

## Determinazione dell'autosufficienza dei plasmaderivati in Regione Lombardia

M. L. Sala, E. Busi, C. Ricci M. Tinelli

*C.R.E. Centro Regionale Emoderivati della Regione Lombardia, Milano*

**Riassunto:** L'istituzione a livello regionale e nazionale di Agenzie preposte alla gestione della compensazione del mercato dei plasmaderivati con stipula di convenzioni tra centri carenti e centri fornitori in eccesso, la regolamentazione dei costi dei prodotti, la distribuzione anche territoriale attraverso le farmacie di alcuni prodotti e la promozione delle donazioni sono passaggi necessari per ottimizzare le risorse.

Il lavoro presenta quanto svolto dal Centro Regionale Emoderivati della Regione Lombardia per l'ottimizzazione delle risorse.

**Abstract:** Nationals and Regionals blood centers have to collect and to optimize the distribution of blood derivatives.

The routes of local distribution and the adequate promotion of donors has the goal to increase the donation rate.

Distribution agreements between regions with a different donation rate can solve the problem of the disponibility of the plasma derivatives.

### Introduzione

Il Centro Regionale Emoderivati (C.R.E.) è un ente strumentale della Regione Lombardia, istituito con legge regionale 61/90 nell'ambito del Secondo piano regionale sangue e plasma con il compito di assicurare il soddisfacimento del fabbisogno quali/quantitativo di plasmaderivati. Ai sensi della legge regionale 6 aprile 1995 n. 15 Terzo piano regionale sangue e plasma, conformemente a quanto disposto con delibera di Giunta Regionale V/24892 del 30/06/92, il C.R.E. è stato individuato quale C.R.C.C. della regione Lombardia (ex art. 8 legge 107/90).

### Materiali e metodi

Di seguito vengono riportati i dati di conferimento plasma e di consumo di plasmaderivati in Regione Lombardia dal 1992 al 1998.

Come si evince dalla tabella 1, il conferimento di plasma, destinato al frazionamento, ha subito dal 1992 al 1998 un incremento pari al 192% circa.

Il C.R.E. della Lombardia, al fine di ampliare la gamma dei prodotti derivati da plasma regionale, ha

promosso e attivato per la prima volta in Italia, a partire dal 1995, un programma di vaccinazione per la raccolta di **plasma iperimmune antiepatite B e antitetano** per ottenere con plasma regionale le immunoglobuline specifiche.

Inoltre nel 1998 ha avviato un progetto di ricerca finalizzato alla "Implementazione di un Sistema di Qualità per la **produzione ad uso clinico di immunoglobuline ad alto titolo di anticorpi neutralizzanti anti-Cytomegalovirus**".

Il progetto è realizzato in collaborazione con il C.N.R. per le valutazioni statistico-epidemiologiche e con l'Istituto di Virologia Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Statale di Milano per la determinazione degli anticorpi anti-Cytomegalovirus su 2000 test in Elisa e 500 test in neutralizzazione in coltura cellulare presenti nei sieri dei donatori che afferiscono ad un programma di plasmateresi produttiva.

Obiettivo del C.R.E. è quello di produrre immunoglobuline anti-CMV che posseggano caratteristiche fisico-biologiche peculiari: integrità della struttura molecolare, con conservazione del frammento FAB e FC, e alto titolo di anticorpi neutralizzanti, i soli in grado di bloccare la replicazione virale e di control-

Tabella 1. Plasma destinato al frazionamento raccolto in Regione Lombardia dal 1992 al 1998

