

6

Farmaci

6.1. Il processo di registrazione di un medicinale generico

L'attuale norma di riferimento per la registrazione di un farmaco è la Direttiva 2001/83/CE e s.m., recepita dal D.Lgs. 219/2006 e s.m. Tale norma rappresenta il Codice comunitario dei medicinali a uso umano; essa illustra e dispone dettagliatamente il contenuto di un dossier di autorizzazione di un farmaco, redatto in cinque moduli standardizzati, comprensivo di ogni informazione scientifica atta a dimostrare l'adeguatezza del prodotto, in ogni fase di produzione, rispetto ai requisiti richiesti dalle norme vigenti. A tali norme si affiancano numerose Linee guida di riferimento, di tipo regolatorio e scientifico, elaborate dalla *European Medicines Agency* (EMA) o da altri, qualificati, organismi europei. L'intero ciclo del farmaco, dal processo di fabbricazione della sostanza attiva alla produzione del prodotto finito, fino alle prove cliniche effettuate per la dimostrazione della sua efficacia, viene descritto approfonditamente. La normativa europea prevede diverse procedure di autorizzazione, a seconda del mercato destinato alla commercializzazione del medicinale: essa può essere puramente nazionale, con mutuo riconoscimento o decentrata (ovvero destinata a più Paesi europei) oppure centralizzata [per i farmaci innovativi sul piano terapeutico o per particolari tipologie di farmaci, è prevista l'autorizzazione a livello centrale, da parte dell'EMA, che coordina la fase di valutazione mediante le attività del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP)]. Per alcune categorie di medicinali la normativa dispone che i dossier siano adattati alle caratteristiche specifiche degli stessi, pertanto la documentazione da presentare a supporto della domanda di

Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) è provvista di ulteriori informazioni e studi correlati alla natura dei medicinali. Il riferimento normativo per la registrazione di un medicinale generico è l'art. 10 del D.Lgs. 219/2006, il quale al comma 5, lettera b), lo definisce come un medicinale che ha, rispetto al medicinale di riferimento, la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e una bioequivalenza dimostrata da appropriati studi di biodisponibilità. Il medicinale di riferimento è quello autorizzato con quel dato principio attivo sulla base di un dossier completo di studi preclinici (di sicurezza) e clinici (di efficacia), secondo quanto previsto dall'art. 8 del D.Lgs. 219/2006 e s.m. Ciò premesso, in virtù della medesima composizione quali-quantitativa di sostanza attiva tra i due farmaci, la norma prevede che, fatta salva la disciplina della tutela della proprietà industriale e commerciale, per il rilascio dell'AIC di un medicinale generico non sia necessario presentare dati completi di sicurezza ed efficacia (già definiti per quel dato principio attivo nel dossier del medicinale di riferimento), ma sia sufficiente la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica fra i due prodotti. In altre parole, deve essere fornito uno studio di bioequivalenza *in vivo* che confronti i parametri farmacocinetici tra il medicinale generico e quello di riferimento. L'intervallo di confidenza del rapporto tra questi parametri deve rientrare in un range di accettabilità, generalmente definito come 80-125%, stabilito da Linee guida europee sulla base della variabilità intraindividuale della risposta farmacocinetica del medicinale. Se i risultati

confermano quanto previsto dalla norma, la performance dei due medicinali può essere considerata sovrapponibile in termini di sicurezza ed efficacia nella popolazione generale e pertanto il generico autorizzato è equivalente al suo riferimento. Nel 2011 risultano essere stati autorizzati circa 800 generici con procedura nazionale, mutuo riconoscimento e decentrata. Nelle *Tabella 6.1*, *Tabella 6.2*,

Figura 6.1, *Figura 6.2* e *Figura 6.3* si riportano i dati relativi alla spesa rimborsata e all'andamento dei consumi (DDD) nel 2011 e si fornisce un'analisi comparata dal 2005 al 2011, al fine di una migliore interpretazione delle informazioni. Sono infine rappresentati i dettagli regionali di spesa e consumi, nonché gli andamenti dei principali mercati europei di farmaci generici puri.

Tabella 6.1. Italia – Andamento spesa rimborsata nel 2011 secondo la copertura brevettuale

Mercato	2011
Totale rimborsato [1+2]	€ 10.102.931.903
Δ vs anno precedente	-7,0%
Coperto da brevetto [1]	€ 6.825.657.182
Δ vs anno precedente	-9,8%
Incidenza equivalenti rispetto totale rimborsato	67,6%
Equivalente (brevetto scaduto) [2]	€ 3.277.274.722
Δ vs anno precedente	-0,7%
Incidenza equivalenti rispetto totale rimborsato	32,4%
Scaduto generico puro	€ 968.419.637
Δ vs anno precedente	5,9%
Incidenza generico puro rispetto totale rimborsato	9,6%

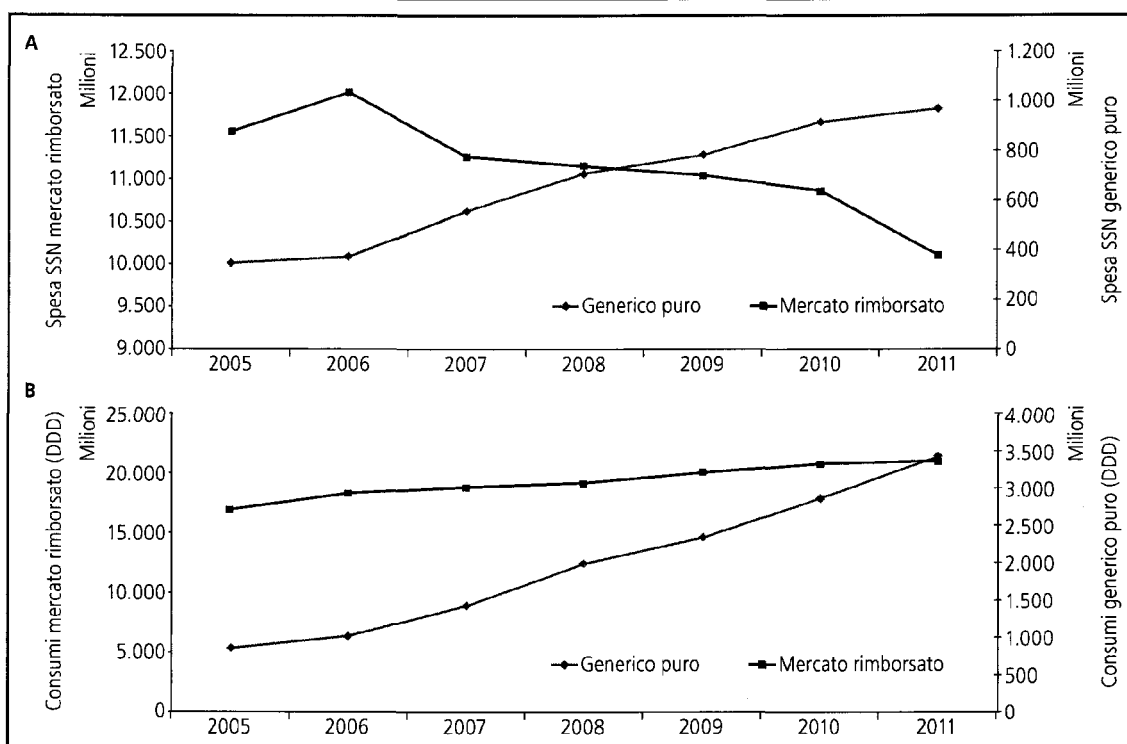
Fonte: Elaborazione Centro Studi AIFA su database sfera.

