

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 30 gennaio 2023, n. 50

Programma autosufficienza sangue ed emocomponenti 2023. Indicazioni operative ed obiettivi di sviluppo della Rete trasfusionale della Regione

L'Assessore alla Sanità, Benessere Animale, Controlli interni, Controlli connessi alla gestione emergenza Covid-19, sulla base dell'istruttoria espletata dalla Dirigente del Servizio "Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale – Rapporti istituzionali e capitale umano SSR" e confermate dal dal Dirigente della Sezione "Strategie e Governo dell'Offerta", riferisce quanto segue:

Visti:

- il D.Lgs. 502/1992 e s.m.i., all'art. 2, co. 1, attribuisce alle Regioni l'esercizio delle funzioni legislative ed amministrative in materia di assistenza sanitaria ed ospedaliera, nel rispetto dei principi stabiliti dalle leggi nazionali;
- la legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante: «Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati», ed in particolare l'art. 14, che al comma 1, nel riconoscere la funzione sovraregionale e sovraziendale dell'autosufficienza, individua specifici meccanismi di programmazione, organizzazione e finanziamento del sistema trasfusionale nazionale e al successivo comma 2 prevede che il Ministro della salute, sulla base delle indicazioni fornite dal Centro nazionale sangue di cui all'art. 12 e dalle strutture regionali di coordinamento, in accordo con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, definisce annualmente il programma di autosufficienza nazionale che individua i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del sistema, le modalità organizzative ed i riferimenti tariffari per la compensazione tra le regioni, i livelli di importazione ed esportazione eventualmente necessari;
- gli articoli 10, comma 1, e 11 della citata legge n. 219 del 2005, che nell'individuare le competenze del Ministero della salute nel settore trasfusionale definiscono, in particolare, la funzione di programmazione delle attività trasfusionali a livello nazionale e stabiliscono i principi generali sulla programmazione sanitaria in materia di attività trasfusionali, specificando che per il raggiungimento dell'autosufficienza è richiesto il concorso delle regioni e delle aziende sanitarie;
- il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva n. 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva n. 2003/94/CE», e in particolare l'art. 136, comma 1, che prevede che il Ministero della salute e l'AIFA prendano tutti i provvedimenti necessari per raggiungere l'autosufficienza della Comunità europea in materia di sangue e di plasma umani e che, a tal fine, incoraggino le donazioni, volontarie e non remunerate, di sangue o suoi componenti e prendano tutti i provvedimenti necessari per lo sviluppo della produzione e dell'utilizzazione dei prodotti derivati dal sangue o dal plasma umani provenienti da donazioni volontarie e non remunerate;
- il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 207, recante «Attuazione della direttiva n. 2005/61/CE che applica la direttiva n. 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»;
- il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, recante «Attuazione della direttiva n. 2005/62/CE che applica la direttiva n. 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali»;
- il decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, recante «Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva n. 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»;

- 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;
- 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);
- 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;
- 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);
- l'Accordo 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 sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano nella seduta del 7 febbraio 2013 (rep. atti n. 37/CSR);
- 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);
- 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;
- l'Accordo tra Governo, regioni e Province autonome di Trento e Bolzano ai sensi dell'art. 6, comma 1, lettera b, legge 21 ottobre 2005, n. 219, 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);
- il decreto del Ministro della salute 2 dicembre 2016 recante «Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati, anni 2016-2020», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 12 gennaio 2017, n 9, emanato in attuazione dell'art. 26, comma 2, del decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261;
- l'art. 2, del citato decreto 2 novembre 2016, che prevede che il Centro nazionale sangue formuli, 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, che le regioni e province autonome si impegnino a perseguire gli obiettivi previsti e che il medesimo Centro nazionale effettui annualmente il monitoraggio del livello di attuazione del programma sulla base degli indicatori previsti;
- il decreto legislativo 19 marzo 2018, n. 19, recante «Attuazione della direttiva (UE) n. 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016, recante modifica della direttiva n. 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali»;
- il decreto del Ministro della salute 13 novembre 2018 recante «Criteri e schema tipo di convenzione per la stipula di convenzioni tra le regioni e province autonome e le associazioni e federazioni di

donatori adulti di cellule staminali emopoietiche» pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 17 gennaio 2018, n 14;

- la deliberazione di Giunta regionale n. 2113 del 22 dicembre 2020 recante: “Programma autosufficienza sangue ed emocomponenti 2021. Indicazioni operative ed obiettivi di sviluppo della Rete trasfusionale della Regione”;
- la deliberazione della giunta regionale 29 dicembre 2021, n. 2240 di recepimento dell’Accordo 8 luglio 2021 (Rep. Atti 100/CSR) “Definizione dei criteri e dei principi generali per la regolamentazione delle convenzioni tra regioni, province autonome e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue e adozione del relativo schema-tipo. Revisione e aggiornamento dell’Accordo CSR 14 aprile 2016 (Rep. Atti . 61/CSR)”
- la deliberazione della giunta regionale 15 febbraio 2022, n. 158 di recepimento dell’Accordo Stato – Regioni del 25 marzo 2021 (rep. atti 29/CSR), in materia di requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e del modello per le visite di verifica.
- la deliberazione della giunta regionale 21 febbraio 2022, n. 211 di recepimento ell’Accordo 17 giugno 2021 (rep. atti 90/CSR), in materia di prezzo unitario di cessione delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasma derivati prodotti in convenzione;