TOTALE	A - REGIONE	B - AFERESI	C - SEPARAZIONE +	D - IPERIMMUNE SEPARAZIONE	D - IPERIMMUNE ANTITETANO	TOTALE ANTIEPATITE B
1992	6.508,115	21.991,120	7.978,300	0,000	0,000	36.477,535
1993	9.700,003	28.034,999	8.425,940	0,000	0,000	46.160,942
1994	19.040,830	34.747,960	10.128,990	0,000	0,000	63.917,780
1995	32.980,860	38.320,210	14.294,020	219,010	242,490	86.056,590
1996	39.922,080	44.621,290	18.781,910	391,210	527,460	104.243,950
1997	41.083,280	46.101,580	17.580,590	602,430	333,210	105.701,090
1998	39.211,730	50.629,700	15.110,230	1.025,300	788,150	106.765,110

Tabella 2. Rilevazione del contenuto medio delle sacche di plasma raccolte in Regione Lombardia nell'anno 1998 espresso in ml

A Aferesi	B congelato entro 6 hh	C congelato dopo 6 hh	D antitetano	D antiepatite B
550	240	250	540	510

Tabella 3. Consumo plasmaderivati rilevato dal CRE per l'anno 1998 in Regione Lombardia (Il consumo tiene conto degli Ospedali, delle Case di Cura e delle Farmacie Territoriali)

Andamento consumo albumina in Lombardia (Popolazione : circa 9.000.000 - Anno 1998: rapporto gr 445/1000 abitanti)							
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Albumina gr	5.041.210	4.396.458	4.005.780	3.543.526	3.686.653	3.811.018	4.005.287

lare gli effetti clinici sugli organi bersaglio (cuore, polmoni).

Per ridurre il consumo di Albumina (dagli attuali 445 gr./1000 abitanti) il C.R.E. sta attuando una politica di **razionalizzazione del consumo** attraverso la predisposizione di iniziative finalizzate a responsabilizzare le dirigenze mediche dei presidi ospedalieri sul funzionamento dei Comitati ospedalieri per il buon uso del sangue. Tale iniziativa condurrà alla emanazione di linee-guida per il buon uso dei plasmaderivati.

## Risultati

Nell'ambito delle iniziative intraprese dal C.R.E., finalizzate al miglioramento della qualità del plasma, soprattutto agli effetti delle rese di fattore VIII, è stato avviato, alla fine dell'esercizio 1998, un progetto finalizzato alla "Verifica delle rese di Fattore VIII nei principali fornitori di PFC della Regione Lombardia". Il progetto è realizzato con la collaborazione del C.N.R., per le valutazioni statistico-epi-

demiologiche e con l'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano - Istituto di Emostasi e Trombosi, diretto dal Prof. M.Mannucci, per le indagini di laboratorio con metodo cromogenico atte a definire l'attività di Fattore VIII in una quota del plasma conferito al C.R.E. dai servizi trasfusionali della Regione Lombardia.

Nel luglio 1998, la regione Lombardia, per la prima volta in Italia, **ha avviato la distribuzione dei fattore VIII e IX, ottenuti da plasma regionale, per il tramite delle farmacie pubbliche e private del territorio attraverso i grossisti**. Dopo una fase sperimentale, la Giunta ha previsto, dal 1 gennaio 1999, un rimborso dei costi di distribuzione a favore dei farmacisti e dei grossisti. Tale iniziativa, oltre ad assicurare la piena collocazione dei fattori della coagulazione, comporta per la regione Lombardia un risparmio annuo di circa 5 miliardi.

Il C.R.E. si sta attivando per estendere tale **sistema di distribuzione anche alle immunoglobuline antiepatite B**.

**Tabella 4. Andamento consumo gammaglobuline generiche E.V. in Lombardia (Popolazione : circa 9.000.000 – Anno 1998: rapporto gr. 25.7/1000 abitanti)**

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
GAMMAG. GEN. E.V. 7S gr.			164.006	156.876	177.643	202.572	224.276
IMMUNOG. UMANE AD ALTO TITOLO gr.					0	2.871	5.788
GAMMAG. GEN. E.V. 5S gr.					1.461	1.569	1.242
<b>TOTALE gr.</b>	<b>229.808</b>	<b>163.145</b>	<b>165.443</b>	<b>157.149</b>	<b>181.734</b>	<b>207.150</b>	<b>231.356</b>
GAMMAG.GEN. I.M. gr.			1.437	273	2.630	138	51

