	A
044563070	ELOCTA*IV 1FL 2000UI+SIR PRERI	2,000	SOBI Srl	A
044725048	IBLIAS*FL POLV EV2000UI+FL5ML	2,000	BAYER SpA	C(nn)
044726089	KOVALTRY*FL POLV EV2000UI+SOLV	2,000	BAYER SpA	A
034421053	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 3000UI	3,000	PFIZER Italy Srl	A
034955120	KOGENATE BAYER*EV3000UI+SIR+DI	3,000	BAYER SpA	A
034956058	HELIXATE NEXGEN*3000UI+1FL+KIT	3,000	CSL BEHRING SpA	A
036160063	ADVATE*FL 3000UI+FL SOLV 5ML	3,000	BAXTER SpA	A
036160164	ADVATE*FL 3000UI+FL SOLV 5ML	3,000	BAXALTA Italy Srl	A
043153067	NOVOEIGHT*EV FL 3000UI+SIR 4ML	3,000	NOVO NORDISK SpA	A
044563082	ELOCTA*IV 1FL 3000UI+SIR PRERI	3,000	SOBI Srl	A
044725051	IBLIAS*FL POLV EV3000UI+FL5ML	3,000	BAYER SpA	C(nn)
044726103	KOVALTRY*FL POLV EV3000UI+SOLV	3,000	BAYER SpA	A

Quantification and characterisation of the demand

In Italy, the total demand for both plasma-derived and recombinant formulations FVIII⁷, was equal to 566,880,000 IUs in 2016 (Table 17); of these, about a quarter (24% of the total - 133,584,000 IUs) were human plasma-derived (Figure 15).

⁷ Due to criticalities in validation phases regarding data coming from Latium, the data source utilised for the quantification of demand for FVIII and FIX is the Regional Health Directorate.

Table 17. Total demand (public and private) and total standardised demand for coagulation factor VIII, expressed in International Units and International Units per capita, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per capita	IU	IU per capita	
Abruzzo	10,774,000	8.1	10,167,500	7.7	-5.3
Aosta Valley	480,000	3.7	521,000	4.1	9.4
AP Bolzano	3,321,500	6.4	3,112,500	6.0	-6.7
AP Trento	2,934,500	5.5	3,230,000	6.0	9.9
Apulia	43,791,500	10.7	46,320,000	11.4	6.1
Basilicata	4,790,000	8.3	4,389,250	7.7	-7.9
Calabria	15,032,250	7.6	19,636,750	10.0	31.0
Campania	64,610,500	11.0	67,114,750	11.5	4.1
E.-Romagna	32,662,000	7.3	37,327,750	8.4	14.3
Friuli-V. Giulia	9,856,500	8.0	10,783,500	8.8	9.9
Latium	78,756,000	13.4	83,638,000	14.2	6.3
Liguria	10,426,000	6.6	9,733,500	6.2	-5.9
Lombardy	71,645,500	7.2	80,509,000	8.0	12.3
Marche	10,276,500	6.6	11,032,500	7.1	7.8
Molise	2,586,000	8.3	2,211,000	7.1	-14.1
Piedmont	45,357,750	10.3	46,229,250	10.5	2.4
Sardinia	12,796,000	7.7	12,201,500	7.4	-4.3
Sicily	42,928,250	8.4	49,891,750	9.8	16.6
Tuscany	25,788,500	6.9	27,660,500	7.4	7.5
Umbria	5,202,500	5.8	7,120,500	8.0	37.4
Veneto	34,679,500	7.0	34,049,500	6.9	-1.6
Italy	528,695,250	8.7	566,880,000	9.3	7.5

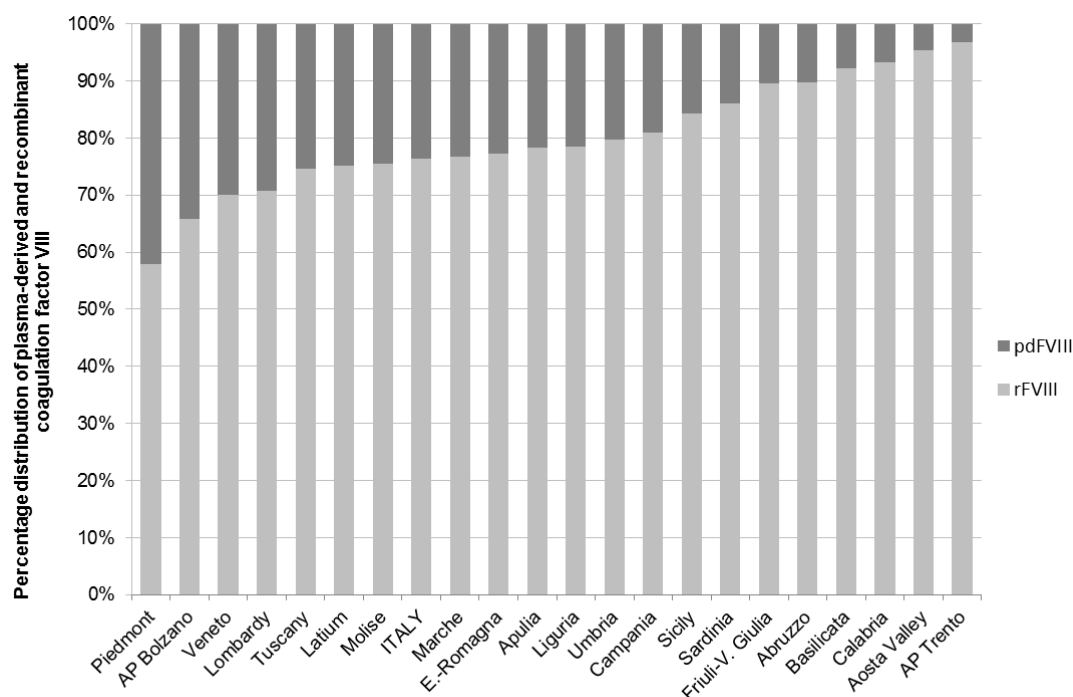


Figure 15. Percentage distribution of plasma-derived and recombinant coagulation factor VIII, per Region, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

The tendency to use FVIIIpd varied significantly from one region to another ranging from 3% in the AP of Trento to 42% in Piedmont. In 2016, the total FVIII demand *per capita* (plasma-derived and recombinant) was around 9 IUs with an increase of 7.5% compared to 2015. The regional *per capita* demand shows significant fluctuations ranging from about 4.1 IUs in Aosta Valley to about 14.2 IUs in Latium (Figure 16). The most significant increases in standardised regional demand was observed in Umbria and Calabria, where utilisation increased by 37% and 31%, respectively.

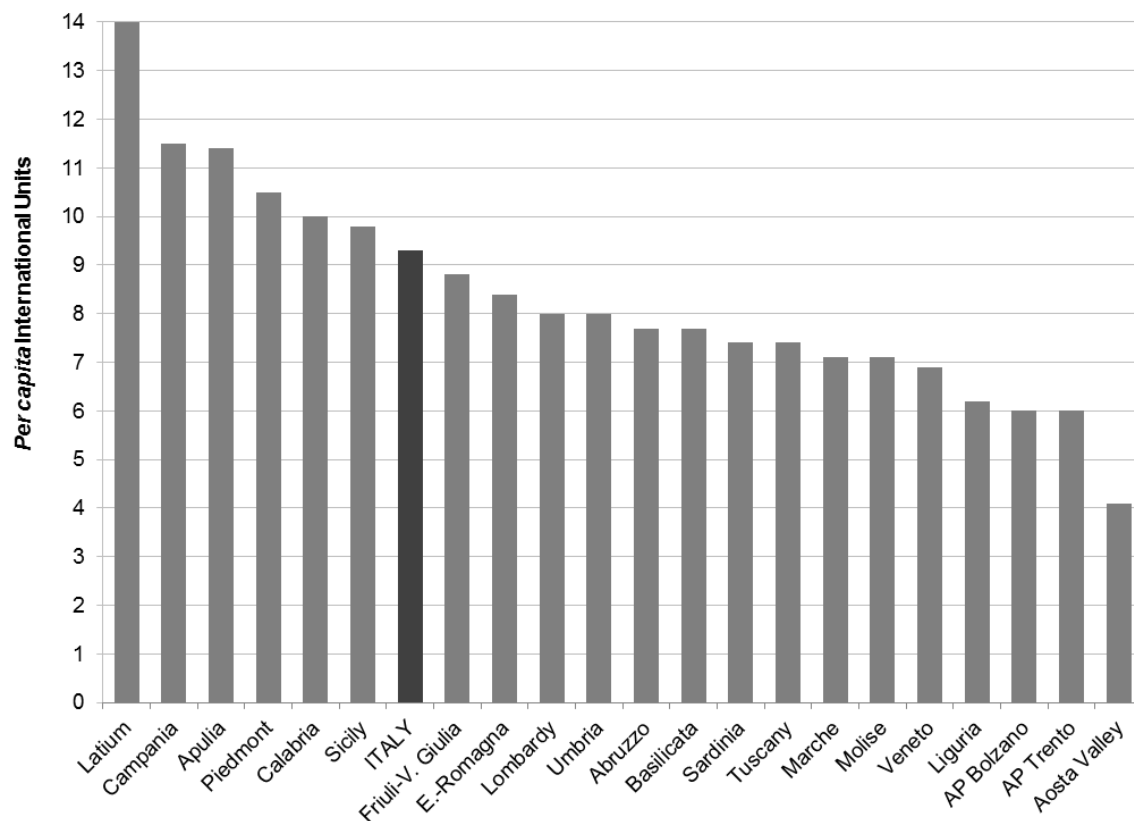


Figure 16. Total and regional demand (public and private) for coagulation factor VIII, expressed in international units *per capita*, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

It is important to underline that, for FVIII, strong fluctuations can occur due to the contingent needs of a few patients (immunotolerance treatments, surgical interventions, severe traumas, etc.). However, six regions had a greater demand compared to national average (Figure 17).

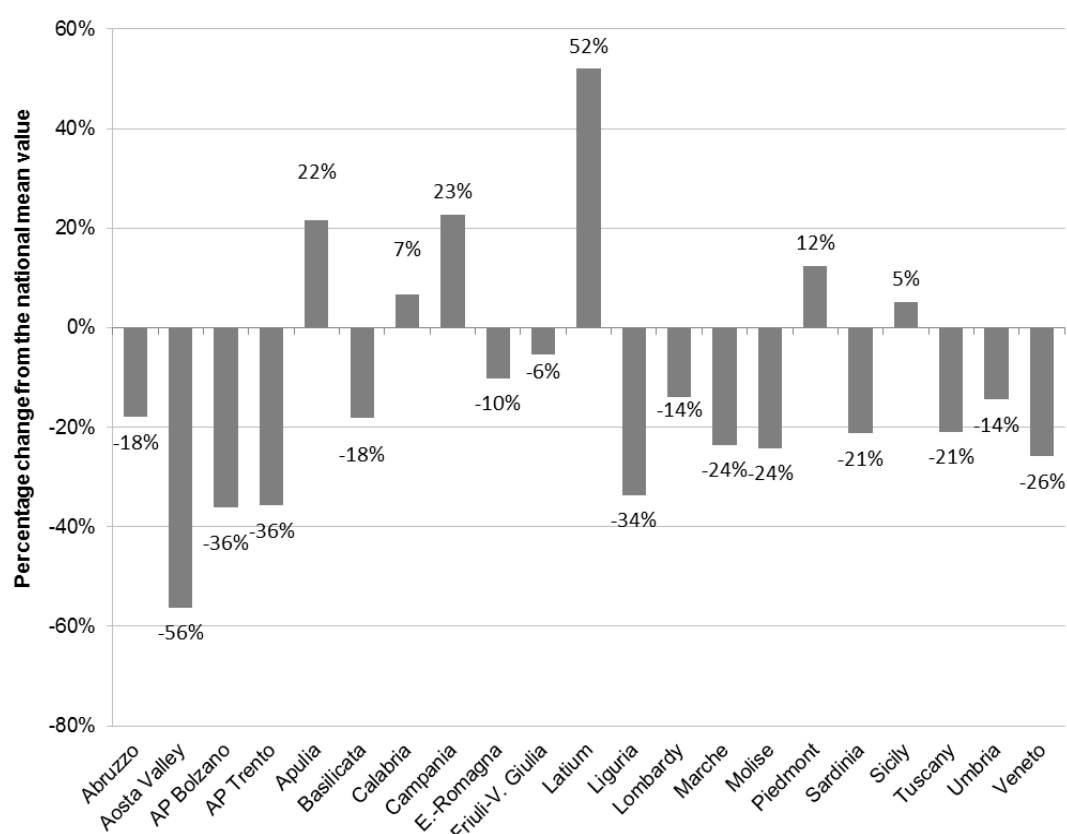


Figure 17. Percentage change from the national mean value of standardised regional demand for coagulation factor VIII in 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Plasma-derived Factor VIII

In 2016, the national demand for FVIIIpd was about 24% - equivalent to 133,584,000 IUs - of the total demand. There was a 3% decrease compared to 2015 and a total standardised demand of 2.2 IUs *per capita* (Table 18). Per capita demand varied significantly with the highest volumes in Piedmont (4.4 IUs *per capita*), Latium (3.5 IUs *per capita*) and Apulia (2.5 IUs *per capita*); the corresponding percentage change between the aforementioned values and the Italian mean value were of +100%, +60% and +12%, respectively. The lowest volumes (below 1 IU *per capita*) were recorded in Friuli-Venezia Giulia, Abruzzo, Calabria, Basilicata, AP of Trento and Aosta Valley (Figures 18 and 19).

The national trend decreased in almost all Italian regions (from -84% to -0.2%), with the exception of Latium, Umbria, Liguria, Emilia-Romagna, Campania, Lombardy, Tuscany, Abruzzo and Veneto, where there were increases of between 1% and 19%.

Table 18. Total demand (public and private) and total standardised demand for plasma-derived coagulation factor VIII, expressed in International Units and International Units per capita, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per capita	IU	IU per capita	
Abruzzo	1,028,000	0.8	1,051,500	0.8	2.7
Aosta Valley	42,000	0.3	24,000	0.2	-42.4
AP Bolzano	1,352,000	2.6	1,063,000	2.0	-21.7
AP Trento	107,500	0.2	105,000	0.2	-2.5
Apulia	12,253,500	3.0	10,045,000	2.5	-17.8
Basilicata	1,101,000	1.9	343,000	0.6	-68.7
Calabria	2,919,500	1.5	1,332,000	0.7	-54.2
Campania	11,452,500	2.0	12,789,000	2.2	11.9
Emilia-Romagna	7,383,000	1.7	8,487,000	1.9	15.0
Friuli-Venezia Giulia	7,262,500	5.9	1,133,000	0.9	-84.3
Latium	17,487,000	3.0	20,805,000	3.5	19.1
Liguria	1,809,500	1.1	2,098,000	1.3	16.8
Lombardy	21,175,000	2.1	23,516,500	2.3	11.0
Marche	2,810,000	1.8	2,567,000	1.7	-8.2
Molise	630,000	2.0	541,000	1.7	-13.8
Piedmont	20,878,000	4.7	19,442,000	4.4	-6.5
Sardinia	2,460,000	1.5	1,693,000	1.0	-31.0
Sicily	7,901,000	1.6	7,860,000	1.5	-0.2
Tuscany	6,585,000	1.8	7,018,000	1.9	6.8
Umbria	1,220,500	1.4	1,442,500	1.6	18.7
Veneto	10,137,000	2.1	10,228,500	2.1	1.2
Italy	137,994,500	2.3	133,584,000	2.2	-3

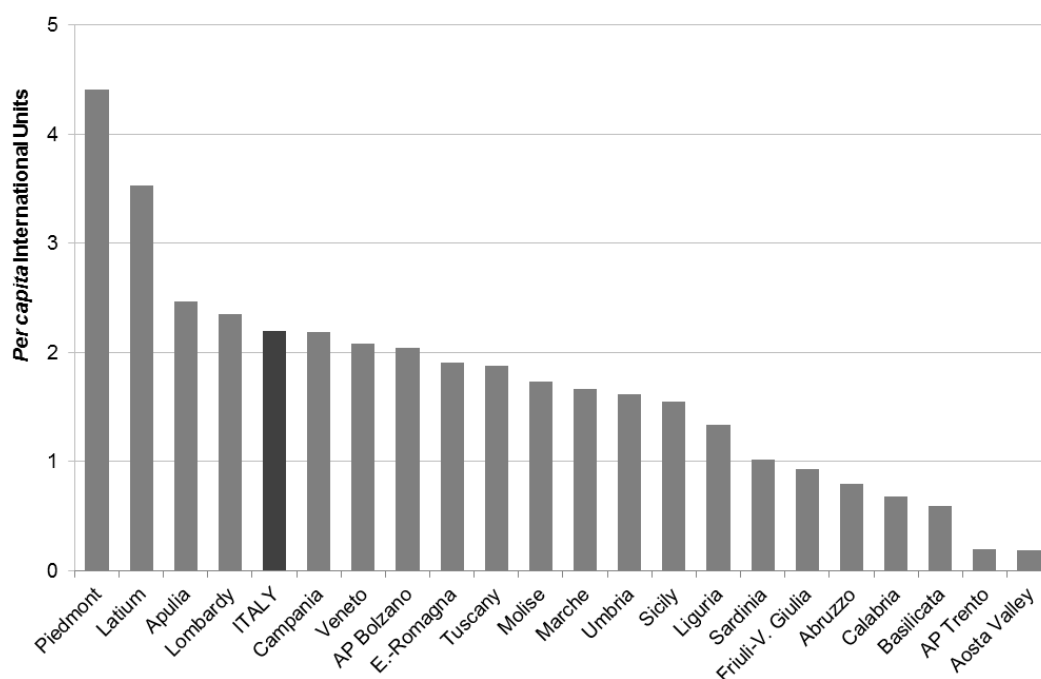


Figure 18. Total and regional demand (public and private) for plasma-derived coagulation factor VIII, expressed in international units *per capita*, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

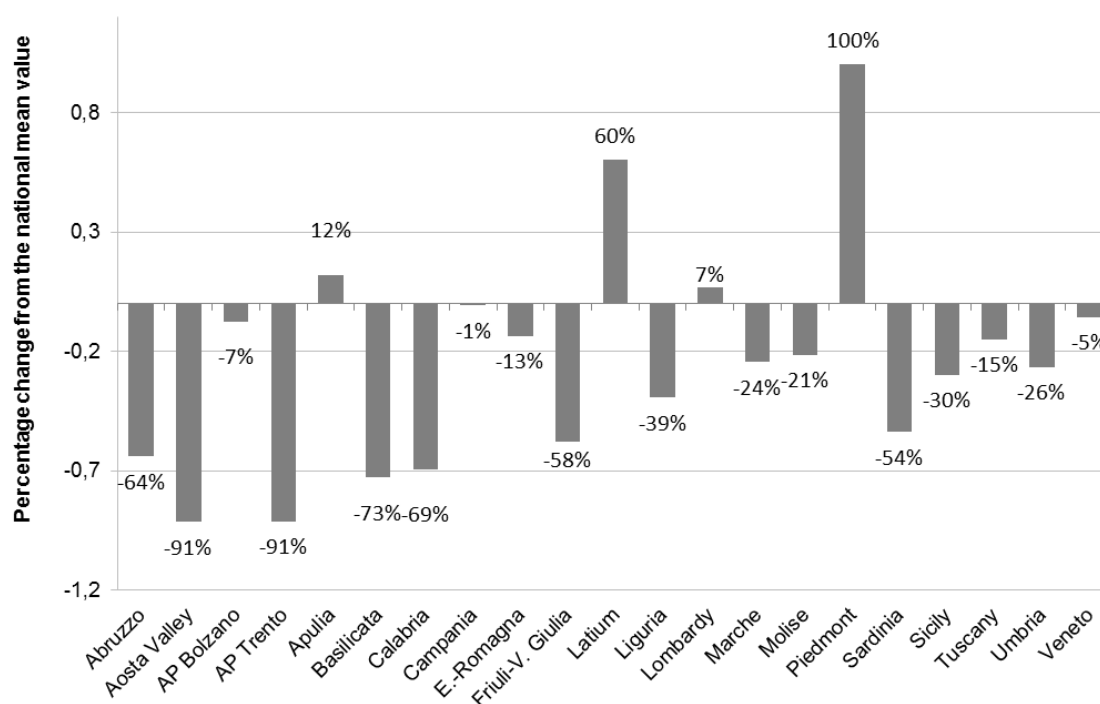


Figure 19. Percentage change from the national mean value of standardised regional demand for plasma-derived coagulation factor VIII in 2016
(adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Recombinant Factor VIII

In 2016, the total demand for rFVIII was 433,296,000 IUs, with an 11% increase compared to 2015. The mean national demand *per capita* was about 7.1 IUs, with a range between regions of 3.9 IUs and 10.7 IUs (Table 19). The regions in which the highest *per capita* utilisation of rFVIII was observed were Latium (10.7 IUs), Calabria and Campania (9.3 IUs) (Figure 20), with a percentage change compared to the Italian mean value of +49% and +30 %, respectively (Figure 21). The lowest utilisation - between 3.9 and 4.9 IUs *per capita* - was observed in Liguria, Veneto, AP of Bolzano and Aosta Valley.

Table 19. Total demand (public and private) and total standardised demand for recombinant coagulation factor VIII, expressed in International Units and International Units per capita, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per capita	IU	IU per capita	
Abruzzo	9,746,000	7.3	9,116,000	6.9	-6.1
Aosta Valley	438,000	3.4	497,000	3.9	14.3
AP Bolzano	1,969,500	3.8	2,049,500	3.9	3.6
AP Trento	2,827,000	5.3	3,125,000	5.8	10.4
Apulia	31,538,000	7.7	36,275,000	8.9	15.4
Basilicata	3,689,000	6.4	4,046,250	7.1	10.2
Calabria	12,112,750	6.1	18,304,750	9.3	51.6
Campania	53,158,000	9.1	54,325,750	9.3	2.4
Emilia-Romagna	25,279,000	5.7	28,840,750	6.5	14.2
Friuli-Venezia Giulia	2,594,000	2.1	9,650,500	7.9	273.8
Latium	61,269,000	10.4	62,833,000	10.7	2.6
Liguria	8,616,500	5.4	7,635,500	4.9	-10.7
Lombardy	50,470,500	5.0	56,992,500	5.7	12.9
Marche	7,466,500	4.8	8,465,500	5.5	13.9
Molise	1,956,000	6.2	1,670,000	5.4	-14.3
Piedmont	24,479,750	5.5	26,787,250	6.1	9.9
Sardinia	10,336,000	6.2	10,508,500	6.3	2.0
Sicily	35,027,250	6.9	42,031,750	8.3	20.4
Tuscany	19,203,500	5.1	20,642,500	5.5	7.7
Umbria	3,982,000	4.5	5,678,000	6.4	43.2
Veneto	24,542,500	5.0	23,821,000	4.8	-2.7
Italy	390,700,750	6.4	433,296,000	7.1	11.1

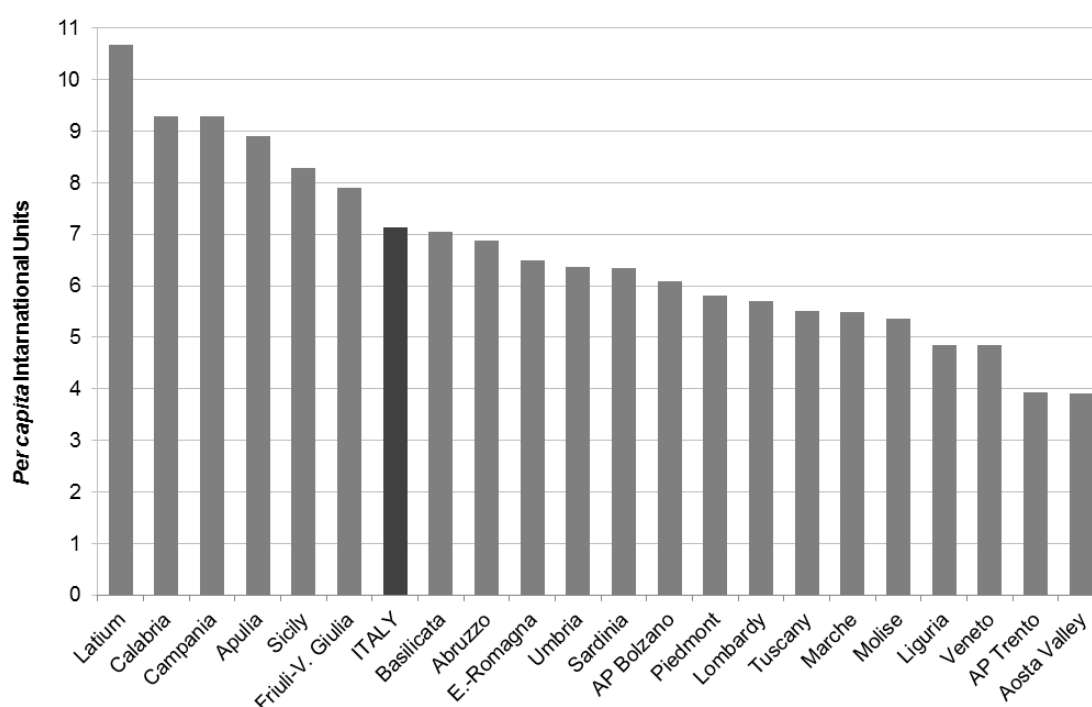


Figure 20. Total and regional demand (public and private) for recombinant coagulation factor VIII, expressed in international units *per capita*, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

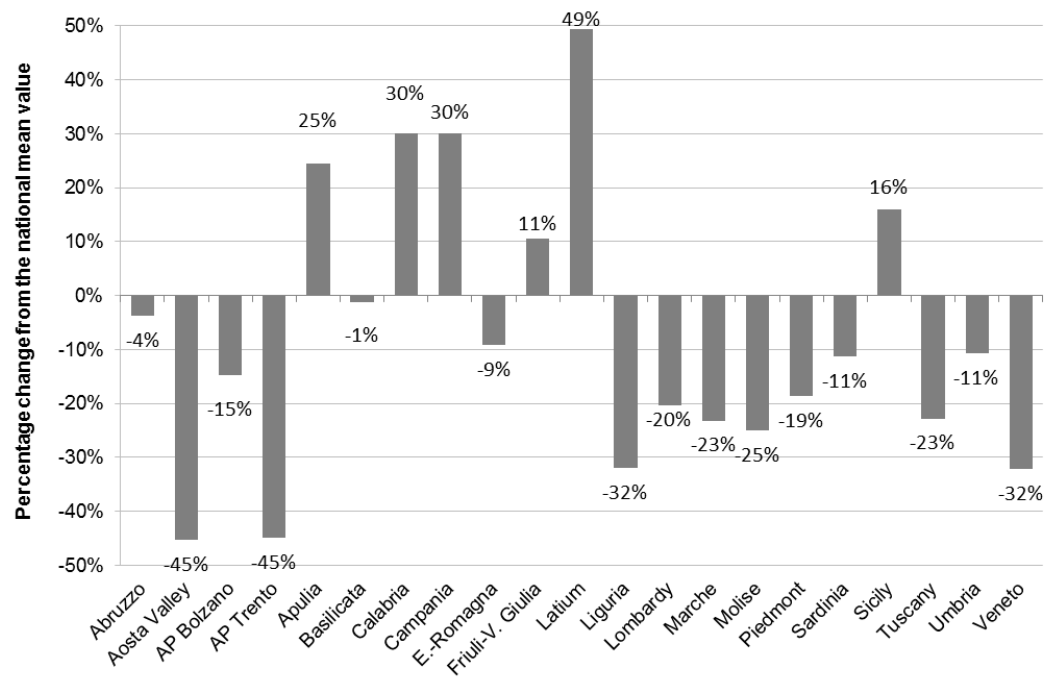


Figure 21. Percentage change from the national mean value of standardised regional demand for recombinant coagulation factor VIII in 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

COAGULATION FACTOR IX (ATC B02BD04), RECOMBINANT COAGULATION FACTOR IX (ATC B02BD09)

Coagulation FIX is used in the replacement therapy of haemophilia B, also called Christmas disease, a rare, haemorrhagic, hereditary, x-linked or acquired recessive disorder, with an estimated prevalence of 2-3/100,000 male subjects (27) and caused by an FIX deficiency. Depending on the level of activity of the circulating factor, there are severe forms of haemophilia B (FIX <1%), moderately severe (between 1 and 5%) and mild (> 5%) (28). FIX coagulation concentrates are distinguished in plasma-derived concentrates and products obtained with genetic recombination techniques (28). Tables 20 and 21 show the brand names of preparations containing FIXpd and rFIX currently marketed in Italy and the related amount of active ingredient contained and expressed in IUs.