CONSIDERATO CHE:

- l’autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti, ivi compresi i medicinali emoderivati, costituisce, ai sensi dell’art. 11 della legge 21 ottobre 2005, n. 219, un interesse nazionale sovraregionale e sovraziendale non frazionabile ed e’ finalizzato a garantire a tutti i cittadini la costante e pronta disponibilità quantitativa e qualitativa dei prodotti e delle prestazioni trasfusionali necessari per l’erogazione dei livelli essenziali di assistenza e che essa si fonda sul principio etico della donazione volontaria, periodica, responsabile e non remunerata;
- l’autosufficienza è un obiettivo cui concorrono tutte le regioni e le province autonome, le quali a tal fine si dotano di strumenti di governo caratterizzati da capacità di programmazione, monitoraggio, controllo e partecipazione attiva alle funzioni di rete di interesse regionale, interregionale e nazionale;
- ai fini dell’obiettivo dell’autosufficienza nazionale del plasma e dei medicinali emoderivati ed in coerenza con l’attuale quadro normativo del sistema della produzione di medicinali emoderivati da plasma nazionale, delineatosi a seguito dei recenti decreti attuativi della legge n. 219/2005, è stato emanato, con decreto 2 dicembre 2016, il primo Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati, con il quale nello stabilire gli obiettivi strategici da perseguire nel quinquennio 2016-2020, è stato previsto che questi fossero declinati annualmente dal Centro nazionale sangue per ogni singola regione o provincia autonoma nell’ambito del Programma di autosufficienza nazionale di cui all’art. 14, comma 2, della legge n. 219 del 2005 e sottoposti a monitoraggio, sulla base degli indicatori previsti, da parte del Centro nazionale medesimo;
- con la deliberazione di Giunta regionale n. 900 del 7/6/2017 è stato definito il modello organizzativo della Rete trasfusionale pugliese, in attuazione dell’art. 5 del R.R. n. 7/2017 e ss.mm.ii.;
- nell’ambito degli adempimenti LEA e, dunque, nel Nuovo Sistema di Garanzia per il monitoraggio dell’assistenza sanitaria, di cui al Decreto 12 marzo 2019, l’autosufficienza sangue ed emocomponenti riveste un ruolo rilevante, tanto da essere stata ricompresa tra gli obiettivi dei Direttori Generali delle Aziende ed Enti del Servizio Sanitario Regionale;
- il Nuovo Sistema di Garanzia, infatti, individua espressamente come indicatore nella sezione Assistenza Ospedaliera le “Attività trasfusionali: autosufficienza emocomponenti driver – globuli rossi, GR; autosufficienza di emoderivati – immunoglobuline, Fattore VIII, Fattore IX, Albumina”;
- il raggiungimento dell’autosufficienza sangue ed emocomponenti nonché l’implementazione del PBM sono annoverati tra gli obiettivi economico-gestionali annuali dei direttori generali, già definiti con la deliberazione di Giunta regionale n. 684 dell’11/05/2022 per gli anni 2020 – 2022;

- con nota r_Puglia/AOO_005/PROT/15/11/2022/0007681 il Dipartimento della Salute ha richiesto a ciascuna Azienda del Sistema Sanitario Regionale di predisporre il piano sangue ed emocomponenti per l'anno 2023 corredato da una relazione sul funzionamento e l'organizzazione della Rete Trasfusionale;
- la programmazione 2023 ha come obiettivo quello di assicurare un equilibrio in tutti i mesi dell'anno per garantire il fabbisogno trasfusionale, per tutte le attività sanitarie, dando priorità ai pazienti cronici e alle prestazioni in emergenza-urgenza;

RILEVATO CHE:

- nell'ambito della programmazione sangue ed emocomponenti rientra anche il progetto regionale plasma 2022-2026;
- la Regione Puglia intende implementare il programma Patient Blood Management (PBM) in tutte le Strutture Sanitarie della Regione, pubbliche e private accreditate, Enti Ecclesiastici e IRCCS, in particolare per quello che concerne l'attività chirurgica e che tale strategia rientra nei LEA, ovvero costituisce un obiettivo per le Direzioni Generali;
- con la deliberazione della Giunta Regionale 25 novembre 2019 n. 2128, la Regione Puglia ha istituito il "Gruppo di Lavoro per l'implementazione di specifici programmi Patient Blood Management (PBM)" ai sensi del decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 recante «Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti» e successivamente con determinazione del dirigente sezione strategie e governo dell'offerta del 29 gennaio 2020, n. 20 ha individuato i componenti del Gruppo di Lavoro per l'implementazione specifici programmi Patient Blood Management (PBM);
- al termine dei lavori sul PBM, la Regione Puglia ha Approvato il "Protocollo operativo gestione del paziente secondo PBM e definizione del contenuto del pacchetto day- service diagnostico, terapeutico e follow-up" (determinazione dirigenziale n.99 del 8 aprile 2021 rettificata con DD n.174 del 16 giugno 2021);