Tabella 6.2. Italia – Andamento dei consumi (DDD) nel 2011 secondo la copertura brevettuale

Mercato	2011
Totale rimborsato [1+2]	21.054.029.949
Δ vs anno precedente	1,2%
Coperto da brevetto [1]	9.287.861.817
Δ vs anno precedente	-7,8%
Incidenza equivalenti rispetto totale rimborsato	44,1%
Equivalente (brevetto scaduto) [2]	11.766.168.132
Δ vs anno precedente	9,7%
Incidenza equivalenti rispetto totale rimborsato	55,9%
Scaduto generico puro	3.424.999.034
Δ vs anno precedente	19,5%
Incidenza generico puro rispetto totale rimborsato	16,3%

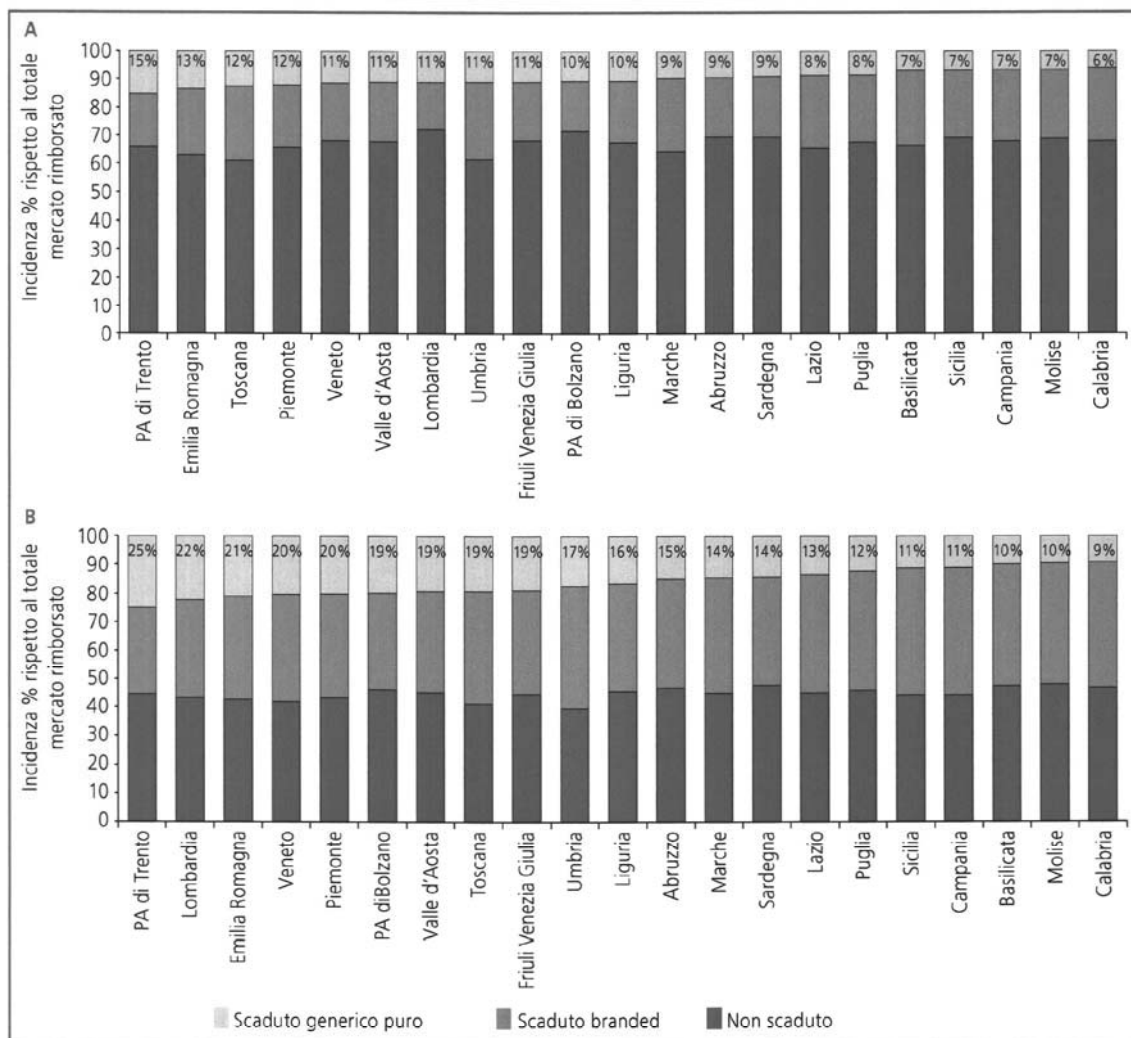
Fonte: Elaborazione Centro Studi AIFA su database sfera.

Figura 6.1. Italia – Trend spesa SSN (A) e consumi (B) con riferimento al totale mercato rimborsato e ai farmaci generici puri nel periodo 2005-2011.



Fonte: Elaborazione Centro Studi AIFA su database sfera.

Figura 6.2. Mercato rimborsato secondo la copertura brevettuale: dettaglio regionale per l'anno 2011. A) Spesa SSN. B) Consumi (DDD) [ranking decrescente secondo incidenza del generico puro].



Fonte: Elaborazione Centro Studi AIFA su database sfera.

6.2. Farmaci innovativi

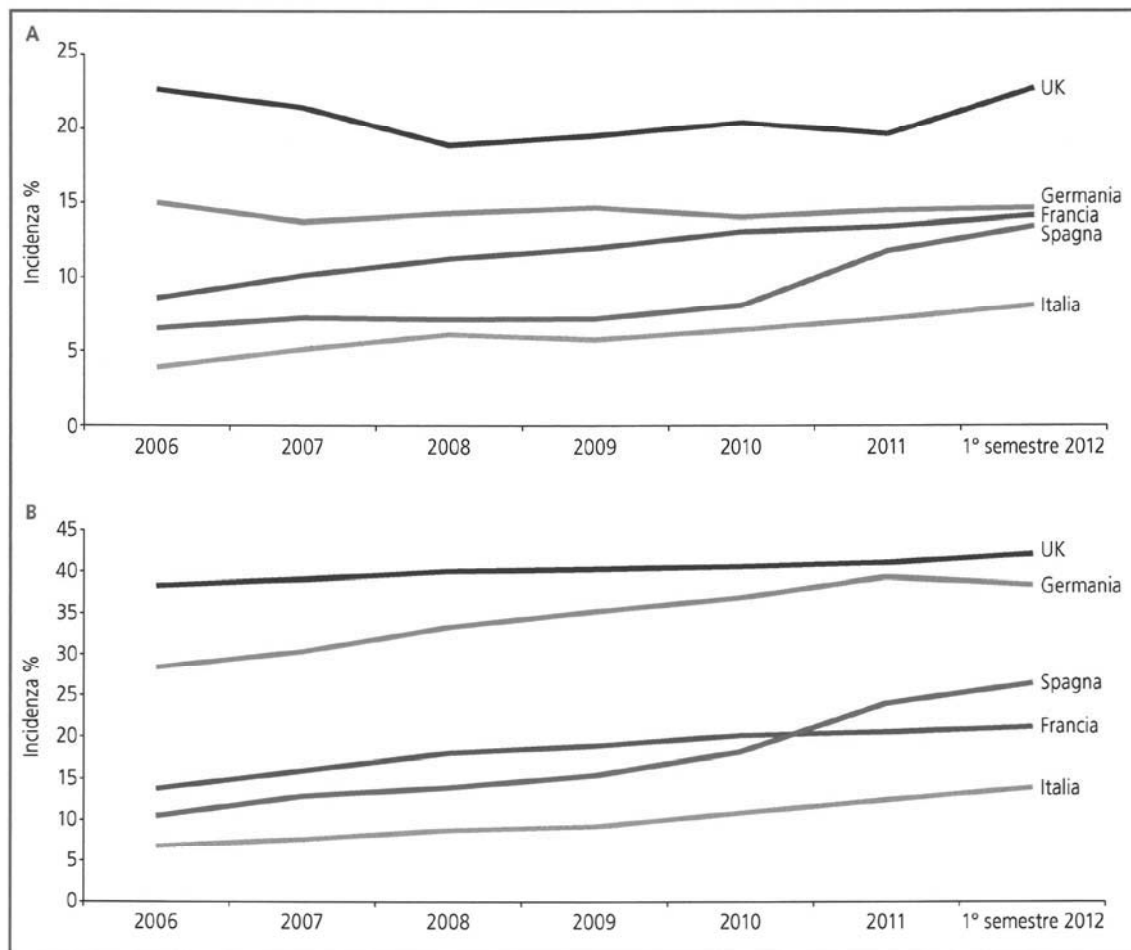
Dalla seconda metà del secolo scorso a oggi, le scienze biomediche e le applicazioni tecnologiche hanno avuto un'impressionante sviluppo, contribuendo al prolungamento dell'aspettativa di vita e al miglioramento della sua qualità nella popolazione.