Table 20. Products containing plasma-derived coagulation factor IX currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
025841089	AIMAFIX*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 Italy Srl	A
040092013	OCTANINE*FL 500UI+FL 5ML	500	OCTAPHARMA Italy SPA	A
041799026	IXED*FL 500UI+FL 10ML+SET	500	KEDRION SpA	A
038324024	FIXNOVE*FL 600UI+FL 10ML	600	BAXALTA Italy Srl	A
025841103	AIMAFIX*FL 1000UI+FL 10ML+SET	1,000	KEDRION SpA	A
028142038	MONONINE*EV F 1000UI	1,000	CSL BEHRING SpA	A
029250077	ALPHANINE 1000 UI/10 ML	1,000	GRIFOLS Italy SpA	A
039072032	HAEMOBIONINE*1FL 1000UI	1,000	BIOTEST Italy Srl	A
040092025	OCTANINE*FL 1000UI+FL	1,000	OCTAPHARMA Italy SPA	A
041799038	IXED*FL 1000UI+FL 10ML+SET	1,000	KEDRION SpA	A
038324036	FIXNOVE*FL 1200UI+FL 10ML	1,200	BAXALTA Italy Srl	A
029250089	ALPHANINE 1500 UI/10 ML	1,500	GRIFOLS Italy SpA	A

Table 21. Products containing recombinant coagulation factor IX currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
033535042	BENEFIX*IV 1FL 250UI+SIR5ML+SE	250	PFIZER Italy Srl	A
043796010	RIXUBIS*IV 1FL 250UI 5ML	250	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
044888016	ALPROLIX*1FL 250UI+1SIR 5ML	250	SOBI SRL	C(nn)
044891012	IDELVION*EV FL 250UI+FL 2,5ML	250	CSL BEHRING SpA	C(nn)
033535055	BENEFIX*IV 1FL 500UI+SIR5ML+SE	500	PFIZER Italy Srl	A
043796022	RIXUBIS*IV 1FL 500UI 5ML	500	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
044888028	ALPROLIX*1FL 500UI+1SIR 5ML	500	SOBI Srl	C(nn)
044891024	IDELVION*EV FL 500UI+FL 2,5ML	500	CSL BEHRING SpA	C(nn)
033535067	BENEFIX*IV 1FL 1000UI+SIR5ML+S	1,000	PFIZER Italy Srl	A
043796034	RIXUBIS*IV 1FL 1000UI 5ML	1,000	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
044888030	ALPROLIX*1FL 1000UI+1SIR 5ML	1,000	SOBI Srl	C(nn)
044891036	IDELVION*EV FL 1000UI+FL 2,5ML	1,000	CSL BEHRING SpA	C(nn)
033535079	BENEFIX*IV 1FL 2000UI+SIR5ML+S	2,000	PFIZER Italy Srl	A
043796046	RIXUBIS*IV 1FL 2000UI 5ML	2,000	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
044888042	ALPROLIX*1FL 2000UI+1SIR 5ML	2,000	SOBI Srl	C(nn)
044891048	IDELVION*EV FL 2000UI+FL 2,5ML	2,000	CSL BEHRING SpA	C(nn)
033535081	BENEFIX*IV 1FL 3000UI+SIR5ML+S	3,000	PFIZER Italy Srl	A
043796059	RIXUBIS*IV 1FL 3000UI 5ML	3,000	BAXALTA INN. GmbH	C(nn)
044888055	ALPROLIX*1FL 3000UI+1SIR 5ML	3,000	SOBI Srl	C(nn)

Quantification and characterisation of the demand

Table 22 shows the total and *per capita* demand for plasma-derived and recombinant FIX for the two-year period 2015-2016, at national and regional levels.

Both plasma-derived and recombinant FIX formulations, registered a total demand for the year 2016 of 66,773,500 IUs (Table 22); about 21% of the aforementioned amount (13,918,000 IUs) was plasma-derived. There was an increasing demand both for FIXpd and for rFIX (+13% and +12%, respectively).

In 2016, the standardised demand for plasma-derived and recombinant FIX was 1.1 IUs *per capita*, with significantly different regional trends. These ranged from a minimum – close to zero – in Sardinia and in Molise (-100% and -96% percentage change compared to the Italian mean value, respectively), to a maximum in Tuscany, Liguria and Apulia with 2 IUs *per capita* (+ 85%, + 80% and + 77% percentage change compared to the Italian mean value, respectively) (Figures 22 and 23). In ten regions demand increased (percentage range: 5 - 439%), while it decreased in another ten regions (from -6 to -49%) (Table 22). In Basilicata, Campania, AP of Trento and Sardinia, rFIX was used almost exclusively, while in Calabria, Latium, Liguria, Sicily and Tuscany, rFIX demand reached volumes of above 80% (Figure 24).

Table 22. Total demand (public and private) and total standardised demand for coagulation factor IX, expressed in International Units and International Units per capita, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

Region	2015		2016		% Var 2015- 2016
	IU	IU <i>per capita</i>	IU	IU <i>per capita</i>	
Abruzzo	2,262,000	1.7	2,533,000	1.9	12.4
Aosta Valley	-	-	-	-	-
AP Bolzano	74,000	0.1	39,000	0.1	-47.5
AP Trento	355,000	0.7	397,500	0.7	11.8
Apulia	7,985,750	2.0	7,955,250	2.0	-0.1
Basilicata	221,750	0.4	113,000	0.2	-48.8
Calabria	325,500	0.2	1,748,000	0.9	438.7
Campania	8,400,000	1.4	8,174,500	1.4	-2.5
Emilia-Romagna	3,780,000	0.8	3,340,500	0.8	-11.6
Friuli-Venezia Giulia	1,520,000	1.2	1,326,000	1.1	-12.3
Latium	2,879,650	0.5	4,255,250	0.7	47.9
Liguria	2,760,000	1.7	3,110,000	2.0	13.6
Lombardy	7,273,250	0.7	10,488,250	1.0	44.1
Marche	1,986,500	1.3	2,367,500	1.5	19.7
Molise	5,000	0.0*	15,000	0.0	201.3
Piedmont	4,358,250	1.0	4,549,250	1.0	4.9
Sardinia	10,000	0.0	6,000	0.0	-39.8
Sicily	5,148,000	1.0	4,873,000	1.0	-5.0
Tuscany	5,964,300	1.6	7,644,000	2.0	28.4
Umbria	920,000	1.0	570,500	0.6	-37.7
Veneto	3,480,500	0.7	3,268,000	0.7	-5.9
Italy	59,709,450	1.0	66,773,500	1.1	12.1

* The values inserted as "0.0" do not identify the absence of quantities distributed, but consumption that would have required an excessive number of decimals to be quantified.

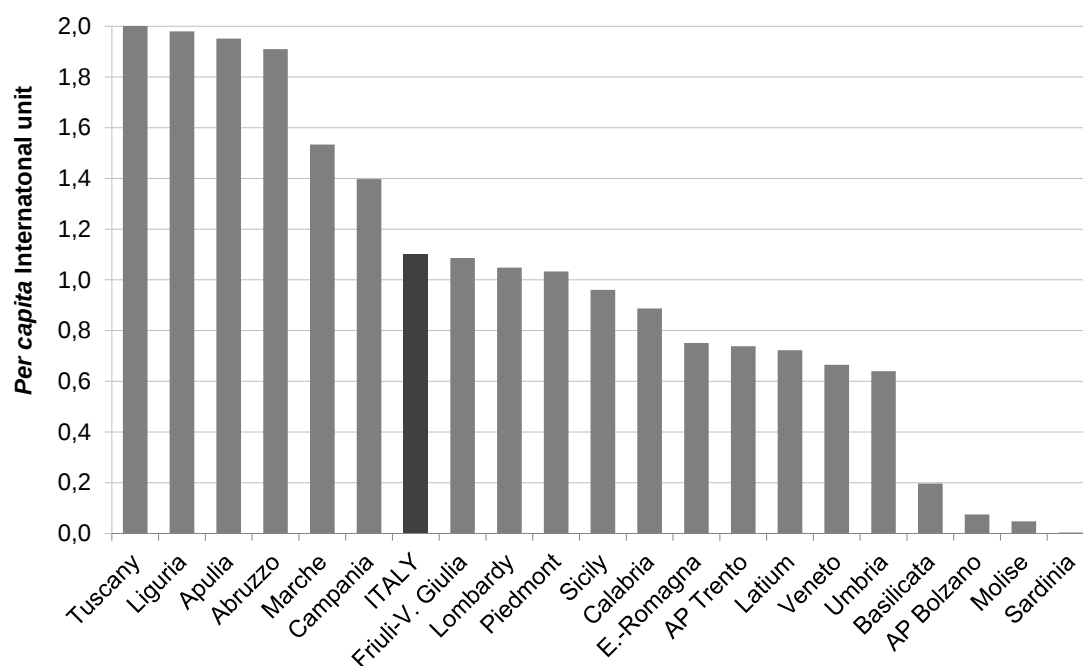


Figure 22. Total and regional demand (public and private) for coagulation factor IX, expressed in international units *per capita*, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

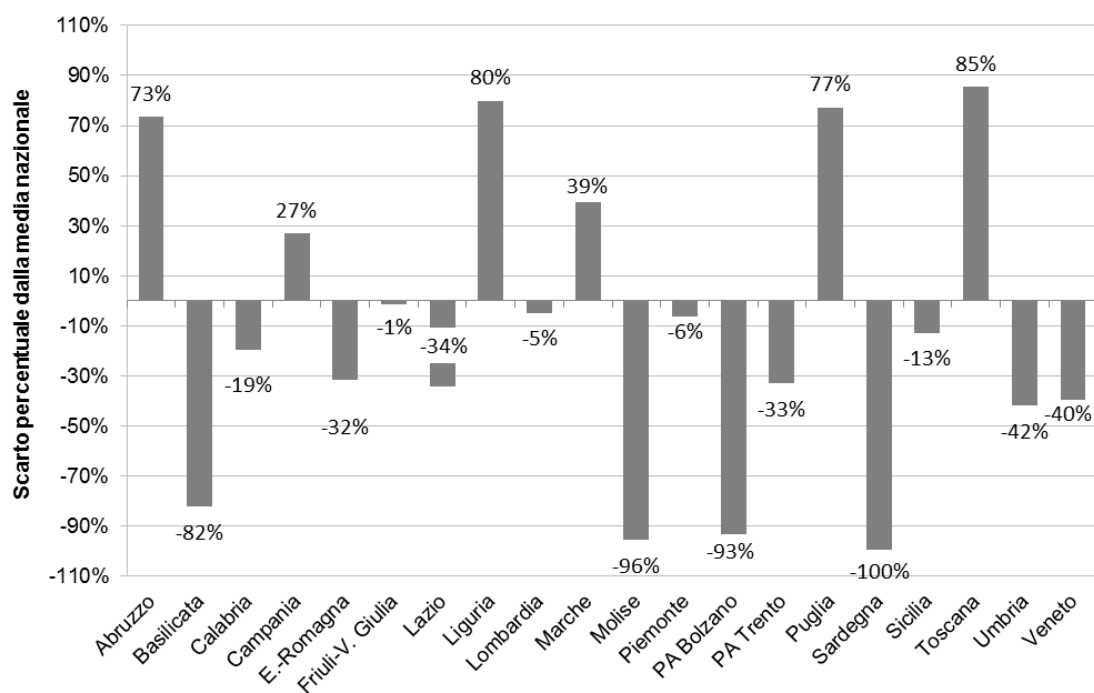


Figure 23. Percentage change from the national mean value of standardised regional demand for coagulation factor IX (international units *per capita*) in 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

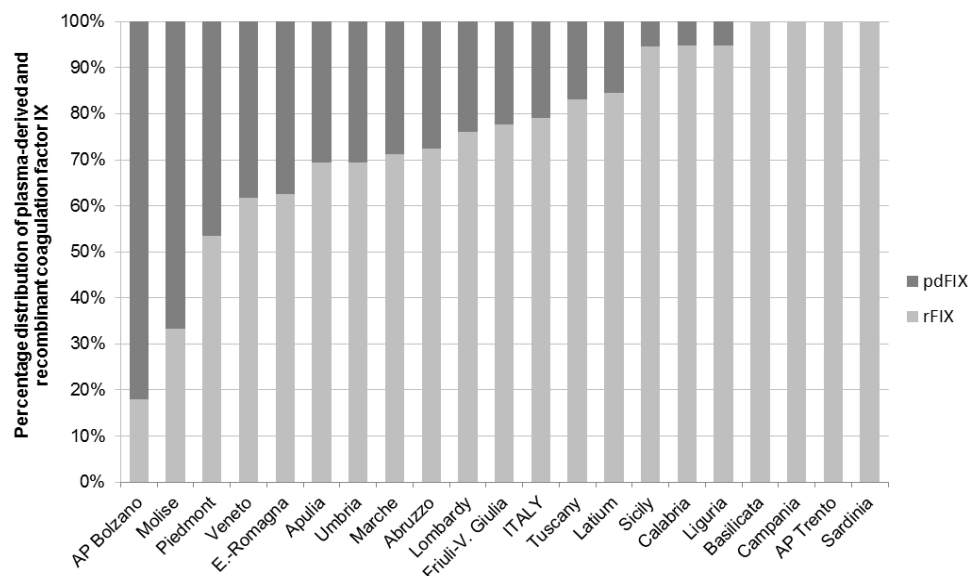


Figure 24. Distribution expressed in % of factor IX per type, by Region, 2016
(adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

Plasma-derived Factor IX

In 2016, the total demand for FIXpd (expressed in absolute values and *per capita* volumes), was 13,918,000 IUs, equal to 0.2 IU *per capita*, a 13% increase compared to 2015 (Table 23).

Table 23. Total demand (public and private) and total standardised demand for plasma-derived coagulation factor IX, expressed in International Units and International Units per capita, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU <i>per capita</i>	IU	IU <i>per capita</i>	
Abruzzo	535,000	0.4	699,500	0.5	31.2
Aosta Valley	-	-	-	-	-
AP Bolzano	54,000	0.1	32,000	0.1	-41.0
AP Trento	-	-	-	-	-
Apulia	2,506,000	0.6	2,429,000	0.6	-2.8
Basilicata	20,000	0.0	-	-	-100
Calabria	88,000	0.0	91,000	0.0	3.7
Campania	-	-	-	-	-
Emilia-Romagna	1,107,000	0.2	1,251,000	0.3	13.1
Friuli-Venezia Giulia	292,000	0.2	296,000	0.2	1.9
Latium	291,400	0.0	658,500	0.1	126.1
Liguria	128,000	0.1	160,000	0.1	26.0
Lombardy	1,680,000*	0.2	2,509,000*	0.3	49.3
Marche	421,000	0.3	682,000	0.4	62.7
Molise	-	-	10,000	0.0	100
Piedmont	2,085,500	0.5	2,118,000	0.5	2.0
Sardinia	-	-	-	-	-
Sicily	569,000	0.1	266,000	0.1	-53.1
Tuscany	827,800	0.2	1,292,000	0.3	56.4
Umbria	264,000	0.3	174,000	0.2	-33.8
Veneto	1,499,000	0.3	1,250,000	0.3	-16.4
Italy	12,367,700*	0.2	13,918,000*	0.2	12.8

* The amounts of pdFIX contained in Factor X P Behring® are not included (see page 197).

The regions with the highest *per capita* demand for FIXpd were Apulia, Piedmont and Abruzzo, with 0.6, and 0.5 IU, respectively, almost double the demand registered at national level; while in Molise *per capita* volumes were close to zero (Figures 25 and 26). In some Regions, there was no reported utilisation of pdFIX.

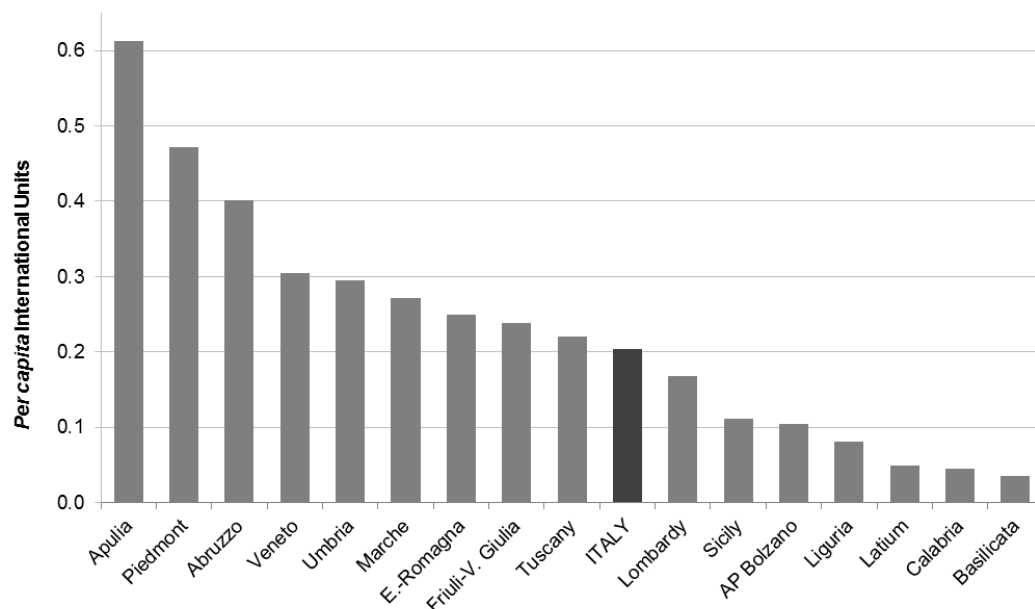


Figure 25. Total and regional demand (public and private) for plasma-derived coagulation factor IX, expressed in international units *per capita*, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

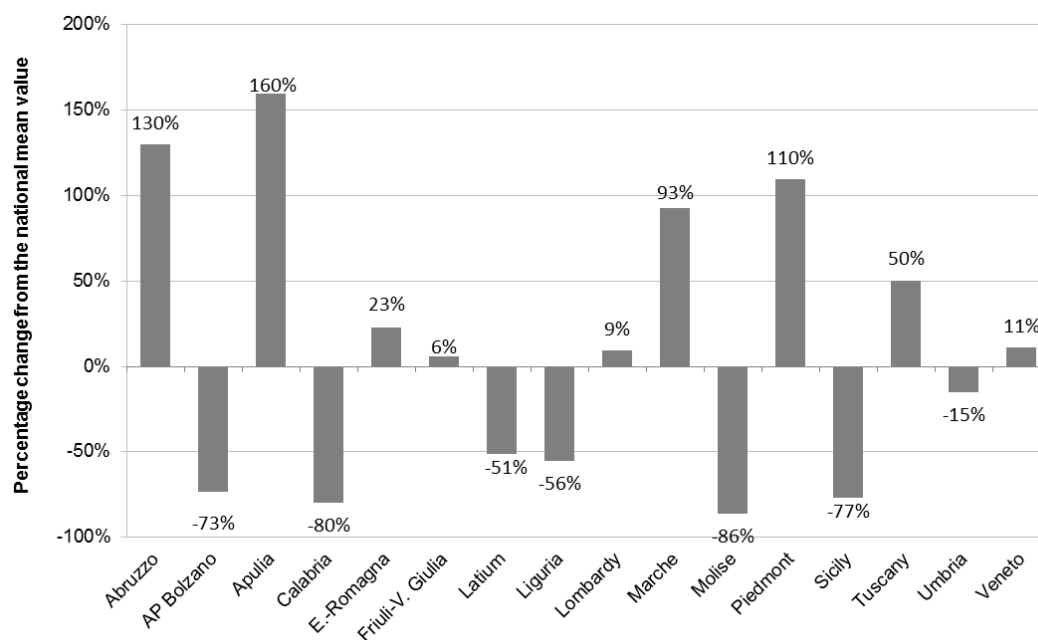


Figure 26. Percentage change from the national mean value of standardised regional demand for plasma-derived coagulation factor IX in 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Recombinant factor IX

The total demand for rFIX increased by 12% in the period 2015-2016, with a volume of 52,855,500 IUs in 2016 alone, equal to 0.9 IU *per capita* (Table 24).

Table 24. Total demand (public and private) and total standardised demand for recombinant coagulation factor IX, expressed in International Units and International Units per capita, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU <i>per capita</i>	IU	IU <i>per capita</i>	
Abruzzo	1,727,000	1.3	1,833,500	1.4	6.6
AP Bolzano	20,000	0.0	7,000	0.0	-65.2
AP Trento	355,000	0.7	397,500	0.7	11.8
Apulia	5,479,750	1.3	5,526,250	1.4	1.2
Basilicata	201,750	0.3	113,000	0.2	-43.7
Calabria	237,500	0.1	1,657,000	0.8	599.8
Campania	8,400,000	1.4	8,174,500	1.4	-2.5
Emilia-Romagna	2,673,000	0.6	2,089,500	0.5	-21.8
Friuli-Venezia Giulia	1,228,000	1.0	1,030,000	0.8	-15.7
Latium	2,588,250	0.4	3,596,750	0.6	39.1
Liguria	2,632,000	1.7	2,950,000	1.9	13.0
Lombardy	5,593,250	0.6	7,979,250	0.8	42.6
Marche	1,565,500	1.0	1,685,500	1.1	8.2
Molise	5,000	0.0	5,000	0.0	0.4
Piedmont	2,272,750	0.5	2,431,250	0.6	7.5
Sardinia	10,000	0.0	6,000	0.0	-39.8
Sicily	4,579,000	0.9	4,607,000	0.9	1.0
Tuscany	5,136,500	1.4	6,352,000	1.7	23.9
Umbria	656,000	0.7	396,500	0.4	-39.3
Veneto	1981500	0.4	2,018,000	0.4	2.1
Italy	47,341,750	0.8	52,855,500	0.9	11.9

The regions with the highest *per capita* demand of rFIX (Figure 27) were Liguria, Tuscany and Campania with 1.9; 1.7 and 1.4 IU, respectively (+ 116%, +95% and +60% percentage change compared to the Italian mean value) (Figure 28). In Aosta Valley there was no reported consumption of rFIX in 2016.

In 2016, there was an increase of *per capita* demand, compared to 2015 in almost every region. Calabria, Lombardy and Latium were the regions with the highest increase.

