SERIE GENERALE

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

Anno 158° - Numero 9

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Giovedì, 12 gennaio 2017** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 691 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

La **Gazzetta Ufficiale, Parte Prima,** *oltre alla* **Serie Generale***, pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:*
1ª Serie speciale: *Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)*
2ª Serie speciale: *Unione europea (pubblicata il lunedì e il giovedì)*
3ª Serie speciale: *Regioni (pubblicata il sabato)*
4ª Serie speciale: *Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)*
5ª Serie speciale: *Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)*
La **Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda,** "Foglio delle inserzioni"*, è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato*

AVVISO ALLE AMMINISTRAZIONI

Al fine di ottimizzare la procedura di pubblicazione degli atti in *Gazzetta Ufficiale,* le Amministrazioni sono pregate di inviare, contemporaneamente e parallelamente alla trasmissione su carta, come da norma, anche copia telematica dei medesimi (in formato word) al seguente indirizzo di posta elettronica certificata: gazzettaufficiale@giustiziacert.it, curando che, nella nota cartacea di trasmissione, siano chiaramente riportati gli estremi dell'invio telematico (mittente, oggetto e data).

Nel caso non si disponga ancora di PEC, e fino all'adozione della stessa, sarà possibile trasmettere gli atti a: gazzettaufficiale@giustizia.it

SOMMARIO

LEGGI ED ALTRI ATTI NORMATIVI

LEGGE 5 gennaio 2017, n. **1 (Raccolta 2017).**

Ratifica ed esecuzione dell'Accordo tra il Governo della Repubblica italiana e il Governo della Repubblica francese per l'avvio dei lavori definitivi della sezione transfrontaliera della nuova linea ferroviaria Torino-Lione, fatto a Parigi il 24 febbraio 2015, e del Protocollo addizionale, con Allegato, fatto a Venezia l'8 marzo 2016, con annesso Regolamento dei contratti adottato a Torino il 7 giugno 2016. (17G00003) . . . . . *Pag.* 1

DECRETI PRESIDENZIALI

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA 21 dicembre 2016.

Scioglimento del consiglio comunale di Marentino. (17A00125) . . . . . *Pag.* 38

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA 21 dicembre 2016.

Scioglimento del consiglio comunale di Molare. (17A00126) . . . . . *Pag.* 38

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

Ministero dell'istruzione, dell'università e della ricerca

DECRETO 16 settembre 2016.

Linee guida in materia di semplificazione e promozione degli Istituti tecnici superiori a sostegno delle politiche di istruzione e formazione sul territorio e dello sviluppo dell'occupazione dei giovani, a norma dell'articolo l, comma 47, della legge 13 luglio 2015, n. 107. (Decreto n. 713). (17A00138) . . . . . *Pag.* 39

DECRETO 4 ottobre 2016.

Linee guida per unificare le prove di verifica finale dei percorsi degli Istituti tecnici superiori con le prove di esame di abilitazione allo svolgimento della professione di ufficiale di marina mercantile, di coperta e di macchina a norma dell'articolo 1, comma 48, della legge 13 luglio 2015, n. 107. (Decreto n. 762). (17A00139). . . . . *Pag.* 43

Ministero della salute

DECRETO 2 dicembre 2016.

Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti. (17A00163) . . . . . *Pag.* 46

DECRETO 2 dicembre 2016.

Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati, anni 2016-2020. (17A00164). . . *Pag.* 60

DECRETO 21 dicembre 2016.

Modifica delle etichette relativamente al dosaggio massimo di 27.4 kg 1-decanolo/ha per anno dei prodotti fitosanitari ANTAK, DE-SPROUT, DE- SPROUT N, a base di sostanza attiva 1-Decanol afferenti al dossier 1-Decanol 685 g/L EC di Allegato III. (17A00175) . . . . . *Pag.* 96

Ministero dello sviluppo economico

DECRETO 17 ottobre 2016.

Criteri di accesso al Fondo di garanzia per le piccole e medie imprese da parte delle imprese creditrici di società in amministrazione straordinaria che gestiscono stabilimenti industriali di interesse strategico nazionale. (17A00127) . . . . *Pag.* 104

DECRETO 30 novembre 2016.

Scioglimento della «Dai Dogi Società cooperativa», in Padova e nomina del commissario liquidatore. (17A00165). . . . . *Pag.* 106

DECRETO 30 novembre 2016.

Scioglimento della «JE.KI. Società cooperativa», in Civita Castellana e nomina del commissario liquidatore. (17A00166) . . . . . *Pag.* 107

DECRETO 30 novembre 2016.

Scioglimento della «Villa Igea Società cooperativa», in Viterbo e nomina del commissario liquidatore. (17A00167) . . . . . *Pag.* 108

DECRETO 16 dicembre 2016.

Liquidazione coatta amministrativa della «L'Orchidea - Cooperativa di produzione e lavoro a r.l. - in liquidazione», in Mondragone e nomina del commissario liquidatore. (17A00168). . . . *Pag.* 108

DECRETO 16 dicembre 2016.

Liquidazione coatta amministrativa della «Sole e Luna Società cooperativa sociale Onlus», in Santa Maria Capua Vetere e nomina del commissario liquidatore. (17A00169) . . . . . *Pag.* 109

DECRETO 16 dicembre 2016.

Liquidazione coatta amministrativa della «Il Totem Società cooperativa sociale Onlus», in Roncofreddo e nomina del commissario liquidatore. (17A00170). . . . . *Pag.* 110

DECRETO 16 dicembre 2016.

Liquidazione coatta amministrativa della «Verde Cinque Società cooperativa», in Pietrasanta e nomina del commissario liquidatore. (17A00171). . . . . *Pag.* 111

DECRETO 16 dicembre 2016.

Liquidazione coatta amministrativa della «General Works Società cooperativa», in Milano e nomina del commissario liquidatore. (17A00172). . . . . *Pag.* 111

DECRETO 16 dicembre 2016.

Liquidazione coatta amministrativa della «Milanojob Società cooperativa in liquidazione», in Desio e nomina del commissario liquidatore. (17A00173). . . . . *Pag.* 112

DECRETO 16 dicembre 2016.

Liquidazione coatta amministrativa della «Athena Soc. coop. servizi logistici in liquidazione», in Vimercate e nomina del commissario liquidatore. (17A00174). . . . . *Pag.* 113

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

Agenzia italiana del farmaco

Revoca, su rinuncia, dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Levonorgestrel e Etinilestradiolo Aurobindo». (17A00124) . . . . . *Pag.* 114

ALLEGATO 7

Documentazione da presentare ai sensi dell'art. 14, ai fini dell'importazione ed esportazione del sangue e dei suoi prodotti destinati alla produzione di dispositivi medico-diagnostici in vitro.

Il richiedente presenta specifica istanza, sottoscritta dal rappresentante legale e dal direttore tecnico, con le informazioni e documentazioni di cui ai successivi punti 1, 2, 3 e 4.

1. Descrizione

1.1. Richiedente (nome, indirizzo e codice fiscale).

1.2. Officina di produzione (se l'officina è di terzi indicare la ragione sociale dell'intestatario), Indirizzo, direttore tecnico.

1.3. Descrizione del prodotto:

1.3.1 quantità (volume, massa ecc.);

1.3.2. denominazione del prodotto;

1.3.3. n. lotto (reference shipment nelle importazioni);

1.3.4. origine/destinazione (per le esportazioni indicare le autorizzazioni di riferimento);

1.3.5. fornitore o utilizzatore estero eventuali intermediari;

1.3.6. fattura;

1.3.7. impiego;

1.3.8. prodotti da ottenere.

1.4 Ulteriori informazioni per:

1.4.1. origine e procedure di preparazione del prodotto secondo le normative del Paese;

1.4.2. Test screening (compreso HCV *RNA)* + ALT metodiche/Kit;

1.4.3. transito doganale;

1.4.4. destinazione merce (officina/utilizzatore).

2. Disponibilità della relativa documentazione in qualunque momento e per il tempo di conservazione previsto per i corrispondenti contro campioni.

3. Documentazione tecnica da allegare.

3.1. Certificato di conformità di qualità a firma del Direttore tecnico.

3.2. Certificato di qualità del fornitore con specifiche relative alla regolarità del titolare, autorizzazione o licenza,ultima ispezione, quantità prodotto, n. totale contenitori, n. liste donatori,prima ed ultima data della lista, totale unità preparate, informazioni relative a:

3.2.1. criteri di selezione/esclusione donatori;

3.2.2. tipologie donatori;

3.2.3. negatività dei controlli eseguiti e relative metodiche per la ricerca di antigeni ed anticorpi di agenti infettivi lesivi della salute previsti dalla normativa vigente; deve essere specificata la eventuale positività ai controlli suddetti;

3.2.4. criteri di decisione in caso di successiva sieroconversione;

3.2.5. sistema di rintracciabilità punto di raccolta/prodotto finito e viceversa;

3.2.6. contenitori con indicazione del tipo e numero;

3.2.7. conservazione e trasporto;

3.2.8. procedure di preparazione del prodotto con la specifica dei trattamenti di rimozione/inattivazione virale effettuati.

3.3. Certificato di qualità centro di raccolta relativa a quantità prodotto n. totale contenitori, n. liste donatori, prima ed ultima data delle liste, totale unità preparate.

3.4. Lista centri di raccolta.

3.5. Packing list/Plasma shipment/altro.

3.6. Fattura: mittente/destinatario, numero e data, descrizione prodotto: denominazione quantità numero lotto/shipment/altro.

3.7. Attestazione versamento.

3.8. Marca da bollo per il ritiro dell'autorizzazione.

4. Copie autorizzazioni importazione (per le richieste di esportazione).

17A00163

DECRETO 2 dicembre 2016.

Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati, anni 2016-2020.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261 recante «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», ed in particolare l'art. 26, comma 2, che prevede che «Il Ministro della salute, d'intesa con le regioni e le province autonome, sulla base delle indicazioni fornite dal Centro nazionale sangue, di cui all'art. 12, comma 1, della legge 21 ottobre 2005, n. 219, e sentita la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale di cui all'art. 13 della legge medesima, nell'ambito delle risorse disponibili a legislazione vigente, predispone con proprio decreto un Programma finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei servizi trasfusionali e nelle unità di raccolta ed alla promozione del razionale ed appropriato utilizzo dei farmaci plasmaderivati»;

Vista la legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante: «Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati», e successive modificazioni ed integrazioni, ed in particolare:

l'art. 1, che prevede, tra le finalità della legge, il raggiungimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati;

l'art. 2, che riconosce, quale parte integrante del Servizio sanitario nazionale, le attività trasfusionali, ed in particolare quelle riguardanti la promozione del dono del sangue e la produzione di farmaci emoderivati, fondate sulla donazione volontaria, periodica, responsabile, anonima e gratuita del sangue umano e dei suoi componenti;

l'art. 5, che include tra i livelli essenziali di Assistenza sanitaria in materia di attività trasfusionale, al comma 1, lettera *a)*, punto 3, la lavorazione del sangue e degli emocomponenti, compreso il plasma per le finalità relative alla produzione di farmaci emoderivati e l'invio del plasma stesso ai centri e aziende produttori di emoderivati, convenzionati secondo le modalità di cui all'art. 15 della legge medesima;

l'art. 6, comma c, che prevede l'individuazione da parte delle regioni, in base alla propria programmazione, delle strutture e degli strumenti necessari per garantire un coordinamento intraregionale ed interregionale delle attività trasfusionali, dei flussi di scambio e di compensazione nonché il monitoraggio del raggiungimento degli obiettivi in relazione alle finalità della legge;

l'art. 10, comma 4, che prevede che il Ministro della salute, sentiti il Centro nazionale sangue e la Consulta, emani, nell'ambito del Piano sanitario nazionale, un atto di programmazione specifico per il settore trasfusionale denominato «Piano sangue e plasma nazionale;

l'art. 11, comma 1, che afferma che l'autosufficienza di sangue e derivati costituisce un interesse nazionale sovraregionale e sovraziendale non frazionabile per il cui raggiungimento è richiesto il concorso delle regioni e delle aziende sanitarie;

l'art. 12, comma 4, che prevede che il Centro nazionale sangue svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico, di intesa con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale istituita all'art. 13, nelle materie disciplinate dalla medesima legge;

l'art. 14, che prevede che il Ministro della salute, sulla base delle indicazioni fornite dal Centro nazionale sangue e dalle strutture regionali di coordinamento, definisca annualmente il Programma per l'autosufficienza nazionale, individuando specifici meccanismi di programmazione, organizzazione e finanziamento del sistema trasfusionale nazionale;

l'art. 15, riguardante la produzione di farmaci emoderivati;

l'art. 16 relativo all'importazione ed esportazione;

Visto il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 207, recante «Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi»;

Visto il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, recante «Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali»;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE» e successive modificazioni e integrazioni;

Visto il decreto del Ministro della salute 21 dicembre 2007, recante «Istituzione del sistema informativo dei servizi trasfusionali», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 16 gennaio 2008, n. 13;

Visto l'Accordo tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e sul modello per le visite di verifica, sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano nella seduta del 16 dicembre 2010 (rep. atti n. 242/CSR), pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 17 maggio 2011, n. 113;

Visto l'Accordo tra il Governo e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: «Caratteristiche e funzioni delle Strutture regionali di coordinamento (SRC) per le attività trasfusionali» sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano il 13 ottobre 2011 (Rep. atti n. 206/CSR);

Visto l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento concernente «Linee guida per l'accreditamento dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti», sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano nella seduta del 25 luglio 2012 (rep. atti n. 149/CRS);

Visto il decreto del Ministro della salute del 12 aprile 2012, recante «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», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 26 giugno 2012, n. 147;

Visto il decreto del Ministro della salute del 12 aprile 2012, recante «Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti», e successive modificazioni ed integrazioni, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 26 giugno 2012, n. 147;

Visto il decreto del Ministro della salute 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», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 7 aprile 2015, n. 80;

Visto l'Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e 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», sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano il 20 ottobre 2015 (Rep. atti n. 168/CSR);

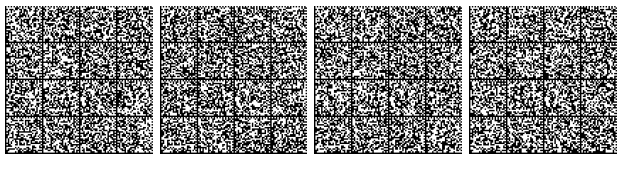
Visto il decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 recante «Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti», pubblicato nel S.O. n. 69 alla *Gazzetta Ufficiale* del 28 dicembre 2015, n. 300;

Visto l'Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano concernente «revisione e aggiornamento dell'Accordo Stato Regioni 20 marzo 2008 (Rep atti 115/CSR), relativo alla stipula di convenzioni tra Regioni, Province autonome e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue», sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano il 14 aprile 2016 (Rep. atti n. 61/CSR);

Visti i Programmi di autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per gli anni 2008-2015, rispettivamente approvati con dd.mm. 11 aprile 2008, 17 novembre 2009, 20 gennaio 2011, 7 ottobre 2011, 4 settembre 2012, 29 ottobre 2013, 24 settembre 2014 e 20 maggio 2015;

Vista la nota del 17 giugno 2016 con la quale il Centro nazionale sangue ha trasmesso le indicazioni per la definizione di un Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati, per gli anni 2016 – 2020, finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei servizi trasfusionali e nelle unità di raccolta ed alla promozione del razionale ed appropriato utilizzo dei farmaci plasmaderivati;

Considerato che tali indicazioni, formulate dal gruppo di lavoro istituito in seno al Centro nazionale sangue, con la partecipazione di rappresentanti delle Strutture regionali di coordinamento e delle Associazioni e Federazioni dei donatori volontari di sangue, sono state elaborate sulla base della rilevazione dei risultati dei predetti programmi di au-



tosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per gli anni dal 2008 al 2014 e dei rapporti ISTISAN su analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia, anni 2007- 2011 (12/53), anni 2011-2014 (16/07);

Considerato che le indicazioni contenute nel Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati rappresentano gli indirizzi strategici e gli obiettivi, per il quinquennio 2016-2010, al fine di perseguire l'equilibrio ottimale tra livelli di consumo, efficienza e produzione di plasma e di medicinali emoderivati, sotto il profilo quantitativo e qualitativo, anche per quanto attiene all'appropriatezza;

Considerato che sulla base di tali obiettivi, attività e indicatori sono definiti annualmente, mediante il decreto annuale sul Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, di cui all'art. 14 della legge 219 del 2005, per ciascuna Regione e Provincia autonoma, gli adeguamenti relativi ai livelli di domanda, efficienza e produzione di plasma e di medicinali plasmaderivati, sottoposti al monitoraggio del Centro nazionale sangue, secondo specifici indicatori;

Acquisito il parere del Comitato tecnico sanitario - Sezione tecnica per il sistema trasfusionale, a cui, ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica 28 marzo 2013, n. 44, sono trasferite le funzioni in precedenza esercitate dalla Consulta tecnica permanente per il Sistema trasfusionale, di cui all'art. 13 della legge 21 ottobre 2005, n. 219, espresso nella seduta del 18 luglio 2016;

Acquisita l'intesa della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome, nella seduta del 24 novembre 2016 (rep. atti n. 225/CSR);

Decreta:

Art. 1.