Lo sviluppo di farmaci innovativi ha fatto sì che il settore farmaceutico guadagnasse una posizione di primo piano sia sul versante della produzione industriale, sia su quello delle ricadute a livello sociale. Con particolare riferimento agli ultimi anni, l'Italia

sta affrontando alcune grandi sfide quali:

- mantenere gli attuali livelli di garanzia nella tutela della salute a fronte di una previsione di crescita della popolazione anziana tra le più elevate in Europa;
 - utilizzare in modo più efficiente le risorse sanitarie in un contesto di ordinamento federale dello Stato;
 - introdurre meccanismi di regolazione della spesa in grado di rendere disponibili risorse per il finanziamento dei farmaci innovativi.
- Lo sviluppo di terapie innovative richiede

Figura 6.3. Peso dei farmaci generici puri rispetto al totale mercato territoriale* nei principali Paesi europei. A) Fatturato. B) Consumi.



* Non include il dato della distribuzione diretta.

Fonte: Elaborazione Centro Studi AIFA su database internazionale Midas.

l'individuazione di un adeguato controvalore economico e l'identificazione delle più opportune modalità di finanziamento. Ciò è ancora più vero nel contesto italiano, dove sono presenti precisi vincoli alla spesa farmaceutica regionale. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha avviato nel 2011 un complesso processo di revisione delle modalità di valorizzazione dell'innovazione. Il valore innovativo di un nuovo farmaco, infatti, non è solamente legato alla proprietà intrinseca del principio attivo che lo compone, ma dipende dallo specifico contesto in cui è introdotto e dalla disponibilità di opzioni terapeutiche alternative.

Fino a oggi la maggior parte dell'innovazione è stata valutata principalmente in termini di qualità della cura, mentre spesso il costo

per il raggiungimento dell'innovazione è stato ignorato, sminuendone così il reale valore. Le nuove strategie di sviluppo del farmaco richiedono un percorso di armonizzazione con ambiti regolatori comuni e condivisi anche con chi si deve poi occupare della definizione della rimborsabilità e del prezzo dei farmaci. In questo senso l'AIFA ha avviato un'attività di *scientific advice* congiunto tra il settore regolatorio e quello di definizione della rimborsabilità e prezzo, sviluppando appieno le sue potenzialità costitutive. Questa stessa strategia è stata promossa anche in ambito europeo, al fine di creare un contesto di regole comuni tra chi si occupa della fase di registrazione di un nuovo farmaco e chi poi ne deve definire il valore.

La problematica più rilevante è rappresen-

tata dalla misurabilità dell'innovazione che è strettamente legata alla qualità delle sperimentazioni cliniche, alla robustezza degli endpoint, alla scelta dei trattamenti di confronto (comparator) e alla valutazione della dimensione dell'effetto terapeutico.

Proprio questi elementi di incertezza portano oggi molti Paesi a non essere in grado di garantire la rimborsabilità anche di quei farmaci comunemente considerati come innovativi. La scelta di politica farmaceutica adottata ha finora garantito l'accesso a tutti i nuovi farmaci.

L'utilizzo da parte dell'AIFA dell'*Health Technology Assessment* (HTA) costituisce uno strumento indispensabile per garantire un solido approccio metodologico alla fase valutativa. L'HTA è utilizzato sia nella fase di pre-marketing sia nella fase di ri-valutazione del *place in therapy* di ogni prodotto. In particolare, la scelta adottata dall'AIFA è stata quella di promuovere l'utilizzo di "strumenti di rimborso condizionato", anche detti *Managed Entry Agreements*, unitamente all'implementazione di specifici Re-

gistri di Monitoraggio, volti a identificare in modo più univoco la popolazione maggiormente in grado di beneficiare di un determinato trattamento. Tale approccio è alternativo alla definizione di *threshold* che, invece, implicherebbe l'esclusione dalla possibilità di utilizzo di una terapia anche solo per una limitata sottopopolazione di pazienti. Strumenti farmacoeconomici di valutazione del costo-beneficio sono essenziali per garantire l'accesso futuro ai farmaci innovativi in modo equo ed efficiente. Analisi sulla qualità della vita prodotta dalla cura e su fattori socioeconomici, quali la riduzione dei costi totali della medicalizzazione/ospedalizzazione o la generale riduzione dei costi sociali, potranno incidere sulla modalità di introduzione del farmaco stesso, trasformandola da modalità "contabile", dove nel breve termine si analizzano le sole dinamiche di utilizzazione, in modalità di tipo "economico" di medio-lungo termine, in grado di ricollegare l'utilizzazione dello stesso all'evoluzione temporale delle malattie che intende curare.

6.3. Tracciabilità del farmaco

Spesa farmaceutica territoriale – distribuzione diretta e per conto. La spesa farmaceutica convenzionata, ossia la spesa sostenuta dal Servizio sanitario nazionale (SSN) per l'erogazione di farmaci al cittadino su prescrizione attraverso le farmacie aperte al pubblico, esclusa la distribuzione diretta e per conto, ha mostrato negli anni trend costanti di incremento, derivanti da un consumo sempre maggiore di risorse determinato da diversi fattori, quali l'incremento dell'aspettativa di vita, l'utilizzo inappropriato di farmaci in alcune aree terapeutiche, l'incremento del prezzo dei nuovi farmaci commercializzati. Le manovre adottate per il contenimento della spesa farmaceutica a carico del SSN applicate nel corso degli ultimi anni hanno tuttavia consentito, nell'ultimo periodo, una sostanziale stabilità.

Tra i diversi interventi che hanno influenza-

to la spesa farmaceutica, particolare attenzione va posta al fenomeno della distribuzione diretta. La legge 405/2001 ha infatti introdotto nuove modalità di distribuzione dei farmaci, alternative a quella prevista nel canale convenzionale attraverso le farmacie aperte al pubblico. Ciò avviene attraverso l'acquisto di medicinali a elevato consumo da parte delle strutture pubbliche mediante procedure di gara che consentono di assicurare un prezzo di acquisto più basso rispetto ai meccanismi di rimborso previsti dal canale della distribuzione in regime di convenzione. La distribuzione diretta può essere attuata attraverso due diverse modalità:

- erogazione del farmaco da parte delle Strutture Sanitarie Pubbliche a pazienti per il primo ciclo di terapia, in dimissione da ricovero o a seguito di visite specialistiche ambulatoriali o a pazienti che ne-

cessitano di periodici controlli. Questa modalità di dispensazione assume valenza non solo ai fini di riduzione della spesa, ma, soprattutto, di tutela clinica del paziente e di garanzia della continuità terapeutica tra ospedale e territorio, nonché di appropriatezza dell'utilizzo dei farmaci;

- erogazione del farmaco, per conto delle ASL, da parte delle farmacie aperte al pubblico sulla base di specifici accordi stipulati dalle Regioni e Province Autonome con le Associazioni delle farmacie convenzionate, per consentire agli assistiti affetti da patologie croniche, e che quindi richiedono un'assistenza farmaceutica continua, di rifornirsi presso le farmacie (la cosiddetta distribuzione per conto) con le stesse modalità previste per la distribuzione effettuata direttamente dalle strutture del SSN.