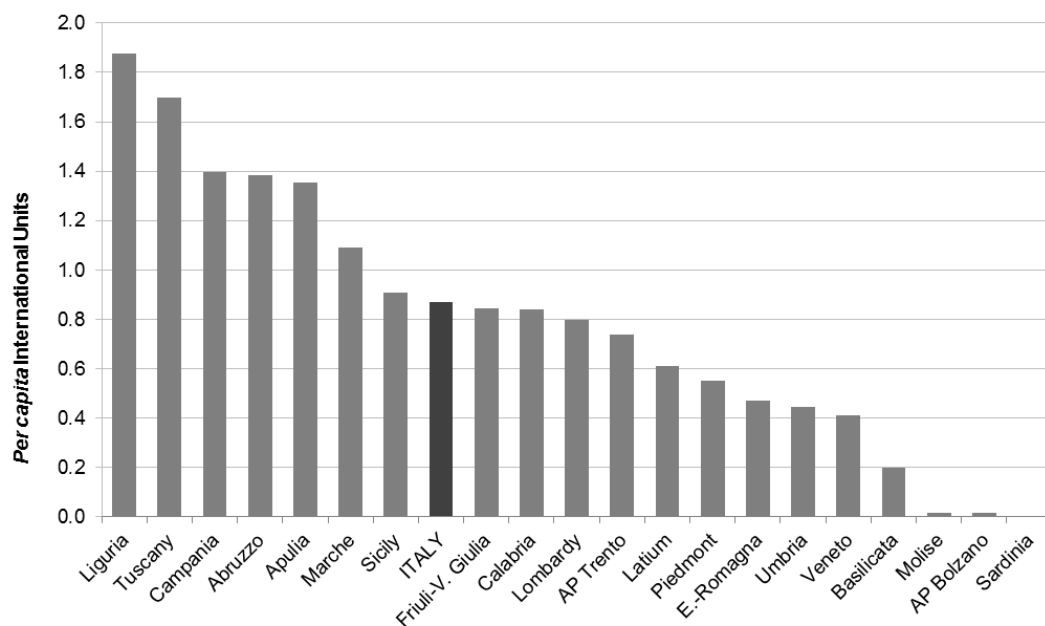


Figure 27. Total and regional demand (public and private) for recombinant coagulation factor IX, expressed in international units *per capita*, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Lazio)

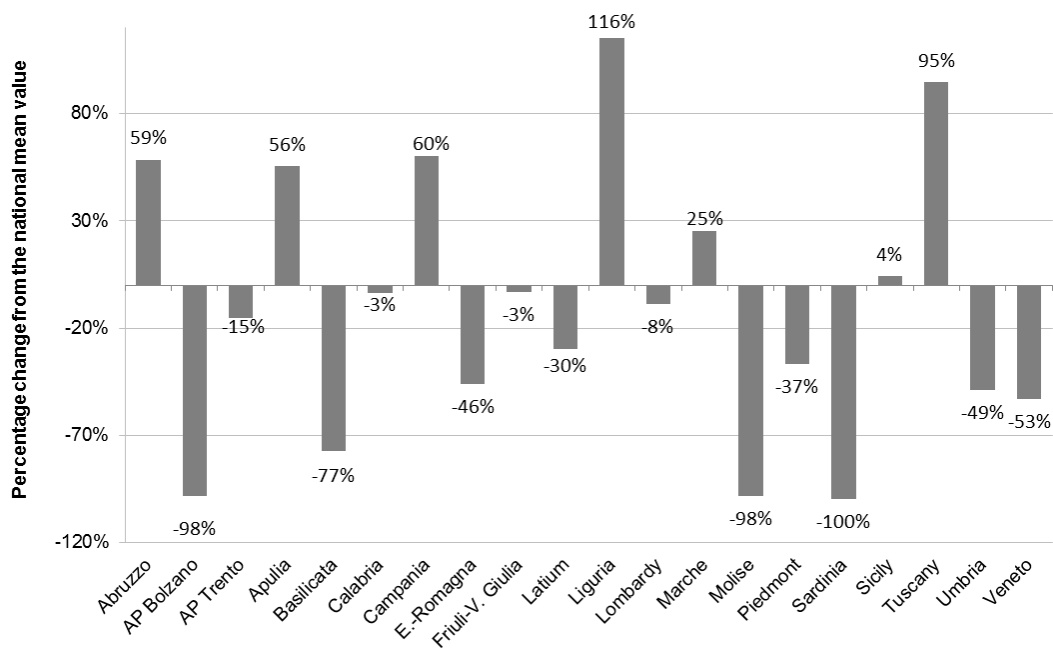


Figure 28. Percentage change from the national mean value of standardised regional demand for recombinant coagulation factor VIII in 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

3-FACTOR PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATES (ATC B02BD) AND 4-FACTOR PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATES (ATC B02BD01)

Prothrombin Complex Concentrates (PCCs) are plasma-derived therapeutic drugs useful for the urgent temporary reversal of prothrombin complex factors deficiency (19).

Three or four-factor PCCs can be obtained through different production processes. 3F-PCCs contain Factor II (FII), FIX and Factor X (FX), and 4F- PCCs contain FII, FVII, FIX, and FX with pro-coagulant action, as well as natural and physiological coagulation inhibitors such as protein C, protein S and traces of protein, heparin and vitronectin (29).

As with all the other PDMPs, PCCs undergo viral inactivation, which can be physical (heat), chemical (solvent-detergent use) and virus removal by nanofiltration (30).

Tables 25 and 26 show the brand names of preparations containing 3F-PCCs and 4F-PCCs currently on the market in Italy and their relative amount of active ingredient contained expressed in IUs.

Table 25. Products containing 3-factor prothrombin complex concentrates currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
023309103	UMANCOMPLEX D.I.*FL 500UI+F20M	500	KEDRION SpA	A
041850013	KEDCOM*FL 500UI+FL 20ML+SET	500	KEDRION SpA	H
023288032	PROTROMPLEX TIM3*F 600UI+20ML	600	BAXTER AG	A

Table 26. Products containing 4-factor prothrombin complex concentrates currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
038844015	CONFIDEX*500 UI+1FL SOLV 20ML	500	CSL BEHRING GMBH	H
039240015	PRONATIV*500 UI+FL SOLV 20ML	500	OCTAPHARMA Italy	H
043304017	PROPLEX*FL 600UI/20ML+FL SOLV	600	BAXALTA Italy Srl	C(nn)

Quantification and characterisation of the demand

Table 27 shows the total standardised demand (expressed in IUs *per capita*) for 3F-PCCs in the two-year period 2015-2016, both nationally and regionally.

In 2016, there was a slight increase in total demand (+1.7%) compared to 2015; total demand stood at 37,098,400 IUs, equal to 0.6 IU *per capita*. There were considerable differences in the use of 3F-PCCs from one region to another with standardised values ranging from 0.1 IU (Basilicata) to 1.3 IUs (AP of Bolzano), with a percentage change compared to the Italian mean value of over 50% in Emilia-Romagna, and the AP of Bolzano (+57% and +106%, respectively) (Figures 29 and 30).

Table 27. Total demand (public and private) and total standardised demand for 3 factor-prothrombin complex concentrates, expressed in International Units and International Units per capita, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per capita	IU	IU per capita	
Abruzzo	304,500	0.2	545,500	0.4	79.8
Aosta Valley	162,000	1.3	74,000	0.6	-54.0
AP Bolzano	688,000	1.3	656,000	1.3	-5.1
AP Trento	358,500	0.7	408,000	0.8	13.6
Apulia	1,998,000	0.5	2,515,300	0.6	26.3
Basilicata	165,000	0.3	80,500	0.1	-51.0
Calabria	444,500	0.2	395,800	0.2	-10.7
Campania	3,258,900	0.6	2,895,100	0.5	-11.0
Emilia-Romagna	4,435,600	1.0	4,272,300	1.0	-3.6
Friuli-Venezia Giulia	897,500	0.7	847,000	0.7	-5.2
Latium	1,745,200	0.3	1,784,400	0.3	2.3
Liguria	1,083,600	0.7	1,160,200	0.7	7.9
Lombardy	5,546,600	0.6	5,711,000	0.6	2.9
Marche	980,000	0.6	1,090,500	0.7	11.8
Molise	139,700	0.4	193,500	0.6	39.1
Piedmont	3,177,000	0.7	3,041,500	0.7	-3.8
Sardinia	1,195,200	0.7	1,018,300	0.6	-14.5
Sicily	2,377,400	0.5	2,950,900	0.6	24.6
Tuscany	3,097,100	0.8	2,833,700	0.8	-8.3
Umbria	588,000	0.7	507,000	0.6	-13.4
Veneto	3,919,900	0.8	4,114,900	0.8	5.2
Italy	36,562,200	0.6	37,098,400	0.6	1.7

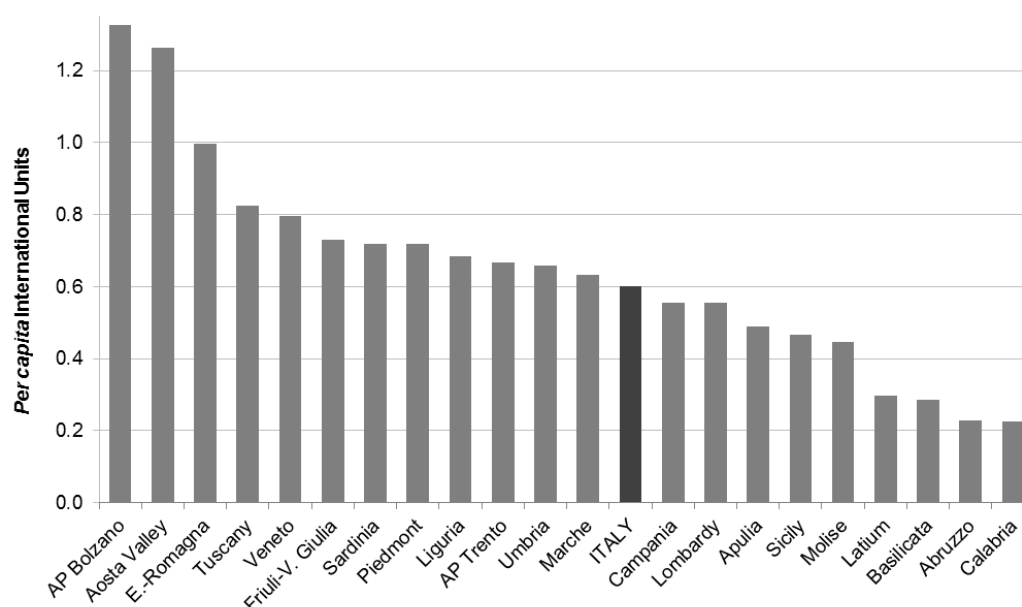


Figure 29. Total and regional demand (public and private) for 3-factor prothrombin complex concentrates, expressed in international units *per capita*, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

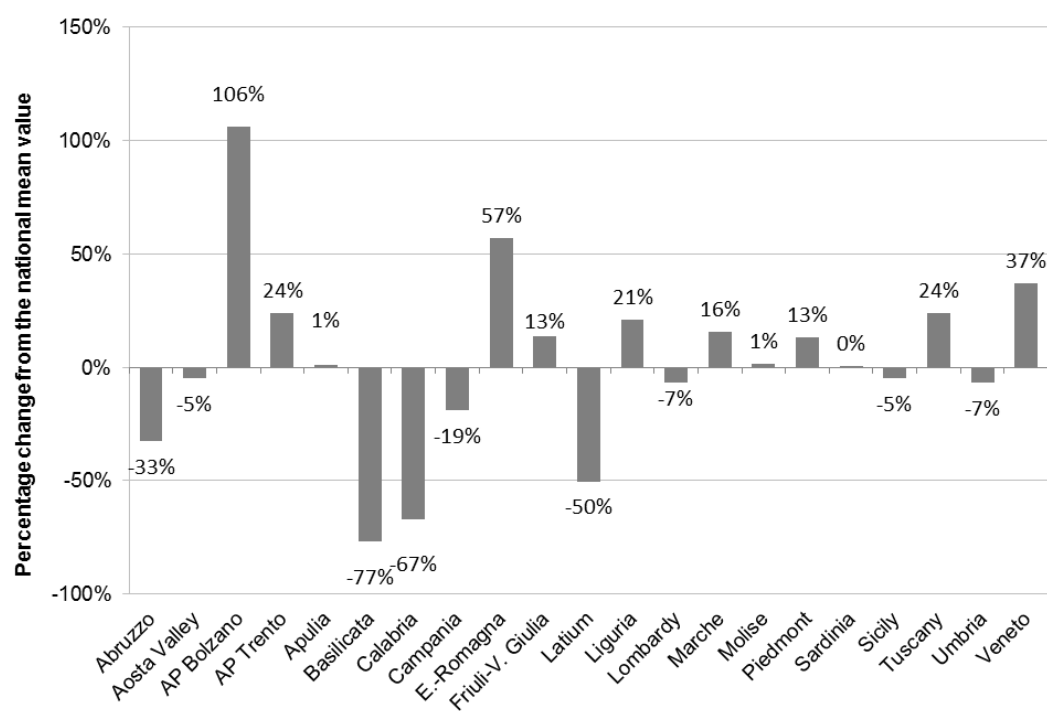


Figure 30. Percentage change from the national mean value of standardised regional demand for 3-factor prothrombin complex concentrates in 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

In 2016, the national demand for 4F-PCCs was 6,583,500 IUs, equal to 18% of the overall demand for PCCs, with a standardised demand of 0.1 IU *per capita* and a 19% increase compared to the previous year (Table 28).

Also for this PDMP there were considerable differences regarding utilisation from one region to another. With the exception of Campania, Aosta Valley, Bolzano and Tuscany, all the regions recorded significant increases in the demand.

The region with the highest demand in 2016 was the AP of Bolzano with 0.9 IU *per capita*, followed by Basilicata and Sardinia, with 0.4 and 0.3 IU *per capita*, respectively (Figure 31).

Figure 32 shows percentage changes compared to the Italian mean values of the standardised regional demand for 4F-PCCs as recorded by the drug traceability system in 2016.

Table 28. Total demand (public and private) and total standardised demand for 4-factor prothrombin complex concentrates, expressed in International Units and International Units per capita, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015- 2016
	IU	IU per capita	IU	IU per capita	
Abruzzo	95,000	0.1	162,500	0.1	71.7
Aosta Valley	-	-	-	-	-
AP Bolzano	444,000	0.9	466,500	0.9	4.6
AP Trento	1,500	0.0	6,500	0.0	332.7
Apulia	35,500	0.0	68,000	0.0	92.2
Basilicata	110,000	0.2	223,500	0.4	104.2
Calabria	281,000	0.1	533,500	0.3	90.4
Campania	1,301,500	0.2	887,000	0.2	-31.7
Emilia-Romagna	552,500	0.1	817,000	0.2	48.0
Friuli-Venezia Giulia	20,500	0.0	81,500	0.1	299.5
Latium	865,000	0.1	1,048,000	0.2	21.2
Liguria	61,500	0.0	77,000	0.0	26.2
Lombardy	86,000	0.0	147,500	0.0	71.4
Marche	38,500	0.0	101,500	0.1	164.8
Molise	30,500	0.1	40,000	0.1	31.7
Piedmont	200,500	0.0	280,000	0.1	40.3
Sardinia	428,500	0.3	501,500	0.3	17.4
Sicily	238,000	0.0	341,000	0.1	43.8
Tuscany	686,000	0.2	717,500	0.2	4.8
Umbria	17,500	0.0	22,000	0.0	26.2
Veneto	33,000	0.0	61,500	0.0	86.8
Italy	5,526,500	0.1	6,583,500	0.1	19.4

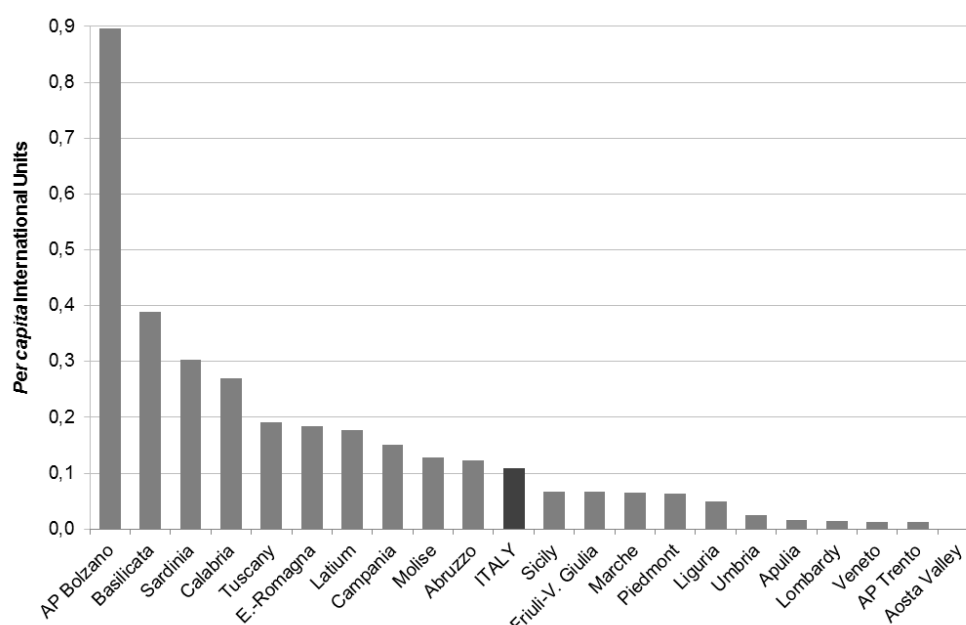


Figure 31. Total and regional demand (public and private) for 4-factor prothrombin complex concentrates, expressed in international units *per capita*, 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

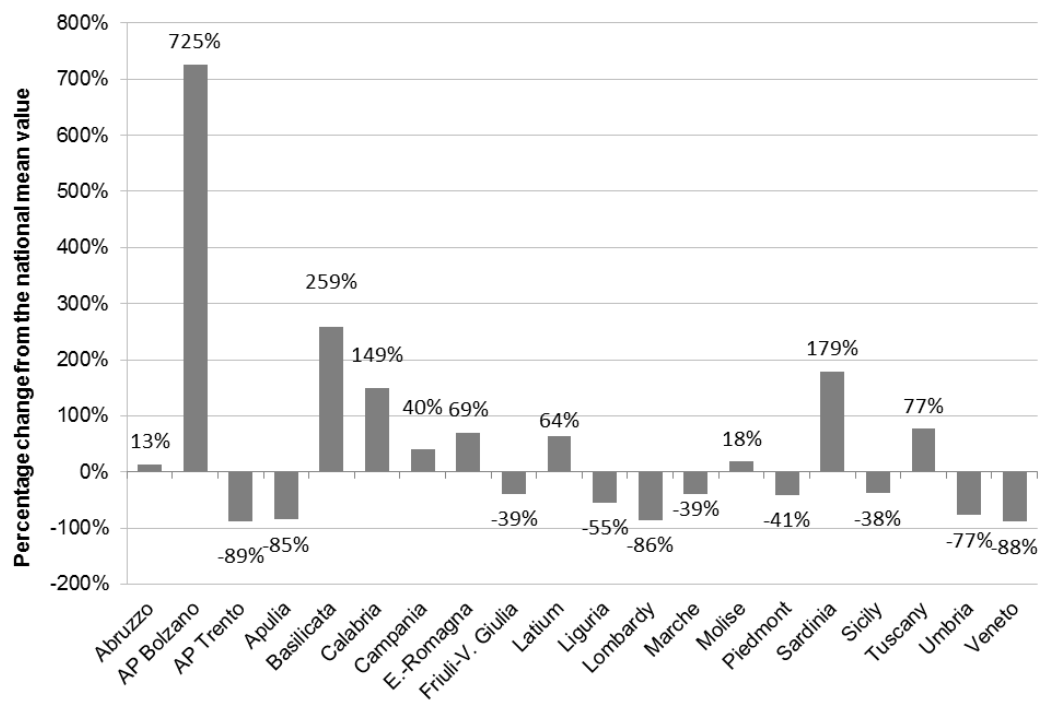


Figure 32. Percentage change from the national mean value of standardised regional demand for 4-factor prothrombin complex concentrates in 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

PART B
Other plasma-derived medicinal products

HEPATITIS B IMMUNOGLOBULINS FOR INTRAVENOUS AND SUBCUTANEOUS USE (ATC J06BB04)

The tables below show the brand names of medicinal products containing hepatitis B immunoglobulins for intravenous (IV) (Table 29) and subcutaneous (SC) / intramuscular (IM) use (Table 30) currently on the market in Italy and the amount of active ingredient they contain expressed in IUs.

Table 29. Products containing hepatitis B immunoglobulins for intravenous use currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
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 Italy Srl	H
038445033	NIULIVA*INF 1FL 20ML 250 IU/ML	5000	GRIFOLS Italy SpA	H
038445045	NIULIVA "250 IU/ML" 1 F. 40 ML	10000	ISTITUTO GRIFOLS S.A.	H

Table 30. Products containing hepatitis B immunoglobulins for subcutaneous/intramuscular use currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
023782028	UMAN BIG "180 UI/1 ML SOLUZ. INIET"	180	KEDRION SpA	A
025653015	IMMUNOHBS*IM 1F 1ML 180UI	180	KEDRION SpA	A
042002016	KEDHBS 180 UI/1 ML - 1 FL DA 1 ML	180	KEDRION SpA	A
023782016	UMANBIG*IM 1FL 3ML 540UI	540	KEDRION SpA	A
025653027	IMMUNOHBS*IM 1F 3ML 540UI	540	KEDRION SpA	A
042002028	KEDHBS 540 UI/3 - 1 FL DA 3 ML	540	KEDRION SpA	A
035320011	IGANTIBE*IM 1F 3ML 600UI/3ML	600	ISTITUTO GRIFOLS S.A.	A
025653054	IMMUNOHBS*IM 1SIR 1000UI 3ML	1000	KEDRION SpA	A
035320023	IGANTIBE*IM 1F 5ML 1000UI/5ML	1000	ISTITUTO GRIFOLS S.A.	A
042002030	KEDHBS 1000 UI/3 ML 1 SIR 3 ML	1000	KEDRION SpA	A
039644012	ZUTECTRA*SC 5SIR 1ML 500UI	2500	BIOTEST PHARMA GMBH	A

Quantification of the demand

Tables 31 and 32 show, respectively, the total demand and the total standardised demand (expressed in IUs *per capita*) of hepatitis B IG formulations for IV and for SC / IM use for the two-year period 2015-2016, at national and at regional levels.

Table 31. Total demand (public and private) and total standardised demand for hepatitis B immunoglobulins for intravenous use, expressed in International Units and International Units per capita, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow).

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per capita	IU	IU per capita	
Abruzzo	60,000	0.0	74,000	0.1	23.8
Aosta Valley	12,000	0.1	-	-	-100.0
AP Bolzano	-	-	-	-	nd
AP Trento	-	-	-	-	nd
Apulia	3,325,000	0.8	2,537,000	0.6	-23.5
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	296,000	0.1	285,500	0.1	-3.2
Campania	9,346,700	1.6	7,411,500	1.3	-20.6
Emilia-Romagna	3,180,500	0.7	2,965,000	0.7	-6.7
Friuli-Venezia Giulia	73,700	0.1	5,000	0.0	-93.2
Latium	713,500	0.1	780,000	0.1	9.4
Liguria	45,500	0.0	39,000	0.0	-13.6
Lombardy	2,670,000	0.3	2,335,000	0.2	-12.6
Marche	427,000	0.3	465,000	0.3	9.4
Molise	24,000	0.1	20,000	0.1	-16.3
Piedmont	1,219,500	0.3	799,000	0.2	-34.2
Sardinia	388,500	0.2	1,040,500	0.6	168.7
Sicily	266,300	0.1	332,200	0.1	25.2
Tuscany	1,898,500	0.5	1,043,500	0.3	-44.9
Umbria	-	-	-	-	nd
Veneto	2,052,000	0.4	2,245,000	0.5	9.7
Italy	25.998.700	0.4	22.377.200	0.4	-13.7

Table 32. Total demand (public and private) and total standardised demand for hepatitis B immunoglobulins for subcutaneous / intramuscular use, expressed in International Units and International Units per capita, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow).

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per capita	IU	IU per capita	
Abruzzo	584,780	0.4	643,800	0.5	10.5
Aosta Valley	246,520	1.9	257,100	2.0	5.1
AP Bolzano	170,920	0.3	113,200	0.2	-34.1
AP Trento	176,980	0.3	170,540	0.3	-3.8
Apulia	5,404,760	1.3	5,609,900	1.4	4.1
Basilicata	343,700	0.6	310,460	0.5	-9.2
Calabria	724,900	0.4	1,248,820	0.6	72.8
Campania	31,547,500	5.4	30,928,900	5.3	-1.8
Emilia-Romagna	3,966,040	0.9	3,699,900	0.8	-6.7
Friuli-Venezia Giulia	322,720	0.3	266,620	0.2	-17.0
Latium	1,462,440	0.2	1,799,600	0.3	23.1
Liguria	968,200	0.6	1,164,060	0.7	21.2
Lombardy	9,175,200	0.9	8,509,240	0.9	-7.3
Marche	523,080	0.3	553,700	0.4	6.3
Molise	153,060	0.5	173,760	0.6	14.0
Piedmont	3,932,020	0.9	4,944,040	1.1	26.3
Sardinia	2,583,540	1.6	3,190,980	1.9	23.9
Sicily	1,750,360	0.3	2,652,500	0.5	52.1
Tuscany	4,323,460	1.2	4,104,180	1.1	-4.9
Umbria	284,820	0.3	265,660	0.3	-6.4
Veneto	2,254,420	0.5	2,293,720	0.5	2.0
Italy	70,899,420	1.2	72,900,680	1.2	3.0

The national demand of hepatitis B IGs for IV use, confirmed a downward trend (-13.7%), already observed in previous years (17,31). The total demand in 2016 was around 22 million IUs (0.4 IU *per capita*) (Table 31). Despite the significant reduction in regional demand, Campania continued to be the Region with the highest demand (1.3 IUs *per capita*), equal to one third of the national demand, followed by Emilia-Romagna, Apulia and Sardinia. On the other hand, the national demand for hepatitis B IGs for SC/IM use showed a 3% increase compared to the demand registered in 2015; total consumption in 2016 was almost 73 million IUs (1.2 IUs *per capita*) (Table 32) and accounted for 77% of the total demand for hepatitis B IGs.

TETANUS IMMUNOGLOBULINS (ATC J06BB02)

Table 33 shows drugs containing tetanus IGs currently available on the Italian market and the amount of active ingredient they contain expressed in IUs.

Table 33. Products containing tetanus immunoglobulins currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
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 Italy 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 Italy SpA	A
.*	TETAGAM P 250 IU/1 mL	250	CSL BEHRING SpA	-

*Medicinal products imported under the provisions of DM of 11 February 1997 (8) and DM of 11 May 2001 (10).

Quantification of the demand

In 2016, the total demand for tetanus IGs increased by 5% compared to 2015. Total demand was 153,158,500 IUs (2.5 IUs *per capita*) (Table 34).

The regions with the highest demand, expressed as standardised volume for the resident population, were Campania (5 IUs *per capita*), Abruzzo and Aosta Valley (4 and 4.1 IUs *per capita*, respectively).

In 2016, demand increased – in some cases very significantly - in almost every region, with the exception of Friuli-Venezia Giulia (-41%), the AP of Bolzano (-18%), Molise (-8%), Abruzzo and Campania (-6%) and Marche (-4%).