PRESO ATTO CHE:

- i riscontri pervenuti dalle Aziende del Sistema Sanitario Regionale sono agli atti del Dipartimento della Salute – Sezione Strategie e Governo dell'Offerta;
- sulla base di quanto condiviso con l'Organismo tecnico del Centro Regionale Sangue e, dunque, con le Associazioni e Federazioni donatori di sangue è stato definito il Programma autosufficienza regionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2023.
- l'attuazione del programma è periodicamente soggetta ad azioni di monitoraggio e verifica da parte della Regione per il tramite del Centro Regionale Sangue (SRC).

**Verifica ai sensi del D. Lgs. n. 196/2003 e del Regolamento (UE) 2016/679
Garanzie di riservatezza**

La pubblicazione sul BURP, nonché la pubblicazione all'Albo o sul sito istituzionale, salve le garanzie previste dalla legge 241/1990 in tema di accesso ai documenti amministrativi, avviene nel rispetto della tutela della riservatezza dei cittadini secondo quanto disposto dal Regolamento UE n. 679/2016 in materia di protezione dei dati personali, nonché dal D.Lgs. 196/2003 ss.mm.ii., ed ai sensi del vigente Regolamento regionale 5/2006 per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari. Ai fini della pubblicità legale, il presente provvedimento è stato redatto in modo da evitare la diffusione di dati personali identificativi non necessari ovvero il riferimento alle particolari categorie di dati previste dagli articoli 9 e 10 del succitato Regolamento UE, qualora tali dati fossero indispensabili per l'adozione dell'atto, essi sono trasferiti in documenti separati, esplicitamente richiamati. Non vi sono adempimenti di pubblicazione e notifica in ottemperanza alla normativa sulla privacy.

Valutazione di impatto di Genere

La presente deliberazione è stata sottoposta a Valutazione di Impatto di Genere ai sensi della D.G.R. n. 302 del 07/03/2022.

L'impatto di genere stimato è:

- diretto
- indiretto
- neutro

COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.LGS. n. 118/2011 E SS.MM.II

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia di entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

L'Assessore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate e motivate, ai sensi della L.R. 7/1997, art. 4, comma 4, lettera a, propone alla Giunta Regionale:

1. di approvare il Programma autosufficienza sangue ed emocomponenti della Regione Puglia, di cui all'Allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, comprensivo anche del documento tecnico regionale e del Centro Nazionale di indirizzo sull'uso di immunoglobuline umane in condizioni di carenza;
2. di stabilire che il Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere animale, per il tramite del Centro Regionale Sangue, effettui un monitoraggio trimestrale dell'attuazione della programmazione di cui al predetto punto 1;
3. di stabilire l'istituzione, entro il 31/12/2023, dei Dipartimenti Interaziendali della Medicina Trasfusionale, secondo una organizzazione per Area Vasta. A tal proposito si rimanda a successivo provvedimento di Giunta regionale di definizione dell'organizzazione e funzionamento dei citati Dipartimenti;
4. di stabilire che nel corso del 2023 dovranno essere realizzate le "Officine di lavorazione degli emocomponenti", come specificato sulla DGR 900/2017. Le Aziende/ASL individuate dovranno presentare, entro 30 Aprile 2023, un cronoprogramma dettagliato per la realizzazione del progetto che dovrà essere concluso entro il 30 novembre 2023 per diventare operativo a partire dal mese di gennaio 2024. Il cronoprogramma dovrà contenere: sede dell'officina, planimetrie, strumentazione e apparecchiature, fabbisogno dotazioni organica e modello organizzativo. I dettagli dovranno essere concordati tra Aziende/ASL sede delle Officine ed SRC Puglia per la parte tecnica. Si dovrà inoltre procedere ad un censimento delle strumentazioni/apparecchiature allocate nei ST (p.es.: congelatori -25°C ÷ -40°C, shock-freezer, centrifughe) correttamente mantenuti da trasferire nelle Officine;
5. di stabilire la istituzione, entro il 15 febbraio 2023, di una Commissione tecnica regionale per l'attivazione delle Officine trasfusionali. Con apposita determinazione dirigenziale del Direttore del Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere animale saranno nominati i componenti della citata commissione, al fine di monitorare e supportare la realizzazione delle predette Officine Trasfusionali;
6. di stabilire la sottoscrizione di appositi accordi con le Organizzazioni datoriali, che garantisca ai donatori di sangue e di emocomponenti con rapporto di lavoro dipendente il diritto ad astenersi dal lavoro per l'intera giornata in cui effettuano la donazione, conservando la normale retribuzione per l'intera giornata lavorativa. I relativi contributi previdenziali sono accreditati ai sensi dell'articolo 8 della legge 23 aprile 1981, n. 155";
7. di stabilire la prosecuzione del progetto plasma, di cui all'Allegato parte integrante e sostanziale del presente provvedimento. Con successiva determinazione dirigenziale della Sezione Strategie e Governo dell'Offerta sarà definitiva la modalità di riconoscimento del relativo finanziamento regionale, sentito il Coordinamento tecnico del Centro Regionale Sangue;