L'erogazione di farmaci in distribuzione diretta ha consentito di razionalizzare la spesa per l'acquisto di medicinali, consentendo di mantenere sostanzialmente l'equilibrio economico pur aumentando il volume delle dosi distribuite; si è quindi osservato lo spostamento di volumi di spesa verso la distribuzione diretta analizzando i dati raccolti attraverso il flusso informativo della distribuzione diretta, istituito con il decreto del Ministro della salute del 31 luglio 2007 nell'ambito del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS).

Nella *Tabella 6.3*, con riferimento agli anni 2008-2011, è riportato l'incremento annuale della spesa farmaceutica sostenuta in distribuzione diretta: questo incremento, in parte attribuibile al miglioramento della copertura nella trasmissione dei dati, è determinato sia dall'introduzione sul mercato di nuovi farmaci innovativi, sia dallo spostamento di alcune categorie di farmaci dal canale della farmaceutica convenzionata a quello della distribuzione diretta. In particolare, focalizzando l'attenzione sui farmaci di fascia A inseriti nel PHT (Prontuario della continuità ospedale-territorio) che rappresentano l'insieme di farmaci che possono essere alternativamente dispensati sia per il tramite delle farmacie aperte al pubblico, sia per il tramite delle strutture sanitarie pub-

Tabella 6.3. Spesa sostenuta per l'acquisto di medicinali destinati all'erogazione diretta (Anni 2008-2011)

Anno	Costo d'acquisto	Δ annuale assoluto	Δ annuale %
2008	2.480.055.791		
2009	3.063.193.277	596.667.388	23,50%
2010	3.676.400.757	617.538.721	20,00%
2011	3.914.437.053	236.628.376	6,50%

Dati riferiti alle specialità medicinali dotate di Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Fonte: Flusso informativo per la distribuzione diretta e per conto – Dati 2011 al 24 aprile 2012. Elaborazione Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario – Ufficio IV.

bliche, e che costituisce quindi l'elenco dei farmaci prevalentemente presenti nella distribuzione diretta, si evidenzia un incremento della spesa ovviamente più significativo rispetto all'incremento complessivo registrato (*Tabella 6.4*).

Spesa farmaceutica ospedaliera. La spesa farmaceutica ospedaliera rappresenta una voce altrettanto importante della spesa farmaceutica complessiva. Il flusso per la rilevazione dei dati relativi ai farmaci utilizzati all'interno delle strutture sanitarie pubbliche è di più recente istituzione in ambito NSIS (decreto del Ministro della salute 4 febbraio 2009). I dati relativi ai consumi di medici-

Tabella 6.4. Spesa sostenuta in distribuzione diretta per farmaci classificati in fascia A - PHT (Anni 2008-2011)

Anno	Costo d'acquisto	Δ annuale assoluto	Δ annuale %
2008	1.165.194.370		
2009	1.322.437.664	157.243.294	13,50%
2010	1.732.966.208	410.528.544	31,00%
2011	2.187.366.700	454.400.492	26,20%

Fonte: Flusso informativo per la distribuzione diretta e per conto – Dati 2011 al 24 aprile 2012. Elaborazione Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario – Ufficio IV.

nali in distribuzione diretta e ai consumi di medicinali utilizzati all'interno delle strutture stesse per pazienti in regime di ricovero e per attività ambulatoriale sono trasmessi da parte delle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano e consentono quindi di rappresentare quantitativamente le modalità di utilizzo dei medicinali direttamente acquistati dalle strutture del SSN.

Tracciabilità del farmaco. Per effettuare analisi sul trend storico della spesa negli ultimi 5 anni e in particolare sulle variazioni dei costi di acquisto delle specialità medicinali nell'ultimo anno, si fa riferimento alla banca dati della tracciabilità del farmaco (decreto del Ministro della salute 15 luglio 2004) alimentata, nell'ambito NSIS, dalle aziende di produzione e distribuzione dei medicinali. Questa banca dati consente di disporre dei dati relativi alle movimentazioni di confezioni di medicinali sul territorio nazionale e verso l'estero, oltre ai valori economici di fornitura per gli acquisti di medicinali effettuati dalle strutture sanitarie pubbliche.

L'analisi del trend di spesa e dei consumi negli ultimi 4 anni (Tabella 6.5) consente di verificare come, a fronte di una crescita dei consumi, il prezzo medio per l'acquisizione dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche sia diminuito negli anni, in particolare nel 2011 rispetto al 2010.

La banca dati della tracciabilità del farmaco ha, comunque, la sua valenza principale nel monitoraggio delle confezioni lungo il canale distributivo e ciò consente di analizzare anche l'effetto prodotto da iniziative legislative. Nel caso, per esempio, del decreto legge 4 luglio 2006 n. 223, convertito con modificazioni con legge 4 agosto 2006 n. 248, che ha introdotto tra l'altro

- la possibilità per gli esercizi commerciali di effettuare attività di vendita al pubblico dei farmaci da banco o di automedicazione,
- l'abrogazione del comma 2 dell'art. 100 del D.Lgs. 24 aprile 2006 n. 216 che vie-

Tabella 6.5. Spesa farmaceutica delle strutture sanitarie pubbliche (Anni 2008-2011)

Anno	Spesa (€)	Consumi (DDD)	Prezzo medio (DDD)
2008	5.612.166.986	2.275.061.878	2,47
2009	6.010.482.169	2.264.396.289	2,65
2010	6.736.811.893	2.540.901.255	2,65
2011	7.014.413.472	3.586.247.295	1,96

Fonte: Banca dati Tracciabilità del farmaco – Dati 2011 al 27 aprile 2012. Elaborazione Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario – Ufficio IV.

tava alle farmacie di effettuare attività di distribuzione all'ingrosso di medicinali, risulta possibile misurare gli effetti prodotti da questi provvedimenti.

A fine 2011 gli esercizi commerciali, le cosiddette parafarmacie, che effettuano vendita di medicinali sono 3.900 e sono distribuiti tra:

- esercizi di vicinato (con superficie di vendita non superiore a 150 m² nei Comuni con popolazione residente inferiore a 10.000 abitanti e a 250 m² nei Comuni con popolazione residente superiore a 10.000 abitanti), pari all'86% del totale;
- medie strutture di vendita (con superficie superiore ai limiti di cui al punto precedente e fino a 1.500 m² nei Comuni con popolazione residente inferiore a 10.000 abitanti e a 2.500 m² nei Comuni con popolazione residente superiore a 10.000 abitanti), pari al 7% del totale;
- grandi strutture di vendita (con superficie superiore ai limiti di cui al punto precedente), pari all'8% del totale.

Solo nel 4% dei casi (147) i titolari di parafarmacie sono anche titolari di farmacie.

I soggetti giuridici titolari di farmacie che effettuano anche distribuzione all'ingrosso di medicinali risultano essere 140, cioè circa l'1% sul totale delle farmacie aperte al pubblico, che tuttavia rappresentano il 17% sul totale dei siti logistici autorizzati alla distribuzione all'ingrosso di medicinali.

7 Trapianti

7.1. Trapianti di organi

Quadro programmatico. I trapianti d'organo rappresentano una terapia sicura e consolidata per la cura delle gravissime insufficienze d'organo. Con la legge 1 aprile 1999, n. 91 ("Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti") lo sviluppo della rete dei trapianti diventa obiettivo del Servizio sanitario nazionale (SSN). Dall'emanazione della legge, infatti, con il coordinamento del Centro Nazionale Trapianti, si è consolidata la rete trapiantologica italiana, articolata nei quattro livelli nazionale, inter-regionale, regionale e ospedaliero/aziendale, come ridefinita dall'Accordo Stato-Regioni 13 ottobre 2011, con cui sono stati precisati alcuni profili organizzativi e tecnici e si è diffusa la cultura della donazione nel nostro Paese, tanto da portare il Sistema Nazionale Trapianti ai primi posti europei per qualità, sicurezza ed efficacia. La Rete Nazionale Trapianti rappresenta un valido modello di programmazione e gestione di un sistema clinico-assistenziale complesso in equilibrata co-partecipazione Governo-Regioni.