Table 34. Total demand (public and private) and total standardised demand, expressed in International Units and International Units per capita, for tetanus immunoglobulins and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Product Quality and Pharmacrime Office - AIFA)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per capita	IU	IU per capita	
Abruzzo	5,580,500	4.2	5,252,000	4.0	-5.5
Aosta Valley	520,250	4.1	523,000	4.1	1.3
AP Bolzano	800,000	1.5	662,500	1.3	-17.6
AP Trento	355,000	0.7	512,000	1.0	44.0
Apulia	9,278,250	2.3	9,548,500	2.3	3.2
Basilicata	1,648,250	2.9	1,645,500	2.9	0.3
Calabria	6,318,750	3.2	7,693,750	3.9	22.1
Campania	31,057,500	5.3	29,035,750	5.0	-6.3
Emilia-Romagna	6,832,500	1.5	7,449,250	1.7	9.1
Friuli-V. Giulia	1,473,250	1.2	869,000	0.7	-40.7
Latium	10,388,500	1.8	10,614,500	1.8	2.2
Liguria	4,918,000	3.1	5,361,750	3.4	9.9
Lombardy	19,840,750	2.0	21,547,500	2.2	8.5
Marche	4,611,750	3.0	4,395,750	2.8	-4.2
Molise	1,048,250	3.3	962,500	3.1	-7.8
Piedmont	5,689,000	1.3	6,420,000	1.5	13.4
Sardinia	4,027,500	2.4	4,213,750	2.5	4.9
Sicily	10,650,750	2.1	14,065,250	2.8	32.5
Tuscany	13,142,500	3.5	14,158,000	3.8	8.0
Umbria	2,002,250	2.2	2,084,250	2.3	4.5
Veneto	5,946,000	1.2	6,144,000	1.3	3.6
Italy	146,129,500	2.4	153,158,500	2.5	5.0

ANTI-D (RH) IMMUNOGLOBULINS (ATC J06BB01)

Table 35 shows the brand names of medicinal products containing the anti-D (Rh) IGs currently available on the Italian market and the amount of active ingredient they contain expressed in IUs.

Table 35. Products containing anti-D (Rh) immunoglobulins currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016).

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
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 Italy SpA	A
036161026	RHOPHYLAC*1SIR 300MCG/2ML	1500	CSL BEHRING GmbH	C

Quantification of the demand

The national anti-D (Rh) IGs demand increased by 5.2% between 2015 and 2016 and its volume was 127,620,125 IUs in 2016 (2.1 IUs *per capita*), with a maximum in the AP of Bolzano and a minimum in Sardinia (4.3 and 0.9 IU *per capita*, respectively) (Table 36).

Table 36. Total demand (public and private) and total standardised demand for anti-D (Rh) immunoglobulins, expressed in International Units and in International Units per capita and variation in percentages 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per capita	IU	IU per capita	
Abruzzo	2,529,000	1.9	2,756,500	2.1	9.4
Aosta Valley	291,000	2.3	340,500	2.7	17.9
AP Bolzano	2,140,500	4.1	2,218,500	4.3	3.2
AP Trento	2,138,000	4.0	1,902,250	3.5	-11.2
Apulia	6,280,500	1.5	6,652,500	1.6	6.3
Basilicata	964,500	1.7	976,500	1.7	1.8
Calabria	3,079,500	1.6	2,578,500	1.3	-16.0
Campania	10,090,000	1.7	11,117,000	1.9	10.4
Emilia-Romagna	11,267,000	2.5	11,954,500	2.7	6.2
Friuli-V. Giulia	3,259,500	2.7	3,040,500	2.5	-6.3
Latium	12,550,500	2.1	12,053,500	2.0	-3.9
Liguria	2,973,000	1.9	3,156,000	2.0	7.0
Lombardy	22,696,500	2.3	25,734,000	2.6	13.3
Marche	2,563,500	1.7	3,249,000	2.1	27.3
Molise	325,500	1.0	473,500	1.5	46.1
Piedmont	9,177,500	2.1	9,481,000	2.2	3.8
Sardinia	1,350,000	0.8	1,428,250	0.9	6.1
Sicily	8,043,000	1.6	8,005,500	1.6	-0.1
Tuscany	7,839,500	2.1	7,486,625	2.0	-4.3
Umbria	1,720,500	1.9	1,842,000	2.1	7.5
Veneto	10,287,000	2.1	11,173,500	2.3	8.9
Italy	121,566,000	2.0	127,620,125	2.1	5.2

CYTOMEGALOVIRUS IMMUNOGLOBULINS (ATC J06BB09)

Table 37 shows the brand names of medicinal products containing cytomegalovirus immunoglobulins (anti-CMV IGs) currently available on the Italian market and the amount of active ingredient they contain expressed in IUs.

Table 37. Products containing cytomegalovirus immunoglobulins currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
026167015	CYTOTECT BIOTEST*EV 10ML 500UI	500	BIOTEST PHARMA GmbH	H
026167027	CYTOTECT BIOTEST*EV 20ML 1000U	1000	BIOTEST PHARMA GmbH	H
026167041	CYTOTECT BIOTEST*EV 10ML1000UI	1000	BIOTEST Italy Srl	C
026167039	CYTOTECT BIOTEST*EV 50ML 2500U	2500	BIOTEST PHARMA GmbH	H
026167054	CYTOTECT BIOTEST*EV 50ML5000UI	5000	BIOTEST Italy Srl	C

Quantification of the demand

Table 38 shows the total and the total standardised demand (IU *per capita*) for CMV IGs for the two-year period 2015-2016, at national and regional levels.

Table 38. Total demand (public and private) and total standardised demand for cytomegalovirus immunoglobulins products, expressed in International Units and in International Units per capita, and variations in percentages between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per capita	IU	IU per capita	
Abruzzo	252,000	0.2	202,000	0.2	-19.5
Aosta Valley	-	-	-	-	-
AP Bolzano	91,000	0.2	27,000	0.1	-70.5
AP Trento	-	-	-	-	-
Apulia	376,000	0.1	246,000	0.1	-34.4
Basilicata	20,000	0.0	104,000	0.2	422.7
Calabria	65,000	0.0	25,000	0.0	-61.4
Campania	756,000	0.1	280,000	0.0	-62.9
Emilia-Romagna	1,781,000	0.4	2,458,000	0.6	38.1
Friuli-V. Giulia	270,000	0.2	516,000	0.4	92.0
Latium	1,054,000	0.2	791,000	0.1	-24.9
Liguria	34,000	0.0	24,000	0.0	-28.9
Lombardy	466,000	0.0	555,000	0.1	19.0
Marche	78,000	0.1	143,000	0.1	84.2
Molise	-	-	-	-	-
Piedmont	1,505,000	0.3	1,719,000	0.4	14.7
Sardinia	-	-	36,000	0.0	100
Sicily	580,000	0.1	180,000	0.0	-68.9
Tuscany	533,000	0.1	180,000	0.0	-66.2
Umbria	40,000	0.0	51,000	0.1	28.0
Veneto	2,922,000	0.6	4,590,000	0.9	57.5
Italy	10,823,000	0.2	12,127,000	0.2	12.3

During the period under examination, the CMV IGs national demand increased by 12% to a volume of 12,127,000 IUs. However, the national average displayed strong fluctuations and trends varied from one region to another; Veneto was confirmed as the largest user (0.9 IU *per capita*), followed by Emilia-Romagna (0.6 IU *per capita*) and Friuli-Venezia Giulia and Piedmont (0.4 IU *per capita*).

VARICELLA/ZOSTER IMMUNOGLOBULINS FOR INTRAVENOUS USE (ATC J06BB03)

Human immunoglobulins with specific anti-human herpesvirus 3 antibodies (varicella-zoster virus 1) (Var IGs) are used in post-exposure prophylaxis of varicella zoster and in therapy in severe varicella-zoster infections or complications, in immunocompromised patients or infants at risk.

These human immunoglobulins are obtained from selected plasma donors with high titers of anti-varicella antibodies (32,33,34).

Table 39 shows the brand names of medicinal products containing Var IGs currently available on the Italian market and the amount of active ingredient they contain expressed in IUs.

Table 39. Products containing specific varicella/zoster immunoglobulins for intravenous use currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
026978027*	VARITECT 25 UI/mL 1F 5mL	125	BIOTEST PHARMA GmbH	H
026978015*	VARITECT 25 UI/mL 1F 20mL	500	BIOTEST PHARMA GmbH	H

*Medicinal products imported under the provisions of DM of 11 February 1997 (8) and DM of 11 May 2001 (10).

Quantification of the demand

Table 40 shows the total demand and the total standardised demand (IUs per 1,000 population) of Var IGs in the two-year period 2015-2016, at national and regional levels.

The national demand for Var IGs showed a slight decrease (-2.5%). Total demand in 2016 was 185,000 IU (3 IUs per 1,000 population units).

Table 40. Total demand (public and private) and total standardised demand for products containing varicella/zoster immunoglobulins for intravenous use, expressed in International Units and International Units per 1,000 population and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from Product Quality and Pharmacrime Office - AIFA)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per 1,000 pop	IU	IU per 1,000 pop	
Abruzzo	250	0.2	1,000	0.8	300.0
Aosta Valley	-	-	-	-	-
AP Bolzano	3,500	6.7	250	0.5	-92.9
AP Trento	7,250	13.5	3,375	6.3	-53.4
Apulia	1,625	0.4	2,500	0.6	53.8
Basilicata	-	-	-	-	-
Calabria	1,125	0.6	375	0.2	-66.7
Campania	1,750	0.3	3,750	0.6	114.3
Emilia-Romagna	34,750	7.8	54,500	12.3	56.8
Friuli-V. Giulia	15,125	12.4	19,625	16.1	29.8
Latium	14,750	2.5	9,250	1.6	-37.3
Liguria	3,625	2.3	3,125	2.0	-13.8
Lombardy	41,750	4.2	33,000	3.3	-21.0
Marche	33,250	21.5	23,500	15.2	-29.3
Molise	125	0.4	-	-	-100.0
Piedmont	7,250	1.6	125	0.0	-98.3
Sardinia	1,500	0.9	-	-	-100.0
Sicily	6,000	1.2	-	-	-100.0
Tuscany	3,125	0.8	4,625	1.2	48.0
Umbria	1,500	1.7	4,125	4.6	175.0
Veneto	11,500	2.3	21,875	4.5	90.2
Italy	189,750	3.1	185,000	3.0	-2.5

RABIES IMMUNOGLOBULINS (ATC J06BB05)

Human immunoglobulins with rabies-specific antibodies (rabies IGs) are used for post-exposure prophylaxis in cases of scratches, bites or other injuries caused by rabid or potentially rabid animals. They are obtained from selected plasma donors with high titers of anti-rabies antibodies (35). Table 41 shows the names of the drugs containing rabies IGs currently on the market in Italy and the amount of active ingredient they contain expressed in IUs.

Table 41. Products containing rabies immunoglobulins currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
- *	BERIRAB P 150UI/mL 2ml	300	CSL BEHRING GmbH	-
- *	BERIRAB P 150UI/mL 5ml	750	CSL BEHRING GmbH	-

*Medicinal products imported under the provisions of DM of 11 February 1997 (8) and DM of 11 May 2001 (10).

Quantification of the demand

In 2016, the total demand for rabies IGs, registered in only ten regions, showed a significant increase compared to 2015 (+28%). The total demand amounted to 105,750 IUs (1.7 IUs per 1,000 population) (Table 42).

Table 42. Total demand (public and private) and total standardised demand for rabies immunoglobulin, expressed in International Units and International Units per 1,000 population, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from Product Quality and Pharmacovigilance Office – AIFA)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per 1,000 pop.	IU	IU per 1,000 pop.	
Abruzzo	-	-	-	-	Nd
Aosta Valley	750	5.8	3,000	23.6	303.0
AP Bolzano	2,550	4.9	9,300	17.9	263.0
AP Trento	1,500	2.8	3,000	5.6	99.7
Apulia	-	-	-	-	Nd
Basilicata	-	-	-	-	Nd
Calabria	-	-	-	-	Nd
Campania	-	-	-	-	Nd
Emilia-Romagna	6,000	1.3	7,650	1.7	27.6
Friuli-V. Giulia	25,650	20.9	18,150	14.9	-28.9
Latium	3,750	0.6	3,000	0.5	-19.9
Liguria	600	0.4	-	-	-100.0
Lombardy	14,400	1.4	15,000	1.5	4.1
Marche	-	-	-	-	Nd
Molise	-	-	-	-	Nd
Piedmont	-	-	-	-	Nd
Sardinia	-	-	-	-	Nd
Sicily	-	-	-	-	Nd
Tuscany	5,550	1.5	4,650	1.2	-16.0
Umbria	-	-	-	-	Nd
Veneto	22,050	4.5	42,000	8.5	91.0
Italy	82,800	1.4	105,750	1.7	28.2

LOCAL HAEMOSTATICS AGENTS - COMBINATIONS (ATC B02BC - ATC B02BC30)

Table 43 shows the brand names of drugs containing local haemostatics - combinations currently on the market in Italy and the amount of active ingredient expressed in mL. and in the number of gelatin sponges they contain.

Table 43. Products containing local haemostatics - combinations currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	mL	Manufacturer	NHS class
035941018	BERIPLAST P*FL POLV 0,5ML+FL	0,5	CSL BEHRING GmbH	C
035941020	BERIPLAST P*FL POLV 1ML+FL+SET	1	CSL BEHRING GmbH	C
035941032	BERIPLAST P*FL POLV 3ML+FL+SET	3	CSL BEHRING GmbH	C
039546015	ARTISS SOL. ADESIVO TISSUTALE	1	BAXTER SpA	H
025243179	TISSEEL 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	H
042046019	SILKETAL 2,5ml 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	H
039546039	ARTISS SOL. ADESIVO TISSUTALE	5	BAXTER SpA	H
042046021	SILKETAL 5ml ADESIVO TISSUTALE	5	KEDRION SpA	C
025243193	TISSEEL 10ml ADESIVO TISSUTALE	10	BAXTER SpA	H
039591033	EVICEL*2FL 5ml 90MG/ML+1200UI	10	OMRIX BIOPHARMA	H
042046033	SILKETAL 10ml ADESIVO TISSUTALE	10	KEDRION SpA	C
AIC code	Name of medicinal product	sponges	Manufacturer	NHS class
036557015	TACHOSIL*1SPUGNA 9,5CMx4,8CM	1	TAKEDA Italy SpA	C
036557054	TACHOSIL*1MATRICE 4,8CMx4,8CM	1	TAKEDA Italy SpA	C
043011016	EVARREST*1BUST 8,1MG+40UI/CM2	1	OMRIX BIOPHARMA	C
036557027	TACHOSIL*2SPUGNE 4,8CMx4,8CM	2	TAKEDA Italy SpA	C
043011028	EVARREST*2BUST 8,1MG+40UI/CM2	2	OMRIX BIOPHARMA	C

Quantification of the demand

The various products with an ATC code related to local haemostatics – combinations do not always have the same composition, but as they are considered equivalent, the active ingredient is expressed in mL. and mL. per 1,000 population (Table 44). For the products in the form of “medicated gelatin sponges” that cannot be expressed in mL. no standardisation is performed and demand is calculated according to the number of packs sold (Table 45).

In 2016, the total demand for local haemostatics - combinations reached a volume of about 233,000 mL (3.8 mL. per 1,000 population), showing a slight decrease (-4%) compared to the volume of 2015 (Table 44).

Table 44. Total demand (public and private) and total standardised demand for local haemostatics - combinations, expressed in millilitres and in millilitres per 1,000 population, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	mL	mL per 1,000 pop	mL	mL per 1,000 pop	
Abruzzo	9,512	7.1	8,994	6.8	-5.1
Aosta Valley	1,100	8.6	1,130	8.9	3.5
AP Bolzano	1,929	3.7	1,982	3.8	2.3
AP Trento	2,928	5.4	3,184	5.9	8.6
Apulia	19,955	4.9	16,698	4.1	-16.1
Basilicata	3,991	6.9	3,964	6.9	-0.2
Calabria	4,276	2.2	4,262	2.2	-0.0
Campania	35,404	6.0	31,438	5.4	-11.0
Emilia-Romagna	21,038	4.7	12,016	2.7	-42.9
Friuli-V. Giulia	3,634	3.0	3,494	2.9	-3.4
Latium	29,372	5.0	29,160	5.0	-0.7
Liguria	5,232	3.3	4,803	3.1	-7.5
Lombardy	40,034	4.0	48,216	4.8	20.4
Marche	3,784	2.4	4,274	2.8	13.5
Molise	1,632	5.2	1,682	5.4	3.5
Piedmont	15,899	3.6	15,615	3.5	-1.3
Sardinia	5,090	3.1	5,870	3.5	15.7
Sicily	17,211	3.4	16,377	3.2	-4.5
Tuscany	14,050	3.7	12,891	3.4	-8.0
Umbria	5,145	5.8	4,518	5.1	-11.8
Veneto	2,054	0.4	2,251	0.5	9.9
Italy	243,270	4.0	232,819	3.8	-4.1

Table 45. Total demand (public and private) and total standardised demand for local haemostatics - combinations, expressed in number of gelatin sponges, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015	2016	% Var 2015-2016
	sponges	sponges	
Abruzzo	999	962	-3.7
Aosta Valley	280	184	-34.3
AP Bolzano	248	347	39.9
AP Trento	166	102	-38.6
Apulia	1,746	1,981	13.5
Basilicata	976	1,041	6.7
Calabria	1,648	2,037	23.6
Campania	4,368	4,360	-0.2
Emilia-Romagna	762	762	0
Friuli-Venezia Giulia	919	1,044	13.6
Latium	2,964	2,523	-14.9
Liguria	482	489	1.5
Lombardy	6,303	6,625	5.1
Marche	859	897	4.4
Molise	22	23	4.5
Piedmont	3,312	3,044	-8.1
Sardinia	823	858	4.3
Sicily	2,493	2,504	0.4
Tuscany	2,660	2,404	-9.6
Umbria	660	741	12.3
Veneto	2,176	2,429	11.6
Italy	34,866	35,357	1.4

COAGULATION FACTOR VII (ATC B02BD05)

Table 46 shows the brand names of medicinal products containing FVII currently available on the Italian market and the amount of active ingredient they contain expressed in IUs..

Table 46. Products containing Factor VII currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016))

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
024748042	PROVERTINUM TIM3*IV FL 600UI	600	BAXTER AG	A

Quantification of the demand

In 2016, the total demand and the total standardised national demand for FVII was approximately 4.2 million IUs and showed an increase, compared to 2015, equal to 6% (Table 47). This increase was generalised with the exception of Abruzzo, Campania, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Piedmont and Sicily. In 2016, there was no utilisation of FVII in several Regions.

Table 47. Total demand (public and private demand) and total standardised demand for Factor VII expressed in International Units and International Units per 1,000 population, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium region)

Region	2015		2016		% Var 2015- 2016
	IU	IU per 1,000 pop	IU	IU per 1,000 pop	
Abruzzo	107,400	80.7	94,800	71.5	-11.4
Aosta Valley	-	-	-	-	nd
AP Bolzano	-	-	-	-	nd
AP Trento	-	-	-	-	nd
Apulia	54,000	13.2	142,200	34.9	164.2
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	-	-	-	-	nd
Campania	6,000	1.0	-	-	-100.0
Emilia-Romagna	210,600	47.3	144,600	32.5	-31.3
Friuli-Venezia Giulia	1,200	1.0	-	-	-100.0
Latium	1,660,200	281.8	1,687,800	286.6	1.7
Liguria	12,600	8.0	45,000	28.6	259.9
Lombardy	1,600,800	160.0	1,638,600	163.7	2.3
Marche	-	-	3,000	1.9	100.0
Molise	34,800	111.1	228,000	730.7	557.9
Piedmont	235,800	53.3	174,600	39.6	-25.6
Sardinia	-	-	-	-	nd
Sicily	25,200	4.9	7,800	1.5	-68.9
Tuscany	-	-	-	-	nd
Umbria	-	-	-	-	nd
Veneto	-	-	15,000	3.1	100.0
Italy	3,948,600	64.9	4,181,400	68.9	6.1

RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII (EPTACOG ALFA ACTIVATED) (ATC B02BD08)

Table 48 shows the brand names of medicinal products containing recombinant activated factor VII (rFVIIa) currently available on the Italian market and the amount of active ingredient they contain expressed in milligrams (mg).

Table 48. Products containing recombinant activated factor VII currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	mg	Manufacturer	NHS class
029447048	NOVOSEVEN*IV 1MG(50KUI)+1,1ML	1	NOVO NORDISK A/S	H
029447012	NOVOSEVEN*IV 1,2MG(60KUI)+2,2ML	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

Quantification of the demand

Table 49 shows the total demand (mg) and the total standardised demand (mg per 1,000 population) of rFVIIa over the two-year period 2015-2016, at national and regional levels.

Table 49. Total demand (public and private) and total standardised demand for recombinant activated factor VII expressed in milligrams and in milligrams per 1,000 population and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	mg	mg per 1,000 pop	mg	mg per 1,000 pop	
Abruzzo	422	0.3	730	0.6	73.6
Aosta Valley	-	-	28	0.2	100.0
AP Bolzano	-247	-0.5	129	0.2	-152.0
AP Trento	1	0.0	21	0.0	1.996.9
Apulia	10,583	2.6	11,101	2.7	5.2
Basilicata	188	0.3	288	0.5	54.0
Calabria	6,052	3.1	6,585	3.3	9.1
Campania	8,666	1.5	8,720	1.5	0.8
Emilia-Romagna	2,283	0.5	3,199	0.7	40.2
Friuli-Venezia Giulia	11,726	9.6	12,072	9.9	3.4
Latium	5,341	0.9	3,808	0.6	-28.7
Liguria	548	0.3	303	0.2	-44.3
Lombardy	5,425	0.5	6,698	0.7	23.4
Marche	1,959	1.3	1,888	1.2	-3.2
Molise	687	2.2	279	0.9	-59.2
Piedmont	9,820	2.2	5,392	1.2	-44.8
Sardinia	538	0.3	667	0.4	24.4
Sicily	9,181	1.8	6,799	1.3	-25.7
Tuscany	9,581	2.6	6,139	1.6	-35.8
Umbria	182	0.2	366	0.4	101.9
Veneto	3,402	0.7	5,214	1.1	53.7
Italy	86,338	1.4	80,426	1.3	-6.6

The total demand for rFVIIa registered in 2016 was 80,426 mg (1.3 mg per 1,000 population), -7% compared to 2015.

FACTOR VIII INHIBITOR BYPASSING ACTIVITY (ATC B02BD03)

Table 50 shows the brand names of medicinal products containing factor VIII inhibitor bypassing activity currently available on the Italian market and the amount of active ingredient they contain expressed in FEIBA Units (FUs).

Table 50. Products containing factor VIII inhibitor bypassing activity currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	FU	Manufacturer	NHS class
024744056	FEIBA TIM3*IV FL 1000UI+F 20ML	1,000	BAXTER AG	A
024744070	FEIBA*FL 1000UF+BAXJECT II HF	1,000	BAXTER AG	A

Quantification of the demand

Table 51 shows the total and the total standardised demand (FUs *per capita*) of factor VIII inhibitor bypassing activity over the two-year period 2015-2016 at regional and at national levels.

Table 51. Total demand (public and private) and total standardised demand for factor VIII inhibitor bypassing activity, expressed in FEIBA Units and FEIBA Units per capita, and variations in percentage 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Latium region)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	FU	FU per capita	FU	FU per capita	
Abruzzo	884,000	0.7	739,000	0.6	-16.1
Aosta Valley	-	-	-	-	nd
AP Bolzano	39,000	0.1	149,000	0.3	280.3
AP Trento	10,000	0.0	20,000	0.0	99.7
Apulia	401,000	0.1	317,000	0.1	-20.7
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	1,111,000	0.6	1,971,000	1.0	78.0
Campania	7,803,000	1.3	5,678,000	1.0	-27.1
Emilia-Romagna	1,675,000	0.4	3,079,000	0.7	83.9
Friuli-Venezia Giulia	975,000	0.8	1,171,000	1.0	20.7
Latium	1,156,000	0.2	2,125,000	0.4	83.9
Liguria	4,000	0.0	370,000	0.2	9,221.9
Lombardy	3,522,000	0.4	2,196,000	0.2	-37.7
Marche	690,000	0.4	-	-	-100.0
Molise	-	-	-	-	nd
Piedmont	1,959,000	0.4	1,395,000	0.3	-28.5
Sardinia	292,000	0.2	684,000	0.4	135.0
Sicily	2,118,000	0.4	3,088,000	0.6	46.3
Tuscany	870,000	0.2	1,439,000	0.4	65.8
Umbria	-	-	10,000	0.0	nd
Veneto	724,000	0.1	630,000	0.1	-12.8
Italy	24,233,000	0.4	25,061,000	0.4	3.6

In 2016, the national demand for factor VIII inhibitor bypassing activity showed a slight increase (+4%) compared to 2015, with wide variations at regional level. Its volume was 25,061,000 FUs, or 0.4 FUs *per capita*.

FIBRINOGEN (ATC B02BB01)

Fibrinogen is one of the most abundant coagulation factors in plasma, in which it has a mean concentration of about 2-4 g/L. It is converted into fibrin by thrombin and it is the main component of the coagulation phase.

Fibrin, therefore, can be considered both a structural protein and a coagulation factor. In order to provide adequate structural support, the plasma concentration of fibrinogen must be relatively high.

A deficiency of fibrinogen therefore implies a lower capacity of the blood to coagulate, with a consequent increase in the tendency to bleeding (36).

The utilisation of Fibrinogen is indicated in the following clinical conditions:

- i. hypofibrinogenaemia or congenital afibrinogenaemia;
- ii. congenital dysfibrinogenaemia with a tendency to haemorrhage;
- iii. occasionally in acquired hypofibrinogenaemia, but only after carefully evaluating other therapeutic options (37) (fresh frozen plasma and cryoprecipitate).

Table 52 shows the brand names of medicinal products containing fibrinogen currently available on the Italian market and the amount of active ingredient they contain expressed in grams (g).

Table 52. Products containing fibrinogen currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	g	Manufacturer	NHS class
* E00178010	HAEMOCOMPLETTAN P 1F 1G	1	CSL BEHRING SpA	H
040170019	RIASTAP FL POLV 1G 20MG/ML	1	CSL BEHRING SpA	C(nn)

*Medicinal products imported under the provisions of DM of 11 February 1997 (8) and DM of 11 May 2001 (10).

Quantification of the demand

Table 53 shows the total demand and the total standardised (g for 1,000 population units) demand for fibrinogen over the two-year period 2015-2016 at regional and national level.