Obiettivi

1. È adottato il Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati per gli anni 2016-2020, di cui all'allegato A, parte integrante del presente decreto, ai fini dello sviluppo della raccolta di plasma nei servizi trasfusionali e nelle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti ed alla promozione del razionale ed appropriato utilizzo dei farmaci plasmaderivati ottenuti dallo stesso.

2. Il programma di cui al comma 1, definisce indirizzi strategici mirati sia all'incremento della raccolta di plasma, attraverso l'adozione di misure a favore dell'efficienza e della sostenibilità nella produzione di plasma, sia all'attuazione di interventi finalizzati al governo dell'appropriatezza di utilizzo clinico del plasma e dei medicinali plasmaderivati, tenendo conto dei diversi modelli organizzativi e dell'adesione delle Regioni e Province autonome ad aggregazioni interregionali per la plasmaderivazione.

3. Il programma di cui al comma 1, sostiene l'utilizzo prioritario dei medicinali plasmaderivati ottenuti da plasma nazionale in conto-lavorazione e la relativa compensazione intra e interregionale, al fine di valorizzare il patrimonio economico ed etico derivato dalla donazione volontaria, gratuita, di sangue ed emocomponenti.

Art. 2.

Attuazione e Monitoraggio

1. Il Centro nazionale sangue formula, mediante il decreto annuale sul Programma di autosufficienza nazionale di cui all'art. 14, comma 2, della legge 219 del 2005, per ogni singola Regione e Provincia autonoma, gli obiettivi annuali, relativi ai livelli di domanda, efficienza e produzione di plasma e di medicinali plasmaderivati.

2. Al fine di raggiungere, al termine del quinquennio 2016-2020, gli obiettivi posti dal Programma di cui al comma 1, le Regioni e Province autonome, attraverso il coordinamento e monitoraggio delle Strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali, di concerto con i Servizi farmaceutici regionali, per gli aspetti relativi all'approvvigionamento e all'appropriatezza di utilizzo dei farmaci plasmaderivati, e con le Associazioni e Federazioni di donatori di sangue, per gli aspetti relativi alla promozione e alla raccolta del sangue e plasma, si impegnano a conseguire gli obiettivi previsti annualmente nel Programma annuale di autosufficienza di cui all'art. 14, comma 2, della legge 21 ottobre 2005, n. 219, con particolare riferimento alle Regioni che presentano scostamenti significativi dai valori nazionali.

3. Il centro nazionale sangue effettua annualmente il monitoraggio del livello di attuazione del programma di cui al comma 1, sulla base degli indicatori relativi all'appropriatezza di utilizzo, alla raccolta di plasma e all'efficienza della stessa e dei dati disponibili anche tramite il Sistema informativo dei Servizi trasfusionali.

4. Il presente programma è sottoposto a monitoraggio attraverso il Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei Livelli essenziali di assistenza, di cui all'intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005 e, ai fini della verifica degli adempimenti, il Centro nazionale sangue trasmette al Ministero della salute gli esiti del monitoraggio di cui al comma 3 del presente articolo.

5. Le risorse economiche recuperate e derivanti dal raggiungimento degli obiettivi del presente programma sono reinvestite dalle Regioni e Province autonome, sentita la propria Struttura regionale di coordinamento, per il miglioramento del Sistema trasfusionale regionale, con particolare riguardo alla raccolta del plasma e alle sperimentazioni gestionali a favore dell'autosufficienza e della sostenibilità.

6. La realizzazione del Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati 2016-2020, è effettuata utilizzando le risorse disponibili a legislazione vigente, senza maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

Il presente decreto sarà trasmesso ai competenti Organi di controllo e sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 2 dicembre 2016

Il Ministro: LORENZIN

Registrato alla Corte dei conti il 21 dicembre 2016
Ufficio di controllo sugli atti del MIUR, MIBAC, Min. salute e Min. lavoro, n. 4557

ALLEGATO *A*

Programma Nazionale Plasma e Medicinali Plasmaderivati Anni 2016-2020

LISTA DEGLI ACRONIMI

AIC	-	Autorizzazione all'immissione in commercio
AIFA	-	Agenzia italiana del farmaco
AIP	-	Accordo interregionale per la plasmaderivazione
ASR	-	Accordo Stato-Regioni
AT	-	Antitrombina
CCP	-	Concentrati di complesso protrombinico
CCPA	-	Concentrati di complesso protrombinico attivato
CCP3	-	Concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori
CCP4	-	Concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori
CE	-	Commissione europea
CNS	-	Centro nazionale sangue
DM	-	Decreto ministeriale
DLgs	-	Decreto legislativo
EMA	-	*European Medicines Agency*
FVII	-	Fattore VII
FVIII	-	Fattore VIII
FVIIIpd	-	Fattore VIII di origine plasmatica
FIX	-	Fattore IX
FIXpd	-	Fattore IX di origine plasmatica
HAV	-	Virus dell'epatite A
HBsAg	-	Antigene di superficie del virus dell'epatite B
HBV	-	Virus dell'epatite B
HCV	-	Virus dell'epatite C
HIV	-	Virus dell'immunodeficienza acquisita
Ig	-	Immunoglobuline umane normali o polivalenti
IG anti B	-	Immunoglobuline specifiche antiepatite B
IG anti B IV	-	Immunoglobuline specifiche antiepatite B per uso endovenoso
IG anti CMV	-	Immunoglobuline specifiche anti-Cytomegalovirus
IG anti D (Rh)	-	Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh);
Ig SC	-	Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo
ISS	-	Istituto superiore di sanità
IV	-	Uso endovenoso
IVIg	-	Immunoglobuline umane normali o polivalenti ad uso endovenoso
L	-	Legge
LEA	-	Livelli essenziali di assistenza sanitaria
LG	-	Linea/e Guida
LPS	-	Accordo Lombardia-Piemonte-Sardegna
MPD	-	Medicinali plasmaderivati
NAT	-	*Nucleic acid test*
NSIS	-	Nuovo sistema informativo sanitario
OMS	-	Organizzazione Mondiale della Sanità
PBM	-	*Patient Blood Management*
PFC	-	Plasma fresco congelato
PUPs	-	*Previously Untreated Patients*
PVB19	-	Parvovirus B19

SISTRA	-	Sistema informativo servizi trasfusionali
SRC	-	Strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali
SSN	-	Servizio sanitario nazionale
ST	-	Servizi Trasfusionali
UdR	-	Unità di Raccolta
UE	-	Unione Europea
UI	-	Unità Internazionali
WHO	-	*World Health Organization*

1. PREMESSA

Il Decreto Legislativo (DLgs) 20 dicembre 2007, n. 261[1] che ha recepito la Direttiva europea 2002/98/CE[2], 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, all'articolo 26, comma 2, prevede che il Ministro della salute (MdS), d'intesa con le Regioni e le Province Autonome (di seguito Regioni), sulla base delle indicazioni fornite dal Centro nazionale sangue (CNS), sentita la Consulta tecnica permanente per il Sistema trasfusionale (oggi Comitato tecnico-sanitario - sezione trasfusionale), nell'ambito delle risorse disponibili a legislazione vigente, predisponga con proprio decreto un programma finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei Servizi Trasfusionali (ST) e nelle Unità di Raccolta (UdR) e alla promozione del razionale ed appropriato utilizzo dei medicinali plasmaderivati (MPD).
Il presente *Programma* stabilisce i princìpi di riferimento di cui tenere conto e gli obiettivi strategici da perseguire nel quinquennio 2016-2020 ai fini del raggiungimento dell'obiettivo dell'autosufficienza nazionale del plasma e dei MPD sancito dalla Legge 21 ottobre 2005, n. 219 (L 219/2005)[3], norma quadro del Sistema trasfusionale italiano.
Attualmente anche in Italia si osserva, analogamente ad altri Paesi con elevato indice di sviluppo economico, una flessione nella raccolta di plasma da separazione a causa della diminuzione della raccolta di sangue intero per riduzione della domanda, anche a seguito dell'adozione di politiche e progetti di *Patient Blood Management* (PBM), volti a implementare metodi e strumenti per garantire l'appropriatezza della gestione, organizzativa e clinica, della risorsa sangue del singolo paziente, migliorandone l'*outcome.* Di contro, a livello internazionale, si osserva un aumento della domanda di alcuni MPD, come le immunoglobuline polivalenti (Ig), che costituiscono il principale *driver* della produzione e dei programmi di autosufficienza, i fattori della coagulazione e l'albumina. I principali determinanti di questa crescita sono da individuarsi nell'invecchiamento della popolazione, nell'identificazione di nuove indicazioni terapeutiche e nell'aumento delle diagnosi e dei nuovi bisogni espressi da Paesi con economie emergenti.
A fronte di queste tendenze, permane la necessità di garantire la continuità e l'adeguatezza della fornitura di questi prodotti, indispensabili per il trattamento di molte patologie croniche, in assenza di valide alternative farmacologiche.

ANALISI DEL CONTESTO

2. QUADRO NORMATIVO E PRINCÌPI DI RIFERIMENTO

La L 219/2005 costituisce la norma quadro del Sistema trasfusionale ed il principale riferimento per la produzione di MPD in Italia. Essa stabilisce che le attività trasfusionali sono parte integrante del Servizio sanitario nazionale (SSN), erogate quali Livelli Essenziali di Assistenza sanitaria (LEA), basate sulla donazione volontaria, periodica, responsabile, anonima e gratuita, di cui lo Stato "riconosce la funzione civica e sociale ed i valori umani e solidaristici" (articolo 7, comma 1). In merito al concetto di gratuità, la L 219/2005 prevede, inoltre, che il sangue umano non possa essere fonte di profitto, in analogia e coerenza con il divieto di commercializzazione del corpo umano e delle sue parti contenuto nella Convenzione di Oviedo, sottoscritta dall'Italia il 4 aprile 1997.
Gli obiettivi principali del Sistema trasfusionale previsti dalla legge sono: il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di emocomponenti e MPD, l'erogazione di prestazioni trasfusionali qualitativamente uniformi su tutto il territorio nazionale, lo sviluppo della medicina trasfusionale e l'utilizzo appropriato del sangue e dei suoi prodotti. L'obiettivo dell'autosufficienza costituisce "un interesse nazionale sovraregionale e sovraziendale non frazionabile per il cui raggiungimento è richiesto il concorso delle Regioni e delle Aziende sanitarie" (articolo 11, comma 1).
Un ruolo fondamentale è attribuito dalla legge alle Associazioni e Federazioni di donatori volontari di sangue

che "concorrono ai fini istituzionali del SSN attraverso la promozione e lo sviluppo della donazione organizzata di sangue e la tutela dei donatori" (articolo 7, comma 2), anche attraverso la gestione della chiamata alla donazione, la fidelizzazione dei donatori e la partecipazione alla programmazione.

La promozione dell'utilizzo dei MPD provenienti da donazioni volontarie periodiche e gratuite, prevista anche dal DLgs 24 aprile 2006, n. 219[4], può essere garantita anche attraverso l'introduzione di misure volte a informare clinici e pazienti sulla natura e origine del prodotto, mettendo in rilievo la volontarietà del dono.

L'emocomponente plasma, sia da separazione del sangue intero sia da aferesi produttiva, può essere destinato all'uso clinico o alla lavorazione industriale, quale materia prima per la produzione di MPD. Anche la raccolta, la lavorazione e l'invio del plasma alle aziende titolate e convenzionate ai fini della produzione di MPD sono espressamente riconosciuti come LEA (articolo 5, L 219/2005), con il fine di garantire l'obiettivo dell'autosufficienza regionale e nazionale. I requisiti di qualità e sicurezza del plasma utilizzato come materia prima per la produzione di medicinali, analogamente agli altri emocomponenti, sono individuati nel Decreto del Ministro della salute (DM) 2 novembre 2015[5], tenendo conto delle prescrizioni in materia previste dalla Direttiva 2002/98/CE e dalle direttive tecniche attuative. Lo stesso provvedimento fissa, tra l'altro, le modalità di raccolta del plasma tramite aferesi (mono e multicomponente) ivi compresi i volumi prelevabili che risultano significativamente aumentati rispetto alle precedenti disposizioni in materia. Al plasma quale materia prima per la produzione di MPD si applicano anche le prescrizioni riconducibili alla Direttiva 2001/83/CE[6] (Codice comunitario dei medicinali) e alle pertinenti linee guida dell'*European Medicines Agency* (EMA).

Il sistema della produzione di MPD da plasma nazionale, che è parte integrante del più ampio sistema trasfusionale, è disciplinato dall'articolo 15 della L 219/2005 e ulteriormente declinato all'interno dei suoi decreti applicativi. È atteso, infatti, che siano le Regioni, singolarmente o consorziandosi tra di loro, a conferire il plasma raccolto alle aziende autorizzate e convenzionate ai fini della lavorazione del plasma italiano, individuate col DM 5 dicembre 2014[7], ottenendo in restituzione i prodotti finiti, sulla base di contratti in conto terzi o in "conto-lavorazione". La norma stabilisce anche la titolarità/proprietà pubblica della materia prima e dei prodotti che ne derivano, attraverso la gestione e il controllo del processo di produzione ed avvio alla lavorazione del plasma, effettuati da strutture pubbliche facenti parti del Sistema trasfusionale regionale e nazionale.

In accordo al nuovo schema tipo di convenzione emanato con il DM 12 aprile 2012[8], la produzione di MPD da parte della/e azienda/e è definita in un piano di produzione quali-quantitativo a fronte del quale il/i fornitore/i del servizio si impegna a produrre la quantità e la qualità dei MPD richiesti dal committente nei tempi e nelle modalità concordati; il committente, a sua volta, si impegna a rendere disponibile la quantità di plasma necessario. Il/i fornitore/i 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. Le Regioni restano proprietarie a pieno titolo del plasma inviato alla lavorazione industriale e di tutte le specialità farmaceutiche da esso derivate.

Gli attuali contratti tra le Regioni e la ditta di trasformazione aggiudicataria prevedono la produzione almeno dei seguenti MPD: albumina, immunoglobuline polivalenti per uso endovenoso (IVIg), fattore VIII (FVIII), fattore IX (FIX), concentrati di complesso protrombinico (CCP) e antitrombina (AT). Inoltre includono anche servizi di pre-lavorazione, quali ad esempio ritiro e stoccaggio del plasma, e di post-produzione, come l'acquisizione del certificato di controllo di stato (*batch release*), lo stoccaggio e la consegna dei prodotti finiti. Il plasma destinato alla lavorazione industriale, i MPD e gli intermedi di produzione (FVIII e AT) possono essere oggetto di scambi interregionali sulla base delle tariffe nazionali individuate per la prima volta dall'Accordo Stato-Regioni (ASR) del 20 ottobre 2015[9].