**Tabella 5. Andamento consumo fattore VIII in Lombardia (Popolazione : circa 9.000.000 – Anno 1998)**

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
rapporto fattore VIII plasmatico: U.I. 1,19/abitante rapporto fattore VIII monoclonale: U.I. 0,95/abitante	rapporto fattore VIII ricombinante: U.I. 1,79/abitante rapporto fattore VIII complessivo: U.I. 3,96/abitante						
FATTORE VIII UMANO TRATTATO (Emoclot e altre spec.tà)				20.857.140	19.863.500	16.626.250	10.678.000
FATTORE VIII RICOMBINANTE				259.000	1.312.500	5.019.500	16.095.650
FATTORE VIII MONOCLONALE				10.713.000	12.799.000	13.381.500	8.566.000
FATT.VIII PORCINO				50.000	30.255	72.540	261.170
<b>TOTALE</b>	<b>22.309.900</b>	<b>27.345.990</b>	<b>30.047.860</b>	<b>31.879.140</b>	<b>34.005.255</b>	<b>35.099.790</b>	<b>35.600.820</b>

**Tabella 6. Andamento consumo fattore IX in Lombardia (Popolazione : circa 9.000.000 – Anno 1998: rapporto UI 0,20/1000 abitanti)**

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
FATTORE IX AIMAFIX					1.639.000	639.300	1.124.000
FATTORE IX IMMUNINE						518.900	38.400
FATTORE IX (Alphanine e Mononine)					553.050	1.224.190	661.500
<b>TOTALE</b>	<b>571.370</b>	<b>599.790</b>	<b>2.081.000</b>	<b>1.394.200</b>	<b>2.192.050</b>	<b>2.382.390</b>	<b>1.823.900</b>

### Discussione

Il C.R.E., in ottemperanza ai propri compiti, **ha stimato**, sulla base di dati scientifici rilevati da fonti

bibliografiche, **il livello dell'autosufficienza di plasma** in regione Lombardia attraverso la realizzazione di un progetto obiettivo i cui risultati sono illustrati nelle tabelle 7 e 8.

Tabella 7. Confronto tra i consumi dei principali plasmaderivati

Prodotto	ITALIA Popolazione: 57 milioni		EUROPA (*) Popolazione: 370milioni		U.S.A. Popolazione: 263 milioni	
	Rapporto Unità/milione di abitanti	Rapporti solita- mente assunti	Rapporto Unità/milione di abitanti	Rapporti solita- mente assunti	Rapporto Unità/milione di abitanti	Rapporti solita- mente assunti
Albumina Kg,	450	gr. 450/1000 ab	280	gr. 280/1000ab	360	gr. 360/1000ab
Fattore VIII U.I.	1.720.000	UI 1,72/abitante	2.410.000	UI 2,41/abitante	1.680.000	UI 1,68/abitante
Fattore IX U.I.	170.000	UI 0,17/abitante	540.000	UI 0,54/abitante	760.000	UI 0,76/abitante
IGg e.v. Kg,	21	gr 21/1000 ab.	18	gr. 18/1.000 ab	23	gr. 23/1.000 ab

(Fonte: Marketing Research Bureau Inc. Farindustria: I farmaci plasmaderivati in Italia" – luglio 1998)

Tabella 8. Rilevazione del fabbisogno di plasma da avviare al frazionamento in Lombardia sulla base dei consumi rilevati delle rese tecniche industriali