In 2016, total fibrinogen demand showed a significant increase (+ 17%) compared to the previous year, confirming the rapidly up-warding trend and its volume was 28,329 g, with a standardised demand of 0.5 g per 1,000 population. The increase was mainly linked to the imported product. All Regions, with the exception of Marche, Liguria, AP Bolzano, AP Trento, Tuscany, Latium, Umbria and Sardinia, contribute in a different measure to the determination of this growth.

Table 53. Total demand (public and private) and total standardised demand for fibrinogen, expressed in grams and grams per 1,000 population, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Product Quality and Pharmacrime Office - AIFA)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	g	g per 1,000 pop	g	g per 1,000 pop	
Abruzzo	845	0.6	1,109	0.3	31.7
Aosta Valley	5	0.0	13	0.8	162.0
AP Bolzano	727	1.4	626	0.4	-14.3
AP Trento	232	0.4	203	0.4	-12.6
Apulia	1,528	0.4	1,637	0.9	7.5
Basilicata	99	0.2	147	0.7	49.2
Calabria	698	0.4	1,338	0.5	92.3
Campania	2,493	0.4	3,054	0.5	22.7
Emilia-Romagna	1,870	0.4	2,439	0.3	30.5
Friuli-Venezia Giulia	286	0.2	382	0.5	34.2
Latium	3,317	0.6	3,146	0.2	-5.1
Liguria	368	0.2	312	0.3	-14.6
Lombardy	2,388	0.2	3,254	0.3	36.2
Marche	603	0.4	474	0.2	-21.0
Molise	71	0.2	72	0.2	1.8
Piedmont	729	0.2	971	1.2	33.8
Sardinia	1,470	0.9	1,422	0.3	-3.0
Sicily	1,287	0.3	1,408	0.4	9.8
Tuscany	1,619	0.4	1,525	0.9	-5.6
Umbria	828	0.9	796	0.1	-3.5
Veneto	2,785	0.6	4,001	0.3	44.0
Italy	24,248	0.4	28,329	0.5	17.1

ALPHA-1-PROTEINASE INHIBITOR (ATC B02AB02)

The alpha-1-proteinase inhibitor (also known as alpha-1-antitrypsin or alpha-1-antiproteinase) is normally present in human plasma at concentrations that range from 0.7 to 2.3 g/l. The alpha-1-proteinase inhibitor is also present in some extravascular spaces, in particular the pulmonary alveoli, where it carries out its main function. In fact, it modulates the action of enzymes produced by neutrophils (elastase) thus avoiding damage to lung tissue. Alpha-1-antitrypsin is indicated for replacement therapy in subjects with inherited deficiency (38). Table 54 shows the brand names of medicinal products containing alpha-1-proteinase inhibitor currently available on the Italian market and the relative quantity of active ingredient they contain expressed in milligrams (mg).

Table 54. Products containing alpha-1-proteinase inhibitor currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	mg	Manufacturer	NHS class
037709019	PROLASTIN*EV 1F 1G/40ML+F40ML	1000	GRIFOLS Italy SpA	H
044479018	RESPREEZA*EV 1FL 20ML+SOL 1G	1000	CSL BEHRING GmbH	C(nn)

Quantification of the demand

The total demand for alpha-1-antitrypsin in 2016 was 26,909 g (0.4 g per 1,000 population) showing a significant upward trend compared to the previous year (+16%) (Table 55).

Table 55. Total demand (public and private) and total standardised demand for alpha-1-proteinase inhibitor, expressed in grams and grams per 1,000 population, and variations in percentage between 2015-2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	g	g per 1,000 pop	g	g per 1,000 pop	
Abruzzo	684	0.5	634	0.5	-7.0
Aosta Valley	798	6.2	975	7.7	23.1
AP Bolzano	2,684	5.2	2,895	5.6	7.4
AP Trento	714	1.3	750	1.4	4.9
Apulia	759	0.2	817	0.2	8.0
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	-	-	250	0.1	nd
Campania	439	0.1	944	0.2	115.4
Emilia-Romagna	1,283	0.3	1,330	0.3	3.7
Friuli-Venezia Giulia	2,359	1.9	2,040	1.7	-13.1
Latium	300	0.1	668	0.1	122.8
Liguria	724	0.5	870	0.6	21.1
Lombardy	6,017	0.6	6,132	0.6	1.9
Marche	104	0.1	100	0.1	-3.4
Molise	64	0.2	39	0.1	-38.8
Piedmont	2,209	0.5	2,539	0.6	15.5
Sardinia	1,086	0.7	1,219	0.7	12.6
Sicily	328	0.1	928	0.2	183.9
Tuscany	1,149	0.3	1,738	0.5	51.6
Umbria	74	0.1	128	0.1	73.7
Veneto	1,560	0.3	1,913	0.4	22.9
Italy	23,335	0.4	26,909	0.4	15.6

An increased demand was seen in every region with the exception of Molise, Friuli-Venezia Giulia, Abruzzo and Marche. Particularly in Sicily, Latium and Campania demand more than doubled compared to 2015 (+184%, +123% and +115%, respectively). The regions with the highest standardised regional demand were Aosta Valley and the AP of Bolzano (7.7 and 5.6 grams per 1,000 population, respectively).

PLASMA-DERIVED C1-INHIBITOR (ATC B06AC01)

Human C1 esterase inhibitor is a heat-labile plasma protein that inhibits the uncontrolled activation of the classical complement pathway (in particular of C1 esterase) the deficiency of which is responsible for hereditary angio-oedema. The mean concentration of the C1 inhibitor in plasma is approximately 0.2 g/L (39). Table 56 shows the brand names of medicinal products containing human C1 esterase inhibitor currently on the market in Italy and the amount of active ingredient they contain expressed in IUs.

Table 56. Products containing human C1 esterase inhibitor currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
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 Italy SpA	A

Quantification of the demand

In 2016, the total demand for C1 esterase inhibitor was 9,579,000 IUs (158 IUs per 1,000 population), an increase of 39% (Table 57) compared to 2015.

Table 57. Total demand (public and private) and total standardised demand for C1 esterase inhibitor, expressed in International Units and International Units per 1,000 population, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per 1,000 pop	IU	IU per 1,000 pop	
Abruzzo	154,500	116.0	239,000	180.2	55.3
Aosta Valley	42,500	331.3	63,000	494.8	49.4
AP Bolzano	1,000	1.9	2,500	4.8	148.9
AP Trento	5,000	9.3	7,000	13.0	39.8
Apulia	681,500	166.6	883,000	216.6	30.0
Basilicata	90,000	156.1	90,000	156.9	0.5
Calabria	149,500	75.6	249,500	126.6	67.4
Campania	1,110,500	189.5	1,351,000	230.9	21.9
Emilia-Romagna	288,000	64.7	394,500	88.7	37.1
Friuli-Venezia Giulia	22,500	18.3	28,000	22.9	25.0
Latium	656,000	111.3	1,053,000	178.8	60.6
Liguria	54,500	34.4	47,000	29.9	-13.1
Lombardy	710,500	71.0	1,309,500	130.8	84.2
Marche	250,500	161.5	198,000	128.3	-20.6
Molise	2,000	6.4	6,000	19.2	201.3
Piedmont	558,500	126.2	531,500	120.7	-4.4
Sardinia	408,000	245.3	491,500	296.4	20.8
Sicily	668,500	131.3	1,275,000	251.3	91.4
Tuscany	207,000	55.2	397,000	106.0	92.2
Umbria	36,500	40.8	96,000	107.7	164.1
Veneto	836,000	169.7	867,000	176.4	4.0
Italy	6,933,000	114.0	9,579,000	157.9	38.5

There was extreme variability in the standardised regional demand, with maximum volumes in Aosta Valley, Sardinia and Sicily (with 495, 296 and 251 IUs per 1,000 population, respectively) and minimum volumes in the APs and in Molise (range: 5 - 19 IUs per 1,000 population). In Veneto, Basilicata, Piedmont, Liguria and Marche, demand was either stable or on the decrease.

COAGULATION FACTOR X (ATC B02BD13)

Congenital Factor X deficiency (or Stuart-Prower factor deficiency) is an inherited haemorrhagic disorder characterised by the decreased activity of the Factor X (FX) antigen, which causes severe or moderate bleeding. The prevalence of homozygous forms is estimated at 1/1,000,000. No gender differences were reported. Haemorrhagic episodes are usually treated with 3F-PCCs or fresh frozen plasma (40).

Table 58 brand names of drugs containing FXpd currently on the market in Italy and the amount of active ingredient they contain expressed in IUs.

Table 58. Products containing coagulation Factor X currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati and Product Quality and Pharmacrime Crime Office- AIFA) 31/12/2016)

AICcode	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
*	FACTOR X P BEHRING 1FL	600-1200§	CSL BEHRING SpA	-
044840015	COAGADEX 100 UI/ML- IV 2,5 mL	250	BIO PRODUCTS LAB. LTD	C(nn)
044840027*	COAGADEX 100 UI/ML- IV 5 mL	500	BIO PRODUCTS LAB. LTD	C(nn)

*Medicinal products imported under the provisions of DM of 11 February 1997 (8) and DM of 11 May 2001 (10).

§ The average quantity of active ingredient contained was used in the definition of the demand.

Quantification of the demand

Products containing FX concentrates are used exclusively in Lombardy, where in 2016 the demand was equal to 63,850 IUs (6.4 IUs per 1,000 population) (Table 59).

Table 59. Total demand (public and private) and total standardised demand for coagulation Factor X expressed in International Units and International Units per 1,000 population, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from Product Quality and Pharmacrime Office-AIFA)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per 1,000 pop	IU	IU per 1,000 pop	
Lombardy	64,800	6.5	63,850	6.4	-1.5
Italy	64,800	1.1	63,850	1.1	-1.3

COAGULATION FACTOR XI (ATC B02BD)

Factor XI (FXI), also known as plasma thromboplastin antecedent (PTA) or Rosenthal factor, is a plasma glycoprotein responsible for activating FIX (41,42). Congenital FXI deficiency causes an inherited recessive autosomal haemorrhagic disorder characterised by reduced FXI levels and activity, which causes moderate bleeding generally following trauma or surgery. The prevalence of homozygous forms is estimated at 1/1,000,000; in specific ethnic groups there is a significantly higher prevalence of severe forms (43-45). Table 60 shows the brand names of drugs containing FXI currently on the market in Italy and the amount of active ingredient they contain expressed in IUs.

Table 60. Products containing recombinant coagulation factor XI currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
-*	HEMOLEVEN 100UI/mL 10mL	1000	LFB	-

* Medicinal product registered abroad and imported under the provisions of DM 11/02/1997 (8) and DM 11/05/2001 (10).

Quantification of the demand

In 2016, the demand for FXI was 31,000 IUs (0.5 IU per 1,000 population), a significant increase compared to that of 2015 (Table 61). Medicinal products containing FXI were utilised only in certain regions.

Table 61. Total demand (public and private) and total standardised demand for coagulation factor XI expressed in International Units and International Units per 1,000 population, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from Product Quality and Pharmacrime Office-AIFA)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per 1,000 pop	IU	IU per 1,000 pop	
Friuli-Venezia Giulia	9,000	7.4	16,000	13.1	77.8
Lazio	2,000	0.3	5,000	0.8	150.0
Lombardy	-	-	9,000	0.9	100
Piedmont	-	-	1,000	0.2	100
Italy	11,000	0.2	31,000	0.5	181.8

COAGULATION FACTOR XIII (ATC B02BD07)

Plasma-derived coagulation Factor XIII (FXIIIpd), also called fibrin stabilising factor, plasma protransglutaminase or Laki-Lorand factor, plays a fundamental role in coagulation processes and is used in the replacement therapy for congenital FXIII deficiency, an autosomal-recessive disorder, whose prevalence is estimated at around 1/2,000,000 (46).

Depending on the level of FXIII activity, severe forms (FXIII<1%), moderate (between 1 and 4%) and mild (FXIII>5%) are distinguished. Where products containing FXIIIpd are not available, fresh frozen plasma is used as an alternative (46).

Since 2014, products obtained with recombinant genetic techniques (rFXIII) have been available (47,48) of which, starting from 2016, utilisation has been recorded only in certain regions. Table 62 and Table 63 show the brand names of drugs containing FXIIIpd and rFXIII, respectively, currently available on the Italian market and the amount of active ingredient they contain expressed in IUs.

Table 62. Products containing plasma-derived coagulation factor XIII distributed in Italy (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
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

*Medicinal products imported under the provisions of DM of 11 February 1997 (8) and DM of 11 May 2001 (10).

Table 63. Products containing recombinant coagulation factor XIII currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
043034014	NOVOTHIRTEEN*EV FL 2500UI	2500	NOVO NORDISK SpA	H

Quantification of the demand

In 2016, the total demand for FXIII was 585,500 IUs (9.7 IUs per 1,000 population) and more than half, equal to 300,500 IUs (5 IUs per 1,000 population), was related to FXIIIpd. The latter registered an increase of about 18% compared to 2015 (Table 64).

In 2016, there was no utilisation of FXIII in some regions. The demand was highest in Basilicata and lowest in Marche (69.7 and 0.8 IU per 1,000 population, respectively). In Abruzzo, Basilicata, Calabria and Campania, only rFXIII is used (Table 65).

Table 64. Total demand (public and private) and total standardised demand for plasma-derived coagulation factor XIII expressed in International Units and International Units per 1,000 population, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Product Quality and Pharmacrime Office-AIFA)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per 1,000 pop	IU	IU per 1,000 pop	
Abruzzo	8,000	6.0	-	-	-100.0
Aosta Valley	-	-	-	-	-
AP Bolzano	-	-	-	-	-
AP Trento	8,250	15.4	6,250	11.6	-24.4
Apulia	-	-	-	-	-
Basilicata	-	-	-	-	-
Calabria	-	-	-	-	-
Campania	-	-	-	-	-
Emilia-Romagna	45,500	10.2	110,500	24.8	143.0
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	-
Latium	49,500	8.4	52,000	8.8	5.1
Liguria	33,000	20.8	13,250	8.4	-59.5
Lombardy	44,250	4.4	47,000	4.7	6.2
Marche	2,000	1.3	1,250	0.8	-37.2
Molise	-	-	-	-	-
Piedmont	13,500	3.1	12,000	2.7	-10.7
Sardinia	-	-	-	-	-
Sicily	-	-	-	-	-
Tuscany	7,500	2.0	17,750	4.7	137.2
Umbria	-	-	-	-	-
Veneto	42,750	8.7	40,500	8.2	-5.0
Italy	254,250	4.2	300,500	5.0	18.4

Table 65. Total demand (public and private) and total standardised demand for recombinant coagulation factor XIII expressed in International Units and International Units per 1,000 population, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow and Product Quality and Pharmacrime office, AIFA)

Region	2016	
	IU	IU per 1,000 pop
Abruzzo	55,000	41.5
Aosta Valley	-	-
AP Bolzano	-	-
AP Trento	-	-
Apulia	-	-
Basilicata	40,000	69.7
Calabria	70,000	35.5
Campania	20,000	3.4
Emilia-Romagna	-	-
Friuli-Venezia Giulia	-	-
Latium	-	-
Liguria	40,000	25.5
Lombardy	50,000	5.0
Marche	-	-
Molise	-	-
Piedmont	-	-
Sardinia	-	-
Sicily	-	-
Tuscany	-	-
Umbria	-	-
Veneto	10,000	2.0
Italy	285,000	4.7

PROTEIN C (ATC B01AD12)

Protein C is one of the most important factors of the anticoagulant system together with AT and protein S. It is a vitamin K-dependent serine-protease produced by the liver, which is indicated in purpura fulminans and in patients with severe congenital deficiencies. The mean concentration of protein C in plasma is approximately 3-5 µg / mL (49).

Table 66 shows the brand names of drugs containing protein C currently available on the Italian market and the amount of active ingredient they contain expressed in IUs.

Table 66. Products containing protein C currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	IU	Manufacturer	NHS class
035389016	CEPROTIN*IV 500UI	500	BAXTER SpA	H
035389028	CEPROTIN*IV 1000UI	1000	BAXTER SpA	H

Quantification of the demand

In 2016, the national demand for protein C stood at a volume of 1,082,500 IUs (17.8 IUs per 1,000 population) with a decrease of about one fifth compared to 2015, (Table 67).

Table 67. Total demand (public and private) and total standardised demand for protein C, expressed in International Units and International Units per 1,000 population, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	IU	IU per 1,000 pop	IU	IU per 1,000 pop	
Abruzzo	68,000	51.1	47,500	35.8	-29.9
Aosta Valley	-	-	-	-	nd
AP Bolzano	-	-	6,000	11.5	100
AP Trento	-	-	-	-	nd
Apulia	259,000	63.3	130,500	32.0	-49.5
Basilicata	-	-	-	-	nd
Calabria	19,500	9.9	10,000	5.1	-48.6
Campania	310,000	52.9	356,500	60.9	15.2
Emilia-Romagna	24,000	5.4	22,500	5.1	-6.2
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	nd
Latium	144,500	24.5	54,500	9.3	-62.3
Liguria	51,000	32.2	45,000	28.6	-11.1
Lombardy	68,500	6.8	173,000	17.3	152.4
Marche	40,000	25.8	21,000	13.6	-47.3
Molise	-	-	-	-	nd
Piedmont	14,000	3.2	2,500	0.6	-82.1
Sardinia	2,000	1.2	4,000	2.4	100.6
Sicily	240,000	47.1	119,000	23.5	-50.2
Tuscany	100,500	26.8	49,000	13.1	-51.1
Umbria	2,000	2.2	1,000	1.1	-49.8
Veneto	32,500	6.6	40,500	8.2	24.9
Italy	1,375,500	22.6	1,082,500	17.8	-21.1

The maximum regional demand was in Campania, Abruzzo and Apulia, with 61, 36 and 32 IUs per 1,000 population, respectively; the minimum regional demand was in Piedmont, Umbria and Sardinia, with volumes between 0.6 and 2.4 IU per 1,000 population.

OTHER PLASMA PROTEIN FRACTIONS (ATC B05AA02)

Other plasma protein fractions include products with different compositions and therapeutic indications and include solvent/detergent-treated plasma (*Plasmasafe*TM, *Plasmagrade*TM and *Octaplas*TM) and products with an albumin content of between 85 and 90% (*Umanserum*TM).

Solvent/detergent-treated plasma is a product obtained from a pool of hundreds of donors of the same group (1) and has the following characteristics:

- high lot-to-lot standardisation;
- declaration of the concentration / activity of biologically active proteins;
- reduction of immunological risks due to the presence of antibodies, cells (or their fragments);
- inactivation of potentially transmissible pathogens.

Solvent/detergent-treated plasma has the same therapeutic indications as fresh frozen plasma.

Table 68 shows the brand names of the drugs containing other plasma protein fractions currently available on the Italian market and the amount of active ingredient they contain expressed in mL.

Table 68. Products containing other plasma protein fractions currently available on the Italian market (adapted by the CNS on data from Farmadati, 31/12/2016)

AIC code	Name of medicinal product	mL	Manufacturer	NHS class
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

Quantification of the demand

As regards the different composition and different clinical use, the demands of these two sub-groups of medicinal products have been quantified distinctly. Table 69 shows the utilisation of *Plasmasafe*TM and *Octaplas*TM, while Table 70 shows the data related to *Umanserum*TM, the demand for which, in 2016, registered a decrease of 4% compared to 2015, and a total volume of 4,626,250 mL.

The national demand for solvent/detergent-treated plasma in 2016 increased by 7% compared to 2015, with a regional downward trend only in Latium (-6.2%), Liguria (-20%) and Molise (-12%). In other Regions, demand was stable or on the increase.

Table 69. Total demand (public and private) and total standardised demand for solvent/detergent-treated plasma (excluding Umanserum®), expressed in millilitres and millilitres per 1,000 population, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	mL	mL per 1,000 pop	mL	mL per 1,000 pop	
Abruzzo	144,000	108,1	344,000	259.3	139.8
Aosta Valley	-	-	-	-	-
AP Bolzano	-	-	-	-	-
AP Trento	10,000	18.6	-	-	-100.0
Apulia	4,058,800	992.3	4,158,400	1,019.9	2.8
Basilicata	717,800	1,244.8	702,000	1,223.6	-1.7
Calabria	802,000	405.7	932,000	473.0	16.6
Campania	3,318,200	566.1	4,746,000	811.2	43.3
Emilia-Romagna	30,000	6.7	233,200	52.4	677.7
Friuli-Venezia Giulia	10,000	8.1	14,000	11.5	40.7
Latium	5,087,200	863.3	4,769,200	809.9	-6.2
Liguria	1,100,000	694.8	873,600	556.1	-20.0
Lombardy	629,000	62.9	693,200	69.3	10.1
Marche	2,039,600	1,315.2	2,016,400	1,306.2	-0.7
Molise	480,000	1,531.8	420,000	1,346.0	-12.1
Piedmont	3,270,400	739.2	3,242,000	736.1	-0.4
Sardinia	4,000	2.4	8,000	4.8	100.6
Sicily	4,348,600	854.0	4,270,600	841.6	-1.4
Tuscany	1,580,000	421.0	1,530,200	408.7	-2.9
Umbria	-	-	-	-	-
Veneto	2,971,400	603.0	3,688,200	750.4	24.4
Italy	30,601,000	503.3	32,655,000	538.0	6.9

Table 70. Total demand (public and private) and total standardised demand for Umanserum™ expressed in millilitres and millilitres per 1,000 population, and variations in percentage between 2015 and 2016 (adapted by the CNS on data from the traceability information flow)

Region	2015		2016		% Var 2015-2016
	mL	mL per 1,000 pop	mL	mL per 1,000 pop	
Abruzzo	-	-	-	-	nd
Aosta Valley	-	-	-	-	nd
AP Bolzano	-	-	-	-	nd
AP Trento	-	-	-	-	nd
Apulia	2,240,250	547.7	2,028,750	497.6	-9.2
Basilicata	45,000	78.0	26,250	45.8	-41.4
Calabria	87,500	44.3	160,000	81.2	83.4
Campania	-	-	-	-	nd
Emilia-Romagna	-	-	-	-	nd
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	nd
Latium	-	-	-	-	nd
Liguria	-	-	-	-	nd
Lombardy	-	-	-	-	nd
Marche	-	-	-	-	nd
Molise	-	-	2,500	8.0	100
Piedmont	-	-	150,000	34.1	100
Sardinia	-	-	-	-	nd
Sicily	2,446,000	480.4	2,263,750	446.1	-7.1
Tuscany	-	-	-	-	nd
Umbria	-	-	-	-	nd
Veneto	-	-	-	-	nd
Italy	4,818,750	79.3	4,626,250	76.3	-3.8

PART C
National self-sufficiency
in toll-fractionated plasma derived
medicinal products

SELF-SUFFICIENCY

In this report, the term PDMP self-sufficiency refers to the capacity of regional health systems (through agreements signed by several or by single Regions), and of the national transfusion system to satisfy their needs for PDMPs. This is achieved by utilising products obtained from the processing of plasma collected and sent to plants to be toll fractionated, which also reduces the quantity of PDMPs supplied via the pharmaceutical market. However, PDMP self-sufficiency must take into account the levels of appropriateness of clinical use and the management of available resources. Self-sufficiency in PDMPs and blood components was one of the objectives of Law 219/2005:

aimed at guaranteeing the same quality and safety as regards transfusion therapy to all citizens. It is a supra-regional supra-industrial non-divisible national interest for which the Regions and the Health Authorities have to compete through public tenders.

To this end, the law establishes some principles of regional health planning (Art. 11) and entrusts all coordination activities to the CNS (Art. 12). It also recognizes the annual programme of national self-sufficiency (Art. 14):

as the instrument to determine every aspect of national self-sufficiency, such as historical consumption, real needs, production levels required, resources, the criteria for financing the system, the methods of compensation between the Regions and the levels of import and export if necessary.

Furthermore, Article 26 of the Legislative Decree of 20 December 2007, n. 261 (50) provides for the preparation of a programme by the MoH through a special decree aimed at developing the collection of plasma in the BEs and the BCUs, and promoting the rational and appropriate use of PDMPs. With the DM of 2 December 2016, the first national plasma and PDMP programme for the five-year period 2016-2020 was published.

Toll fractionation system

The plasma collected in Italy comes from voluntary, periodic, responsible, anonymous and non-remunerated donations. The Regions, individually or in association, send the plasma collected by the BEs in their territory to the authorised affiliated company for it to be industrially transformed into PDMPs. The contract with companies, which operate as service providers, is considered a “toll fractionation process” and constitutes a convention for the production of PDMPs. The acquisition of toll fractionation processes is carried out through a tender procedure pursuant to current legislation. For this purpose, during 2015 and 2016, in addition to the Lombardy-Piedmont-Sardinia Agreement (LPS) which had already been implemented, three new inter-regional agreements were signed:

- the New Interregional Agreement for Plasma-derived medicinal products, (Nuovo Accordo Interregionale per la Plasmaderivazione - NAIP), which includes Abruzzo, Basilicata, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, the AP of Bolzano, the AP of Trento, Umbria, Veneto (Leading Region), and Aosta Valley;
- the Plasma/Plasma-derived Interregional Grouping (Raggruppamento Interregionale Plasma e Plasmaderivati - RIPP) to which Calabria, Emilia-Romagna (Leading Region), Apulia and Sicily belong;

- the Plasma Network (PlaNet) which includes Campania, Latium (including the General Inspectorate of Military Health), Marche, Molise and Tuscany (Leading Region).

Under the terms of this type of agreement, as set down in the DM of 12 April 2012 (51), the production of PDMPs by the company that won the tender procedure is defined in a qualitative-quantitative production plan. The service provider undertakes to produce the quantity and to guarantee the quality of the PDMPs requested by the client respecting both the scheduled times and specified procedures; the client, in turn, undertakes to make the necessary plasma available according to agreed quantities and quality specifications. The Regions have the right to full ownership of the plasma sent for industrial processing, of all the pharmaceutical specialties derived from it, as well as of the residual raw material. Consequently, the supplier of the industrial processing service cannot use the plasma, the intermediate fractions or the finished products nor the residual raw material for purposes other than those provided for under the agreement, without a prior agreement with the customer.

In 2016, the tender for the supply of toll fractionation services for the signatory Regions of the NAIP was awarded to CSL Behring S.p.A. The ensuing contract provided for the supply of albumin, IV IGs, SC IGs, FVIIIpd, FVIII / vWF in combination and fibrinogen. The first plasma was sent in June 2017. The agreements with the toll fractionation company Kedrion remained in place for all the remaining Regions, whose contract involved the production of albumin, IV IGs, FVIII, FIX, factor-3 PCC, AT and solvent detergent (S/D) virus-inactivated plasma.