3. QUALITÀ E SICUREZZA DEL PLASMA NAZIONALE PER I PRODOTTI MEDICINALI

In Italia, il livello di qualità e sicurezza del plasma e degli altri emocomponenti prodotti dal Sistema trasfusionale nazionale è garantito da una serie di misure di prevenzione e controllo che include: l'esclusiva ammissione della donazione volontaria non remunerata, un'intensa promozione della donazione periodica, la selezione anamnestica e clinica del donatore, basata su una valutazione individuale del rischio e sui criteri di eleggibilità previsti dalle norme vigenti, nonché i test di qualificazione biologica degli emocomponenti effettuati su ogni singola donazione. Per quanto concerne questi ultimi, occorre evidenziare che la Direttiva 2004/33/CE[10] e la Farmacopea Europea[11] prevedono l'obbligatorietà della sola esecuzione dei test sierologici per la ricerca dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg), degli anticorpi anti-virus dell'epatite C (HCV) e anti-virus dell'immunodeficienza umana 1 e 2 (HIV1/2), mentre in Italia, a partire dal 2002[12], è stata introdotta l'obbligatorietà dell'esecuzione del *nucleic acid test* (NAT) per HCV e, dal 2008[13], dei test NAT per il virus dell'epatite B (HBV) e HIV su ogni singola donazione. Pertanto, in Italia oggi, oltre ai test NAT, su ogni singola donazione, vengono effettuati la ricerca dell'HBsAg, i test sierologici per la ricerca di anticorpi anti-HCV, di anticorpi anti –Treponema Pallidum e per la ricerca combinata di anticorpo anti HIV 1-2 e antigene HIV, come previsto dal DM 2 novembre 2015. In coerenza con il dettato della L 219/2005, ed in particolare l'art. 1, comma 1, lettera b), che prevede "la garanzia dei più elevati livelli di sicurezza raggiungibili", il Ministero della salute, con una circolare della Direzione generale della Prevenzione sanitaria (2015), ha invitato le Regioni ad adottare iniziative adeguate per consentire l'introduzione dei test NAT per l'epatite A (HAV) e il parvovirus B19 (PVB19) su *minipool* industriali[14], in analogia a quanto avviene per i prodotti commerciali. Tale misura è stata adottata immediatamente in forza dell'emanazione della linea guida (LG) CNS 04 del 20 giugno 2014 "per l'adozione di ulteriori misure per la sicurezza del sangue e degli emocomponenti"[15], che aveva introdotto l'obbligo per i ST di inviare, a decorrere dall'1 ottobre 2014, contestualmente al plasma destinato alla lavorazione industriale, una provetta campione di sangue corrispondente ad ogni unità di plasma conferita.

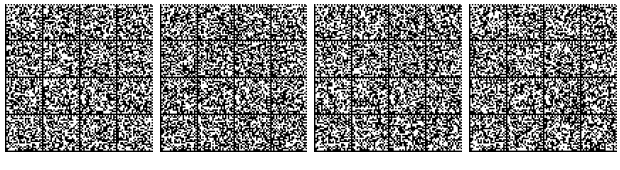
La sicurezza del plasma è un obiettivo della L 219/2005 che deve essere perseguito anche mediante un adeguato sistema di sorveglianza e l'eventuale adozione di strumenti, metodi e tecnologie che originano dal progresso tecnico-scientifico, dopo adeguata valutazione di efficacia, efficienza e sostenibilità (*Health Technology Assessment*).

4. ACCORDI INTERREGIONALI PER LA PLASMADERIVAZIONE

A norma di legge[3,7] è previsto che le Regioni, singolarmente o consorziandosi tra di loro, stipulino convenzioni con le aziende autorizzate alla lavorazione del plasma raccolto in Italia. L'esperienza positiva delle Regioni che negli anni hanno aderito ai due accordi interregionali costituitisi ha determinato che, nell'Accordo del 20 ottobre 2015[9], sia stata prevista l'adesione ad aggregazioni interregionali al fine di ottimizzare i risultati del sistema di produzione di MPD da plasma nazionale, conseguendo i previsti livelli qualitativi e perseguendo l'economicità e l'appropriatezza della gestione dei MPD, anche con riferimento al raggiungimento di masse critiche ottimali di plasma da lavorare ed alla opportunità di ottimizzare gli scambi interregionali di prodotti finiti o semilavorati all'interno delle singole aggregazioni e tra le stesse.

L'adesione ad aggregazioni interregionali, attraverso il coinvolgimento e supporto delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), si è rivelata infatti negli anni un modello virtuoso di cooperazione fra Regioni, fondamentale strumento per promuovere l'autosufficienza regionale e nazionale in MPD, per ottimizzare la distribuzione dei MPD ottenuti dalla lavorazione del plasma nazionale attraverso lo scambio di prodotti nonché per migliorare la standardizzazione, qualità e sicurezza della materia prima plasma e per monitorare e controllare più attentamente la domanda di questi farmaci.

Ai fini dell'indizione di procedure di gara interregionali per l'affidamento del servizio di trasformazione industriale del plasma per la produzione di MPD e alla luce dell'evoluzione del quadro normativo vigente, risulta indispensabile ridefinire il sistema di aggregazione fra Regioni, nell'ottica di costituire nuovi raggruppamenti in grado di conseguire adeguati livelli quantitativi della "materia prima" plasma, di



perseguire un adeguato livello di economicità della gestione dei MPD ottenuti e di massimizzare le opportunità, in termini di portafoglio di prodotti, di rese industriali e di prezzi di lavorazione, offerte dall'apertura del mercato.

Gli elementi principali di cui tenere conto nella definizione delle nuove aggregazioni regionali sono:

- il raggiungimento di una massa critica della "materia prima" plasma da inviare al frazionamento, stimabile tra i 150.000 e i 250.000 chilogrammi di plasma all'anno, al fine di garantire continuità nella produzione e distribuzione dei prodotti alle Regioni;
- le peculiarità dei sistemi regionali;
- il miglioramento dei livelli regionali di autosufficienza attraverso efficaci meccanismi di compensazione tra le Regioni aderenti, in considerazione dei diversi livelli di produzione di plasma e consumo di farmaci plasmaderivati;
- la condivisione di "buone pratiche" organizzative e gestionali e il trasferimento tra le Regioni delle conoscenze nell'ambito di pregresse esperienze all'interno di aggregazioni interregionali.

Infine, le nuove aggregazioni interregionali, nell'ambito delle gare per la fornitura di servizi di conto-lavorazione, offrono l'opportunità di sperimentare nuove modalità di approvvigionamento e concentrazione degli acquisti sul mercato di MPD non ottenuti in conto-lavorazione.

5. LA DOMANDA NAZIONALE DI MEDICINALI PLASMADERIVATI

Nel corso del quadriennio 2011 – 2014, si è osservata una crescita costante della domanda dei MPD inclusi nei contratti di conto-lavorazione, ad eccezione dei prodotti contenenti albumina e AT, che presentano una domanda costante. In particolare, la domanda di Ig è stata caratterizzata da una rapida e costante crescita in linea con l'andamento internazionale (+24% nel quadriennio): nel 2014, ha raggiunto un valore di circa 4,4 tonnellate, pari a 73 grammi per mille abitanti. Per quanto riguarda la domanda nazionale di albumina, la forte crescita osservata in talune Regioni (tabella 1) nel quadriennio ha vanificato la tendenza generalizzata alla riduzione dei consumi osservata nella maggioranza delle altre. Nel 2014 la domanda totale e quella standardizzata per mille abitanti sono state rispettivamente di 36,3 tonnellate e 598 grammi, confermando l'Italia ai primi posti a livello internazionale per il consumo di questo MPD. Nello stesso quadriennio, le domande di FVIII di origine plasmatica (FVIIIpd) e CCP sono cresciute in modo molto sostenuto, rispettivamente del +43% e +45%, raggiungendo nel 2014 147 e 37,4 milioni di unità internazionali (UI) (pari rispettivamente a 2,4 e 0,6 UI *pro capite*). L'andamento della domanda di AT mostra un andamento costante nel quadriennio considerato (2 UI *pro capite*). In tabella 2 e in tabella 3, sono riportati con maggiore dettaglio, rispettivamente, i valori osservati a livello nazionale e regionale della domanda totale e della domanda totale standardizzata 2014[16].

6. AUTOSUFFICIENZA E PRODUZIONE DI PLASMA E DI MEDICINALI PLASMADERIVATI

Ai fini del presente *Programma*, per autosufficienza si intende [definizione adattata da *World Health Organization* (WHO) *Expert Group*][17] la capacità di garantire ai pazienti, in modo sistematico e sostenibile, la pronta e continua disponibilità di un insieme definito di MPD col più elevato grado di qualità e sicurezza e in conformità al quadro normativo esistente, che risponda al soddisfacimento di bisogni clinici appropriati attraverso la raccolta nazionale di plasma basata su donazioni volontarie e non remunerate con il contributo di quote di MPD acquisiti sul mercato. In accordo alla sopracitata definizione della WHO, per insieme definito di prodotti si intendono i sei *drivers* a cui dare priorità nei programmi di autosufficienza: (i) sangue intero e concentrati eritrocitari, (ii) concentrati piastrinici, (iii) plasma fresco congelato, (iv) fattore VIII della coagulazione, (v) immunoglobuline umane polivalenti (per somministrazione endovenosa e sottocutanea) e (vi) albumina (il decreto 12 aprile 2012, relativo allo schema tipo di convenzione tra le Regioni e le Aziende produttrici di medicinali emoderivati per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale[8], prevede

che il servizio messo a gara comprenda la produzione almeno di albumina, concentrati di fattore VIII, immunoglobuline aspecifiche per impiego endovenoso).

In Italia, nel 2014, sono stati conferiti all'industria i seguenti quantitativi di plasma: 2.191.600 unità di plasma da separazione, 319.316 unità di plasma da aferesi monocomponente e 56.624 unità multicomponente.

A partire dall'anno 2000, la quantità (e la qualità) del plasma inviato all'industria su scala nazionale è costantemente aumentata passando da un totale di 462.805 chilogrammi a 777.706 chilogrammi nel 2015 (+68%). Il tasso di incremento medio annuo è stato del 3,6%. A partire dal 2008 si registra un costante calo del tasso di variazione annuo che, nell'anno 2014, presenta un valore in negativo pari a -1,1%, a causa della diminuzione rilevata nella raccolta del plasma sia da scomposizione sia da aferesi. Questa tendenza si è consolidata nel 2015 (-0,03% rispetto al 2014).

Nell'anno 2015, la quantità di plasma, standardizzata per la popolazione residente, inviata all'industria per il frazionamento è stata mediamente di 12,8 chilogrammi per mille abitanti (+3,5% rispetto al 2011), con un'ampia variabilità a livello regionale (*range* 4,4 – 21,3 chilogrammi per mille abitanti).

Nella tabella 4 sono riportate le quantità di MPD distribuiti alle Regioni e i livelli di copertura della domanda raggiunti nel 2014 per quelli inclusi nelle attuali convenzioni con l'industria. L'analisi è stata condotta mediante comparazione dei dati regionali così come osservati, indipendentemente da considerazioni sull'appropriatezza dell'utilizzo.

7. LA SPESA PER I MEDICINALI PLASMADERIVATI

La spesa sostenuta dalle Regioni per l'approvvigionamento dei MPD comprende (valori al netto dell'imposta sul valore aggiunto):

1. quanto impegnato per la raccolta e produzione del plasma e per i servizi di lavorazione e frazionamento industriali del plasma;
2. la spesa farmaceutica sostenuta dal SSN per l'approvvigionamento dei MPD per la quota e per i prodotti non coperti dal conto-lavorazione.

La prima comprende:

- la spesa sostenuta dalle Regioni per la raccolta e produzione del plasma inviato al frazionamento industriale, quantificabile nell'anno 2014 in circa 100 milioni di euro[18];
- la spesa sostenuta dalle Regioni per la lavorazione industriale del plasma per la produzione dei principali MPD compresi nelle convenzioni [albumina, IVIg, FVIIIpd, FIX di origine plasmatica (FIXpd), CCP a 3 fattori (CCP3) e AT], inclusa la produzione del plasma virus-inattivato, stimata nel 2014 in circa 114,2 milioni di euro[16].

La seconda comprende[16]:

- la spesa sostenuta per l'acquisto dei principali MPD compresi nelle convenzioni (albumina, IVIg, FVIIIpd, FIXpd, CCP3 e AT) per la quota di fabbisogno non coperta dalla distribuzione del conto-lavorazione, stimata nel 2014 in circa 127 milioni di euro (tabella 5);
- la spesa sostenuta per l'approvvigionamento degli altri MPD, non inclusi nelle predette convenzioni, stimata nel 2014 in circa 125 milioni di euro (tabella 6).

8. OBIETTIVO DEL PROGRAMMA

Ai fini dello sviluppo della raccolta di plasma nei ST e nelle UdR e della promozione del razionale ed appropriato utilizzo dei MPD, nell'ambito del perseguimento dell'autosufficienza nazionale di plasma e medicinali plasmaderivati e della sostenibilità del Sistema, il presente Programma identifica gli indirizzi strategici e le misure da implementare nel periodo 2016 – 2020 da parte delle Regioni, tenuto conto dei diversi modelli organizzativi e dell'adesione ad aggregazioni interregionali per la plasmaderivazione.

9. OBIETTIVI STRATEGICI

a) Promozione del razionale ed appropriato utilizzo del plasma e dei MPD attraverso:
    1. l'adozione di interventi finalizzati al governo dell'appropriatezza di utilizzo clinico dei principali MPD, anche al fine di ridurre gli scostamenti tra le Regioni e rispetto ad altri Paesi di analogo tenore socio-economico;
    2. l'utilizzo prioritario dei MPD da conto-lavorazione e la compensazione intra e interregionale;
    3. la gestione delle eccedenze e carenze di intermedi e prodotti finiti della lavorazione del plasma.
b) Sviluppo della raccolta di plasma nei ST e nelle UdR attraverso:
    4. l'incremento della raccolta di plasma da inviare al frazionamento industriale, con particolare riferimento alle Regioni che presentano scostamenti significativi dall'indice di conferimento nazionale;
    5. l'adozione di misure a favore dell'efficienza e della sostenibilità nella produzione di plasma;
    6. l'avvio di sperimentazioni gestionali a favore dell'autosufficienza e della sostenibilità.