Nel 2011 ha avuto inizio il progetto pilota "La donazione organi come tratto identitario", un progetto CCM della Regione Umbria che ha coinvolto anche il Ministero della salute, il Centro Nazionale Trapianti e Federsanità-ANCI. Il progetto, promosso anche per dare attuazione all'art. 3, comma 8-bis, del decreto legge 30 dicembre 2009, n. 194, convertito dalla legge 26 febbraio 2010, n. 25 (il cosiddetto decreto "Mille proroghe") in base al quale la carta d'identità può contenere il consenso o il diniego alla donazione di organi e tessuti, prevede la possibilità che nelle città di Terni e Peru-

gia i cittadini maggiorenni possano indicare all'anagrafe comunale, in occasione del rilascio o del rinnovo della carta d'identità, la propria volontà sulla donazione di organi e tessuti. Tale dichiarazione sarà registrata direttamente nel Sistema Informativo Trapianti del Ministero della salute, permettendo la consultazione in qualunque momento da parte dei Centri regionali di trapianto. Per promuovere tale progetto è stata studiata anche l'iniziativa di comunicazione "Una scelta in comune", al fine di sensibilizzare la cittadinanza a condividere un gesto di solidarietà, quale la donazione di organi, e coinvolgere i Comuni, i luoghi delle Istituzioni più prossimi ai cittadini. I risultati del progetto potranno fornire indicazioni per l'attuazione della norma in tutti i Comuni. Per tutto il 2011 la trapiantologia italiana ha continuato ad avere un ruolo di primo piano in attività di cooperazione internazionale tra l'Italia, i Paesi europei e quelli che si affacciano sul Mediterraneo. In particolare, è stato siglato un accordo con l'Egitto che prevede che gli esperti italiani assistano i medici egiziani nel programma di donazione da cadavere e gli operatori della trapiantologia nella realizzazione della struttura organizzativa della rete trapianti, nella creazione di un sistema di qualità che prevede l'accreditamento e la verifica degli standard di attività delle strutture e la formazione dei professionisti coinvolti nel processo di donazione e trapianto.

A livello internazionale il nostro Paese, attraverso il Centro Nazionale Trapianti e in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), partecipa come

attore principale al lancio del progetto NO-TIFY, un'iniziativa globale volta a creare un database che raccolga gli eventi avversi su organi, tessuti, cellule e cellule riproduttive e il management degli stessi in modo da facilitare il confronto tra gli esperti.

Esposizione e valutazione critica dei dati.

Nel 2011 il numero complessivo dei donatori è stato 1.319 contro i 1.301 dell'anno precedente, con una crescita totale dell'1,4% (Tabella 7.1). Il trend di crescita si è stabilizzato nel secondo semestre dell'anno. Dal con-

Tabella 7.1. Numero e tasso (per 1.000.000 abitanti) di donatori, per tipologia e Regione, per Centro inter-regionale e per area geografica (Anno 2011)

Regione	Numero					Tasso PMP		
	Accertamenti di morte con standard neurologico	Opposizioni (n.)	Opposizioni (%)	Donatori	Donatori utilizzati	Accertamenti di morte con standard neurologico	Donatori	Donatori utilizzati
Abruzzo	35	14	40,0%	17	12	26,1	12,7	9,0
Basilicata	14	9	64,3%	4	4	23,8	6,8	6,8
Calabria	47	12	25,5%	29	21	23,4	14,4	10,5
Campania	135	56	41,5%	67	57	23,2	11,5	9,8
Emilia Romagna	208	59	28,4%	113	96	47,3	25,7	21,8
Friuli Venezia Giulia	56	11	19,6%	45	44	45,4	36,5	35,7
Lazio	249	73	29,3%	105	72	43,8	18,5	12,7
Liguria	57	11	19,3%	42	39	35,3	26,0	24,1
Lombardia	348	83	23,9%	238	214	35,4	24,2	21,8
Marche	72	16	22,2%	50	44	46,2	32,1	28,2
Molise	5	1	20,0%	3	2	15,6	9,4	6,2
Piemonte	222	71	32,0%	121	116	49,9	27,2	26,1
PA di Bolzano	9	4	44,4%	4	4	17,9	7,9	7,9
PA di Trento	15	3	20,0%	12	11	28,6	22,9	21,0
Puglia	114	36	31,6%	53	46	27,9	13,0	11,3
Sardegna	62	12	19,4%	42	34	37,1	25,1	20,3
Sicilia	154	81	52,6%	62	52	30,5	12,3	10,3
Toscana	280	67	23,9%	175	125	75,1	46,9	33,5
Umbria	15	5	33,3%	9	9	16,7	10,0	10,0
Valle d'Aosta	1	0	0,0%	1	1	7,8	7,8	7,8
Veneto	173	27	15,6%	127	110	35,2	25,9	22,4
Italia	2.271	651	28,7%	1.319	1.113	37,6	21,9	18,4
AIRT	834	237	28,4%	467	388	48,2	27,0	22,4
NITp	721	151	20,9%	514	462	36,6	26,1	23,5
OCST	716	263	36,7%	338	263	30,6	14,5	11,2
Italia	2.271	651	28,7%	1.319	1.113	37,6	21,9	18,4
Nord	1.089	269	24,7%	703	635	39,5	25,5	23,0
Centro	616	161	26,1%	339	250	51,9	28,6	21,1
Sud e Isole	566	221	39,0%	277	228	27,1	13,3	10,9
Italia	2.271	651	28,7%	1.319	1.113	37,6	21,9	18,4

PMP, per milione di abitanti.

Fonte: Centro Nazionale Trapianti. Sistema Informativo Trapianti – Anno 2011.

fronto tra i dati del 2010 e quelli del 2011 emerge un incremento diffuso del tasso di donazione, in particolare nelle Regioni del Centro-Sud. Nel 2011, rispetto al numero registrato degli accertamenti di morte con standard neurologici le opposizioni da parte dei familiari sono state il 28,7%, in forte diminuzione rispetto al 2010 (-2,8%). Nel secondo semestre del 2011 la percentuale di opposizione è scesa ulteriormente al 25,8%. Il totale dei pazienti in lista d'attesa nel 2011 è stato pari a 8.783, con una diminuzione significativa (-7,44%). Un dato molto importante registrato nel 2011 è stato l'aumento del 13% dei trapianti di rene da vivente. Dal 1° febbraio 2011, inoltre, è attivo in Italia il programma nazionale "Iperimmuni". Il programma è rivolto a quei pazienti che presentano una reattività anticorpale contro il pannello rappresentativo della popolazione di donatori maggiore dell'80%, condizione che riduce la possibilità di trovare un donatore

compatibile. A un anno dall'inizio del protocollo sono stati trapiantati 18 pazienti che attendevano in lista da oltre 10 anni.

Riferimenti normativi.

- Legge 1 aprile 1999, n. 91 "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti" (GU Serie Generale n. 87 del 15 aprile 1999).
- Accordo, ai sensi dell'art. 4 del D.Lgs. 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento relativo alla Rete Nazionale per i Trapianti. Rep. Atti n. 198/aSR del 13 ottobre 2011.
- Decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro del lavoro e delle politiche sociali 16 aprile 2010, n. 116, recante "Regolamento per lo svolgimento delle attività di trapianto di organi da donatore vivente" (GU della Repubblica Italiana del 26 luglio 2010, n. 172).