Plasma sent for fractionation

From 2000 to 2016, the quantity of plasma collected on a national scale (Figure 33) steadily increased, from a total of 462,805 kilograms sent to the fractionation industry in 2000 to 813,084 kilograms in 2016, with an increase of 76% in the period under examination.

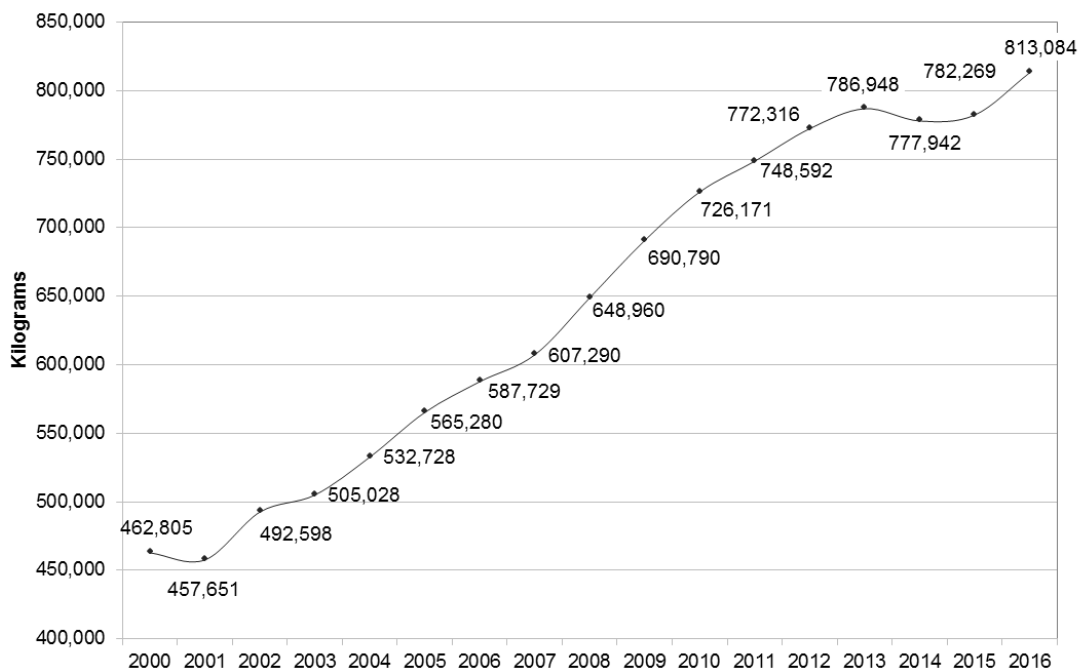


Figure 33. Plasma sent for fractionation, 2000-2016
(adapted by the CNS on Kedrion data, December 2017)

The average annual increase rate over the period considered was 3.6%, with two peak growth periods - between 2004-2006 and 2008-2010. From the year 2008 there was a steady decline in the annual rate of change (Figure 34) which, in 2014, reached the lowest value for the entire period considered (-1.1%) due to a drop in the collection of fractionation plasma. The variation in percentage between 2015 and 2016 was 3.9%.

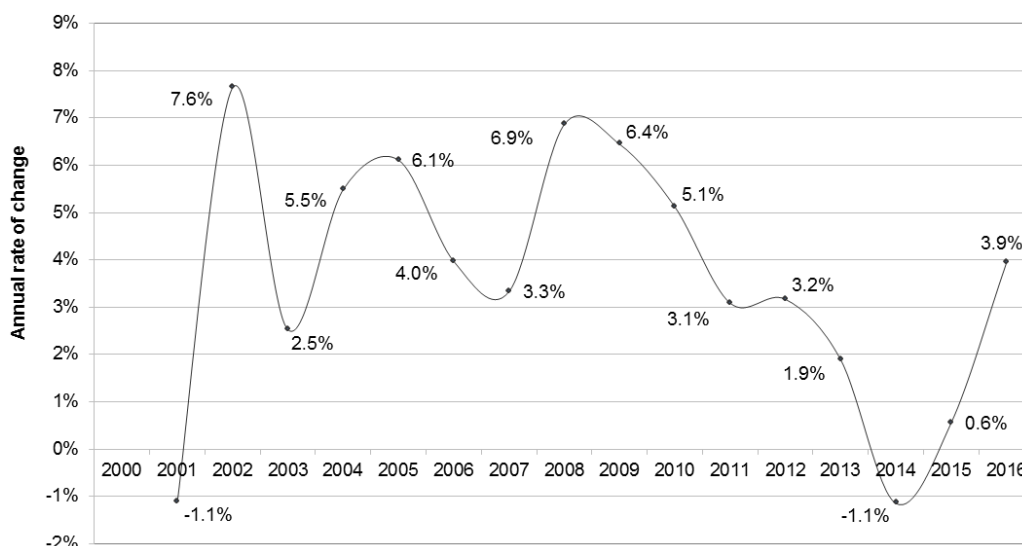


Figure 34. Annual rate of change in the amount of plasma sent for fractionation, from 2001 to 2016
(adapted by the CNS on Kedrion data, December 2017)

The amount of plasma sent for industrial fractionation by the individual Regions, however, varied greatly in both quantitative and qualitative terms. In 2016, the Regions participating in the LPS agreement collected about one third of the plasma sent for fractionation for a total of 244,728 kilograms. The RIPP Regions sent 201,853 kilograms, the NAIP Regions 191,051 kilograms and the Planet Regions 175,453 kilograms, corresponding respectively to 25, 23 and 22% of the national total (Figure 35). As regards the amount of plasma sent for fractionation in 2016, for the resident population, the NAIP Regions sent 16.3 kilograms (a constant volume compared to the 2015 volume for the same Regions and PPAA members), the LPS Regions sent 15.2 kilograms, the RIPP Regions sent 13 kilograms and the Planet Regions sent 10 kilograms. All volumes are per 1,000 population (Figure 36).

In 2016, although the national volume stood at 13.4 kilograms per thousand population (+3.9% compared to 2015), the volumes of each single region differed greatly. In fact, the highest volumes were 22.3 kilograms per thousand population in Friuli-Venezia Giulia, 21.9 in Marche and 19.7 in Emilia-Romagna, while the lowest volumes – although higher compared to 2015 - were recorded in Calabria, Latium and Campania with 8.6, 6.6 and 4.5 kilograms per thousand population, respectively (Figure 37).

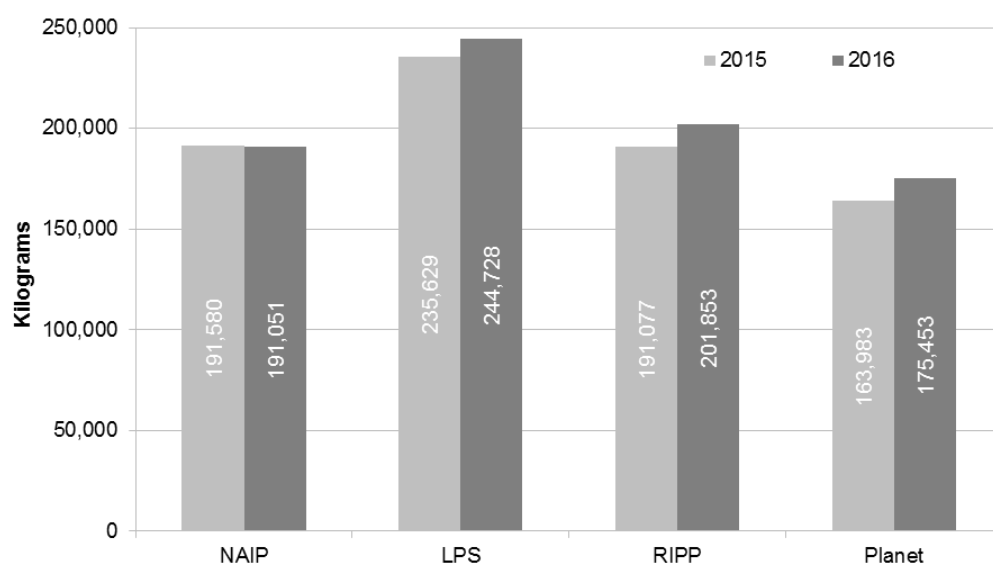


Figure 35. Total amount of plasma sent for fractionation under interregional agreements (kilograms), 2015-2016 (adapted by the CNS on Kedrion data, December 2017)

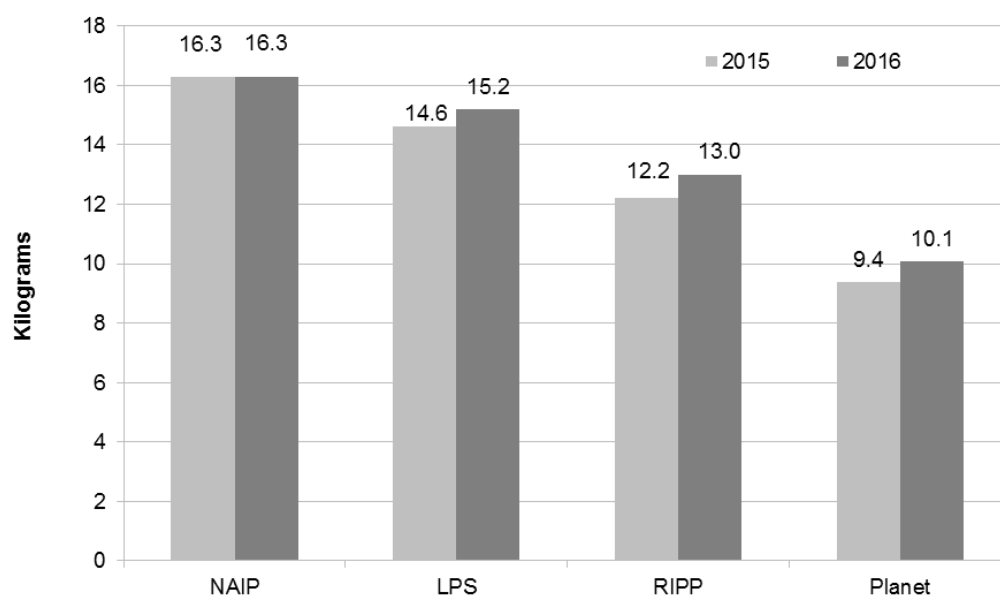


Figure 36. Total amount of plasma sent for fractionation under interregional agreements (kilograms per 1,000 population), 2015-2016 (adapted by the CNS on Kedrion data, December 2017)

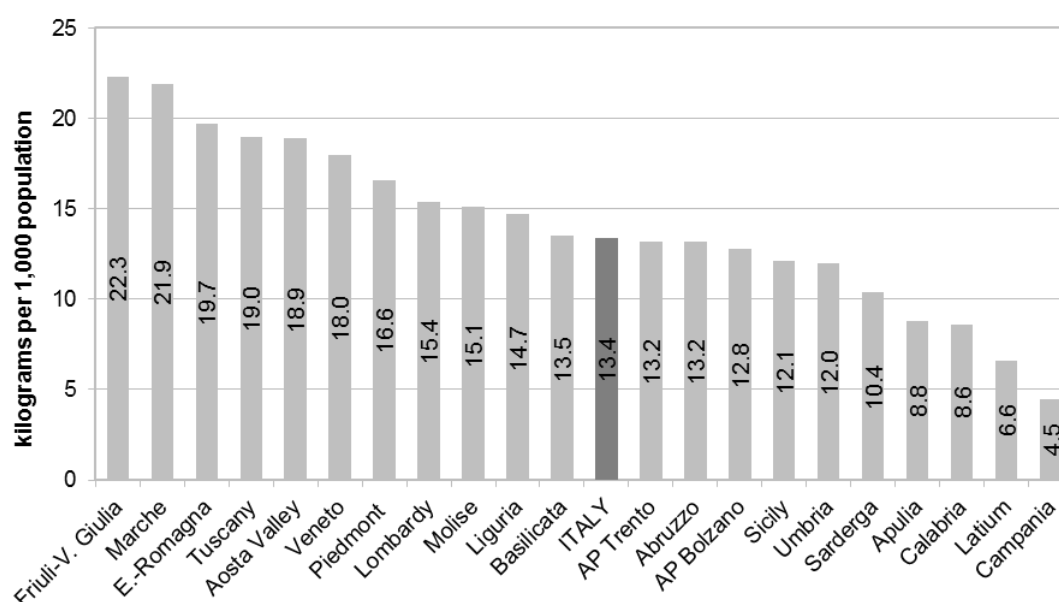


Figure 37. Total amount of plasma (kilograms per 1,000 population) sent for fractionation by region, year 2016 (adapted by the CNS on Kedrion data, December 2017)

Supply of PDMPs from toll fractionation

The total quantity of plasma sent for fractionation in 2016 by the Italian Regions was 813,084 kilograms (Table 71); of these, 26% (212,211 kilograms) was apheresis plasma (category A), 68% (555,699 kilograms) separated plasma (category B) and the remaining 6% (45,175 kilograms) separated plasma (category C).

In 2016, no production of hepatitis B plasma was recorded. The percentages of all three categories of plasma sent for fractionation varied from one regional area to another; in particular, the Regions that sent the highest percentages of apheresis plasma compared to the total amount of plasma sent were Tuscany, Friuli-Venezia Giulia and Marche, with values close to 41%. The Regions which consigned low levels of type A plasma were Apulia, Sardinia and Calabria (<8%). Campania did not consign any category A plasma.

As regards category B plasma, the highest percentages out of the regional total were recorded in Calabria, Campania and Umbria which accounted for over 89% of the total, while the lowest percentage share was recorded in Friuli-Venezia Giulia (58%) (Table 71).

Tables 72-73 show respectively the amount of PDMPs potentially obtainable from the industrial fractionation of the total amount of plasma consigned and usable in 2016 (from July 2015 to June 2016). These figures are based on the contractual yields between the fractionation companies and the Regions (potential supply or production capacity) and the quantities, in grams and IU, of the six PDMPs distributed to the individual Regions in 2016 in accordance with the specified production and distribution programmes (effective supply or toll fractionation).

Table 71. Total quantity, expressed in kilograms, quantity per 1,000 population and variation in percentage for the years 2015-2016 classified by Region and plasma category (adapted by the CNS on Kedrion data)

Region	A	%	B	%	C	%	Total	%	Total per 1,000 pop
Abruzzo	4,808	-14.4	12,582	6.1	66	180.5	17,457	-0.3	13.1
Aosta Valley	939	-9.4	1,462	-6.1	0	nd	2,401	-7.4	19.0
AP Bolzano	1,262	8.2	5,406	-6.9	0	nd	6,668	-4.4	15.1
AP Trento	949	-1.9	6,158	-5.3	0	nd	7,107	-4.9	16.6
Apulia	2,883	-35.2	30,904	9.6	2,114	-19.3	35,901	1.8	12.8
Basilicata	1,897	-39.0	4,930	18.9	939	-12.9	7,766	-6.8	14.5
Calabria	745	-5.4	16,217	2.7	0	-100.0	16,962	2.1	13.2
Campania	0	Nd	25,116	14.4	1,276	-6.5	26,392	13.2	13.5
Emilia -Romagna	31,327	12.4	52,724	4.9	3,520	-25.5	87,571	5.7	8.6
Friuli-Venezia Giulia	11,201	9.1	15,725	-1.2	298	171.0	27,225	3.6	4.5
Lazio	3,955	36.6	32,842	8.3	2,021	9.7	38,818	10.7	19.7
Liguria	5,113	3.8	17,813	-4.5	225	-41.0	23,151	-3.4	22.3
Lombardy	42,910	2.1	99,866	5.7	11,549	-26.0	154,324	1.5	6.6
Marche	13,806	14.3	19,976	0.7	0	nd	33,782	5.8	14.7
Molise	895	100.0	3,814	-4.0	0	nd	4,709	18.6	15.4
Piedmont	19,945	26.7	46,193	-0.5	7,067	21.8	73,205	7.7	21.9
Sardinia	929	38.8	12,723	17.0	3,547	-11.8	17,199	10.5	13.2
Sicily	14,259	20.6	47,014	7.2	146	-79.6	61,419	8.9	8.8
Tuscany	29,351	5.4	41,963	0.8	0	-100.0	71,314	2.6	10.4
Umbria	1,126	19.8	9,603	-5.0	0	nd	10,728	-2.8	12.1
Veneto	23,911	6.6	52,493	-2.8	12,144	10.7	88,548	1.3	12.0
Defence Minister	0	Nd	174	134.1	264	82.5	438	100.0	nd
Italy	212,211	7.9	555,699	3.6	45,175	-8.7	813,084	3.9	13.4

Table 72. Potential supply of toll fractionated PDMPs based on the amount of plasma sent for fractionation from July 2015 to June 2016 and the yields provided by the fractionation industry – Year 2016 (adapted by the CNS on Kedrion data)

Region	2 nd semester 2015		1 st semester 2016		TOTALE		Albumin		Human Immunoglobulin intravenous use		Factor VIII		Factor IX / 3-factor prothrombin complex		Antithrombin	
	kg	kg	kg	kg	kg	g	g	g	g	UI	UI	UI	UI	UI	UI	
Abruzzo	8,647	8,571	17,218	444,212	63,705	2,321,688	2,513,758	2,358,800								
Aosta Valley	1,377	1,319	2,697	69,578	9,978	364,072	393,737	369,465								
AP Bolzano	3,361	3,252	6,613	170,612	24,468	892,739	965,481	905,965								
AP Trento	3,758	3,557	7,315	188,737	27,067	987,575	1,068,044	1,002,206								
Apulia	17,736	17,804	35,540	916,944	131,500	4,236,465	5,188,905	4,869,041								
Basilicata	3,953	4,121	8,074	208,304	29,873	938,036	1,178,777	1,106,113								
Calabria	8,036	9,379	17,415	449,295	64,434	2,346,852	2,542,522	2,385,791								
Campania	9,862	12,402	22,264	574,418	82,378	2,691,180	3,250,584	3,050,205								
E.-Romagna	42,738	41,993	84,731	2,186,057	313,504	10,657,483	12,370,708	11,608,130								
Friuli-V. Giulia	13,995	13,499	27,493	709,326	101,725	3,688,022	4,014,017	3,766,577								
Latium	17,929	19,510	37,439	965,927	138,524	4,683,730	5,466,098	5,129,147								
Liguria	11,736	11,348	23,084	595,575	85,412	3,059,659	3,370,306	3,162,547								
Lombardy	77,685	78,170	155,854	4,021,045	576,661	18,667,111	22,754,748	21,352,058								
Marche	16,162	16,591	32,753	845,021	121,185	4,421,622	4,781,902	4,487,127								
Molise	2,008	2,030	4,038	104,181	14,941	545,136	589,554	553,212								
Piedmont	34,505	36,312	70,817	1,827,091	262,025	8,654,963	10,339,353	9,701,996								
Sardinia	8,346	8,765	17,111	441,459	63,310	1,711,342	2,498,179	2,344,182								
Sicily	27,845	30,924	58,769	1,516,234	217,444	7,805,054	8,580,241	8,051,322								
Tuscany	35,007	35,393	70,400	1,816,317	260,480	9,500,446	10,278,383	9,644,784								
Umbria	5,358	5,527	10,885	280,837	40,275	1,469,497	1,589,233	1,491,267								
Veneto	44,104	43,414	87,517	2,257,949	323,814	10,327,406	12,777,542	11,989,886								
Defence Min.	92	263	355	9,167	1,315	13,718	51,876	48,678								
Italy	394,239	404,144	798,383	20,598,287	2,954,018	99,983,794	116,563,949	109,378,500								

Table 73. Effective supply (expressed in grams and international units) of toll fractionated PDMPs classified by region for the year 2016)
(adapted by the CNS on Kedrion data)

Regione	Total kg	Albumin g	Human Immunoglobulin intravenous use g	Factor VIII		Factor IX		3 factor- Prothrombin complex		Antithrombin	
				UI	UI	UI	UI	UI	UI	UI	UI
Abruzzo	17,218	430,000	61,510	63,000	10,000			508,000		1,511,000	
Aosta Valley	2,697	67,000	10,330	21,000	-			74,000		183,000	
AP Bolzano	6,613	115,250	26,435	320,000	32,000			656,000		532,000	
AP Trento	7,315	140,000	27,375	-	-			408,000		123,000	
Apulia	35,540	1,022,700	210,545	4,277,000	1,835,000			1,600,000		6,342,000	
Basilicata	8,074	255,500	23,400	21,000	-			80,500		1,076,000	
Calabria	17,415	420,400	77,315	753,000	59,000			358,500		6,874,000	
Campania	22,264	673,050	87,365	7,264,000	-			1,613,000		5,046,000	
E.-Romagna	84,731	1,899,800	306,825	4,025,000	917,000			3,845,500		1,827,000	
Friuli-V. Giulia	27,493	355,500	96,250	288,000	296,000			807,000		2,776,000	
Lazio	37,439	1,036,920	170,725	9,375,000	379,000			1,529,000		7,022,000	
Liguria	23,084	600,000	88,720	1,120,000	160,000			1,024,000		2,660,000	
Lombardy	155,854	3,992,700	507,435	17,184,000	2,311,000			4,835,500		3,101,000	
Marche	32,753	561,500	119,685	2,120,000	682,000			1,090,500		2,059,000	
Molise	4,038	116,500	9,400	384,000	-			160,500		998,000	
Piedmont	70,817	1,121,500	275,195	11,438,000	1,891,000			2,750,500		7,029,500	
Sardinia	17,111	1,263,500	51,500	1,417,000	-			1,013,500		2,516,000	
Sicily	58,769	1,704,500	194,440	4,677,000	200,000			2,471,500		13,821,000	
Tuscany	70,400	1,545,320	261,608	352,000	986,000			2,813,500		6,668,000	
Umbria	10,885	486,750	41,665	727,000	-			507,000		692,000	
Veneto	87,517	2,022,500	307,508	7,664,000	1,090,000			4,089,000		5,703,000	
Defence Min.	355	nd	nd	nd	nd			nd		nd	
Italy	798,383	19,830,890	2,955,230	73,490,000	10,848,000			32,235,000		78,559,500	

ANALYSIS OF SELF-SUFFICIENCY

Albumin

In 2016, the Italian NHS demand for albumin accounted for 83% of the total. The national potential self-sufficiency, estimated on the basis of the relationship between potential supply and NHS demand, was 73% (+ 5% compared to 2015) while the effective self-sufficiency, understood as the ratio of the actual supply of toll fractionation to NHS demand, steadily increased and reached 70% (64% in 2015) (Table 74).

The Regions that in 2016 achieved effective self-sufficiency - more than 90% - were Aosta Valley, Friuli-Venezia Giulia, Marche, Umbria, Emilia-Romagna, Veneto, AP of Trento, Liguria and Piedmont.

Table 74. Estimates of regional and national self-sufficiency of albumin, 2016

Region	Total demand	NHS demand	Potential supply	Effective supply	Potential self-sufficiency	Effective self-sufficiency
	g	g	g	g	%	%
Abruzzo	856,668	712,935	444,212	430,000	62	60
Aosta Valley	67,493	67,010	69,578	67,000	104	100
AP Bolzano	134,780	133,750	170,612	115,250	128	86
AP Trento	154,093	144,275	188,737	140,000	131	97
Apulia	1,853,633	1,578,985	916,944	1,022,700	58	65
Basilicata	321,773	318,810	208,304	255,500	65	80
Calabria	961,025	929,328	449,295	420,400	48	45
Campania	5,862,160	4,562,553	574,418	673,050	13	15
E.-Romagna	2,330,993	1,954,035	2,186,057	1,899,800	112	97
Friuli-V. Giulia	363,573	358,940	709,326	355,500	198	99
Latium	2,954,903	1,792,220	965,927	1,036,920	54	58
Liguria	693,110	650,388	595,575	600,000	92	92
Lombardy	6,302,200	4,820,493	4,021,045	3,992,700	83	83
Marche	673,770	571,460	845,021	561,500	148	98
Molise	177,628	136,793	104,181	116,500	76	85
Piedmont	1,365,675	1,250,158	1,827,091	1,121,500	146	90
Sardinia	1,666,375	1,637,728	441,459	1,263,500	27	77
Sicily	2,731,970	2,296,410	1,516,234	1,704,500	66	74
Tuscany	1,949,145	1,859,930	1,816,317	1,545,320	98	83
Umbria	495,368	494,838	280,837	486,750	57	98
Veneto	2,216,603	2,070,635	2,257,949	2,022,500	109	98
Italy	34,132,933	28,341,670	20,589,120	19,830,890	73	70

The Regions that mainly benefited from interregional compensation in 2016 were Umbria (98% effective self-sufficiency compared to the potential 57%) and Basilicata (80% compared to 65%) for NAIP, Sardinia (77% compared to 27%) for the LPS, as well as Apulia (effective self-sufficiency 65% compared to the potential 58%) and Sicily (effective self-sufficiency 74% compared to the potential 66%).

The Regions farthest from the objective of effective self-sufficiency were Calabria, Campania and Latium, with percentages ranging between 15 and 58% of the NHS demand satisfied by the toll fractionation supply.

Normal human immunoglobulins for intravenous use

In 2016, the NHS demand for IV IGs accounted for 93% of the total demand (Table 75), a percentage similar to that recorded in the previous year.

The national potential self-sufficiency, estimated on the basis of the relationship between potential supply and NHS demand, in 2016 was 76%, against 77% recorded in 2015, confirming the decreasing trend observed in previous years. The effective self-sufficiency, understood as the ratio of the actual supply of toll fractionation to NHS demand, was 76%, against 72% and 74% in 2014 and 2015 respectively.

The Regions that in 2016 achieved effective self-sufficiency of more than 90% were Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Molise and Sicily, immediately followed by Basilicata, Calabria, Lombardy, Marche, AP of Trento, Sardinia, Umbria and Veneto. Campania was the only Region with an effective self-sufficiency of less than or equal to 50%.