A) PROMOZIONE DEL RAZIONALE ED APPROPRIATO UTILIZZO DEI MEDICINALI PLASMADERIVATI

1. ADOZIONE DI INTERVENTI FINALIZZATI AL GOVERNO DELL'APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO CLINICO DEI PRINCIPALI MEDICINALI PLASMADERIVATI

Presidiare costantemente il governo dell'appropriatezza della gestione e dell'utilizzo clinico della "risorsa plasma", anche attraverso il miglioramento delle dinamiche di produzione del plasma da aferesi destinato alla lavorazione industriale, è un obiettivo fondamentale, ancor più a fronte della riduzione della quantità di plasma destinato alla produzione di MPD, verificatasi per la prima volta nel 2014.
È necessario pertanto che le SRC, come previsto dall'articolo 6.2 dell'allegato A all'ASR del 13 ottobre 2011 [19], implementino metodi e strumenti per la promozione ed il monitoraggio dell'utilizzo clinico appropriato del plasma fresco congelato (PFC) e dei MPD.
La promozione degli interventi mirati al recupero di appropriatezza nell'utilizzo clinico del PFC e dei MPD deve essere basata su strategie incentrate non solo sui "prodotti" ma orientate al soddisfacimento appropriato delle necessità cliniche dei pazienti, mediante l'attenta e puntuale analisi dei bisogni e la ricerca di una sempre maggiore integrazione con la realtà assistenziale in cui la rete trasfusionale è collocata. La capillare diffusione dei ST a livello ospedaliero e le competenze dei medici di medicina trasfusionale, quando basate sulla conoscenza delle più recenti evidenze fornite dalla letteratura scientifica, ove messe al servizio della rete assistenziale, possono offrire l'opportunità di un controllo e monitoraggio del razionale utilizzo del PFC e dei MPD, entrando adeguatamente nel merito dell'appropriatezza delle prescrizioni.
Il monitoraggio dei consumi di PFC e MPD, quest'ultimo condotto dalle SRC in collaborazione con i servizi farmaceutici regionali, ai sensi del punto 6.3 del citato ASR del 13 ottobre 2011, deve integrarsi con l'analisi

dei dati sulla produzione e sul consumo dei MPD effettuata dal CNS (in collaborazione con l'Ufficio IV della Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo e della statistica del Ministero della salute), per sviluppare attività di confronto sistematico con altre Regioni comparabili per livelli di attività assistenziali erogate e con Paesi europei ad analogo tenore socio-economico.

Le predette attività sono finalizzate ad individuare modalità operative che consentano di ottimizzare i processi di promozione e monitoraggio dell'utilizzo clinico appropriato, sia del PFC sia dei MPD, in particolare dell'albumina e dell'AT, per i quali il *benchmarking* internazionale in Italia indica, ad eccezione di alcune Regioni, un utilizzo diffusamente inappropriato che ne influenza negativamente i livelli di autosufficienza nazionale. Le SRC devono inoltre verificare accuratamente, in collaborazione con i servizi farmaceutici regionali, l'appropriatezza dell'impiego clinico delle IVIg o Ig a utilizzo sottocutaneo nelle Regioni in cui il consumo dei predetti MPD si discosti significativamente da quello medio nazionale e da quello di Paesi europei ad analogo tenore socio-economico (tabella 7).

Le principali indicazioni per l'uso clinico appropriato di albumina sono rappresentate dal trattamento e dalla prevenzione delle complicanze cliniche più gravi nei pazienti con cirrosi avanzata e dalla fluidoterapia dei pazienti critici, per i quali cristalloidi e colloidi non proteici siano non efficaci o controindicati[20]. La principale indicazione per l'uso clinico appropriato di AT è, invece, rappresentata dalla terapia sostitutiva nei pazienti con carenze congenite[21].

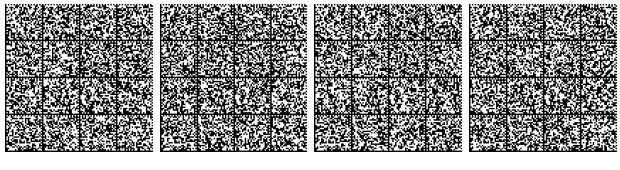
Inoltre, il "documento di sintesi inerente alla domanda regionale di farmaci plasmaderivati", di cui al punto 6.8 del sopra citato ASR del 13 ottobre 2011, evidenziati "gli scostamenti della domanda rispetto alla stima dei fabbisogni regionali appropriati ottenibili dalle evidenze scientifiche e dal confronto con i dati nazionali messi a disposizione dal CNS, con quelli di altre Regioni comparabili per attività assistenziali erogate e con quelli di Paesi europei a tenore socio-economico comparabile", deve indicare quale sia la domanda regionale globale appropriata di questi prodotti al fine di definire "la quantità e la qualità del plasma da avviare alla lavorazione industriale, tenendo conto, di concerto con il CNS, delle dinamiche e delle esigenze associate al grado di autosufficienza nazionale di farmaci plasmaderivati".

A questo proposito, il confronto del dato italiano con gli omologhi rilevati in altri Paesi ad analogo tenore socio-economico fornisce una prima indicazione sulla propensione all'utilizzo di questi medicinali. L'Italia è il maggiore consumatore di albumina a livello internazionale, con un utilizzo *pro capite* fino a tre volte maggiore rispetto ad altri Paesi industrializzati ad essa comparabili[22] ed è al secondo posto per il consumo di AT, con un utilizzo da due a sette volte maggiore rispetto ai medesimi Paesi[21] (tabella 7).

È necessario che l'impiego dei MPD venga ricondotto a livelli coerenti con le migliori evidenze scientifiche disponibili di efficacia clinica, in conformità con raccomandazioni e LG internazionali e/o nazionali aggiornate e di elevata qualità, supportate da Società scientifiche o *Panel* di esperti. Fermi restando i livelli anche inferiori di domanda registrati in Italia e in Europa, in contesti di elevata appropriatezza prescrittiva, sulla base delle evidenze disponibili, sono da considerarsi inappropriati (e quindi da non superare):

- una domanda di albumina superiore a 400 grammi per mille unità di popolazione, in assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche (figura 1);
- una domanda di AT superiore a 1 UI pro capite, in assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche (figura 2);
- una domanda di PFC superiore a 1.600 millilitri per mille unità di popolazione, in assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche.

Alla luce del costante aumento dei consumi di Ig registrato nel corso degli ultimi anni, l'utilizzo di Ig richiede, in tutte le Regioni, un attento monitoraggio e una valutazione dell'efficacia clinica, in linea con quanto indicato dalle LG e dalle posizioni degli organismi nazionali e internazionali. In assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche, sono da ritenersi in ogni caso inappropriati utilizzi superiori a 110 grammi per mille unità di popolazione, fermi restando i livelli anche inferiori di domanda registrati in molte Regioni.



In considerazione della rilevanza strategica che la gestione dell'appropriatezza riveste all'interno del Sistema della plasmaderivazione, in ogni caso, gli investimenti sulla promozione dell'appropriatezza nella gestione organizzativa e clinica del PFC e dei MPD dovranno essere fortemente supportati.
La domanda di albumina è altresì caratterizzata da una quota significativa (pari circa 5.000 chilogrammi nel 2014) espressa, soprattutto in alcune Regioni, attraverso il canale distributivo delle farmacie aperte al pubblico (tabella 8). Tenuto conto delle indicazioni cliniche per l'utilizzo dell'albumina, tale modalità di distribuzione dovrebbe avere un carattere residuale. È, pertanto, da valutare, in collaborazione con le altre autorità competenti, l'adozione di misure più restrittive rispetto alle modalità distributive di tale prodotto.
Le Regioni adottano tutte le misure idonee al perseguimento dei sopraelencati obiettivi, tra cui:

a) la diffusione e il monitoraggio dell'implementazione di LG multi-professionali cliniche e organizzative;

b) la promozione di audit clinici, con la partecipazione di tutti gli specialisti interessati;

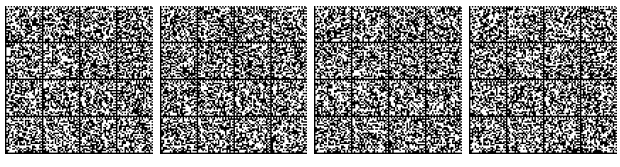
c) la promozione delle attività dei Comitati ospedalieri per il buon uso del sangue;

d) la valutazione da parte degli specialisti di medicina trasfusionale dell'appropriatezza delle richieste di MPD.

2. UTILIZZO PRIORITARIO DEI MEDICINALI PLASMADERIVATI DA CONTO-LAVORAZIONE E COMPENSAZIONI INTERREGIONALI

Ai fini del perseguimento dell'autosufficienza nazionale e della valorizzazione del dono del sangue e dei suoi prodotti, quale patrimonio strategico a valenza sovraziendale e sovraregionale, le Regioni sono tenute ad acquisire in via prioritaria i prodotti medicinali (finiti e semilavorati intermedi) derivati dalla lavorazione del plasma nazionale in base alle convenzioni, ove equivalenti agli analoghi emoderivati commerciali, individuando anche le adeguate forme di dispensazione diretta.
Il plasma destinato alla lavorazione industriale, i MPD e gli intermedi di produzione sono oggetto di scambio interregionale sulla base delle tariffe individuate dall'ASR del 20 ottobre 2015. Le tariffe sono oggetto di periodico aggiornamento sulla base del monitoraggio da parte delle Regioni, attraverso le SRC e con il coordinamento del CNS, in rapporto ai cambiamenti risultanti dall'evoluzione del sistema, con particolare riferimento agli esiti derivanti dalla stipula delle nuove convenzioni con le aziende di produzione di emoderivati autorizzate ai sensi del DM 5 dicembre 2014. Inoltre, al fine di mantenere nel tempo un adeguato livello di competitività dei MPD da conto-lavorazione, le revisioni del sistema tariffario devono tenere conto, come già avvenuto in fase di prima definizione, da un lato dei costi medi standard di produzione e dall'altro dei prezzi di mercato, che potranno subire nel tempo fluttuazioni legate, ad esempio, al costo dei fattori di produzione o all'andamento del mercato internazionale.
Ai fini della gestione economico-finanziaria, le Regioni, attraverso l'adeguata implementazione del Sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA), gestiscono gli scambi interregionali dei medicinali derivati da plasma nazionale. Analogamente agli emocomponenti labili, la gestione finanziaria delle compensazioni del plasma, degli intermedi e semilavorati nonché dei prodotti finiti avverrà attraverso il meccanismo della mobilità sanitaria interregionale.
Il monitoraggio della disponibilità e della movimentazione di plasma destinato alla lavorazione, di intermedi e di medicinali emoderivati è effettuato nell'ambito del SISTRA, mediante apposita sezione sviluppata a supporto delle attività regionali e nazionali di:

- programmazione della raccolta di plasma;
- programmazione della richiesta di MPD in conto-lavorazione;
- programmazione della produzione di MPD in conto-lavorazione;



- gestione delle compensazioni programmate e occasionali di intermedi e MPD tra le Regioni ("bacheca nazionale dei medicinali plasmaderivati");
- monitoraggio della produzione e della domanda di plasma e MPD;
- gestione delle eccedenze di intermedi e MPD.

3. GESTIONE DELLE ECCEDENZE E CARENZE DI INTERMEDI E PRODOTTI FINITI DELLA LAVORAZIONE DEL PLASMA NAZIONALE

In un'ottica di sostenibilità del Sistema, è necessario conseguire l'autosufficienza di MPD considerando anche la gestione di eventuali carenze o eccedenze nazionali della materia prima, dei prodotti intermedi di lavorazione e di quelli finiti e garantire un utilizzo etico e razionale della risorsa plasma e la valorizzazione del dono da cui proviene, collocando tutti i prodotti intermedi e finali che ne derivano.
A tal fine si promuovono specifici accordi, programmi o progetti, nell'ambito dei quali può essere prevista la cessione dei medicinali emoderivati o dei prodotti intermedi di lavorazione del plasma con recupero dei costi di produzione e comunque senza fini di lucro[23] e con riferimento all'ASR del 7 febbraio 2013[24].
Ai fini della gestione di eventuali carenze, spetta al MdS, avvalendosi del CNS, definire un piano specifico con lo scopo di identificare, a livello regionale e nazionale, l'insieme di azioni di coordinamento appropriate nell'eventualità di una improvvisa e non attesa mancanza di disponibilità e di fornitura di adeguati quantitativi di plasma e MPD. Il suddetto piano deve contenere:

- le azioni da intraprendere al fine di gestire le conseguenze di una rapida crescita della domanda o di una repentina diminuzione dell'offerta/produzione a livello nazionale;
- i differenti scenari di intervento in funzione delle tipologie e del livello di criticità delle carenze;
- le priorità di utilizzo del plasma e dei MPD al fine di mitigare l'impatto delle carenze;
- i flussi informativi e gli strumenti di comunicazione per la gestione delle carenze;
- le relazioni e responsabilità dei diversi *stakeholders*.

B) SVILUPPO DELLA RACCOLTA DI PLASMA NEI SERVIZI TRASFUSIONALI E NELLE UNITÀ DI RACCOLTA

4. INCREMENTO DELLA QUANTITÀ DI PLASMA DA INVIARE AL FRAZIONAMENTO INDUSTRIALE

Il ruolo strategico dei MPD nel trattamento di molte patologie croniche è confermato dall'inserimento delle immunoglobuline umane o polivalenti (Ig) e dei fattori delle coagulazione (FVIII e FIX) nelle liste dei farmaci essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)[25]. La stessa organizzazione riconosce che il raggiungimento dell'autosufficienza nei prodotti del sangue, basata sulla donazione volontaria e non remunerata, e la sicurezza della fornitura sono importanti obiettivi da perseguire a livello nazionale per prevenire eventuali carenze e per rispondere ai fabbisogni dei pazienti[26].
A livello internazionale, nell'ambito dei programmi di autosufficienza, le Ig possono essere quindi considerate i *driver* della raccolta di plasma. Programmare la produzione sulla base del fabbisogno di Ig polivalenti comporta la risposta ai bisogni di tutti i MPD siano essi *driver* della produzione come considerati in passato (FVIII e albumina), siano essi altri MPD (FIX, CCP e AT). L'avvento dei prodotti ricombinanti ha profondamente modificato la strategia terapeutica del paziente emofilico nei Paesi con sistemi sanitari evoluti e ciò ha comportato inevitabili ripercussioni sull'andamento della domanda del prodotto plasmatico. È importante sottolineare comunque che il prodotto plasmatico rimane un presidio fondamentale del trattamento tanto nei Paesi in via di sviluppo quanto nei Paesi con economie avanzate, anche nell'ottica di una rivalutazione del prodotto di origine plasmatica sulla base delle nuove evidenze scientifiche relative al ridotto rischio associato allo sviluppo di inibitori nei *Previously Untreated Patients* (PUPs), rispetto ai prodotti ricombinanti[27].

Nella stima della domanda di Ig non è possibile prescindere dalle esperienze registrate in alcuni Paesi, quali Stati Uniti, Canada, Australia, dove la domanda osservata nel corso degli anni è significativamente più elevata di quanto registrato attualmente in Italia (73 grammi per mille unità di popolazione) e in molti Paesi dell'UE (60 grammi per mille unità di popolazione[16]). Inoltre, l'analisi del *trend* nazionale e quanto osservato a livello internazionale dimostrano una diminuzione della domanda di emazie e la conseguente progressiva diminuzione della produzione di plasma da separazione, dovuta anche all'applicazione dei principi di PBM.

Pertanto, la programmazione della produzione di plasma deve prevedere l'incremento della quantità di plasma raccolto tramite aferesi, anche attraverso le attività di informazione e promozione della donazione in aferesi svolte dalle Associazioni e Federazioni di donatori di sangue.

Ai fini della determinazione dei volumi di plasma da conferire al frazionamento industriale è stato sviluppato un modello previsionale che tiene conto: degli attuali livelli di produzione di plasma, dell'andamento della raccolta di plasma da separazione, stimato in decremento dell'1% all'anno rispetto al 2015, dell'impatto delle misure previste dal DM 2 novembre 2015 sulla raccolta nonché della dinamica demografica (tabella 9).

In particolare, le Regioni che nel 2015 hanno registrato un indice di conferimento di plasma per il frazionamento industriale (colonna 1) inferiore all'indice nazionale (12,8 chilogrammi per mille abitanti) sono chiamate a incrementare la raccolta fino a raggiungere, entro il 2020, tale indice di conferimento; rimane atteso che le altre (con indice superiore a 12,8 chilogrammi per mille abitanti) conservino gli attuali livelli di raccolta e i relativi indici di conferimento (colonna 3). Questo consente l'aumento teorico della quantità totale (colonna 4) di plasma da conferire rispetto ai valori osservati nel 2015 (colonna 2).