8. di stabilire che il Dipartimento Promozione della Salute avvii una campagna di comunicazione volta alla sensibilizzazione alla donazione del sangue e degli emocomponenti, per il tramite del Responsabile della Comunicazione Istituzionale della Regione Puglia;
9. di stabilire che il raggiungimento del programma autosufficienza sangue ed emocomponenti nonché l'implementazione del PBM, in quanto uno degli indicatori del Nuovo Sistema di Garanzia, rappresenta obiettivo economico-gestionale dei direttori generali delle Aziende Sanitarie ed Enti del Servizio Sanitario Regionale per l'anno 2023;
10. di notificare il presente provvedimento, a cura della Sezione "Strategie e governo dell'Offerta" alla Sezione "Risorse strumentali e tecnologiche", al Direttore del Centro Regionale Sangue, ai Direttori Generali delle ASL, delle Aziende Ospedaliere Universitarie, degli IRCCS pubblici e privati, degli Enti Ecclesiastici, alle Associazioni e Federazioni Donatori di Sangue, al Centro Nazionale Sangue nonché al Responsabile Comunicazione Istituzionale della Regione Puglia.

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato è stato espletato nel rispetto della vigente normativa regionale, nazionale e europea e che il presente schema di provvedimento, predisposto ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta Regionale, è conforme alle risultanze istruttorie.

La Dirigente del Servizio S.G.A.T.: **Antonella CAROLI**

Il Dirigente della Sezione: **Mauro NICASTRO**

Il Direttore di Dipartimento ai sensi dell'art. 18, comma 1, Decreto del Presidente della Giunta regionale 31 luglio 2015, n. 443 e ss.mm.ii. non ravvisa la necessita di esprimere sulla proposta di delibera osservazioni ai sensi del combinato disposto degli artt. 18 e 20 del DPGR n.443/2015.

Il Direttore di Dipartimento: **Vito MONTANARO**

L'Assessore: **Rocco PALESE**

LA GIUNTA

- Udita la relazione e la conseguente proposta dell'Assessore;
- Viste le sottoscrizioni poste in calce al presente schema di provvedimento dalla Dirigente del Servizio "Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale – Rapporti istituzionali e capitale umano SSR", dal Dirigente del Servizio "Strategie e Governo dell'Assistenza Ospedaliera - Gestione rapporti convenzionali" e dal Dirigente della Sezione "Strategie e Governo dell'Offerta";
- a voti unanimi espressi nei modi di legge

DELIBERA

1. di approvare il Programma autosufficienza sangue ed emocomponenti della Regione Puglia, di cui all'Allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, comprensivo anche del documento

tecnico regionale e del Centro Nazionale di indirizzo sull'uso di immunoglobuline umane in condizioni di carenza;