7.2. Cellule e tessuti: tracciabilità, sicurezza e qualità

Quadro programmatico e stato di attuazione. La legge 91/1999 aveva già previsto norme per la disciplina oltre che degli organi anche dei tessuti. Il D.Lgs. 6 novembre 2007, n. 191, recependo la Direttiva Europea 2004/23/CE, ha stabilito le norme di qualità e sicurezza per i tessuti e le cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo, al fine di assicurare un elevato livello di protezione della salute umana. Il successivo D.Lgs. 25 gennaio 2010, n. 16, che recepisce le Direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, attuative della Direttiva 2004/23/CE, ha ulteriormente integrato il decreto 191 definendo prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi. In questo ambito il Centro Nazionale Trapianti svolge un ruolo attivo come Ente tecnico di riferimento per la vigilanza e sorveglianza. Nell'ambito della Rete Nazionale delle Ban-

che di sangue da cordone ombelicale [*Italian Cord Blood Network* (ITCBN), istituita con DM 18 novembre 2009] è stato completato il quadro normativo prima con la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici (Accordo Stato-Regioni del 29 ottobre 2009) e poi, con l'Accordo Stato-Regioni del 20 aprile 2011, sono state definite le Linee guida per l'accreditamento delle Banche, ai sensi del D.Lgs. 191/2007, sulla base degli standard internazionali e nazionali. Nell'ambito del programma di verifica dei requisiti delle Banche di tessuti a oggi sono state condotte 112 ispezioni nelle 32 Banche dal momento di inizio nel 2004. Le ispezioni di verifica hanno finora evidenziato un consolidamento della struttura e delle attività delle Banche, una riduzione delle "non conformità" relative alla selezione del donatore e alla gestione della strumentazione e delle attrezzature, all'etichettatura e alla distribuzione dei tessuti. Ogni anno è previsto un piano di incontri e corsi di

aggiornamento e formazione per gli ispettori, al fine di garantire la formazione continua del team.

Esposizione e valutazione critica dei dati.

Il funzionamento della rete di Banche in termini di tracciabilità, sicurezza e qualità è comprovato anche dai risultati ottenuti in termini di donazione di tessuti. L'Italia, nel 2011, è stato il primo Paese europeo per la donazione di cornee: 7.388 donatori che, rispetto ai 6.772 del 2010, rappresentano un incremento del 9%. Anche le donazioni di tessuto muscoloscheletrico hanno mostrato un aumento significativo (10,5%), passando da 3.046 nel 2010 a 3.364 nel 2011.

Sul fronte dell'attività di donazione delle cellule staminali emopoietiche (CSE), nel 2011 il numero dei donatori iscritti al Registro Italiano Donatori di Midollo Osseo (*Italian Bone Marrow Donor Registry*, IBMDR), istituito presso l'Ospedale Galliera di Genova, ha superato i 400.000, ovvero circa il 3% in più rispetto al 2010, mentre il numero dei nuovi iscritti è aumentato del 15% rispetto all'anno precedente (11.582 verso 10.038). Tali dati confermano il trend di crescita registrato negli ultimi tre anni. È da sottolineare che nel 2011 sono state attivate presso l'IBMDR 3.588 ricerche di donatori, di cui 2.025 per pazienti esteri e 1.563 per pazienti italiani. Nel nostro Paese, il numero complessivo di donatori di CSE nel 2011 è stato pari a 186; le donazioni a favore di pazienti italiani sono state 127, mentre 59 le donazioni per pazienti internazionali. Il numero complessivo di pazienti trapiantati con CSE da donatore non familiare è stato di 757 contro i 741 del 2010 (con un incremento del 2%); i trapianti sono stati effettuati nell'11% dei casi con CSE da sangue del cordone ombelicale, nel 56% con CSE derivate da sangue periferico e nel 33% dei casi con CSE da sangue midollare. Sono stati inoltre effettuati 927 trapianti di CSE donate da familiare e 2.925 con CSE prelevate dal paziente stesso.

In linea con l'implemento dell'attività di trapianto di CSE, si è registrato anche un aumento delle attività di esportazione e importazione delle unità di CSE (DM 7 settembre 2000); in particolare, nel 2011 sono state

importate 678 unità di CSE destinate a centri italiani di trapianto ed esportate 126 unità su richiesta di centri esteri.

Dall'inizio dell'attività ispettiva, iniziata nel 2007 in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue (CNS) e con Jacie (*Joint Accreditation Committee of International Society for Cellular Therapy and European Group for Blood and Marrow Transplantation*), sono state condotte presso strutture ove sono attivi i programmi di trapianto di CSE 17 verifiche di conformità rispetto ai requisiti previsti dalle normative vigenti.

Parallelamente, sempre in collaborazione con il CNS, sono state effettuate verifiche di conformità presso 10 Banche cordonali afferenti alla Rete nazionale della Banche di sangue da cordone ombelicale e in collaborazione con l'IBMDR sono stati condotti audit documentali su 20 poli funzionali della rete IBMDR (Registri Regionali, Centri Donatori e Poli di reclutamento - Accordo Stato-Regioni 29 aprile 2010).

Riferimenti normativi.

- D.Lgs. 6 novembre 2007, n. 191, "Attuazione della Direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani (GU Serie Generale n. 261 del 9 novembre 2007).
- D.Lgs. 25 gennaio 2010, n. 16, recante "Attuazione delle Direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la Direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani" (GU della Repubblica Italiana del 18 febbraio 2010, n. 40).
- Accordo, ai sensi dell'art. 6, comma 1, del D.Lgs. 6 novembre 2007, n. 191, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano recante "Re-

quisiti organizzativi, strutturali e tecnologici minimi per l'esercizio delle attività sanitarie delle banche di sangue da cordone ombelicale" (GU Serie Generale n. 288 dell'11 dicembre 2009).

- Accordo, ai sensi dell'art. 6, comma 1, del D.Lgs. 6 novembre 2007, n. 191, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Linee guida per l'accreditamento delle Banche di sangue da cordone ombelicale" (Rep. Atti n. 75/CSR del 20 aprile

le 2011) [GU Serie Generale n. 113 del 17 maggio 2011].

- Accordo, ai sensi dell'art. 4 del D.Lgs. 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano recante "Definizione dei poli di funzionamento del Registro Nazionale Italiano Donatori di Midollo Osseo, sportello unico per la ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche da donatore non consanguineo" (Rep. Atti n. 57/CSR del 29 aprile 2010).

8

Sistema trasfusionale

8.1. Attività trasfusionale

Quadro programmatico. Il servizio trasfusionale nazionale, come disegnato dalla legge 21 ottobre 2005, n. 219, è un sistema il cui funzionamento è affidato alla sinergia tra le varie componenti: istituzionali, regionali e nazionali, le Associazioni e Federazioni di donatori volontari, le Società scientifiche. Attraverso recenti provvedimenti attuativi, si sono definiti e consolidati i punti di forza per un'efficace *governance* del sistema trasfusionale nazionale, rappresentati da programmazione, coordinamento, monitoraggio e controllo tecnico-scientifico del sistema con la finalità di assicurare il perseguimento degli obiettivi della legge, rendere omogenei i livelli di qualità, sicurezza e appropriatezza, garantendo così in modo uniforme i Livelli essenziali di assistenza (LEA).

In questo senso, sono state definite con l'Accordo Stato-Regioni del 13 ottobre 2011 le caratteristiche e funzioni delle Strutture regionali di coordinamento (SRC) per le attività trasfusionali, al fine di garantire l'erogazione di uniformi LEA in materia di attività trasfusionale.

Per il raggiungimento di tali obiettivi, come previsto dalla legge, è stato messo a disposizione del sistema uno strumento, il SISTRA [che è a tutti gli effetti parte del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS)], attraverso il quale vengono resi disponibili, in modo sempre più completo e perfezionato, i principali dati e informazioni trasfusionali, raccolti e validati dalle SRC e trasmessi al Centro Nazionale Sangue (CNS) per le successive analisi ed elaborazioni.