I valori teorici così ottenuti sono corretti in valori effettivi (colonna 5) per tenere conto dei seguenti fattori:

a) l'aumento atteso della popolazione in linea con la crescita osservata nell'ultimo quadriennio (+0,1% annuo);
b) la diminuzione del plasma da separazione, stimata in 1% all'anno rispetto al 2015;
c) l'attuazione delle misure introdotte dal DM 2 novembre 2015, quali (i) l'aumento dei volumi minimi delle procedure da aferesi e (ii) l'eliminazione delle procedure di produzione di concentrati piastrinici da unità di sangue intero attraverso la separazione intermedia di plasma ricco di piastrine, nonché la riduzione delle unità eliminate per diverse cause (vedi paragrafo successivo), consentiranno di ottenere incrementi della quantità di plasma da conferire a parità di numero delle procedure attualmente effettuate;
d) per le Regioni con indice di conferimento di plasma per il frazionamento industriale inferiore a 10 chilogrammi per mille abitanti, e significativamente lontani dal valore nazionale, non è verosimile, anche nella più ottimistica delle previsioni, attendersi una crescita della raccolta, nel corso del successivo quinquennio, superiore al 40% rispetto ai valori del 2015. Pertanto questo diviene l'obiettivo di incremento effettivo richiesto per le suddette;
e) per le Regioni con indici di conferimento attualmente superiori al valore registrato a livello nazionale, l'incremento atteso dall'implementazione delle misure di cui al punto b viene aggiunto all'obiettivo teorico individuato per la raccolta 2020.

Sulla base di tale modello, il volume di plasma da raccogliere nel 2020 è fissato in circa 860.000 chilogrammi (colonna 5, figura 3), pari a 14 chilogrammi per mille abitanti (colonna 6), che corrisponde ad una differenza di 83.000 chilogrammi (colonna 7) in più rispetto al 2015, pari al + 11% (*range* regionale 0 – 40%, colonna 8). La quota di plasma da aferesi nel 2020 è quindi stimabile in 308.000 chilogrammi circa, + 57% rispetto ai volumi 2015 (196.000 chilogrammi circa).

Questi volumi sono considerati un obiettivo di sostenibilità del sistema in grado di rispondere in modo adeguato alla domanda nazionale di Ig senza generare eccedenze degli altri MPD, difficilmente allocabili.

Essi, infatti, permetteranno la produzione in conto-lavorazione di circa 3.900 chilogrammi di Ig, assumendo una resa industriale di 4,5 grammi per chilogrammo di plasma, e la copertura di circa l'80% della domanda del SSN. Al contempo, tenuto conto della riduzione di un terzo del consumo totale di albumina, quale obiettivo del presente *Programma*, tali volumi consentiranno di generare il pressoché pieno soddisfacimento della domanda totale di albumina senza originare alcun *surplus* di produzione di FVIIIpd, assumendo una domanda dei prodotti da conto-lavorazione pari al 75% circa della domanda totale di FVIIIpd e un consumo costante o in lieve incremento nel prossimo quinquennio.
Ai fini del raggiungimento di questo obiettivo e del perseguimento dell'autosufficienza, è necessario pertanto che le Regioni con un indice di conferimento di plasma per il frazionamento industriale inferiore a 10 chilogrammi per mille abitanti incrementino la raccolta di almeno il 40% nel corso del quinquennio. Alle altre Regioni è richiesto di mantenere almeno gli attuali livelli di produzione.

5. ADOZIONE DI MISURE A FAVORE DELL'EFFICIENZA E DELLA SOSTENIBILITÀ NELLA PRODUZIONE DI PLASMA

L'attuale organizzazione della raccolta e della produzione di plasma presenta una serie di criticità che ne minano l'efficienza.
Si osserva un'ampia variabilità nella quantità di plasma conferito all'industria dalle Regioni (*range* 4,8 – 21,5 chilogrammi per mille abitanti) e nelle unità prodotte per singolo centro (il 75% del volume di plasma è conferito al frazionamento industriale da solo il 30% dei ST presenti in Italia). Dall'analisi dei dati di attività dei ST si rileva, inoltre, come una quota non trascurabile di unità prodotte sia eliminata per cause tecniche e sanitarie (tabella 10).
Inoltre, per quanto riguarda la produzione in aferesi, si registra un'estrema variabilità regionale nel quantitativo di plasma raccolto mediante ciascuna procedura, nel numero di separatori cellulari e nel numero di procedure effettuate per singolo separatore. In particolare, a fronte di una distribuzione sostanzialmente omogenea su tutto il territorio nazionale del numero di separatori cellulari per mille abitanti, la produttività dei separatori è significativamente variabile tra le Regioni e tra singoli ST (*range* 1 – 583 procedure per separatore per anno).
Le criticità sopra indicate si riflettono negativamente sui costi di produzione del plasma osservati in Italia, che risultano più elevati rispetto a quelli rilevati a livello internazionale[18,28,29,30,31].
Tenuto conto degli obiettivi quantitativi fissati dal presente programma, risulta strategica e improrogabile la necessità di sviluppare e promuovere, in tutte le Regioni, un programma di miglioramento dell'efficienza della raccolta di plasma da aferesi, attraverso la definizione e condivisione di buone pratiche organizzative, la promozione di attività di *benchmarking* nazionale e internazionale e l'identificazione di obiettivi e costi medi standard di produzione che assicurino la sostenibilità del sistema in un orizzonte temporale definito e all'interno di un limite circoscritto di risorse finanziarie.
In tale prospettiva, alcune delle misure contenute nel DM 2 novembre 2015 garantiscono un miglioramento dell'efficienza nella produzione di plasma. I nuovi limiti per i volumi della raccolta di plasma per ciascuna procedura di aferesi prevedono, al netto della soluzione anticoagulante impiegata, un volume minimo di 600 ml, e massimo di 700 ml per le procedure di aferesi monocomponente e un volume compreso tra 350 e 450 ml per le procedure di aferesi multicomponente. Prevedono inoltre l'aumento del volume totale di plasma raccolto nell'arco di un anno da singolo donatore (da 10 a 12 litri). Sempre in base a quanto previsto dallo stesso decreto, è possibile attendersi un margine di aumento del plasma raccolto attraverso l'eliminazione delle procedure di produzione di concentrati piastrinici da unità di sangue intero attraverso la separazione intermedia di plasma ricco di piastrine, prevista entro sei mesi dall'emanazione del Decreto stesso.
In questo contesto, sono individuati i seguenti obiettivi per le Regioni ai fini del miglioramento dell'efficienza della produzione di plasma:

a) l'aumento dei volumi di plasma raccolto per singola procedura di aferesi, attraverso la diffusione e l'implementazione di standard declinati per tipologia di donatore e procedura, tenendo conto di quanto previsto dal succitato DM 2 novembre 2015, stimabile in circa il 20% per singola procedura di aferesi;

b) la riduzione del numero di unità eliminate per cause tecniche al di sotto del 2%, rispetto al totale delle unità raccolte, e l'azzeramento del numero di quelle eliminate per scadenza;

c) la riduzione del numero di unità eliminate perché risultate non conformi ai controlli effettuati in fase di accettazione da parte della/e azienda/e di frazionamento del plasma;

d) l'aumento delle procedure di raccolta eseguite per singolo separatore, includendo sia le procedure di aferesi monocomponente sia quelle multicomponente, tendendo a raggiungere entro il 2020 il numero medio annuo ottimale per Regione di 600; comunque, ai fini dell'efficienza, si deve prevedere un numero minimo di procedure per singolo separatore non inferiore a 250 all'anno ed un numero medio minimo annuo per Regione pari a 400;

e) l'identificazione di modelli di organizzazione e concentrazione della raccolta del plasma da aferesi finalizzati ad incrementare, in modo sostenibile, sia in termini quantitativi sia qualitativi, i volumi di plasma da inviare al frazionamento industriale;

f) l'ampliamento dell'accesso alla donazione attraverso l'estensione dei tempi di apertura delle strutture dove avviene la raccolta;

g) lo sviluppo di specifici progetti di collaborazione con le Associazioni e Federazioni dei donatori volontari di sangue, con lo scopo di reclutare ed inviare donatori idonei alla plasmaferesi con modalità e tempistiche definite dai ST in base agli obiettivi stabiliti dalla programmazione regionale e nazionale.

Nell'ambito del quinquennio oggetto del presente Programma, al CNS, con la collaborazione delle SRC, spetta il compito di:

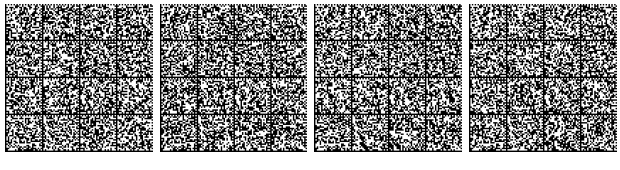
- analizzare e quantificare le risorse utilizzate per la produzione del plasma in singoli contesti regionali;
- identificare un set di indicatori e implementare un database per il monitoraggio dell'efficienza delle strutture coinvolte nella raccolta e produzione di plasma da inviare al frazionamento industriale;
- promuovere le attività di *benchmarking* e la diffusione di buone pratiche organizzative.

6. SPERIMENTAZIONI GESTIONALI A FAVORE DELL'AUTOSUFFICIENZA E DELLA SOSTENIBILITÀ

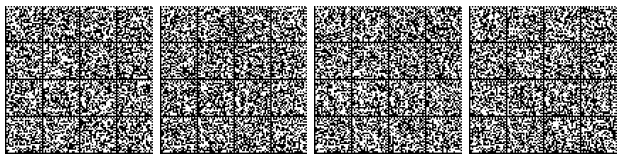
La L 219/2005 prevede (art. 11, comma 2, lettera i) la promozione di sperimentazioni gestionali, ai sensi dell'articolo 9-bis del DLgs 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, anche in forma consortile tra diverse aziende della stessa Regione o di Regioni diverse, quale strumento per il perseguimento dell'autosufficienza.

Risulta evidente, infatti, come pratiche virtuose derivanti da sperimentazioni gestionali possano consentire, grazie ad esempio all'introduzione di elementi di flessibilità organizzativa, un miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza gestionale. In particolare, le sperimentazioni gestionali possono essere attuate nei seguenti ambiti:

a) *Sviluppo di forme di collaborazione con le Associazioni/Federazioni dei donatori volontari di sangue* nella gestione delle risorse (locali, beni e servizi, personale), nell'ambito della partecipazione prevista delle Associazioni/Federazioni all'interno dei processi di raccolta di sangue ed emocomponenti, ai sensi dell'articolo 7, comma 4 della L 219/2005, nel rispetto di quanto previsto dalla normativa in materia di autorizzazione e accreditamento delle strutture trasfusionali.



b) *Concentrazione delle attività di approvvigionamento di beni, servizi e risorse umane*. Le modalità con le quali è organizzata la produzione e il relativo finanziamento differiscono per singolo contesto regionale e intra-regionale e rappresentano un ostacolo alla programmazione e alla gestione delle risorse disponibili. Ciò si manifesta con maggiore evidenza nelle procedure di acquisizione dei fattori produttivi. Pertanto la concentrazione delle attività, quali l'indizione di gare per la fornitura di beni e servizi, consentirebbe il raggiungimento di volumi necessari per garantire adeguate contrattazioni, con economie di scala, con le aziende fornitrici.



10. IMPLEMENTAZIONE DEL PROGRAMMA

Il monitoraggio del presente *Programma* viene effettuato annualmente dal CNS sulla base degli indicatori di cui all'allegato A relativi all'appropriatezza di utilizzo del plasma e dei MPD e alla raccolta del plasma.

Sulla base di tali obiettivi e indicatori sono definiti, per ciascuna Regione, gli adeguamenti relativi ai livelli di domanda, efficienza e produzione di plasma e di MPD, attraverso il decreto annuale sul Programma di autosufficienza nazionale di cui all'articolo 14 della L 219/2005. Nell'ambito della stessa programmazione annuale sono concordate le compensazioni interregionali, sono fornite indicazioni relative alla gestione delle eccedenze e delle carenze a livello nazionale e all'eventuale contributo a progetti di cooperazione internazionale. E' altresì fornita evidenza del recupero di risorse derivanti dal perseguimento degli obiettivi, al fine di consentire alle Regioni reinvestimenti per il miglioramento del Sistema trasfusionale regionale, con particolare riguardo alla raccolta di plasma, alle sperimentazioni gestionali, nonché a programmi e progetti, anche a valenza nazionale, ai fini del raggiungimento dell'autosufficienza di MPD a valenza strategica. Gli obiettivi del presente Programma, come declinati annualmente nel Programma di autosufficienza nazionale, sono monitorati anche attraverso il Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza, di cui all'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005[32].

11. COMUNICAZIONE, FORMAZIONE ED EDUCAZIONE PERMANENTE

Ai fini della diffusione e del recepimento degli indirizzi e delle misure previste dal presente *Programma*, il CNS, nell'ambito dei compiti assegnati dalla legge e in accordo con il MdS, provvede allo sviluppo di un piano di comunicazione e di un piano di formazione, le cui attività saranno declinate nell'ambito del *Programma annuale di autosufficienza nazionale.*

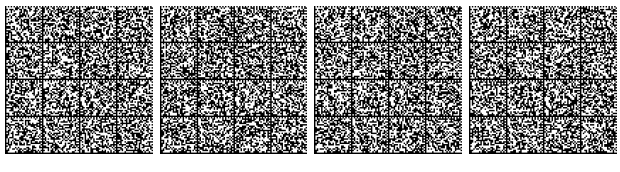
Il piano di comunicazione conterrà indicazioni in relazione a:

- i contenuti della comunicazione, focalizzata sulla promozione della raccolta di plasma, sulle misure e gli interventi a favore dell'efficienza, sulle misure di appropriatezza, sulle sperimentazioni gestionali e sul ruolo esercitato dai diversi attori (Associazioni e Federazione dei donatori, professionisti dei ST, clinici, Associazioni dei pazienti ecc.) nell'implementazione del *Programma*;
- i destinatari della comunicazione interni al Sistema trasfusionale ed esterni allo stesso (servizi farmaceutici regionali, medici prescrittori, ecc.);
- le modalità e gli strumenti della comunicazione (spazio web, eventi territoriali, procedure reticolari di condivisione delle informazioni, ecc.);
- la valutazione e il monitoraggio dell'efficacia della comunicazione.

Tali attività intendono favorire una relazionalità di tutti gli attori non episodica ma continua e strutturata, a partire da una visione complessiva e generale che guarda il Sistema nella sua interezza e complessità.

Il CNS, in sinergia con gli attori del sistema, promuove, ai fini del conseguimento degli obiettivi del presente programma, un piano di formazione e aggiornamento, con riferimento ai seguenti ambiti:

- governo dell'appropriatezza dell'utilizzo dei principali MPD;
- promozione della raccolta del plasma, con particolare riferimento alle procedure di aferesi;
- miglioramento dell'efficienza e della sostenibilità nella produzione di plasma.



GLOSSARIO

Autosufficienza
La capacità di garantire ai pazienti, in modo sistematico e sostenibile, la pronta e continua disponibilità di un insieme definito di medicinali plasmaderivati col più elevato grado di qualità e sicurezza e in conformità al quadro normativo esistente che risponda al soddisfacimento di bisogni clinici appropriati attraverso la raccolta nazionale di plasma, basata su donazioni volontarie e non remunerate, prevedendo anche il contributo di quote acquisite sul mercato commerciale.

Bisogno clinico
La quantità di prodotto necessaria per trasfondere tutti gli individui, all'interno di una popolazione definita in un periodo di tempo definito, che hanno bisogno di un determinato prodotto. Essa risente del contesto storico, culturale e finanziario e richiede evidenze scientifiche tali da garantire effettivi benefici clinici.

Comitati ospedalieri per il buon uso del sangue
Comitato la cui costituzione, presso le aziende sanitarie/enti a cui afferiscono i ST, è prevista a norma di legge al fine di perseguire la razionalizzazione e l'appropriatezza dell'utilizzo clinico degli emocomponenti e dei medicinali plasmaderivati, attraverso l'attuazione di programmi di controllo sull'impiego clinico del sangue e dei suoi prodotti e di monitoraggio delle richieste trasfusionali.