2. di stabilire che il Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere animale, per il tramite del Centro Regionale Sangue, effettui un monitoraggio trimestrale dell'attuazione della programmazione di cui al predetto punto 1;
3. di stabilire l'istituzione, entro il 31/12/2023, dei Dipartimenti Interaziendali della Medicina Trasfusionale, secondo una organizzazione per Area Vasta. A tal proposito si rimanda a successivo provvedimento di Giunta regionale di definizione dell'organizzazione e funzionamento dei citati Dipartimenti;
4. di stabilire che nel corso del 2023 dovranno essere realizzate le "Officine di lavorazione degli emocomponenti", come specificato sulla DGR 900/2017. Le Aziende/ASL individuate dovranno presentare, entro 30 Aprile 2023, un cronoprogramma dettagliato per la realizzazione del progetto che dovrà essere concluso entro il 30 novembre 2023 per diventare operativo a partire dal mese di gennaio 2024. Il cronoprogramma dovrà contenere: sede dell'officina, planimetrie, strumentazione e apparecchiature, fabbisogno dotazioni organica e modello organizzativo. I dettagli dovranno essere concordati tra Aziende/ASL sede delle Officine ed SRC Puglia per la parte tecnica. Si dovrà inoltre procedere ad un censimento delle strumentazioni/apparecchiature allocate nei ST (p.es.: congelatori -25°C ÷ -40°C, shock-freezer, centrifughe) correttamente mantenuti da trasferire nelle Officine;
5. di stabilire la istituzione, entro il 15 febbraio 2023, di una Commissione tecnica regionale per l'attivazione delle Officine trasfusionali. Con apposita determinazione dirigenziale del Direttore del Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere animale saranno nominati i componenti della citata commissione, al fine di monitorare e supportare la realizzazione delle predette Officine Trasfusionali;
6. di stabilire la sottoscrizione di appositi accordi con le Organizzazioni datoriali, che garantisca ai donatori di sangue e di emocomponenti con rapporto di lavoro dipendente il diritto ad astenersi dal lavoro per l'intera giornata in cui effettuano la donazione, conservando la normale retribuzione per l'intera giornata lavorativa. I relativi contributi previdenziali sono accreditati ai sensi dell'articolo 8 della legge 23 aprile 1981, n. 155";
7. di stabilire la prosecuzione del progetto plasma, di cui all'Allegato parte integrante e sostanziale del presente provvedimento. Con successiva determinazione dirigenziale della Sezione Strategie e Governo dell'Offerta sarà definitiva la modalità di riconoscimento del relativo finanziamento regionale, sentito il Coordinamento tecnico del Centro Regionale Sangue;
8. di stabilire che il Dipartimento Promozione della Salute avvii una campagna di comunicazione volta alla sensibilizzazione alla donazione del sangue e degli emocomponenti, per il tramite del Responsabile della Comunicazione Istituzionale della Regione Puglia;
9. di stabilire che il raggiungimento del programma autosufficienza sangue ed emocomponenti nonché l'implementazione del PBM, in quanto uno degli indicatori del Nuovo Sistema di Garanzia, rappresenta obiettivo economico-gestionale dei direttori generali delle Aziende Sanitarie ed Enti del Servizio Sanitario Regionale per l'anno 2023;
10. di notificare il presente provvedimento, a cura della Sezione "Strategie e governo dell'Offerta" alla Sezione "Risorse strumentali e tecnologiche", al Direttore del Centro Regionale Sangue, ai Direttori Generali delle ASL, delle Aziende Ospedaliere Universitarie, degli IRCCS pubblici e privati, degli Enti Ecclesiastici, alle Associazioni e Federazioni Donatori di Sangue, al Centro Nazionale Sangue nonché al Responsabile Comunicazione Istituzionale della Regione Puglia.
11. di pubblicare il presente provvedimento sul BURP.

Il Segretario della Giunta

ANNA LOBOSCO

Il Presidente della Giunta

RAFFAELE PIEMONTESE

Codice CIFRA: SGO / DEL / 2023/00006

RELAZIONE TECNICA

1. ANALISI DI CONTESTO

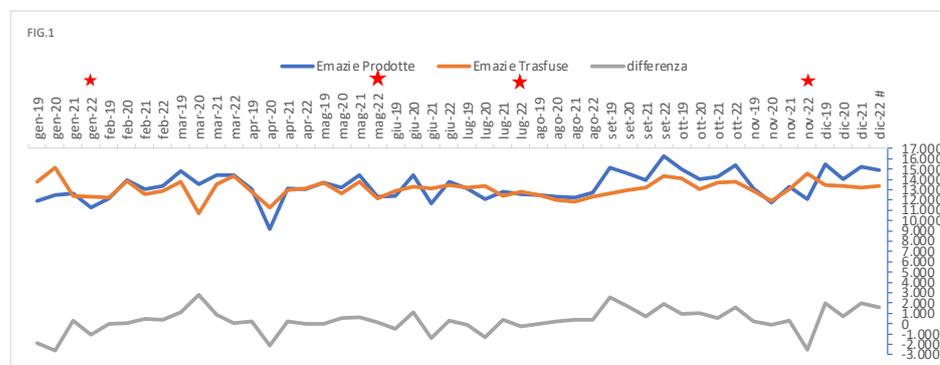
L'organizzazione della rete trasfusionale regionale è definita secondo quanto stabilito dalla DGR n.900 del 7/6/2017 che prevede 22 strutture trasfusionali (ST) così distribuite: 17 in Aziende Sanitarie Locali; 2 in Aziende Ospedaliere; 3 in Enti Ecclesiastici accreditati. Le ST sono accreditate ai sensi dell'Accordo Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, del 16 dicembre 2010 (rep. Atti n. 242) sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta, recepito con delibera n. 132 del 31 gennaio 2011 e successivo Regolamento Regionale n. 15 del 02/07/2013, pubblicato sul Bollettino Ufficiale Regionale n. 96 del 12/07/2013 e DGR 15 febbraio 2022, n. 158 che ha recepito l'Accordo 25 marzo 2021 (rep. atti 29/CSR), in materia di requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e del modello per le visite di verifica.