Table 75. Estimates of regional and national self-sufficiency of human immunoglobulin for intravenous use, 2016

Region	Total demand	NHS demand	Potential supply	Effective supply	Potential self-sufficiency	Effective self-sufficiency
	g	g	g	g	%	%
Abruzzo	82,847	81,147	63,705	61,510	79	76
Basilicata	27,674	27,674	29,873	23,400	108	85
Calabria	86,564	86,504	64,434	77,315	74	89
Campania	262,148	245,408	82,378	87,365	34	36
E.-Romagna	329,098	327,478	313,504	306,825	96	94
Friuli-V. Giulia	103,248	103,150	101,725	96,250	99	93
Latium	385,706	258,561	138,524	170,725	54	66
Liguria	151,810	148,690	85,412	88,720	57	60
Lombardy	675,773	572,504	576,661	507,435	101	89
Marche	141,678	141,313	121,185	119,685	86	85
Molise	22,060	9,400	14,941	9,400	159	100
Piedmont	357,321	355,366	262,025	275,195	74	77
AP Bolzano	40,888	40,888	24,468	26,435	60	65
AP Trento	33,250	33,200	27,067	27,375	82	82
Apulia	279,384	271,059	131,500	210,545	49	78
Sardinia	60,595	60,595	63,310	51,500	104	85
Sicily	217,159	209,786	217,444	194,440	104	93
Tuscany	496,816	494,134	260,480	261,608	53	53
Umbria	50,325	50,125	40,275	41,665	80	83
Aosta Valley	13,380	13,380	9,978	10,330	75	77
Veneto	369,408	366,168	323,814	307,508	88	84
Italy	4,187,128	3,896,527	2,952,703	2,955,230	76	76

Antithrombin

NHS demand for AT compared to national total demand changed from 94% in 2011 to 88% in 2015. Effective self-sufficiency recorded an average value of 67% between 2011 and 2015 and 75% in 2016, significantly lower than the potential self-sufficiency (104%) (Table 76).

Table 76. Estimates of regional and national self-sufficiency of antithrombin, 2016

Region	Total demand	NHS demand	Potential supply	Effective supply	Potential self-sufficiency	Effective self-sufficiency
	IU	IU	IU	IU	%	%
Abruzzo	1,571,000	1,541,000	2,358,800	1,511,000	153	98
Aosta Valley	183,000	183,000	369,465	183,000	202	100
AP Bolzano	532,000	532,000	905,965	532,000	170	100
AP Trento	123,000	123,000	1,002,206	123,000	815	100
Apulia	8,130,000	7,494,000	4,869,041	6,342,000	65	85
Basilicata	1,356,500	1,356,500	1,106,113	1,076,000	82	79
Calabria	8,342,000	7,453,000	2,385,791	6,874,000	32	92
Campania	18,539,500	17,746,500	3,050,205	5,046,000	17	28
E.-Romagna	2,731,500	1,855,500	11,608,130	1,827,000	626	98
Friuli-V. Giulia	2,826,000	2,826,000	3,766,577	2,776,000	133	98
Latium	18,707,000	14,043,000	5,129,147	7,022,000	37	50
Liguria	2,936,500	2,710,000	3,162,547	2,660,000	117	98
Lombardy	10,887,000	6,728,500	21,352,058	3,101,000	317	46
Marche	2,062,000	2,059,000	4,487,127	2,059,000	218	100
Molise	1,305,000	1,223,000	553,212	998,000	45	82
Piedmont	7,433,500	7,029,500	9,701,996	7,029,500	138	100
Sardinia	2,815,500	2,815,000	2,344,182	2,516,000	83	89
Sicily	15,216,500	14,401,000	8,051,322	13,821,000	56	96
Tuscany	7,052,000	6,852,000	9,644,784	6,668,000	141	97
Umbria	692,000	692,000	1,491,267	692,000	216	100
Veneto	5,770,500	5,703,000	11,989,886	5,703,000	210	100
Italy	119,212,000	105,366,500	109,329,822	78,559,500	104	75

The Regions that achieved effective self-sufficiency of more than 90% of the total NHS demand in 2016 were Abruzzo, Calabria, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Marche, Friuli-Venezia Giulia, Sicily, Tuscany, Piedmont, the AP of Trento and AP of Bolzano, Umbria, Aosta Valley and Veneto. Of these, the last seven fully satisfied their NHS demand through the PDMPs produced by toll fractionation. The Regions that mainly took advantage from interregional compensation in 2016 were Calabria (92% effective self-sufficiency compared to the potential self-sufficiency of 32%), Campania (28% compared to 17%), Latium (50% compared to 37%), Sardinia (89% compared to 83%), Apulia (85% compared to 65%) and Sicily (96% compared to 56%). The Regions farthest from the objective of effective self-sufficiency were Campania (28%) and Lombardy (46%).

Factor VIII

In 2016, the effective self-sufficiency of FVIIIpd at national level was 56%. However, this value was considerably lower than the potential self-sufficiency (76% of the NHS demand) (Table 77). In 2016, only Marche, Sardinia and Aosta Valley achieved an effective self-sufficiency of more than 80%. In the same year, the Regions farthest from the objective of real self-sufficiency were Basilicata and Abruzzo, with percentages of NHS demand covered by toll fractionation of less than 10%. In the AP of Trento there was no demand for toll fractionated FVIIIpd.

Table 77. Estimates of regional and national self-sufficiency of plasma-derived factor VIII, 2016

Region	Total demand	NHS demand	Potential supply	Effective supply	Potential self-sufficiency	Effective self-sufficiency
	IU	IU	IU	IU	%	%
Abruzzo	1,051,500	1,050,000	2,321,688	63,000	221	6
Aosta Valley	24,000	24,000	364,072	21,000	1,517	88
AP Bolzano	1,063,000	1,063,000	892,739	320,000	84	30
AP Trento	105,000	105,000	987,575	-	941	-
Apulia	10,045,000	10,023,000	4,236,465	4,277,000	42	43
Basilicata	343,000	343,000	938,036	21,000	273	6
Calabria	1,332,000	1,298,500	2,346,852	753,000	181	58
Campania	12,789,000	12,605,000	2,691,180	7,264,000	21	58
E.-Romagna	8,487,000	7,005,000	10,657,483	4,025,000	152	57
Friuli-V. Giulia	1,133,000	1,102,000	3,688,022	288,000	335	26
Latium	20,805,000	22,065,000	4,683,730	9,375,000	21	42
Liguria	2,098,000	1,965,000	3,059,659	1,120,000	156	57
Lombardy	23,516,500	22,964,000	18,667,111	17,184,000	81	75
Marche	2,567,000	2,563,000	4,421,622	2,120,000	173	83
Molise	541,000	528,000	545,136	384,000	103	73
Piedmont	19,442,000	19,437,000	8,654,963	11,438,000	45	59
Sardinia	1,693,000	1,693,000	1,711,342	1,417,000	101	84
Sicily	7,860,000	7,862,000	7,805,054	4,677,000	99	59
Tuscany	7,018,000	6,910,000	9,500,446	352,000	137	5
Umbria	1,442,500	1,440,500	1,469,497	727,000	102	50
Veneto	10,228,500	10,218,500	10,327,406	7,664,000	101	75
Italy	133,584,000	132,264,500	99,970,076	73,490,000	76	56

In the analysis of demand and supply for FVIIIpd, it must be taken into account that the choice of the pharmaceutical specialty for the treatment of haemophilia A was based on considerations matured within the therapeutic alliance between doctor and patient, which must be safeguarded and that did not necessarily allow the substitution of the prescribed medicine. Therefore, the overall demand for FVIIIpd was not fully satisfied in 2016 by the only product made available by toll fractionation, i.e. Klott produced by Kedrion, while the specific demand for Klott® (formerly Emoclot®) was entirely covered by toll fractionation supplies. The potential supply of Klott® from toll fractionation reached quantities that not only satisfied the specific demand but also produced surpluses. According to the agreements in place in 2016, in fact, the company was required to process all forms of intermediate products into an end product.

Factor IX and 3-Factor Prothrombin Complex Concentrates

The industrial production of FIXpd and 3F-PCCs is strictly alternative and therefore self-sufficiency for these two PDMPs were analysed together.

Although the national self-sufficiency of FIXpd and 3F-PCCs was substantially reached (92% of the NHS demand), the regional self-sufficiency showed significant differences (range: 42% - 100%) confirming the criticalities, already detected in previous years in the mechanisms of the inter-regional exchange and compensation programmes (Table 78).

Table 78. Estimates of regional and national self- sufficiency of plasma-derived factor IX and 3-factor prothrombin complex concentrates, 2016

Region	Total demand	NHS demand	Potential supply	Effective supply	Potential self-sufficiency	Effective self-sufficiency
	IU	IU	IU	IU	%	%
Abruzzo	1,245,000	1,245,000	2,499,516	518,000	201	42
Aosta Valley	74,000	74,000	374,684	74,000	506	100
AP Bolzano	688,000	688,000	1,029,995	688,000	150	100
AP Trento	408,000	408,000	1,083,100	408,000	265	100
Apulia	4,944,300	4,049,000	5,209,777	3,435,000	129	85
Basilicata	80,500	80,500	1,216,075	80,500	1,511	100
Calabria	486,800	467,300	2,510,806	417,500	537	89
Campania	2,895,100	2,470,000	3,980,568	1,613,000	161	65
E.-Romagna	5,523,300	5,108,500	12,176,672	4,762,500	238	93
Friuli-V. Giulia	1,143,000	1,143,000	3,765,081	1,103,000	329	97
Latium	2,445,900	2,160,000	5,200,367	1,908,000	241	88
Liguria	1,320,200	1,184,000	3,354,948	1,184,000	283	100
Lombardy	8,220,000	7,345,500	21,500,733	7,146,500	293	97
Marche	1,772,500	1,772,500	4,631,819	1,772,500	261	100
Molise	203,500	170,500	579,798	160,500	340	94
Piedmont	5,159,500	4,868,500	9,924,640	4,641,500	204	95
Sardinia	1,018,300	1,018,300	2,171,747	1,013,500	213	100
Sicily	3,216,900	2,814,000	7,935,104	2,671,500	282	95
Tuscany	4,125,700	3,922,500	10,226,988	3,799,500	261	97
Umbria	681,000	681,000	1,618,970	507,000	238	74
Veneto	5,364,900	5,339,000	12,606,442	5,179,000	236	97
Italy	51,016,400	47,009,100	113,562,195	43,083,000	242	92

Solvent/detergent virus-inactivated plasma

Differently from the main PDMPs that were included in the agreements between the Regions and the fractionation company regarding the toll fractionation process, the production of solvent/detergent virus-inactivated plasma (S/D plasma) from national plasma was determined by the production planning of the individual Regions (and in some cases of Local Health Centers). Therefore, not all the Regions contributed to the determination of national self-sufficiency.

For S/D plasma, the same therapeutic indications as those for fresh-frozen plasma are provided; no sufficient evidence is found to justify the priority or preferential use of S/D plasma rather than fresh frozen plasma (53).

In 2016, the NHS demand for S/D plasma was almost equal to the total demand. For the same year, effective national self-sufficiency was 70% (Table 79).

For the Regions that used S/D plasma produced by toll fractionation, the effective regional self-sufficiency varied from 10% in Liguria to 100% in the Marche, Molise, Piedmont and Veneto.

Table 79. Estimates of regional and national self-sufficiency of solvent/detergent virus-inactivated plasma, 2016

Region	Total demand mL	NHS demand mL	Potential supply mL	Effective supply mL	Potential self-sufficiency %	Effective self-sufficiency %
Abruzzo	344,000	344,000	-	-	-	-
Aosta Valley	-	-	-	-	-	-
AP Bolzano	-	-	-	-	-	-
AP Trento	-	-	-	-	-	-
Apulia	4,158,400	4,108,400	4,451,956	3,220,400	108	78
Basilicata	702,000	702,000	-	-	-	-
Calabria	932,000	932,000	-	-	-	-
Campania	4,746,000	4,670,000	5,931,269	4,314,000	127	92
E.-Romagna	233,200	233,200	-	-	-	-
Friuli-V. Giulia	14,000	14,000	-	-	-	-
Latium	4,769,200	4,653,800	3,401,434	3,259,800	73	70
Liguria	873,600	873,600	216,457	90,200	25	10
Lombardy	693,200	693,200	-	634,000	-	91
Marche	2,016,400	1,976,400	2,451,266	1,976,400	124	100
Molise	420,000	420,000	599,277	420,000	143	100
Piedmont	3,256,000	3,256,000	4,132,856	3,256,000	127	100
Sardinia	8,000	8,000	-	-	-	-
Sicily	4,270,600	4,270,600	1,570,940	1,766,000	37	41
Tuscany	1,530,200	1,530,200	-	-	-	-
Umbria	-	-	-	-	-	-
Veneto	3,688,200	3,617,600	5,023,011	3,617,600	139	100
Italy	32,655,000	32,303,000	23,869,610	22,554,400	74	70

PART D
Expenditure for the purchase
of plasma-derived and recombinant
medicinal products

EXPENDITURE FOR PLASMA-DERIVED AND RECOMBINANT MEDICINAL PRODUCTS

This chapter describes the pharmaceutical expenditure incurred by the NHS for the purchase of the following medicinal products on the commercial market:

- PDMPs included in the agreements between the Regions and the toll-fractionation companies purchased for the quota of the demand not covered by toll fractionation (albumin, IV IGs, FVIIIpd, FIXpd, 3F-PCC and AT);
- recombinant medicinal products used in the treatment of congenital coagulation disorders (rFVIIa, rFVIII, rFIX and rFXIII);
- SC/IM polyvalent immunoglobulins and specific immunoglobulins;
- other PDMPs, not produced prior to 2016 by toll fractionation.

With regard to the medicinal products distributed through the public health facilities channel, the aggregate purchase cost was quantified based on information taken from the drug traceability system. For the distribution through accredited pharmacies, on the other hand, the quantities of PDMPs provided by AIFA were valued based on the price in force on 31/12/2016, applying the discounts envisaged by law for pharmaceutical expenditure.

Table 80 shows the total expenditure and the total *per capita* expenditure incurred by Regions and sustained by the NHS for the purchase of the medicinal products specified in point one. In 2016, expenditure for the purchase of the aforementioned PDMPs was approximately 101.5 million euro (1.67 euro *per capita*) with a reduction compared to 2015 of around 11.5 million euro (-10%) confirming the downward trend observed in previous years (17,31). The analysis of trends in the total *per capita* expenditure classified by active ingredient confirms the strong downturn for 3F-PCCs (-47%) and AT (-35%), followed by other PDMPs (albumin: -21%, FVIIIpd: -1.3% and IV IGs: -6%) except FIXpd (+13%). For the same group of PDMPs, the most significant changes in Regional demand were recorded in Aosta Valley and the AP of Trento, with percentages of +348% and +167% approximately, due to the increase of the expenditure for purchasing IV IGs. Significant increases in standardised expenditure were recorded in Abruzzo, Campania, Emilia-Romagna, Liguria and Tuscany with percentages between +19% and +7% for a total of 4.2 million euro.

Table 81 shows the total and the total *per capita* expenditure for the purchase of recombinant medicinal products (rFVIIa, rFVIII, rFIX and rFXIII). Overall, the expenditure for recombinant factors in the two-year period, showed a slight upward trend (+3%). The increased expenditure recorded for rFVIII (+5.2%) and rFIX (+6.2%) was only partially offset by the fall in expenditure for rFVIIa (-12.7%).

In 2016, the total expenditure for recombinant coagulation factors was around 391 million euros (6.45 euros *per capita*); the Regions with the highest *per capita* expenditure were Friuli-Venezia Giulia, Calabria and Apulia, respectively with 12.26; 9.59 and 9.07 euros.

In 2016, as regards other PDMPs (Tables 82-85), the total expenditure was approximately 171 million euro, equivalent to 2.82 euro *per capita*, of which 81 million euro for purchasing polyvalent immunoglobulins (Table 82). SC/IM IGs showed the greatest increase with a 27% rise in *per capita* expenditure. With regard to all other specific IGs, a constant *per capita* expenditure was observed (Table 83). The remaining PDMPs (Table 84) recorded an increase in the *per capita* expenditure (+6%) particularly, for the purchase of products containing Plasma-derived C1-inhibitor (+33%), PCCs4 (+26%) and fibrinogen (+17%). Except for the expenditure for the purchase of products containing protein C (-28%), expenditure for all other products was stable or slightly less (Table 85).

Table 80. Estimate of total expenditure and total per capita expenditure incurred by the National Health Service for the purchase on the market of plasma-derived medicinal products included in toll fractionation contracts in 2016

Region	Albumin		Human Immunoglobulin intravenous use		Factor VIII		Factor IX		3-factor prothrombin complex		Antithrombin		Total	
	€	€ per capita	€	€ per capita	€	€ per capita	€	€ per capita	€	€ per capita	€	€ per capita	€	€ per capita
Abruzzo	664,781	0.50	875,946	0.66	543,823	0.41	297,942	0.22	9,075	0.01	4,256	0.00	2,395,823	1.81
Aosta Valley	40	0.00	97,112	0.76	1,386	0.01	-	-	-	-	-	-	98,538	0.77
AP Bolzano	43,363	0.08	602,901	1.16	396,317	0.76	-	-	-	-	-	-	1,042,581	2.00
AP Trento	16,595	0.03	278,542	0.52	58,905	0.11	-	-	-	-	-	-	354,042	0.66
Apulia	1,908,963	0.47	2,840,660	0.70	3,091,647	0.76	271,102	0.07	6,160	0.00	195,118	0.05	8,313,651	2.04
Basilicata	206,165	0.36	194,542	0.34	180,642	0.31	-	-	-	-	48,496	0.08	629,845	1.10
Catabria	1,699,840	0.86	432,493	0.22	296,222	0.15	7,920	0.00	9,092	0.00	79,063	0.04	2,524,629	1.28
Campania	9,002,035	1.54	6,113,322	1.04	2,736,400	0.47	-	-	201,738	0.03	1,466,908	0.25	19,520,403	3.34
E. -	147,586	0.03	1,238,694	0.28	1,660,353	0.37	165,330	0.04	2,853	0.00	7,728	0.00	3,222,545	0.72
Romagna														
Friuli-V. Giulia	13,510	0.01	490,491	0.40	425,018	0.35	-	-	8,580	0.01	5,940	0.00	943,539	0.77
Latium	2,399,394	0.41	4,437,337	0.75	6,618,016	1.12	119,607	0.02	2,522	0.00	1,305,816	0.22	14,882,692	2.53
Liguria	155,535	0.10	2,072,813	1.32	497,909	0.32	-	-	-	-	9,295	0.01	2,735,552	1.74
Lombardy	2,481,659	0.25	2,655,660	0.27	3,706,218	0.37	93,763	0.01	3,469	0.00	595,207	0.06	9,535,975	0.95
Marche	25,317	0.02	1,075,868	0.70	267,035	0.17	-	-	-	-	-	-	1,368,220	0.89
Molise	73,468	0.24	-	-	66,528	0.21	4,840	0.02	-	-	40,275	0.13	185,111	0.59
Piedmont	281,578	0.06	3,134,936	0.71	4,324,210	0.98	106,920	0.02	-	-	-	-	7,847,644	1.78
Sardinia	1,150,814	0.69	369,207	0.22	918,695	0.55	-	-	1,329	0.00	49,649	0.03	2,489,692	1.50
Sicily	1,738,828	0.34	1,036,719	0.20	3,763,136	0.74	32,670	0.01	24,706	0.00	102,660	0.02	6,662,428	1.31
Tuscany	657,952	0.18	9,958,596	2.66	1,215,013	0.32	65,739	0.02	-	-	30,360	0.01	11,927,660	3.19
Umbria	26,154	0.03	361,242	0.41	382,239	0.43	80,388	0.09	-	-	-	-	850,023	0.95
Veneto	188,321	0.04	2,038,514	0.41	1,634,878	0.33	79,200	0.02	-	-	-	-	3,940,913	0.80
Italy	22,881,899	0.38	40,305,594	0.66	32,748,298	0.54	1,325,420	0.02	269,524	0.00	3,940,770	0.06	101,471,505	1.67

Table 81. Estimate of the total expenditure and the total per capita expenditure for recombinant factors VII, VIII, IX and XIII in 2016

Region	rFVIIa		rFVIII		rFIX		rFXIII		Total	
	€	€ per capita	€	€ per capita	€	€ per capita	€	€ per capita	€	€ per capita
Abruzzo	483,037	0.36	6,479,744	4.88	1,390,552	1.05	341,532	0.26	8,694,865	6.55
AP Bolzano	85,359	0.16	1,491,357	2.86	4,930	0.01	-	-	1,581,646	3.04
AP Trento	13,896	0.03	2,124,691	3.95	301,474	0.56	-	-	2,440,061	4.53
Apulia	7,319,659	1.80	25,493,486	6.25	4,166,143	1.02	-	-	36,979,289	9.07
Basilicata	190,568	0.33	2,868,042	5.00	85,701	0.15	248,387	0.43	3,392,698	5.91
Calabria	4,350,685	2.21	12,914,262	6.55	1,190,053	0.60	434,678	0.22	18,889,678	9.59
Campania	5,755,414	0.98	38,420,220	6.57	6,200,652	1.06	124,194	0.02	50,500,479	8.63
ER	2,114,659	0.48	20,073,981	4.51	1,584,715	0.36	-	-	23,773,354	5.34
FVG	7,571,104	6.20	6,598,485	5.40	804,680	0.66	-	-	14,974,269	12.26
Latium	2,434,372	0.41	42,215,025	7.17	2,762,705	0.47	-	-	47,412,103	8.05
Liguria	197,185	0.13	5,259,920	3.35	2,237,333	1.42	248,387	0.16	7,942,825	5.06
Lombardy	3,415,652	0.34	37,675,405	3.76	6,072,020	0.61	310,484	0.03	47,473,561	4.74
Marche	1,249,278	0.81	5,893,147	3.82	1,278,315	0.83	-	-	8,420,740	5.45
Molise	165,424	0.53	1,190,376	3.81	3,792	0.01	-	-	1,359,592	4.36
Piedmont	3,556,605	0.81	19,307,565	4.38	1,843,879	0.42	-	-	24,708,049	5.61
Sardinia	441,350	0.27	6,646,441	4.01	4,550	0.00	-	-	7,092,342	4.28
Sicily	4,477,022	0.88	29,642,025	5.84	3,494,047	0.69	-	-	37,613,094	7.41
Tuscany	4,057,508	1.08	14,464,156	3.86	4,820,967	1.29	-	-	23,342,631	6.23
Umbria	242,180	0.27	3,171,495	3.56	300,540	0.34	-	-	3,714,215	4.17
Aosta V.	18,527	0.15	355,512	2.79	-	-	-	-	374,039	2.94
Veneto	3,446,764	0.70	15,704,822	3.20	1,530,465	0.31	62,097	0.01	20,744,148	4.22
Italy	51,586,247	0.85	297,990,156	4.91	40,077,514	0.66	1,769,759	0.03	391,423,676	6.45

Tabella 82. Estimate of total expenditure and total per capita expenditure incurred by the National Health Service for the purchase on the market of subcutaneous/intramuscular polyvalent immunoglobulins and of specific immunoglobulins in 2016

Regione	SC/IM IGs	Hepatitis B IGs	Hepatitis B IGs for IV use	Tetanus IGs	Anti-D IGs	CMV IGs	Varicella IGs	Rabies IGs	Total
Abruzzo	1,146,102	316,337	14,551	166,001	54,243	38,811	645	-	1,736,690
Aosta Valley	94,746	77,866	-	13,768	5,493	-	-	2,200	194,074
AP Bolzano	179,560	38,274	-	18,244	35,014	5,852	173	6,830	283,947
AP Trento	100,268	74,129	-	15,380	25,486	-	2,217	2,200	219,680
Apulia	4,469,329	2,700,199	597,361	328,387	87,270	40,755	1,612	-	8,224,911
Basilicata	359,205	145,959	-	51,203	17,537	21,635	-	-	595,538
Calabria	1,360,957	723,470	98,501	311,858	45,981	4,770	260	-	2,545,796
Campania	3,569,429	8,126,236	1,240,548	1,283,497	104,041	53,438	2,328	-	14,379,517
E.-Romagna	2,878,144	1,212,112	725,510	213,258	238,068	470,852	35,180	4,590	5,777,714
Friuli-V. Giulia	272,715	120,302	622	28,716	44,306	101,980	12,872	13,490	595,002
Lazio	3,014,520	1,095,889	189,112	330,603	201,163	12,355	6,070	2,300	4,852,013
Liguria	780,473	366,163	12,007	134,797	58,538	5,202	2,020	-	1,359,200
Lombardy	3,140,907	6,218,383	259,889	481,575	302,908	101,793	21,389	11,050	10,537,895
Marche	1,113,207	270,195	35,228	143,949	66,941	29,180	15,149	-	1,673,848
Molise	142,611	92,627	6,380	25,514	9,590	-	-	-	276,722
Piedmont	3,375,668	2,331,648	51,366	182,419	221,335	334,832	87	-	6,497,354
Sardinia	509,997	1,476,044	269,777	123,127	29,129	6,895	-	-	2,414,969
Sicily	2,396,262	1,803,431	3,967	697,921	117,963	26,878	-	-	5,046,421
Tuscany	4,681,216	1,241,940	161,260	457,153	158,255	39,016	3,203	3,440	6,745,482
Umbria	762,819	128,754	-	60,841	35,318	9,818	2,713	-	1,000,262
Veneto	3,757,086	1,117,011	415,257	150,700	160,938	858,330	14,143	31,500	6,504,965
Italy	38,105,220	29,676,970	4,081,333	5,218,910	2,019,516	2,162,392	120,060	77,600	81,461,999

Table 83. Estimate of standardised expenditure (euro per capita and euro per 1000 population) incurred by the National Health Service for the purchase on the market of polyvalent immunoglobulins for subcutaneous/intramuscular use and specific immunoglobulins in 2016