Domanda SSN
Quantità di medicinali plasmaderivati a carico del Servizio sanitario nazionale destinata a strutture sanitarie pubbliche e private accreditate e alle farmacie territoriali.

Conto-lavorazione
Lavorazione in conto terzi di medicinali plasmaderivati a partire da plasma nazionale affidata dalle Regioni ad aziende titolate a fronte di specifiche convenzioni che definiscono, tra gli altri, il piano di produzione e la consegna di tali medicinali.

Approvvigionamento sul mercato
Acquisizione di medicinali plasmaderivati dal canale commerciale mediante procedura di gara conforme alla normativa vigente.

Lavorazione industriale del plasma
Processo di trasformazione industriale del plasma e di produzione di medicinali plasmaderivati finiti a partire dall'emocomponente plasma presso aziende produttrici individuate a norma di legge.

Compensazione
Scambio dell'emocomponente plasma e di relativi prodotti semilavorati, intermedi o finiti tra Regioni eccedentarie a beneficio di Regioni carenti, sulla base di tariffe nazionali individuate dalla normativa vigente

Sistema della plasmaderivazione
L'insieme delle norme, procedure, risorse umane, strutturali, tecnologiche ed economiche proprie del sistema trasfusionale nazionale destinate alla programmazione, raccolta, controllo, lavorazione e distribuzione di plasma proveniente da donazioni volontarie e non remunerate e destinato alla lavorazione ed al frazionamento industriale in regime di conto-lavorazione ai fini della produzione di medicinali plasmaderivati.

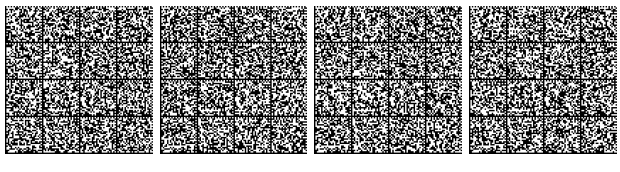
Appropriatezza trasfusionale
L'uso del prodotto appropriato al paziente giusto al momento giusto, nella condizione corretta e secondo le linee guida approvate, garantendo un uso sicuro, clinicamente efficace ed efficiente del sangue umano donato e dei prodotti da esso derivati.

ALLEGATO 1 - LISTA INDICATORI

Le Regioni saranno monitorate sulla base dei seguenti indicatori, espressi in variazione annua rispetto al programmato, relativi all'appropriatezza di utilizzo del plasma e dei MPD e alla raccolta del plasma. In particolare, i valori di riferimento degli indicatori saranno stabiliti sulla base degli obiettivi individuati dal decreto recante il Programma annuale di autosufficienza nazionale, di cui all'articolo 14 della L 219/2005.

A. Appropriatezza
   1. Domanda standardizzata di albumina (grammi / mille abitanti).
   2. Domanda di albumina a carico del SSN distribuita attraverso il canale delle farmacie aperte al pubblico (chilogrammi).
   3. Domanda standardizzata di antitrombina (unità internazionali / abitante).
   4. Domanda standardizzata di immunoglobuline polivalenti (grammi / mille abitanti).
   5. Domanda standardizzata di plasma fresco congelato (millilitri / mille abitanti).

B. Raccolta
   1. Quantità totale di plasma conferito (chilogrammi).
   2. Quantità totale standardizzata di plasma conferito (chilogrammi / mille abitanti).
   3. Peso medio delle unità di plasmaferesi monocomponente e multicomponente (grammi).
   4. a) Numero medio di procedure per separatore cellulare.
      b) Numero di procedure per singolo separatore cellulare.
   5. a) Percentuale di unità di plasma eliminate per cause tecniche sul totale delle unità prodotte.
      b) Percentuale di unità di plasma eliminate per scadenza sul totale delle unità prodotte.



ALLEGATO 2 - TABELLE E FIGURE

TABELLA 1. DOMANDA TOTALE (A CARICO SSN E PRIVATA), ESPRESSA IN GRAMMI, DI ALBUMINA E RELATIVE VARIAZIONI PERCENTUALI NEL QUADRIENNIO 2011-2014 [16].

	2011	2012	2013	2014	VARIAZIONE %
Abruzzo	802.783	774.495	809.950	892.205	11,1
Basilicata	354.735	321.010	338.990	367.015	3,5
Calabria	1.466.588	1.320.250	1.241.515	1.217.193	-17,0
Campania	4.328.273	5.361.223	5.469.300	6.086.215	40,6
Emilia-Romagna	2.254.210	2.155.010	2.492.598	2.473.693	9,7
Friuli-Venezia Giulia	340.380	380.143	322.983	354.240	4,1
Lazio	4.036.993	3.753.930	2.920.718	3.050.475	-24,4
Liguria	806.700	754.380	659.908	689.168	-14,6
Lombardia	5.517.158	5.178.113	5.725.543	6.230.150	12,9
Marche	571.033	564.393	539.805	583.658	2,2
Molise	191.583	229.700	213.163	205.333	7,2
Piemonte	1.659.628	1.646.008	1.505.493	1.533.650	-7,6
Provincia Autonoma di Bolzano	116.570	133.560	136.490	145.420	24,7
Provincia Autonoma di Trento	123.475	117.590	130.910	136.585	10,6
Puglia	3.762.990	3.735.300	3.723.878	3.288.975	-12,6
Sardegna	2.046.890	1.598.020	1.710.493	1.689.905	-17,4
Sicilia	2.929.808	2.911.973	2.905.128	2.571.450	-12,2
Toscana	2.493.200	2.254.023	2.172.175	2.253.678	-9,6
Umbria	464.650	456.413	454.880	493.733	6,3
Valle d'Aosta	74.480	60.760	60.200	62.020	-16,7
Veneto	2.029.680	2.121.495	1.758.200	1.995.080	-1,7
Regione ns*	70.858	121.428	86.695	-	-100,0
ITALIA	36.442.660	35.949.213	35.379.010	36.319.838	-0,3

* Regione ns: Regione non significativa. Si intende destinatario generico: considerabile come un soggetto identificabile giuridicamente ma non territorialmente.

TABELLA 2. DOMANDA TOTALE DEI PRINCIPALI MEDICINALI PLASMADERIVATI PRODOTTI IN CONTO-LAVORAZIONE, ANNO 2014[16].

	ALBUMINA	IVIg	F VIIIpd	F IXpd	CCP	AT
	g	g	UI	UI	UI	UI
Abruzzo	892.205	82.147	1.055.000	713.000	426.500	2.219.000
Basilicata	367.015	23.257	2.483.000	10.000	106.000	1.870.000
Calabria	1.217.193	71.604	6.794.000	15.000	879.900	7.399.000
Campania	6.086.215	241.571	10.170.500	33.500	3.548.400	23.132.000
Emilia-Romagna	2.473.693	284.757	8.210.000	940.000	4.804.600	2.102.000
Friuli-Venezia Giulia	354.240	81.715	3.816.000	178.000	818.500	1.494.000
Lazio	3.050.475	318.989	18.780.000	210.600	1.597.200	19.106.000
Liguria	689.168	149.611	1.576.000	64.000	1.265.800	2.694.000
Lombardia	6.230.150	677.468	23.921.500	1.203.000	5.499.800	9.876.000
Marche	583.658	138.940	5.967.000	387.000	1.254.000	2.583.000
Molise	205.333	17.765	801.000	10.000	206.800	936.500
Piemonte	1.533.650	343.481	18.985.500	2.630.500	3.138.300	8.643.000
PA Bolzano	145.420	42.768	1.850.000	32.000	496.000	288.000
PA Trento	136.585	26.450	110.000	-	343.500	176.000
Puglia	3.288.975	255.199	13.109.000	1.788.000	2.099.200	7.797.500
Sardegna	1.689.905	73.783	4.200.500	-	1.011.000	3.891.500
Sicilia	2.571.450	225.295	7.757.000	212.000	2.987.300	15.608.500
Toscana	2.253.678	497.281	6.620.000	1.068.000	2.976.200	8.389.000
Umbria	493.733	51.765	1.686.500	133.000	617.000	596.000
Valle d'Aosta	62.020	5.513	40.000	-	96.000	214.000
Veneto	1.995.080	344.294	9.116.500	1.525.000	3.197.900	5.317.000
ITALIA	**36.319.838**	**3.953.650**	**147.049.000**	**11.152.600**	**37.369.900**	**124.332.000**

Legenda. IVIg: immunoglobuline umane normali o polivalenti ad uso endovenoso; FVIIIpd: fattore VIII di origine plasmatica; FIXpd: fattore IX di origine plasmatica; CCP: concentrati di complesso protrombinico; AT: antitrombina; UI: unità internazionali; g: grammi; PA: Provincia Autonoma.

TABELLA 3. DOMANDA TOTALE STANDARDIZZATA DEI PRINCIPALI MEDICINALI PLASMADERIVATI PRODOTTI IN CONTO-LAVORAZIONE, ANNO 2014[16].

	ALBUMINA	IVIg	F VIIIpd	F IXpd	CCP	AT
	g per mille abitanti	g per mille abitanti	UI *pro capite*	UI *pro capite*	UI *pro capite*	UI *pro capite*
Abruzzo	668,8	61,6	0,8	0,5	0,3	1,7
Basilicata	634,5	40,2	4,3	0,0	0,2	3,2
Calabria	614,6	36,2	3,4	0,0	0,4	3,7
Campania	1.036,8	41,2	1,7	0,0	0,6	3,9
Emilia-Romagna	556,3	64,0	1,8	0,2	1,1	0,5
Friuli-Venezia Giulia	288,1	66,5	3,1	0,1	0,7	1,2
Lazio	519,6	54,3	3,2	0,0	0,3	3,3
Liguria	432,9	94,0	1,0	0,0	0,8	1,7
Lombardia	624,7	67,9	2,4	0,1	0,6	1,0
Marche	375,8	89,5	3,8	0,2	0,8	1,7
Molise	652,4	56,4	2,5	0,0	0,7	3,0
Piemonte	345,7	77,4	4,3	0,6	0,7	1,9
PA Bolzano	282,0	82,9	3,6	0,1	1,0	0,6
PA Trento	254,7	49,3	0,2	-	0,6	0,3
Puglia	804,1	62,4	3,2	0,4	0,5	1,9
Sardegna	1.015,7	44,3	2,5	-	0,6	2,3
Sicilia	504,7	44,2	1,5	0,0	0,6	3,1
Toscana	600,9	132,6	1,8	0,3	0,8	2,2
Umbria	550,6	57,7	1,9	0,1	0,7	0,7
Valle d'Aosta	482,3	42,9	0,3	-	0,7	1,7
Veneto	404,9	69,9	1,9	0,3	0,6	1,1
ITALIA	**597,5**	**65,0**	**2,4**	**0,2**	**0,6**	**2,0**

Legenda. IVIg: immunoglobuline umane normali o polivalenti ad uso endovenoso; FVIIIpd: fattore VIII di origine plasmatica; FIXpd: fattore IX di origine plasmatica; CCP: concentrati di complesso protrombinico; AT: antitrombina; UI: unità internazionali; g: grammi; PA: Provincia Autonoma.

TABELLA 4. MEDICINALI PLASMADERIVATI DISTRIBUITI IN CONTO-LAVORAZIONE E PERCENTUALE DI AUTOSUFFICIENZA PER REGIONE, ANNO 2014[16].

	Albumina g	Autosufficienza*	IVIg g	Autosufficienza*	FVIIIpd UI	Autosufficienza*	FIXpd UI	Autosufficienza*	CCP3 UI	Autosufficienza*	AT UI	Autosufficienza*
Abruzzo	474.500	65%	68.395	83%	48.000	5%	21.000	3%	264.000	62%	2.054.000	93%
Basilicata	269.000	77%	19.600	84%	65.000	3%	10.000	100%	106.000	100%	1.650.000	88%
Calabria	134.860	12%	38.800	54%	680.000	11%	15.000	100%	816.000	96%	4.155.000	61%
Campania	684.460	16%	66.650	31%	6.518.000	65%	-	-	797.500	26%	3.034.000	16%
Emilia-Romagna	1.796.200	97%	268.945	95%	3.386.000	41%	637.000	68%	4.506.500	99%	1.267.000	98%
Friuli-V. Giulia	343.000	99%	76.425	95%	496.000	13%	178.000	100%	818.500	100%	1.494.000	100%
Lazio	685.070	39%	77.655	40%	5.801.000	32%	70.000	36%	1.205.000	86%	3.522.000	25%
Liguria	599.910	93%	121.555	82%	992.000	64%	64.000	100%	1.132.000	100%	2.350.000	94%
Lombardia	3.716.040	75%	563.380	93%	19.722.000	82%	838.000	72%	5.070.500	100%	4.617.000	65%
Marche	506.000	98%	114.940	83%	5.520.000	92%	387.000	100%	1.254.000	100%	2.551.000	99%
Molise	70.560	40%	3.860	97%	384.000	61%	-	0%	175.000	86%	584.000	74%
Piemonte	1.221.500	90%	247.123	73%	9.702.000	51%	2.274.000	86%	2.737.000	100%	8.135.000	98%
PA Bolzano	138.500	96%	31.295	75%	448.000	24%	32.000	100%	496.000	100%	288.000	100%
PATrento	112.000	93%	25.885	98%	-	0%	-	-	343.500	100%	176.000	100%
Puglia	907.950	31%	103.685	46%	4.721.000	36%	1.050.000	59%	1.428.500	94%	4.044.000	59%
Sardegna	1.124.500	68%	41.650	56%	1.686.000	40%	-	-	1.005.000	99%	3.029.000	78%
Sicilia	1.056.060	48%	136.705	63%	3.748.000	48%	140.000	66%	2.510.500	91%	12.757.500	87%
Toscana	1.686.000	80%	350.913	71%	4.707.000	72%	884.000	100%	2.891.000	100%	7.900.000	95%
Umbria	478.000	97%	46.960	91%	1.246.000	74%	10.000	8%	617.000	100%	596.000	100%
Valle d'Aosta	61.000	100%	5.400	98%	20.000	50%	-	-	96.000	100%	214.000	100%
Veneto	1.828.000	97%	315.720	93%	6.700.000	74%	1.300.000	85%	3.183.500	100%	5.297.000	100%
ITALIA	**17.893.110**	**61%**	**2.725.540**	**74%**	**76.590.000**	**53%**	**7.910.000**	**73%**	**31.453.000**	**91%**	**69.714.500**	**64%**

*L'autosufficienza è stimata sulla base del rapporto percentuale tra la quantità di medicinali plasmaderivati fornita in conto-lavorazione e la domanda espressa dal Servizio Sanitario Nazionale.

Legenda. IVIg: immunoglobuline umane normali o polivalenti ad uso endovenoso; FVIIIpd: fattore VIII di origine plasmatica; FIXpd: fattore IX di origine plasmatica; CCP3: concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori; AT: antitrombina; UI: unità internazionali; g: grammi; Friuli-V. Giulia: Friuli Venezia Giulia; PA: Provincia Autonoma.

TABELLA 5. SPESA TOTALE (EURO) A CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE PER L'ACQUISIZIONE SUL MERCATO DEI PRINCIPALI MEDICINALI PLASMADERIVATI PER LA QUOTA NON COPERTA DAL CONTO-LAVORAZIONE, ANNO 2014 (IVA INCLUSA)[16].