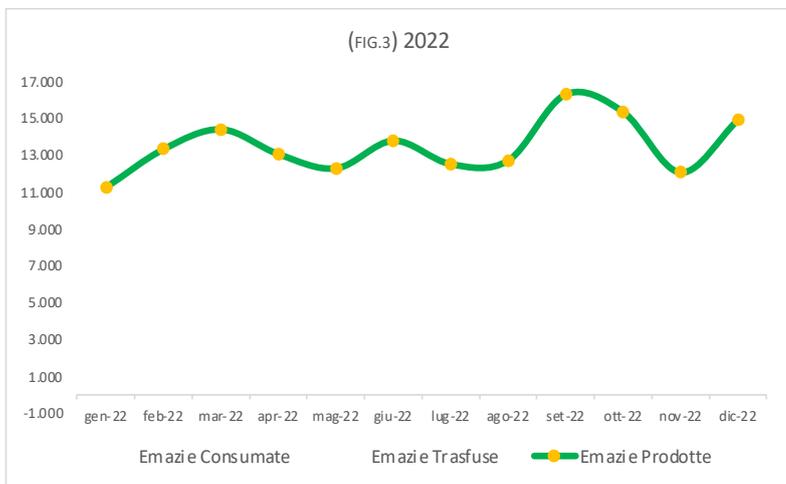
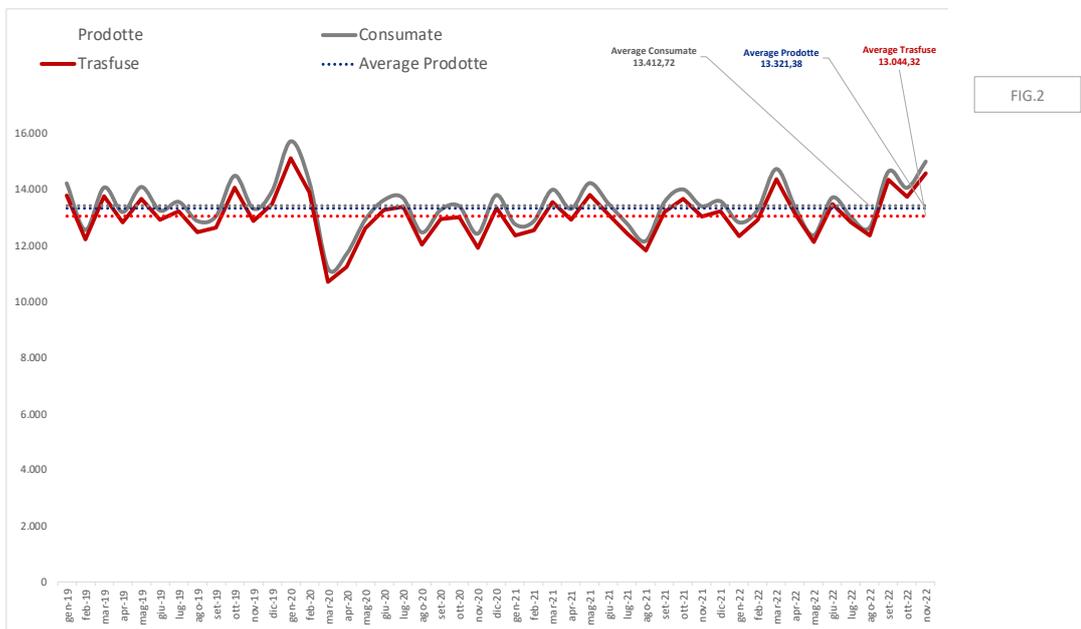
Le ST sono dislocate sul territorio regionale al fine di garantire sia la raccolta che la distribuzione del sangue e dei suoi prodotti in base alla complessità delle strutture sanitarie come definito dal DM 70. L'attività di raccolta è integrata dalle Articolazioni Organizzative (AO) accreditate. Le donazioni si svolgono all'interno delle ST e delle AO; presso queste ultime, l'attività si svolge secondo una programmazione concordata con le Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue responsabili della chiamata del donatore e rappresentano circa il 50% delle donazioni.

Nel 2022, i dati di attività della rete trasfusionale hanno evidenziato un andamento della raccolta del sangue e dei suoi prodotti nel complesso positivo (tab.1); il confronto con gli anni precedenti, a partire dal 2019 (fig.1,2,3), evidenzia un significativo *recupero* delle attività trasfusionali in termini di emazie raccolte/prodotte e unità trasfuse; il contributo della compensazione intra-regionale (16.776 unità cedute intra-regione) è stato come sempre determinante, anche se nel periodo estivo si è evidenziata una riduzione della raccolta che ha determinato una serie di criticità nel garantire il supporto trasfusionale ai pazienti.

TAB. 1	Emazie Prodotte	Emazie Consumate	Emazie Trasfuse
Anno 2022	162119	163298	159486