Region	SC/IM IGS	Hepatitis B IGS	Hepatitis B IGS for IV use	Tetanus IGS	Anti-D IGS	CMV IGS	Varicella IGS*	Rabies IGS	Total
Abruzzo	0.86	0.24	0.01	0.13	0.04	0.03	0.49	-	1.31
Aosta Valley	0.74	0.61	-	0.11	0.04	-	-	17.28	1.52
AP Bolzano	0.34	0.07	-	0.04	0.07	0.01	0.33	13.11	0.55
AP Trento	0.19	0.14	-	0.03	0.05	-	4.12	4.09	0.41
Apulia	1.10	0.66	0.15	0.08	0.02	0.01	0.40	-	2.02
Basilicata	0.63	0.25	-	0.09	0.03	0.04	-	-	1.04
Calabria	0.69	0.37	0.05	0.16	0.02	0.00	0.13	-	1.29
Campania	0.61	1.39	0.21	0.22	0.02	0.01	0.40	-	2.46
E.-Romagna	0.65	0.27	0.16	0.05	0.05	0.11	7.91	1.03	1.30
Friuli-V. Giulia	0.22	0.10	0.00	0.02	0.04	0.08	10.54	11.05	0.49
Lazio	0.51	0.19	0.03	0.06	0.03	0.00	1.03	0.39	0.82
Liguria	0.50	0.23	0.01	0.09	0.04	0.00	1.29	-	0.87
Lombardy	0.31	0.62	0.03	0.05	0.03	0.01	2.14	1.10	1.05
Marche	0.72	0.18	0.02	0.09	0.04	0.02	9.81	-	1.08
Molise	0.46	0.30	0.02	0.08	0.03	-	-	-	0.89
Piedmont	0.77	0.53	0.01	0.04	0.05	0.08	0.02	-	1.48
Sardinia	0.31	0.89	0.16	0.07	0.02	0.00	-	-	1.46
Sicily	0.47	0.36	0.00	0.14	0.02	0.01	-	-	0.99
Tuscany	1.25	0.33	0.04	0.12	0.04	0.01	0.86	0.92	1.80
Umbria	0.86	0.14	-	0.07	0.04	0.01	3.04	-	1.12
Veneto	0.76	0.23	0.08	0.03	0.03	0.17	2.88	6.41	1.32
Italy	0.63	0.49	0.07	0.09	0.03	0.04	1.98	1.28	1.34

* values per 1,000 population

Table 84. Estimate of total expenditure for other PDMPs in 2016

Region	Factor VII	Factor VIII inhibitor bypassing activity	Local Haemostatic agents- combinations	Other plasma proteins fractions	4-factor prothrombin complex concentrates	Fibrinogen	Alpha-1-proteinase inhibitor	Human C1 esterase inhibitor	Factor X	Factor XI	Factor XIII	Protein C	Total
Abruzzo	73,742	904,762	722,288	130,548	65,797	487,960	167,376	295,693	-	-	-	38,308	2,886,473
Aosta Valley	-	-	96,139	-	-	5,720	257,400	76,692	-	-	-	-	435,951
AP Bolzano	-	182,421	225,472	-	127,261	275,440	764,280	3,080	-	-	-	13,134	1,591,088
AP Trento	-	24,486	144,887	-	2,932	89,320	198,000	8,730	-	-	12,210	-	480,565
Apulia	110,612	388,103	1,242,669	587,428	13,845	720,280	215,688	1,132,172	-	-	-	273,730	4,684,527
Basilicata	-	-	540,338	250,326	76,065	64,680	-	109,987	-	-	-	-	1,041,396
Calabria	-	2,222,300	789,049	367,885	2,178	588,720	66,000	303,433	-	-	-	10,505	4,350,069
Campania	-	5,521,376	2,989,447	133,348	137,882	1,343,760	249,216	1,642,875	-	-	-	620,837	12,638,740
E-Romagna	105,012	3,769,622	591,584	91,706	212,532	1,073,160	351,120	488,844	-	-	215,384	43,230	6,942,195
FVG	-	1,255,453	539,237	5,110	30,349	168,080	538,560	33,664	-	45,760	-	-	2,616,213
Lazio	755,883	1,934,861	1,707,768	499,003	82,138	1,384,240	176,352	1,182,994	-	14,300	101,587	34,650	7,873,777
Liguria	35,004	452,991	357,490	301,622	28,120	137,280	230,220	57,473	-	-	25,885	29,700	1,655,785
Lombardy	1,066,111	2,272,689	2,697,535	22,067	28,116	1,361,800	1,606,685	1,723,982	46,860	25,740	91,819	261,612	11,205,018
Marche	2,719	1,056	420,619	-	48,400	208,560	26,400	245,978	-	-	2,442	11,550	967,723
Molise	177,353	-	85,867	351	-	31,680	10,296	7,392	-	-	-	-	312,939
Piedmont	119,947	1,685,862	1,478,108	20,209	120,698	427,240	668,184	651,629	-	2,860	23,443	3,988	5,202,167
Sardinia	-	837,425	544,359	2,860	209,402	625,680	321,816	602,396	-	-	-	4,378	3,148,316
Sicily	4,200	3,023,531	1,460,868	1,242,172	75,558	619,520	244,992	1,622,275	-	-	-	196,350	8,489,466
Tuscany	-	1,761,784	1,438,134	587,852	196,854	671,000	457,657	496,773	-	-	34,676	107,261	5,751,990
Umbria	-	12,243	422,524	-	6,970	350,240	33,792	120,481	-	-	-	2,189	948,439
Veneto	11,668	767,636	793,208	-	24,668	1,760,440	505,032	1,080,791	-	-	79,121	4,709	5,027,272
Italy	2,462,252	27,018,602	19,287,590	4,242,486	1,489,763	12,394,800	7,089,066	11,887,334	46,860	88,660	586,568	1,656,129	88,250,110

Table 85. Estimate of standardised expenditure (euro per capita and euro per 1000 population) for other PDMPs in 2016

Regione	Factor VII	Factor VIII inhibitor bypassing activity	Local Haemostatic agents- combinations	Other plasma proteins fractions	4-factor prothrombin complex concentrates	Fibrinogen	Alpha-1-proteinase inhibitor	Human C1 esterase inhibitor	Factor X	Factor XI	Factor XIII	Protein C	Total
Abruzzo	0.06	0.68	0.54	0.10	0.05	0.37	0.13	0.22	-	-	-	0.03	2.18
Aosta Valley	-	-	0.76	-	-	0.04	2.02	0.60	-	-	-	-	3.42
AP Bolzano	-	0.35	0.43	-	0.24	0.53	1.47	0.01	-	-	-	0.03	3.05
AP Trento	-	0.05	0.27	-	0.01	0.17	0.37	0.02	-	-	22.69	-	0.89
Apulia	0.03	0.10	0.30	0.14	0.00	0.18	0.05	0.28	-	-	-	0.07	1.15
Basilicata	-	-	0.94	0.44	0.13	0.11	-	0.19	-	-	-	-	1.82
Calabria	-	1.13	0.40	0.19	0.00	0.30	0.03	0.15	-	-	-	0.01	2.21
Campania	-	0.94	0.51	0.02	0.02	0.23	0.04	0.28	-	-	-	0.11	2.16
E-Romagna	0.02	0.85	0.13	0.02	0.05	0.24	0.08	0.11	-	-	48.42	0.01	1.56
FVG	-	1.03	0.44	0.00	0.02	0.14	0.44	0.03	-	37.47	-	-	2.14
Lazio	0.13	0.33	0.29	0.08	0.01	0.24	0.03	0.20	-	2.43	17.25	0.01	1.34
Liguria	0.02	0.29	0.23	0.19	0.02	0.09	0.15	0.04	-	-	16.48	0.02	1.05
Lombardy	0.11	0.23	0.27	0.00	0.00	0.14	0.16	0.17	4.68	2.57	9.17	0.03	1.12
Marche	0.00	0.00	0.27	-	0.03	0.14	0.02	0.16	-	-	1.58	0.01	0.63
Molise	0.57	-	0.28	0.00	-	0.10	0.03	0.02	-	-	-	-	1.00
Piedmont	0.03	0.38	0.34	0.00	0.03	0.10	0.15	0.15	-	0.65	5.32	0.00	1.18
Sardinia	-	0.51	0.33	0.00	0.13	0.38	0.19	0.36	-	-	-	0.00	1.90
Sicily	0.00	0.60	0.29	0.24	0.01	0.12	0.05	0.32	-	-	-	0.04	1.67
Tuscany	-	0.47	0.38	0.16	0.05	0.18	0.12	0.13	-	-	9.26	0.03	1.54
Umbria	-	0.01	0.47	-	0.01	0.39	0.04	0.14	-	-	-	0.00	1.06
Veneto	0.00	0.16	0.16	-	0.01	0.36	0.10	0.22	-	-	16.10	0.00	1.02
Italy	0.04	0.45	0.32	0.07	0.02	0.20	0.12	0.20	0.77	1.46	9.67	0.03	1.45

* Values per 1,000 population

National and Regional mean price per gram or International Unit

Tables 86-88 show the mean price per unit paid by the Regions to buy albumin, IVIGs and pdFVIII. The price varied depending on the distribution channel (NHS facilities and pharmacies open to the public).

For each PDMP, the percentage of product by distribution channel and the costs registered in the two distribution channels were reported. The aforementioned prices include VAT.

However, it should be noted that in some Regions (pdFVIII: Sardinia, Lombardy, Veneto, Liguria and Sicily; IVIGs: Emilia-Romagna, Latium, Marche, Sicily and Calabria) the mean price per unit exceeded the maximum price of transfer to public health facilities as defined by the AIFA resolution of 5 August 2006 (54).

Regarding albumin (Table 86), the national mean price per gram was 2.74 euros. The variability observed between Regions (range: 2.40-3.93 euro per gram) was affected by the different contribution of each distribution channel to the definition of costs, as well as volumes. In particular, the mean price paid by NHS facilities was subject to variability that could be linked to the different contracts awarded following a tender process; instead, the cost recorded through the public pharmacies was substantially similar for all Regions. In fact, the prices of the packages and the discounts applied are the same nationwide and the slight differences are probably due to the different composition of the “basket” compared to the dosages and relative prices.

Emilia-Romagna, Marche, Piedmont, the AP of Bolzano and Tuscany were the Regions in which more than 90% of the commercial demand was dispatched to NHS facilities.

In other Regions, such as Friuli-Venezia Giulia, Veneto and the AP of Trento, the commercial demand (although not significant) was mainly dispatched to the accredited pharmacies channel, showing significantly higher mean prices per gram.

The market demand for IV IGs (excluding the specific demand for products containing IVIGs with high titers of IGM - see Table 8) recorded an expenditure of € 35,853,408, with a reduction of 8% compared to 2015, in line with the increasing availability of toll fractionation products (Table 87). The mean unit price per gram at national level was 40.52 euros (range: 30.70-51.52 euros).

The purchase price of pdFVIII on the market was € 32,748,298 (€ 0.56 per IU), accounted, almost entirely, for the distribution through NHS facilities (96%) with a 2% drop compared to 2015 (Table 88).

Table 86. National and Regional mean price per gram for the purchase of albumin by distribution channel. Absolute and percentage values for associated utilisation and expenditure in 2016

Regione	Mean price per gram			Demand				Total expenditure			
	NHS facilities	Pharmacies	Total	NHS facilities		Pharmacies		NHS facilities		Pharmacies	
				g	%	g	%	g	%	g	%
Abruzzo	2.20	3.95	2.35	259,000	92%	23,935	8%	570,286	86%	94,495	14%
Aosta Valley	-	-	-	-	-	10	-	-	0%	40	100%
AP Bolzano	2.34	-	2.34	18,500	100%	-	0%	43,363	100%	-	0%
AP Trento	-	3.88	3.88	-	0%	4,275	100%	-	0%	16,595	100%
Apulia	2.36	3.92	3.43	174,975	31%	381,310	69%	413,359	22%	1,495,605	78%
Basilicata	2.43	3.94	3.26	28,575	45%	34,735	55%	69,300	34%	136,866	66%
Calabria	2.21	3.89	3.34	166,275	33%	342,653	67%	366,701	22%	1,333,139	78%
Campania	2.12	3.87	2.31	3,464,800	89%	424,703	11%	7,356,817	82%	1,645,218	18%
E.-Romagna	2.57	3.90	2.72	47,995	88%	6,240	12%	123,276	84%	24,310	16%
Friuli-V. Giulia	-	3.93	3.93	-	0%	3,440	100%	-	0%	13,510	100%
Lazio	2.53	3.91	3.18	401,015	53%	354,285	47%	1,015,391	42%	1,384,004	58%
Liguria	2.09	3.93	3.09	23,070	46%	27,318	54%	48,140	31%	107,395	69%
Lombardy	2.22	3.92	3.00	448,863	54%	378,930	46%	997,215	40%	1,484,444	60%
Marche	2.53	3.85	2.54	9,870	99%	90	1%	24,970	99%	346	1%
Molise	2.46	3.93	3.62	4,300	21%	15,993	79%	10,595	14%	62,872	86%
Piedmont	2.10	3.95	2.19	122,288	95%	6,370	5%	256,438	91%	25,140	9%
Sardinia	2.60	3.94	3.08	242,400	65%	131,828	35%	630,937	55%	519,877	45%
Sicily	2.18	3.87	2.94	325,035	55%	266,875	45%	707,011	41%	1,031,818	59%
Tuscany	2.04	3.92	2.09	306,228	97%	8,383	3%	625,078	95%	32,874	5%
Umbria	1.51	3.90	3.23	2,250	28%	5,838	72%	3,396	13%	22,758	87%
Veneto	2.72	3.93	3.91	650	1%	47,485	99%	1,770	1%	186,551	99%
Italy	2.19	3.90	2.69	6,046,088	71%	2,464,693	29%	13,264,043	58%	9,617,855	42%

Table 87. National and Regional mean price per gram for the purchase of intravenous immunoglobulins by distribution channel. Absolute and percentage values for associated utilisation and expenditure in 2016

Region	Mean price per gram NHS facilities	Total demand (g) NHS facilities	Total expenditure NHS facilities*
Abruzzo	43.91	19,310	847,894
Aosta Valley	31.84	3,050	97,112
AP Bolzano	41.12	14,254	586,064
AP Trento	42.90	5,100	218,790
Apulia	44.27	56,343	2,494,368
Basilicata	42.65	3,974	169,462
Calabria	46.87	9,139	428,313
Campania	35.18	142,800	5,023,489
Emilia-Romagna	51.52	14,268	735,101
Friuli-Venezia Giulia	38.15	1,900	72,491
Lazio	50.25	87,136	4,378,817
Liguria	33.99	59,270	2,014,293
Lombardy	39.85	63,594	2,533,942
Marche	49.09	21,215	1,041,383
Molise	-	-	-
Piedmont	38.66	79,378	3,068,641
Sardinia	40.59	9,095	369,207
Sicily	47.81	6,086	290,963
Tuscany	41.80	226,796	9,479,568
Umbria	42.04	8,325	349,956
Veneto	30.70	53,866	1,653,556
Italy	40.52	884,898	35,853,408

* The value does not include Pentaglobin®

Table 88. National and Regional mean price per international unit for the purchase of plasma-derived factor VIII by distribution channel. Absolute and percentage values for associated utilisation and expenditure in 2016

Region	Mean price per IU			Demand				Total expenditure			
	NHS facilities	Pharmacies	Total	NHS facilities		Pharmacies		NHS facilities		Pharmacies	
				UI	%	UI	%	UI	%	UI	%
Abruzzo	0.55	-	0.55	987,000	100%	-	0%	543,823	100%	-	0%
Aosta Valley	0.46	-	0.46	3,000	100%	-	0%	1,386	100%	-	0%
AP Bolzano	0.56	-	0.56	711,000	100%	-	0%	396,317	100%	-	0%
AP Trento	0.56	-	0.56	105,000	100%	-	0%	58,905	100%	-	0%
Apulia	0.54	-	0.54	5,746,000	100%	-	0%	3,091,647	100%	-	0%
Basilicata	0.56	-	0.56	322,000	100%	-	0%	180,642	100%	-	0%
Calabria	0.54	0.60	0.54	520,500	95%	25,000	5%	281,305	95%	14,917	5%
Campania	0.51	0.54	0.51	5,320,000	100%	21,000	0%	2,724,993	100%	11,407	0%
E.-Romagna	0.56	-	0.56	2,980,000	100%	-	0%	1,660,353	100%	-	0%
Friuli-V. Giulia	0.52	-	0.52	814,000	100%	-	0%	425,018	100%	-	0%
Lazio	0.52	0.60	0.52	12,500,500	99%	189,500	1%	6,503,925	98%	114,091	2%
Liguria	0.59	-	0.59	845,000	100%	-	0%	497,909	100%	-	0%
Lombardy	0.66	0.60	0.64	3,880,000	67%	1,900,000	33%	2,563,639	69%	1,142,579	31%
Marche	0.52	-	0.52	443,000	100%	-	0%	230,744	100%	-	0%
Molise	0.46	-	0.46	144,000	100%	-	0%	66,528	100%	-	0%
Piedmont	0.54	-	0.54	7,999,000	100%	-	0%	4,324,210	100%	-	0%
Sardinia	0.67	-	0.67	1,373,000	100%	-	0%	918,695	100%	-	0%
Sicily	0.58	0.53	0.58	6,377,000	99%	68,000	1%	3,726,844	99%	36,291	1%
Tuscany	0.54	-	0.54	2,233,000	100%	-	0%	1,215,013	100%	-	0%
Umbria	0.54	-	0.54	713,500	100%	-	0%	382,239	100%	-	0%
Veneto	0.64	-	0.64	2,554,500	100%	-	0%	1,634,878	100%	-	0%
Italy	0.56	0.60	0.56	56,571,000	96%	2,203,500	4%	31,429,012	96%	1,319,286	4%

FINAL CONSIDERATIONS

The demand for toll fractionated PDMPs and related recombinant formulations in 2015 and 2016 remained stable with the exception of products containing IVIGs (+4%) and pdFIX (+13%).

The national demand for albumin was still particularly high. This also applied to the distribution through public pharmacies. However, there was a slight general downward trend in consumption (-3.3%), more evident in Apulia (-27%), in Molise (-18%) and in Sicily (-10%) and not confirmed in some Regions, where an upward demand was observed (APs of Trento and Bolzano and Veneto (range: +7 - +43%). The distribution of albumin by public pharmacies was still particularly high, although lesser compared to 2015, in Campania, Calabria and Apulia. In these Regions, it accounted for about a quarter of the total Regional demands. The increase of effective self-sufficiency, was mainly due to the upturn in volumes of toll fractionated PDMPs along with particular interventions aimed at addressing the governance of clinical appropriateness. These strategies led to significant reductions in expenditure for the supply of albumin from the market (-21%). There was still considerable room for improvement and for actions aimed at reducing consumption, especially in those Regions that have a significantly higher demand compared to the national value.

The demand for IVIGs at national level showed a slight and constant increase (+4%), in line with the international trend, while for SC/IM IGs the increase was even more significant (+27%). The demand for AT showed a slight decrease in the two-year period considered with very different contributions registered at Regional level. This was most likely due to the fact that strategies and policies oriented to the appropriateness of the clinical use of products containing AT had still not been effectively implemented in most Regions. Furthermore, specific action is needed to increase and spread the exchange of finished and semi-finished products between the Regions with an excess of potential supply and those which have not achieved self-sufficiency. In fact, this would allow the full exploitation of toll fractionation as occurred in Calabria, Campania, Latium, Apulia, Sardinia and Sicily. In this context, the approval of the State-Regions Agreement of 20 October 2015, containing “Indications regarding the unit price of exchange, between local health centres and between Regions and APs, of blood units, blood components and plasma-derived medicinal products”, offered Regions and Regional blood centres the possibility of using national tariffs in order to facilitate intra-and inter-Regional exchanges.

Regarding coagulation factors, different consumption trends were detected. There was a slight decrease in demand for products containing pdFVIII, while the demand for products containing pdFIX increased significantly with a considerable difference in Regional demands. In fact, *per capita* volumes were well above the national mean values which, if not justified by specific clinical and / or epidemiological situations require a greater uniformity of clinical practices and prescribing appropriateness criteria. The relationship between the demand for recombinant and PDMPs remained constant. The demand for PCCs3 showed a slight increase compared to 2015. The negative changes observed in almost all the Regions were offset by the increase, in some cases very significant, of the demand recorded in Abruzzo, Latium, Liguria, Marche, Molise, Piedmont, AP of Trento, Apulia, Sicily and Veneto. Although 3F-PCCs were the most widely used PDMP, there was a progressive shift in the use of the 4-factor products. The expenditure figures of PDMPs included for the first time, in particular fibrinogen and rFXIII, was also aimed to monitor carefully their appropriate use.

Over the last few years, a fluctuating trend has been observed in the total volume of plasma sent by Regions for industrial fractionation: the negative trend recorded in 2013 and 2014 was followed by the increase recorded in 2014 and 2015 and confirmed in 2015-2016. The Regional

plasma contribution rate for fractionation remained differentiated and the general upward trend was not confirmed in some Regions (range: -7% - +18.6%)

The level of albumin self-sufficiency, although on the increase, remained strongly influenced by the appropriateness of clinical use in each Regional context. For IVIGs, on the other hand, despite the growth in demand, the effective self-sufficiency recorded at national level showed a slight increase compared to 2015 (+2%), as a result of the improvement in planning and optimisation of distribution practices. The effective self-sufficiency of AT could be fully achieved through the improvement of inter-Regional exchanges and a simultaneous reduction in consumption achieved through greater clinical appropriateness. The objective of national self-sufficiency was instead substantially reached for pdFVIII, pdFIX (in consideration of the peculiarities described in the specific paragraphs) and 3-F PCCs. In general, there was still the need for an improvement in the distribution methods between the Regions and within inter-Regional aggregations, in order to enhance the opportunities offered by the toll fractionation system.

The expenditure sustained by the Regions for PDMPs produced by toll fractionation, excluding the expenditure associated with the production of plasma (collection, processing, biological qualification, storage and transport), was estimated to be about 127 million euros, in accordance with the costs foreseen by the contracts in force in 2016. An additional 4 million euros has to be taken in account for the processing of solvent/detergent virus-inactivated plasma and hepatitis B IGs, for a total of about 131 million euros (including VAT).

The estimate of the expenditure incurred by the NHS for the procurement on the market of PDMPs and recombinant analogues indicated in the treatment of congenital and acquired haemorrhagic diseases, (without considering the expenditure for toll fractionation), amounted to about 662.6 million euros and was just under 3% of the total NHS pharmaceutical expenditure recorded in 2016 (55). The aforementioned expenditure is composed of approximately € 271 million (€ 4.47 *per capita*) for PDMPs and approximately € 391.4 million (€ 6.45 *per capita*) for recombinant products. However, *per capita* expenditure varied considerably from one Region to another as it was, influenced by both the volumes of purchases and the mean purchase price per unit.

The next report on the analysis of the demand for PDMPs for the year 2017 will take into account the evolution of toll fractionation at national level, which will be characterised by a new framework of inter-Regional agreements, with the call for tender procedures and the ensuing contracts, as well as toll fractionation services offered by new industrial partners. In particular, thanks to the new contracts, the toll fractionation production will result in the availability of other products in the Regions' portfolio, the reduction of costs for processing plasma and the increase in production yields of certain PDMPs such as IV IGs. Therefore, the availability and publication of data in this report will have an even more strategic role in the management of the highly complex plasma and PDMP system by the Regional and national government bodies, as well as all the stakeholders involved.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Council of Europe. *European Pharmacopoeia*. 8th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2014. Human Plasma for Fractionation; 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. 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. Ministro della salute. Decreto 11 maggio 2001. Definizione di procedure da applicarsi in caso di temporanea carenza di specialità medicinali nel mercato nazionale. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale*, n. 124, 30 maggio 2001.
11. Agenzia Italiana del Farmaco. Gli strumenti: il metodo di classificazione secondo il sistema ATC/DDD. *Bollettino d'informazione sui Farmaci* 2002;6:59-62.
12. Istituto Nazionale di Statistica. Popolazione residente al 1° gennaio. Disponibile all'indirizzo: demo.istat.it; ultima consultazione 31/08/2016.
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. Candura F, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Biffoli C, Liumbruno GM, Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2014-2015. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/20).
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, N.J.: 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, N.J.: John Wiley & Sons; 2013. p. 41-48.
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, N.J.: 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. Council of Europe. *European Pharmacopoeia*. 8th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2014. Human varicella immunoglobulin for intravenous administration; p. 2425. 1528 (01/2014).
33. European Medicines Agency: EMA/CHMP/BPWP/3726/02/2005 - 27 July 2005. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003432.pdf ultima consultazione: 15/12/2017.
34. Council of Europe. *European Pharmacopoeia*. 8th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2014. Human varicella immunoglobulin for intravenous administration; p. 2425. 0723 (01/2014).

35. European Medicines Agency: EMA/CHMP/BPWP/3728/02/2005 - 27 July 2005. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003434.pdf ultima consultazione: 15/12/2017).
36. Marx G. Fibrinogen: Science and Biotechnology. In: Bertolini J, Goss N, Curling JM (Ed.). Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use. Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons; 2013. p. 117-135.
37. European Medicines Agency: EMA/CHMP/BPWP/691754/2013 Rev 1 - 23 July 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190206.pdf. ultima consultazione: 15/03/2016.
38. 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, N.J.: John Wiley & Sons; 2013. p. 227-240.
39. 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, N.J.: John Wiley & Sons; 2013. p. 241-258.
40. Menegatti M, Peyvandi F. Factor X Deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35(4): 407-415.
41. Emsley J, McEwan PA, Gailani D. Structure and function of factor XI. Blood 2010 115:2569-2577.
42. Bauduer F, De Raucourt E, Boyer-Neumann C, et al. Factor XI replacement for inherited factor XI deficiency in routine clinical practice: results of the Hemoleven prospective 3-year postmarketing study. Haemophilia (2015), 21, 481–489.
43. Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. Semin Thromb Hemost 2013;39: 621–31
44. Seligsohn U. Factor XI deficiency in humans. J Thromb Haemost. 2009 Jul;7 Suppl 1:84-7.
45. Castaman G, Giacomelli SH, Dragani A, et al. Severe factor XI deficiency in the Abruzzo region of Italy is associated to different FXI gene mutations. Haematologica. 2008 Jun;93(6):957-8
46. 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.
47. 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):5111-5117.
48. Dorey E. First recombinant Factor XIII approved. Nat Biotech 2014;210.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Cicchetti A, Berrino A, Casini M, Codella P, Coretti S, Facco G, Fiore A, Marano G, Marchetti M, Midolo E, Minacori, Refolo P, Romano F, Ruggeri M, Sacchini D, Spagnolo AG, Urbina I, Vaglio S,

- Grazzini G, Liumbruno GM. Health Technology Assessment of pathogen reduction technologies applied to plasma for clinical use. *Blood Transfus* 2016;14:287-386.
54. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 05/08/2006. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 182, 7 agosto 2006.
55. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2016. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2017.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di luglio 2019, 2° Suppl.*

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

Roma, luglio 2019