Rappresentazione dei dati. Dai dati e dalle informazioni essenziali concernenti i donatori di sangue, le donazioni, gli emocomponenti prodotti e trasfusi e i pazienti sottoposti a terapia trasfusionale, relativamente agli anni 2009 e 2010, risulta che nel 2010 hanno donato in totale 1.722.503 donatori, con un incremento dell'1,9% rispetto all'anno precedente, confermando il trend in crescita osservato nell'ultimo quinquennio. È stato registrato un incremento dei donatori nuovi pari al 4,9%, dato di importante rilievo ai fini del mantenimento della consistenza della complessiva popolazione dei donatori. Risultano aumentati del 3% i donatori di aferesi che donano anche sangue intero e del 7,9% i donatori che donano esclusivamente attraverso procedure aferetiche (*Tabella 8.1*). Tali incrementi assumono notevole rilievo come indice di flessibilità e diversificazione della donazione del sangue e degli emocomponenti, nonché di positiva risposta agli obiettivi di produzione del plasma da inviare alla lavorazione farmaceutica. La distribuzione regionale dei donatori totali evidenzia un'importante variabilità tra Regioni, con un massimo di 44,3% donatori in Friuli Venezia Giulia e un minimo di 20,9% in Calabria.

Nel 2010 sono state effettuate, complessivamente, 3.199.787 donazioni, con un incremento del 3,8% rispetto al 2009. Le donazioni di sangue intero rappresentano l'84,3% delle donazioni totali, mentre le donazioni in aferesi sono pari al 15,7%. L'indice complessivo delle donazioni a livello nazionale è di 53‰ nel 2010, dato significativamente superiore alla media degli Stati membri del Con-

Tabella 8.1. Attività trasfusionali: indicatori relativi al periodo 2009-2010

	Attività trasfusionali		
	2009	2010	Variazione
Strutture trasfusionali rispondenti (n.)	296	293	-1,01%
Popolazione residente	60.340.328	60.626.442	0,47%
Donatori totali	1.690.426	1.722.503	1,90%
Donatori totali/1.000 abitanti	28,01	28,41	0,00%
Donatori periodici totali	1.329.591	1.344.113	1,09%
Donatori nuovi (inclusi coloro che non donano da più di 24 mesi)	360.835	378.390	4,87%
Donatori di aferesi	228.544	243.149	6,39%
Donatori di sola aferesi	103.199	111.383	7,93%
Donazioni di sangue intero	2.598.305	2.697.270	3,81%
Donazioni di aferesi	485.001	502.517	3,61%
Donazioni totali	3.083.306	3.199.787	3,78%
Donazioni di sangue intero/1.000 abitanti	43,06	44,49	3,32%
Donazioni di aferesi/1.000 abitanti	8,04	8,29	3,12%
Donazioni totali/1.000 abitanti	51,1	52,8	3,29%
Emocomponenti prodotti	7.489.857	7.706.129	2,89%
Emocomponenti trasfusi	3.372.999	3.383.241	0,30%
Pazienti trasfusi	555.204	623.119	12,23%
Emocomponenti trasfusi/pazienti trasfusi	ND	5,43	ND
Globuli rossi prodotti (unità)	2.547.377	2.612.894	2,57%
Globuli rossi trasfusi (unità)	2.436.428	2.471.516	1,44%
Globuli rossi non utilizzati (unità)	106.484	108.368	1,77%
Globuli rossi non utilizzati/prodotti	4,18%	4,15%	-0,78%
Piastrine prodotte dose terapeutica adulto	287.584	283.581	-1,39%
Piastrine prodotte dose terapeutica adulto/1.000 abitanti	4,77	4,68	-1,86%
Piastrine trasfuse dose terapeutica adulto	205.215	205.791	0,28%
Piastrine non utilizzate dose terapeutica adulto	58.096	66.304	14,13%
Plasma prodotto unità	2.974.804	3.061.029	2,90%
Plasma trasfuso unità	513.540	480.394	-6,45%
Plasma non utilizzato unità	117.695	123.736	5,13%
Plasma non utilizzato unità/plasma prodotto unità	3,96%	4,04%	2,17%

ND, non disponibile.

Fonte: Dati SISTRA – Centro Nazionale Sangue.

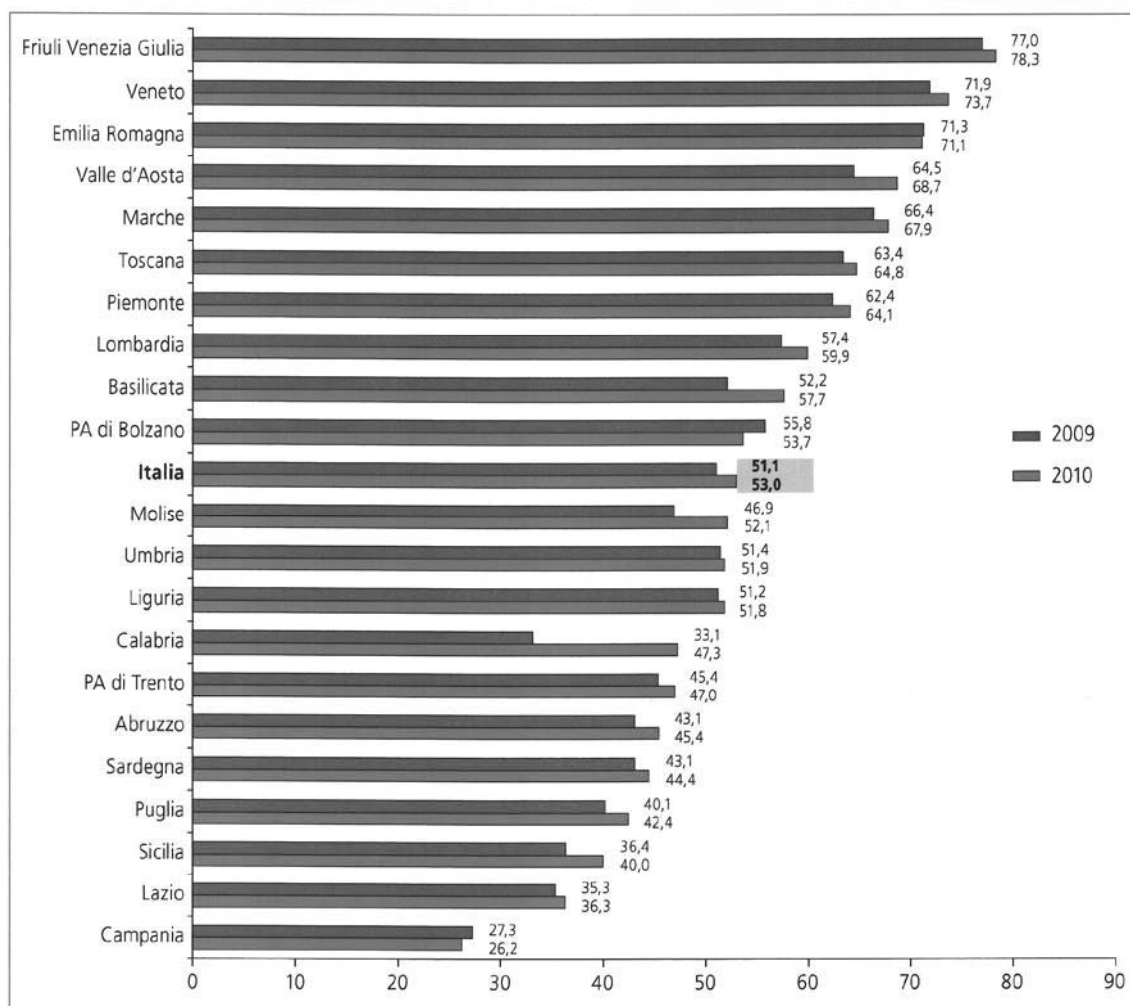
siglio di Europa, che è pari a circa 43%. In Italia, tuttavia, si registra una grande variabilità tra Regioni, che spazia dai valori massimi di oltre 70% di Friuli Venezia Giulia, Veneto ed Emilia Romagna ai valori minimi di Lazio e Campania, rispettivamente 36% e 26% (Figura 8.1). L'indice medio nazionale di donazione per singolo donatore è pari a 1,9 su base annua, con significativa variabilità fra Regioni.