Prodotti	U.M.	Consumo Lombardia anno 1998	Rese per litro	Tipo di plasma	Fabbisogno plasma in litri	Plasma raccolto nel 1998
Albumina	Gr.	4.005.287	gr. 25	A-B-C-D	160.000	106.700
IGg Vena	Gr.	231.356	gr. 2,5	A-B-C	93.000	105.000
			U.I. 160 (resa conven- zionale)		66.700	
Fattore VIII Umano	U.I.	10.678.000		A-B-D	160.000	91.700
			U.I. 111 (resa media effettiva)		96.000	
Fattore IX Umano	U.I.	1.124.000	U.I. 200	A-B-D	5.600	91.700
Immunoglobuline antiepatite B i.m.	U.I.	5.384.700	U.I. 8.910	D iperimmune	600	800
Immunoglobuline antitetaniche	U.I.	69.778.680	U.I. 5.000	D iperimmune	14.000	1.000

Come si può osservare dai dati della Tabella, la quantità di plasma necessario per soddisfare il fabbisogno clinico di ogni derivato varia da prodotto a prodotto, essendo diverse le rese e le quantità di prodotto necessarie a fronteggiare le rispettive esigenze cliniche. Poiché i farmaci plasma derivati sono prodotti tecnologicamente congiunti e derivanti in frazioni fisse dalla lavorazione nel plasma, ne consegue che, per soddisfare la domanda di un prodotto, ad esempio l'Albumina, è necessaria una quantità di plasma dalla quale si possono ottenere quantità degli altri prodotti nettamente superiore alla quantità necessaria. **Dai dati relativi ai consumi emerge,**

**quindi che l'Albumina è il prodotto principale e che la domanda degli altri prodotti ha ampi margini di crescita, senza modificare il fabbisogno complessivo di plasma.**

La crescita dei consumi di Albumina fa salire il fabbisogno di plasma e nel contempo determina elevate eccedenze degli altri plasma derivati rispetto ai loro consumi.

**A livello europeo i driving products, cioè i prodotti la cui domanda determina il volume totale di plasma richiesto per il frazionamento in un dato mercato sono considerati fino al 2000 il Fattore VIII e l'Albumina.**

**Il PNSP 1998-2000, non ancora approvato, individua il fabbisogno trasfusionale teorico secondo quanto segue:**

- emazie 40 unità /1000abitanti
- plasma 12 litri /1000 abitanti
- fattore VIII 1,9 UI/abitante
- Albumina 250 grammi/1000 abitanti
- Immunoglobuline 25grammi/1000 abitanti

**Considerato che**

- **il PNSP precisa che tali parametri costituiscono dati di riferimento per la programmazione**

**nazionale da adeguarsi sulla base dei consumi effettivi e delle potenzialità regionali.**

- pur registrandosi in Europa un consumo medio di Albumina di 280 gr/1000 abitanti, **fra gli 8 Paesi più industrializzati la media sale a 316 gr./1000 abitanti**
- la Regione Lombardia dispone di strutture altamente specializzate alla quale affluiscono pazienti anche di altre regioni

**si ritiene che il parametro di riferimento per il consumo di Albumina possa attestarsi a 320-330 gr/1000 da cui deriva il seguente conteggio:**

**Tabella 9. Calcolo del plasma necessario in Lombardia per soddisfare il fabbisogno di albumina (driving product). Sulla base 320-330 gr/1.000 abitanti - riferita a una popolazione di 9.000.000 di abitanti**

<b>Albumina necessaria in Lombardia</b>	<b>Resa industriale per litro</b>	<b>Plasma necessario per raggiungere l'autosufficienza in Lombardia di plasmaderivati</b>	<b>Plasma raccolto nel 1998</b>	<b>Quantitativo mancante per raggiungere l'autosufficienza</b>
<b>gr. 2.900.000</b>	gr. 25	<b>Litri 116.000</b>	Litri 106.765	<b>Litri 9.235</b>

### **Conclusioni**

La gestione della compensazione economica per il trasferimento di plasmaderivati da enti sanitari eccedenti a enti sanitari carenti, coordinata dal

C.R.E., che viene effettuata sulla base di tariffe stabilite con Delibera della Giunta Regionale, ha prodotto un risparmio nella spesa farmaceutica della regione Lombardia, nell'esercizio 1998, di oltre 2 miliardi.