Dicembre 2022: previsione





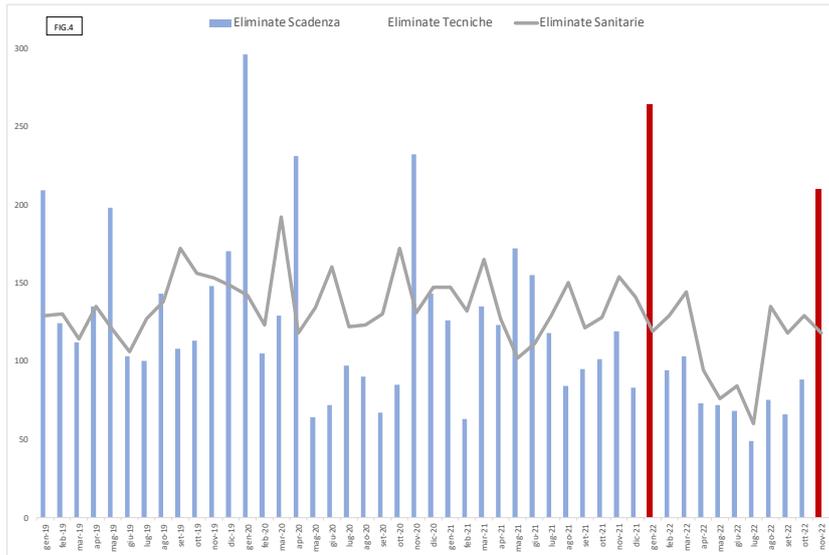
Se nel complesso la Regione Puglia può considerarsi autosufficiente (rapporto positivo tra unità di emazie prodotte e unità di emazie trasfuse/consumate), allo stesso tempo l'andamento incostante delle donazioni in particolare nei mesi di gennaio, maggio e luglio rende necessaria una riorganizzazione della raccolta per consolidare l'autosufficienza regionale e, laddove possibile, dare un contributo all'autosufficienza nazionale.

TAB. 2			
popolazione residente	979.644	1.226.784	1.716.253
gen-dic (#) 2022	NORD	CENTRO	SUD
emazie prodotte	40.235	53.832	69.515
emazie consumate	38.394	52.829	65.549
emazie trasfuse	37.179	51.802	64.112
emazie prod. x 1000 ab.	41	44	41
emazie trasf. x 1000 ab.	39	43	38

(#) dic. 2022 previsione

Tale aspetto è confermato dai dati riportati nella tab.2

Per quanto riguarda l'utilizzo clinico degli emocomponenti, il trend è stabile rispetto al 2021: 2020 /2019: -2,8%; 2021/2020: +1,4%; 2021/2019: -1,4%. Nel 2022, il numero delle unità trasfuse dovrebbe confermare il dato del 2021, con una riduzione delle unità eliminate, in particolare per sovradatazione, rispetto agli anni precedenti (fig.4), con l'esclusione dei mesi di gennaio e novembre 2022.



2. Plasma e Medicinali Plasmaderivati

La Regione Puglia dal 2020 è entrata a far parte dell'Accordo inter-regionale RIPP con Emilia-Romagna, Sicilia e Calabria per le attività di cui all'Accordo CSR rep.att. n.168 del 20/10/2015 relativo al ritiro, trasferimento nello stabilimento di lavorazione, trasformazione del plasma e produzione, stoccaggio e consegna di plasmaderivati. Le Regioni che aderiscono all'Accordo RIPP, pianificano il piano di produzione annuale di MPD, sulla base dei quantitativi di plasma che ciascuna regione ha inviato alla lavorazione industriale.

Nel corso del 2022, la SRC ha distribuito alle farmacie i seguenti MPD da conto lavoro riportati nella tabella n.3.

Tab.3	q.tà distribuita 2022 (n° flc)
ALBUMINA	120.702
IMMUNOGLOBULINE EV	37.122
IMMUNOGLOBULINE SC	4.656
ANTITROMBINA	8.560
COMPLESSO PROTROMBINICO	3.952
FATTORE VIII	5.687
FATTORE IX	387
PLITALFA	1.112
PLITATE	110

La tabella n.4 riporta il valore economico unitario dei MPD da conto-lavoro, calcolato sulla base dell'Accordo Conferenza Stato-Regioni del 17 giugno 2021, recepito dalla Regione Puglia con DGR n.211 del 21 febbraio 2022 (prezzo 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):

Tab.4	€/grammo (UI) CNS	€/flacone
ALBUMINA	1,56 €	15,60 €
IMMUNOGLOBULINE EV	30,02 €	150,10 €
IMMUNOGLOBULINE SC	40,40 €	161,60 €
ANTITROMBINA	0,09 €	90,00 €
COMPLESSO PROTROMBINICO	0,19 €	95,00 €
FATTORE VIII	0,33 €	330,00 €
FATTORE IX	0,38 €	380,00 €
PLITALFA	197,49 €	197,49 €
PLITATE	0,40 €	400,00 €

Sulla base dei parametri dell'Accordo CSR, la valorizzazione economica dei MPD distribuiti è pari a 11.640.591,88€. Di contro, l'Azienda di lavorazione del plasma ha fatturato alla Regione Puglia per l'anno 2022, la somma di 6.077.777,21€ (tabella 5).