Regione	ALBUMINA	IVIg	F VIIIpd	FIXpd	CCP	AT	TOTALE
Abruzzo	693.127	610.898	559.075	283.029	39.325	37.659	2.223.113
Basilicata	272.188	163.556	1.354.650	-	-	75.964	1.866.358
Calabria	3.001.531	1.546.160	2.762.867	-	9.964	478.596	7.799.119
Campania	9.064.712	7.257.514	1.985.699	-	525.412	2.868.490	21.701.826
Emilia-Romagna	141.078	938.465	1.415.163	149.985	6.250	6.065	2.657.006
Friuli-Venezia Giulia	12.159	358.640	1.746.934	-	-	-	2.117.733
Lazio	3.272.227	5.986.016	6.517.037	62.653	53.295	2.633.566	18.524.793
Liguria	174.011	1.197.652	307.989	-	-	29.706	1.709.357
Lombardia	3.314.782	1.861.510	3.726.846	166.515	1.304	485.689	9.556.646
Marche	29.899	1.212.099	244.123	-	-	6.730	1.492.851
Molise	302.711	6.468	128.840	4.840	6.776	46.563	496.198
Piemonte	390.068	4.274.931	5.353.455	159.524	3.300	45.187	10.226.464
PA Bolzano	15.527	479.086	786.522	-	-	-	1.281.135
PA Trento	31.575	41.382	61.710	-	-	-	134.667
Puglia	6.616.442	5.717.608	4.494.431	341.890	29.370	713.254	17.912.995
Sardegna	1.637.988	1.375.106	1.575.106	-	1.661	274.865	4.864.725
Sicilia	3.277.929	3.528.711	2.379.688	35.640	76.489	393.290	9.691.748
Toscana	1.129.966	6.436.532	1.329.118	-	-	100.369	8.995.986
Umbria	44.964	204.093	237.419	56.826	-	-	543.302
Valle d'Aosta	-	5.412	9.240	-	-	-	14.652
Veneto	220.828	1.333.884	1.330.833	111.450	426	-	2.997.420
ITALIA	**33.643.712**	**44.535.721**	**38.306.745**	**1.372.351**	**753.573**	**8.195.993**	**126.808.095**

Legenda. IVIg: immunoglobuline umane normali o polivalenti ad uso endovenoso; FVIIIpd: fattore VIII di origine plasmatica; FIXpd: fattore IX di origine plasmatica; CCP: concentrati di complesso protrombinico; AT: antitrombina; PA: Provincia Autonoma.

TABELLA 6. SPESA TOTALE (EURO) A CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE PER L'ACQUISIZIONE SUL MERCATO DI ALTRI MEDICINALI PLASMADERIVATI, ANNO 2014 (IVA INCLUSA) [16].

Regione	IG SC	IG anti B	IG anti B IV	IG anti tetano	IG anti D (Rh)	IG anti CMV	FVII	CCPA	CCP4	COLLE	Plasma virus-inattivato S/D	TOTALE
Abruzzo	928.398	315.936	18.426	168.429	53.977	30.039	39.204	1.175.339	15.488	783.926	44.781	3.573.943
Basilicata	299.360	182.813	-	55.249	20.603	19.291	-	-	39.740	548.899	184.166	1.350.122
Calabria	794.765	854.469	93.480	354.197	46.064	3.816	-	24.200	3.630	583.828	356.183	3.114.633
Campania	1.288.310	7.435.690	1.907.226	1.352.001	97.672	118.176	1.400	8.112.658	100.478	2.903.350	144.370*	23.461.332
E.-Romagna	1.936.467	1.300.284	855.743	221.757	240.992	481.399	106.412	2.884.093	87.273	1.062.358	41.550	9.218.329
Friuli-V. Giulia	128.878	135.475	94.593	41.369	46.065	120.692	-	828.184	1.540	534.034	1.460	1.932.290
Lazio	1.639.390	1.086.825	163.548	317.903	202.941	91.218	635.611	1.066.875	55.590	1.747.770	584.285*	7.591.956
Liguria	255.020	411.858	26.978	123.117	53.849	3.035	2.800	150.590	29.040	345.263	310.330*	1.711.879
Lombardia	2.292.779	7.481.553	230.399*	459.483	398.362	78.248	1.287.513	3.750.384	13.759	2.387.274	22.351*	18.402.106
Marche	898.270	293.579	309.010	187.507	64.370	29.223	933	1.204.711	17.182	480.574	_*	3.485.359
Molise	72.847	133.848	10.208	32.674	9.848	-	181.087	-	-	124.636	252.266	817.414
Piemonte	2.356.453	2.346.931	26.133*	188.108	241.197	303.179	80.742	1.156.888	79.156	1.487.416	44.130*	8.310.333
PA Bolzano	92.400	46.559	-	18.101	30.933	7.025	3.734	4.897	107.764	226.564	-	537.977
PA Trento	44.541	86.798	-	13.966	31.404	4.596	-	-	-	140.019	-	321.324
Puglia	3.991.649	2.747.582	960.962	352.629	95.548	72.409	257.629	165.281	62.446	1.504.806	785.596*	10.996.537
Sardegna	305.559	1.421.691	261.580	140.566	31.071	-	-	80.804	112.024	519.565	3.795	2.876.653
Sicilia	1.778.281	1.853.375	15.818	784.226	121.403	82.183	8.401	2.209.350	35.255	1.354.020	1.096.931*	9.339.241
Toscana	3.198.418	1.464.061	540.715	447.487	142.963	106.125	-	1.052.907	197.788	1.533.829	216.480	8.900.774
Umbria	406.336	169.944	10.010	68.144	36.213	19.250	-	48.972	2.534	429.206	-	1.190.610
V. d'Aosta	87.935	60.124	3.256	15.986	5.542	-	-	-	-	87.811	-	260.654
Veneto	2.687.656	1.151.567	415.415	175.172	227.351	941.358	933	1.081.067	5.517	1.300.566	37.224*	8.023.825
TOTALE	**25.483.713**	**30.980.964***	**5.943.501**	**5.518.068**	**2.198.367**	**2.511.263**	**2.606.399**	**24.997.201**	**966.203**	**20.085.715**	**4.125.899***	**125.417.292**

* Non include la spesa per il servizio di conto-lavorazione.

Legenda. IG SC: immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo; IG anti B: immunoglobuline specifiche antiepatite B; IG anti B IV: immunoglobuline specifiche antiepatite B per uso endovenoso; IG anti tetano: immunoglobuline specifiche antitetano; immunoglobuline specifiche anti-D (Rh); IG anti CMV: immunoglobuline specifiche anti-Cytomegalovirus; FVII: fattore VII; CCPA: concentrati di complesso protrombinico attivato; CCP4: concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori; S/D: solvente detergente.

TABELLA 7. DOMANDA TOTALE STANDARDIZZATA, ESPRESSA IN GRAMMI PER MILLE RESIDENTI, DI ALBUMINA E DI IMMUNOGLOBULINE POLIVALENTI REGISTRATA IN ALCUNI PAESI EUROPEI ED EXTRA-EUROPEI[16]

	Albumina
	g per mille abitanti
ITALIA"	597,5
Grecia*	591,6
Stati Uniti^	472,3
Spagna*	299,8
Canada°^	282,9
Giappone°	279,9
Austria*	274,1
Francia*	270,9
Germania°	246,2
Cina°	152,2
Repubblica Ceca*	106
Messico^	102
Brasile^	69,9
Russia*	51,8
India°	14,1

	Immunoglobuline polivalenti
	g per mille abitanti
Stati Uniti^	187,9
Canada°^	168,2
Francia*	107,8
Austria*	91,8
Germania°	76,9
ITALIA"	73,1
Spagna*	63,1
Grecia*	34,2
Giappone°	33,2
Repubblica Ceca*	28,1
Brasile^	17
Cina°	11,1
Messico^	9
Russia*	4
India°	1,1

* 2011, ° 2012, ^ 2013, " 2014

TABELLA 8. QUANTITÀ TOTALE E QUOTA PERCENTUALE DI ALBUMINA RISPETTO AI CANALI DISTRIBUTIVI PER REGIONE, ANNO 2014[16].

	Altre strutture	%	Farmacie	%
	g		g	
Abruzzo	853.893	96%	38.313	4%
Basilicata	331.263	90%	35.753	10%
Calabria	763.678	63%	453.515	37%
Campania	4.065.233	67%	2.020.983	33%
Emilia-Romagna	2.456.008	99%	17.685	1%
Friuli-Venezia Giulia	350.260	99%	3.980	1%
Lazio	2.481.260	81%	569.215	19%
Liguria	641.325	93%	47.843	7%
Lombardia	5.889.915	95%	340.235	5%
Marche	579.635	99%	4.023	1%
Molise	178.875	87%	26.458	13%
Piemonte	1.512.550	99%	21.100	1%
Provincia Autonoma di Bolzano	144.855	100%	565	0%
Provincia Autonoma di Trento	127.760	94%	8.825	6%
Puglia	2.326.030	71%	962.945	29%
Sardegna	1.561.325	92%	128.580	8%
Sicilia	2.342.273	91%	229.178	9%
Toscana	2.199.480	98%	54.198	2%
Umbria	482.445	98%	11.288	2%
Valle d'Aosta	61.680	99%	340	1%
Veneto	1.942.915	97%	52.165	3%
ITALIA	**31.292.655**	**86%**	**5.027.183**	**14%**

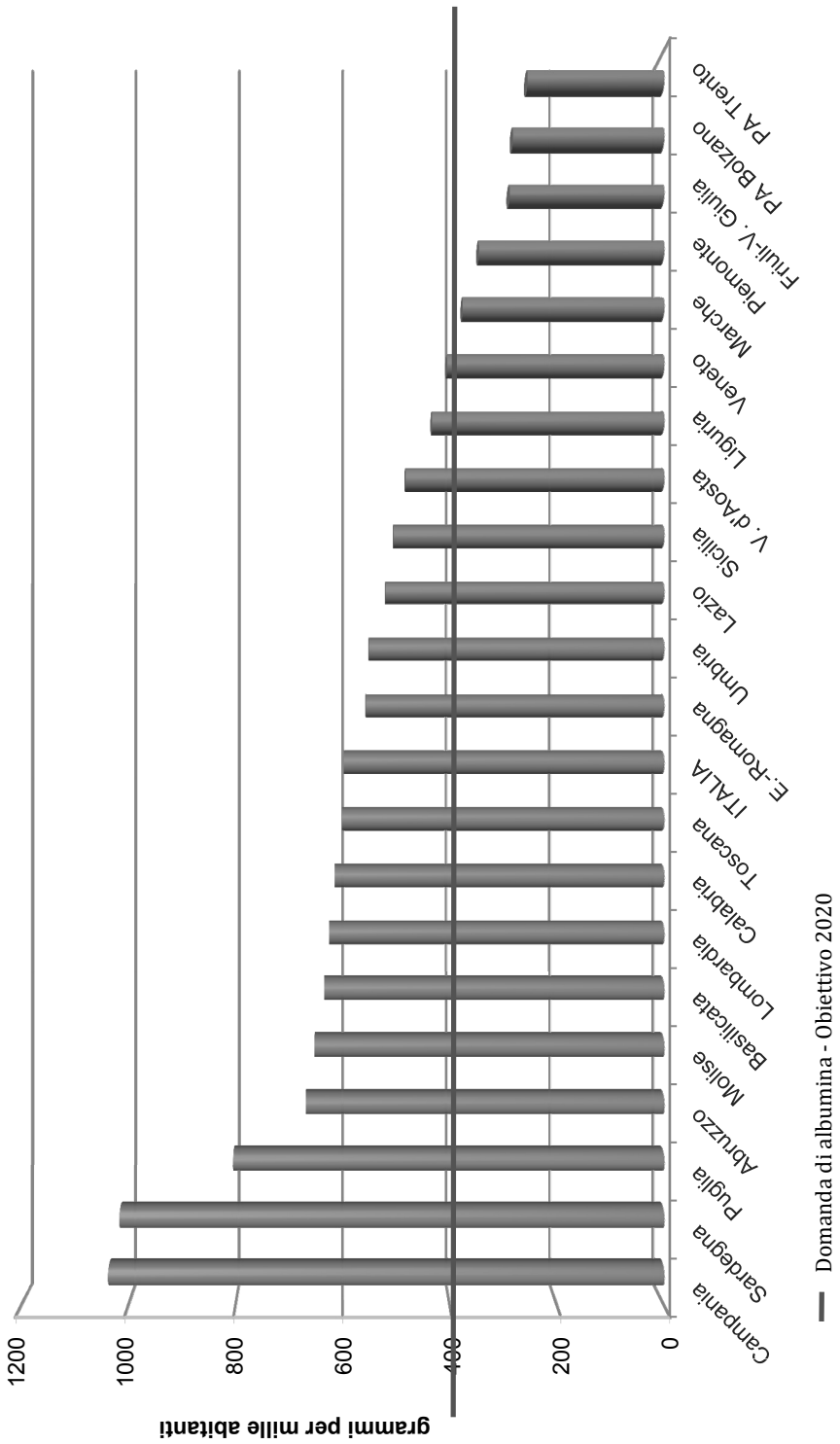


FIGURA 1. DOMANDA NAZIONALE E REGIONALE (A CARICO SSN E PRIVATA) ESPRESSA IN GRAMMI PER MILLE RESIDENTI DI ALBUMINA. ANNO 2014 E OBIETTIVO 2020

Legenda. E. – Romagna: Emilia – Romagna; V. d'Aosta: Valle d'Aosta; Friuli-V. Giulia: Friuli – Venezia Giulia; PA: Provincia Autonoma.

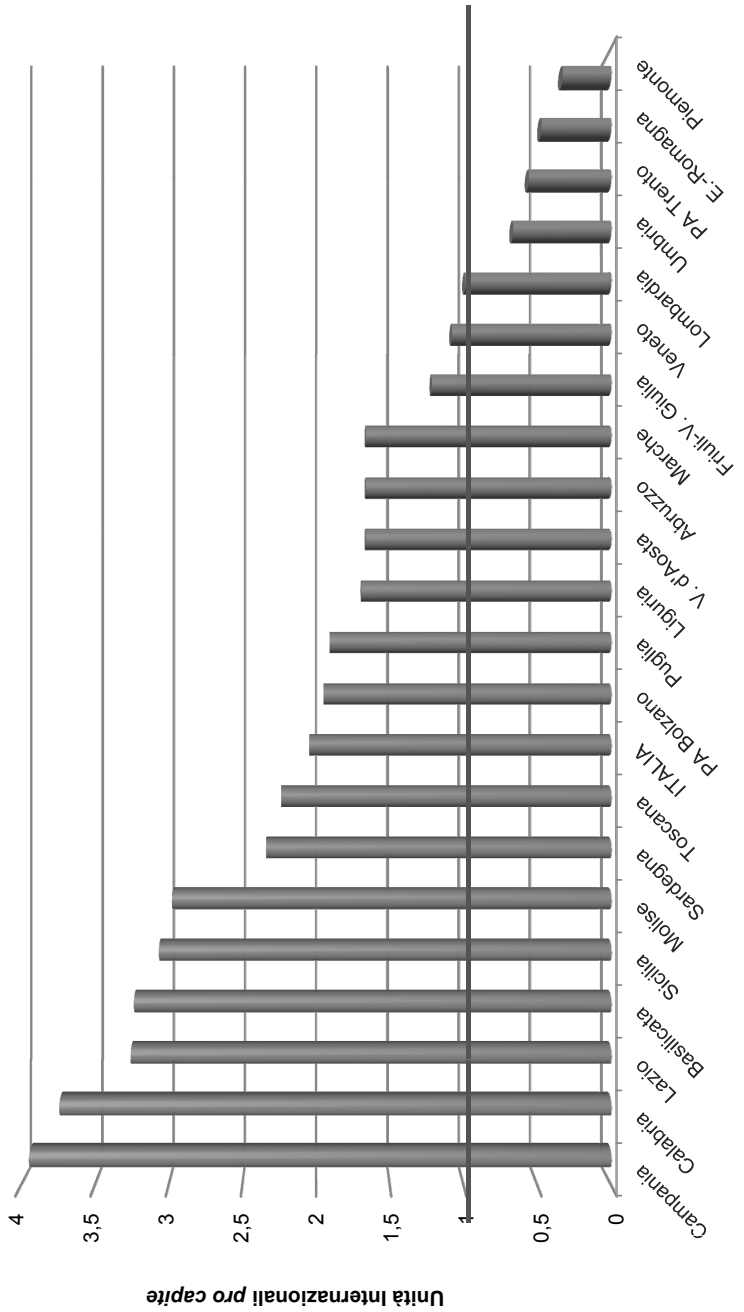


FIGURA 2. DOMANDA NAZIONALE E REGIONALE (A CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE E PRIVATA) ESPRESSA IN UNITÀ INTERNAZIONALI *PRO CAPITE* DI ANTITROMBINA. ANNO 2014 E OBIETTIVO 2020

Legenda. E. – Romagna: Emilia – Romagna; V. d'Aosta: Valle d'Aosta; Friuli-V. Giulia: Friuli – Venezia Giulia; PA: Provincia Autonoma.