Nel 2010 sono stati trasfusi 3.383.241 emo-

componenti, pari a 9.269 unità al giorno. I pazienti sottoposti a trasfusione sono stati 623.119, con un incremento del 12% legato, in parte, al miglioramento della qualità delle informazioni trasmesse dalle SRC rispetto al 2009. Ogni paziente trasfuso ha ricevuto, in media, 5,43 unità di emocomponenti.

Il dettaglio dei dati di produzione e trasfusione relativi ai 3 principali componenti del sangue a uso trasfusionale (globuli rossi, piastrine e plasma) risulta sostanzialmente al-

Figura 8.1. Donazioni complessive (sangue intero e aferesi) per 1.000 abitanti (Anni 2009-2010).



Fonte: Dati SISTRA – Centro Nazionale Sangue.

lineato alle medie degli analoghi dati relativi ai Paesi europei comparabili all'Italia per tenore socioeconomico.

Per quanto concerne il 2011, l'analisi preliminare dei dati relativi alle attività trasfusionali e, nello specifico, quelli inerenti alla programmazione annuale per l'autosufficienza, indicano che il sistema sangue nazionale, come nel periodo 2008-2010, ha pienamente rispettato le previsioni quantitative e conseguito la maggior parte degli obiettivi qualitativi formulati nel Programma annuale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti, anno 2011.

Fermo restando che gli adeguamenti e le attività di verifica previsti dall'Accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010 comportano una serie di azioni e interventi che, di per sé,

rappresentano fondamentali elementi di presidio e miglioramento continuo della qualità e sicurezza dei prodotti e delle prestazioni del sistema trasfusionale, in termini di monitoraggio della sicurezza trasfusionale gioca un ruolo cardine il nuovo Sistema Nazionale di Emovigilanza, che è stato implementato nel 2009 in conformità alle pertinenti norme europee. Tale Sistema, operante attraverso la piattaforma web di SISTRA (Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali), è finalizzato a rilevare gli effetti indesiderati associati alla trasfusione e alla donazione, nonché le informazioni relative alla sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (MIT) nei donatori di sangue. Dal 2009 la copertura della sorveglianza MIT è arrivata al 100%, consentendo di delinea-

re un quadro esaustivo e di rilevante valore epidemiologico che, peraltro, rappresenta requisito cogente per il conseguimento della piena conformità qualitativa del plasma destinato alla lavorazione industriale rispetto alle norme comunitarie. Dallo stesso anno è stata attivata la rilevazione delle informazioni relative agli effetti indesiderati associati alla trasfusione e alla donazione (*Figura 8.2*); al 2011, la copertura non risulta ancora completa, permanendo un discreto livello di sotto-notifica in varie Regioni per quanto concerne gli effetti indesiderati associati alla trasfusione. Ciononostante, risulta già disponibile un'importante quota di informazioni validate che possono essere, per quanto possibile, analizzate e valutate al fine di progettare e implementare percorsi di miglioramento della qualità e utilizzate come evidenze per la revisione degli standard qua-

litativi degli emocomponenti a uso clinico e per la definizione di Linee guida tecniche mirate a elevare il livello di sicurezza della terapia trasfusionale.

Bibliografia essenziale

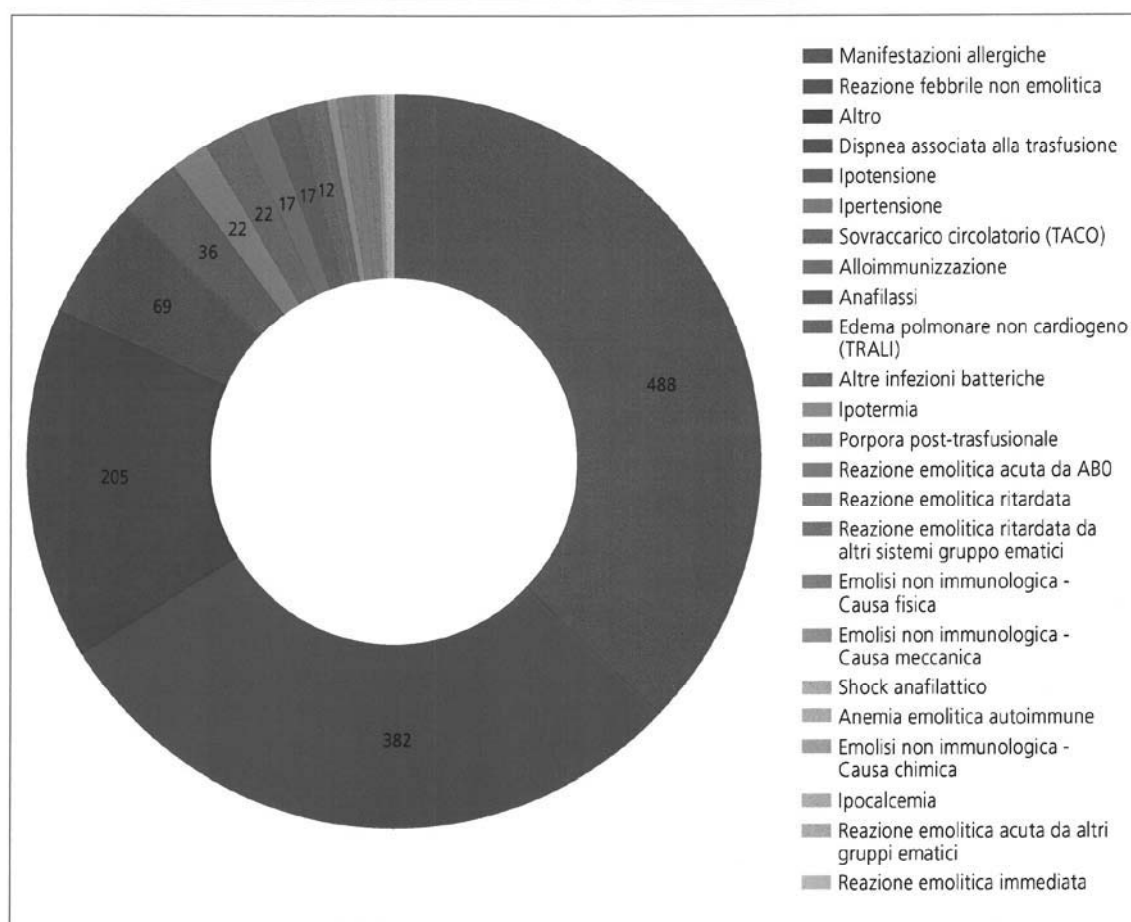
Decreto del Ministro della salute 21 dicembre 2007. Istituzione del sistema informativo dei servizi trasfusionali. GU n. 13 del 16 gennaio 2008

Decreto del Ministro della salute 7 ottobre 2011. Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi derivati anno 2011. GU n. 271 del 21 novembre 2011

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. The Collection, testing and Use of Blood and Blood Components in Europe. 2008 Report. Council of Europe, May 2011. <http://www.edqm.eu/en/blood-transfusion-reports-70.html>. Ultima consultazione: settembre 2012

Legge 21 ottobre 2005, n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. GU n. 251 del 27 ottobre 2005

Figura 8.2. Effetti indesiderati associati alla trasfusione di emocomponenti (Anno 2010).



Fonte: Dati SISTRA – Centro Nazionale Sangue.