TABELLA 9. MODELLO PER LA PRODUZIONE DI PLASMA PER IL CONFERIMENTO INDUSTRIALE NEL 2020.

	1	2	3	4	5	6	7	8
	Plasma conferito nell'anno 2015* (*chilogrammi / mille abitanti*)	Plasma conferito nell'anno 2015* (*chilogrammi*)	Plasma atteso TEORICO anno 2020 (*chilogrammi / mille abitanti*)	Plasma atteso TEORICO anno 2020 (*chilogrammi*)	Plasma atteso EFFETTIVO anno 2020 (*chilogrammi*)	Plasma atteso EFFETTIVO anno 2020 (*chilogrammi / mille abitanti*)	Differenza plasma conferito anni 2020 – 2015 (*chilogrammi*)	Differenza plasma conferito anni 2020 – 2015 (*%*)
Abruzzo	13,1	17.472	13,1	17.609	18.410	13,7	938	5%
Basilicata	14,5	8.363	14,5	8.439	8.911	15,3	548	7%
Calabria	8,1	16.058	12,8	25.488	22.500	11,3	6.442	40%
Campania	4,4	25.710	12,8	75.544	36.000	6,1	10.290	40%
Emilia-Romagna	18,6	82.679	18,6	83.101	86.552	19,3	3.873	5%
Friuli-Venezia Giulia	21,3	26.199	21,3	26.405	27.829	22,5	1.630	6%
Lazio	6,0	35.596	12,8	75.550	50.000	8,5	14.404	40%
Liguria	14,9	23.616	14,9	23.889	23.889	14,9	273	1%
Lombardia	14,7	147.107	14,7	147.564	151.491	15,1	4.384	3%
Marche	20,5	31.861	20,5	32.102	33.557	21,5	1.696	5%
Molise	12,0	3.763	12,8	4.050	4.050	12,8	287	8%
Piemonte	15,4	68.180	15,4	68.783	69.551	15,6	1.371	2%
Provincia Autonoma di Bolzano	13,4	6.928	13,4	6.933	6.933	13,4	4	0%
Provincia Autonoma di Trento	13,7	7.376	13,7	7.404	7.404	13,7	28	0%
Puglia	8,6	35.282	12,8	52.640	49.500	12,0	14.218	40%
Sardegna	9,3	15.386	12,8	21.413	21.500	12,8	6.114	40%
Sicilia	11,0	55.796	12,8	65.569	65.569	12,8	9.774	18%
Toscana	18,4	69.000	18,4	69.378	73.891	19,6	4.891	7%
Umbria	12,6	11.253	12,8	11.541	11.541	12,8	288	3%
Valle d'Aosta	20,3	2.605	20,3	2.627	2.749	21,2	144	6%
Veneto	17,8	87.477	17,8	87.992	88.905	17,9	1.428	2%
ITALIA	**12,8**	**777.706**	**14,9**	**914.022**	**860.733**	**14,1**	**83.027**	**11%**

* Dato aggiornato a gennaio 2016

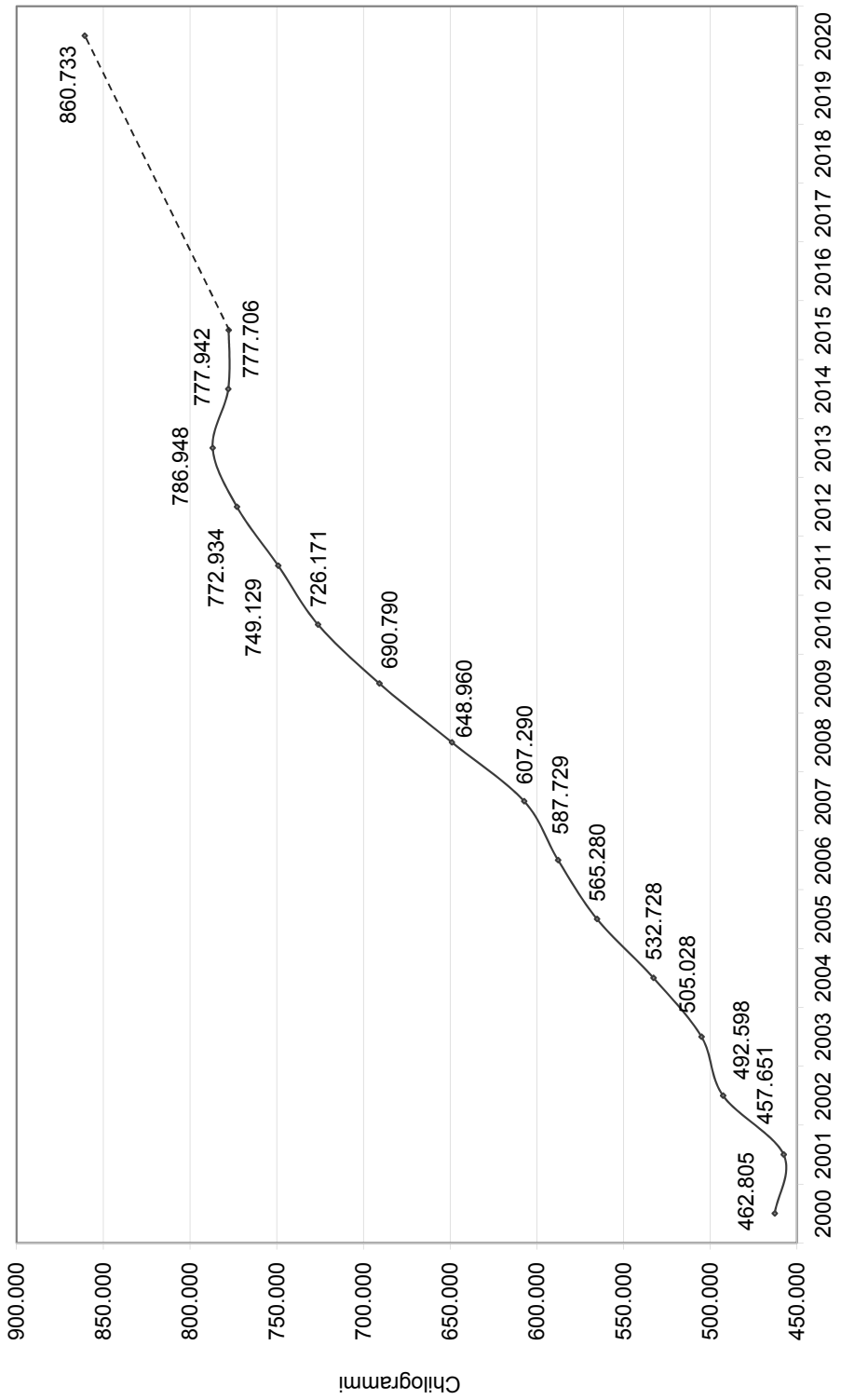


FIGURA 3. PLASMA (CHILOGRAMMI) CONFERITO ALL'INDUSTRIA, 2000 – 2015 E OBIETTIVO 2020 (DATO AGGIORNATO A GENNAIO 2016).

TABELLA 10. TOTALE UNITÀ RACCOLTE E ELIMINATE, PER CAUSA DI ELIMINAZIONE, ANNO 2014 E OBIETTIVO 2020 (SISTEMA INFORMATIVO SERVIZI TRASFUSIONALI, SETTEMBRE 2015).

Regione	Procedure di aferesi			Eliminate					Eliminate per Cause tecniche sul totale procedure - %	Eliminate per Scadenza sul totale procedure - %
	Monocomponente	Multicomponente	Totale	Cause sanitarie	Cause tecniche	Controllo qualità	Scadenza	Totale Eliminate		
Puglia	9.464	5.824	15.288	118	1.678	147	54	**1.997**	11,0%	0,4%
Sardegna	1.501	818	2.319	63	232	-	33	**328**	10,0%	1,4%
Campania	1.123	2.321	3.444	44	321	20	126	**511**	9,3%	3,7%
Pr A Trento	2.054	629	2.683	32	189	-	11	**232**	7,0%	0,4%
Friuli-V. Giulia	20.400	1.772	22.172	169	1.201	-	4	**1.374**	5,4%	0,0%
Calabria	971	1.765	2.736	7	111	-	152	**270**	4,1%	5,6%
Lazio*	5.640	7.322	12.962	164	457	8	49	**680**	3,5%	0,4%
Sicilia	17.556	8.155	25.711	237	887	94	13	**1.231**	3,4%	0,1%
Veneto	45.964	7.619	53.583	375	1.823	138	99	**2.435**	3,4%	0,2%
Umbria	1.545	576	2.121	13	70	-	1	**84**	3,3%	0,0%
Piemonte	38.420	8.135	46.555	333	1.513	89	280	**2.215**	3,2%	0,6%
E. - Romagna	58.673	5.427	64.100	399	2.012	49	161	**2.621**	3,1%	0,3%
Toscana	53.390	10.429	63.819	469	1.995	240	124	**2.828**	3,1%	0,2%
Lombardia	85.257	8.507	93.764	613	2.731	143	167	**3.654**	2,9%	0,2%
Molise	1.835	-	1.835	5	43	-	-	**48**	2,3%	0,0%
Basilicata	8.112	76	8.188	29	188	35	97	**349**	2,3%	1,2%
Abruzzo	9.663	2.907	12.570	63	286	75	106	**530**	2,3%	0,8%
Marche	23.944	3.476	27.420	236	569	50	44	**899**	2,1%	0,2%
Pr A Bolzano	1.367	1.015	2.382	10	41	-	13	**64**	1,7%	0,5%
Liguria	6.524	2.961	9.485	61	142	-	26	**229**	1,5%	0,3%
Valle d'Aosta	1.699	91	1.790	5	4	-	2	**11**	0,2%	0,1%
ITALIA	**395.102**	**79.825**	**474.927**	**3.445**	**16.491**	**1.088**	**1.562**	**22.586**	**3,5%**	**0,3%**

*Comprende i valori registrati dalle strutture del Ministero della Difesa

Legenda. E. - Romagna: Emilia - Romagna; V. d'Aosta: Valle d'Aosta; Friuli - V. Giulia: Friuli - Venezia Giulia; Pr A: Provincia Autonoma

1 Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, recante "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.

2 Direttiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 gennaio 2003 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 e che modifica la direttiva 2001/83/CE.

3 Legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati". Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 251, 27 ottobre 2005.

4 Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE".

5 Ministro della salute. Decreto 2 novembre 2015 recante "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti". *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 300 del 28 dicembre 2015.

6 Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

7 Ministro 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 del 7 aprile 2015.

8 Ministro della salute. Decreto 12 aprile 2012. 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 del 26 giugno 2012.

9 Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 1, lett. b) e 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano concernente "Indicazioni in merito al prezzo unitario di cessione, tra Aziende sanitarie e tra Regioni e Province autonome, delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione, nonché azioni di incentivazione dell'interscambio tra le aziende sanitarie all'interno della Regione e tra le Regioni" in attuazione degli articoli 12, comma 4 e 14, comma 3 della legge 21 ottobre 2005, n. 219. Rep. Atti n. 168/CSR del 20 ottobre 2015.

10 Direttiva 2004/33/CE della Commissione del 22 marzo 2004 "che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa a taluni requisiti tecnici del sangue e degli emocomponenti".

11 European Pharmacopeia. Human plasma for fractionation (0853), current edition.

12 Circolare del Ministero della salute 19 dicembre 2001, n. 14, "Indicazioni integrative alla circolare 30 ottobre 2000, n. 17, recante: "Adeguamento dei livelli di sicurezza trasfusionale in presenza di metodiche atte alle indagini sui costituenti virali per HCV". *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 300 del 28 dicembre 2001.

13 Ministro della salute. Decreto 27 marzo 2008 recante "Modificazioni all'allegato 7 del decreto 3 marzo 2005 in materia di esami obbligatori ad ogni donazione di sangue e controlli periodici". *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 117 del 20 maggio 2008.

14 Ministero della salute. Circolare del 08.06.2015 relativa al "Miglioramento dei livelli di sicurezza del plasma nazionale destinato alla produzione dei medicinali plasmaderivati".

15 Centro nazionale sangue. Linee guida per l'adozione di ulteriori misure per la sicurezza del sangue e degli emocomponenti, 20 giugno 2014.

16 Candura F, Lanzoni M, Calizzani G, *et al*. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2011-2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/7).

17 WHO Expert Group. Expert Consensus Statement on achieving self-sufficiency in safe blood and blood products, based on voluntary non-remunerated blood donation (VNRBD). Vox Sang 2012 Nov;103(4):337-42.

18 Grazzini G, Ceccarelli A, Calteri D, *et al*. Sustainability of a public system for plasma collection, contract fractionation and plasma-derived medicinal product manufacturing. Blood Transfus 2013;11(Suppl 4):s138–47.

19 Accordo Stato-Regioni, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, lett. c), della legge 21 ottobre 2005, n. 219, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento relativo a "Caratteristiche e funzioni delle Strutture regionali di coordinamento (SRC) per le attività trasfusionali". Rep. Atti n. 206/CSR. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale*, n. 285 del 07 dicembre 2011.

20 Caraceni P, Tufoni M, Bonavita ME. Clinical use of albumin. Blood Transfus 2013;11 Suppl 4: s18-25.

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 Vaglio S, Calizzani G, Lanzoni M, *et al*. The demand for human albumin in Italy. Blood Transfus 2013; 11 Suppl 4: s26-32.

23 Ministrro della salute. Decreto 12 aprile 2012 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti". *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n.147 del 26 giugno 2012.

24 Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano per la promozione ed attuazione di accordi di collaborazione per l'esportazione di prodotti plasmaderivati ai fini umanitari. Rep. Atti n. 37/CSR. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale*, n. 107 del 09 maggio 2013.

25 19th WHO Essential Medicines List and the 5th WHO Essential Medicines List for Children, April 2015.

26 WHA63.12 - Availability, Safety and Quality of Blood Products. WHA resolution; Sixty-third World Health Assembly, 2010.

27 Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, *et al*. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med 2016; 374:2054-2064.

28 Cavazza M, Jommi C. La raccolta di plasma e il sistema di emocomponenti ed emoderivati in Italia. Milano: EGEA, 2013.

29 Marasca S, D'Andrea A, Piani M. I costi congiunti degli emocomponenti: il caso della Regione Marche. Mecosan 2013;88:61–74.

30 Eandi M, Gandini G, Povero M, *et al*. Industrial plasma: cost-analysis from the third payer perspective. Blood Transfus 2015;13:37-45.

31 Eandi M, Marasca S, Povero M, et al. Alla ricerca dell'efficienza nella plasmaferesi: un confronto tra strutture. Blood Transfus 2015; 13 Suppl 2.

32 Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, in attuazione dell'Articolo 1, comma 173, della legge 30 dicembre 2004, n. 311. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale, n. 105 del 07 maggio 200 – Supplemento Ordinario n. 83.

17A00164