Tab.5	q.tà distribuita 2022 (n° flc)	€/grammo (UI) CNS	€/flacone	valore complessivo (€ - 2022)
ALBUMINA	120.702	1,56 €	15,60 €	1.882.951,20 €
IMMUNOGLOBULINE EV	37.122	30,02 €	150,10 €	5.572.012,20 €
IMMUNOGLOBULINE SC	4.656	40,40 €	161,60 €	752.409,60 €
ANTITROMBINA	8.560	0,09 €	90,00 €	770.400,00 €
COMPLESSO PROTROMBINICO	3.952	0,19 €	95,00 €	375.440,00 €
FATTORE VIII	5.687	0,33 €	330,00 €	1.876.710,00 €
FATTORE IX	387	0,38 €	380,00 €	147.060,00 €
PLITALFA	1.112	197,49 €	197,49 €	219.608,88 €
PLITATE	110	0,40 €	400,00 €	44.000,00 €
TOTALE				11.640.591,88 €

Accordo RIPP: FATTURE EMESSE DAKEDRION anno 2022 (IVA inclusa) LAVORAZIONE INDUSTRIALE E TRASFOMAZIONE

6.077.777,21 €

In aggiunta a quanto sopra evidenziato, considerando il prezzo medio di mercato dei MPD Albumina, Immunoglobuline EV, Immunoglobuline SC, Antitrombina, Complesso Protrombinico, Fattore VIII, Fattore IX, la spesa che avrebbe sostenuto la Regione sarebbe stata pari a circa **17.112.413,34 €** (a fronte di **11.373.983,00 €**).

3. Programmazione Sangue 2023

Il piano sangue plasma regionale 2023 deve dare indicazioni per il raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- a) Consolidare l'autosufficienza regionale durante tutti i periodi dell'anno
- b) Contribuire all'autosufficienza nazionale
- c) Definire l'organizzazione della rete trasfusionale anche attraverso la realizzazione dei dipartimenti interaziendali
- d) Dare indicazioni per la realizzazione dei poli di lavorazione con i centri di qualificazione biologica degli emocomponenti

- e) Monitorare gli indicatori per la verifica dell'applicazione dei criteri per la buona pratica trasfusionale e appropriatezza per l'impiego terapeutico del sangue e dei suoi prodotti, inclusi i medicinali plasmaderivati nel rispetto delle linee di indirizzo AIFA, CNS e società scientifiche nazionali.

Gli obiettivi derivano da quanto emerge dalla programmazione nazionale, dagli adempimenti LEA, di cui al Decreto 12 marzo 2019, secondo cui l'autosufficienza sangue ed emocomponenti riveste un ruolo determinante in termini di "capacità di garantire i prodotti "drivers" (globuli rossi) e il plasma da destinare alla lavorazione industriale per la produzione di farmaci plasmaderivati rispondenti ai fabbisogni effettivi; ottimizzazione dell'impiego della risorsa sangue, con riduzione del ricorso alla trasfusione allogenica e all'autotrasfusione, come misure del grado di implementazione di programmi di Patient Blood Management (PBM) e gestione scorte emocomponenti".

Gli obiettivi sono assegnati in relazione a competenze e ruoli specifici, a tutti i componenti della Rete trasfusionale: dirigenti medici specialisti in medicina trasfusionale, associazioni e federazioni donatori sangue, istituzioni, direzioni strategiche e dirigenti medici delle unità cliniche.

In particolare: deve essere rafforzata la "raccolta di sangue" nei periodi critici.

la programmazione concordata dai Dipartimenti di Medicina trasfusionale con le Associazioni/Federazioni deve essere uno strumento flessibile e quindi modificabile in relazione a situazioni di carenza/eccedenza, tenendo sempre presente la corretta gestione delle scorte. E quindi, in situazioni di eccedenza, sarà possibile annullare le raccolte, dandone congruo preavviso alle associazioni interessate informando sempre i referenti provinciali e regionali. Le associazioni infatti, hanno il compito di mantenere un rapporto stretto con i donatori, aspetto possibile soprattutto nella fase preliminare le raccolte organizzate dalle diverse sezioni.

Devono esser messi in atto tutti gli sforzi possibili per far sì che le donazioni siano equilibrate in tutti i mesi dell'anno, incrementando le raccolte nel periodo maggio-settembre, caratterizzato solitamente da una condizione di carenza, valutando il reale fabbisogno in base ai gruppi sanguigni. In questo periodo dovrà essere intensificata la chiamata dei donatori da parte delle Associazioni/Federazioni, invitando i donatori a recarsi a donare nei Servizi Trasfusionali, soprattutto nelle città ove presenti.

Dovrà essere avviata in tempo utile, da parte delle Istituzioni regionali, la campagna di informazione e dovranno essere organizzati incontri con le Associazioni imprenditoriali e l'INPS affinché sia agevolato l'esercizio del diritto riconosciuto ai lavoratori dipendenti di poter donare il sangue nei giorni feriali avendo garantita la retribuzione.

Il monitoraggio delle attività a cura della Struttura regionale di Coordinamento delle attività trasfusionali (SRC) sarà un elemento di supporto, agevolato dalla implementazione del sistema gestionale EmoPuglia già

attivo presso 18 ST (Lecce, Galatina, Gallipoli, Casarano, Copertino, Taranto, Brindisi, Monopoli, Bari San Paolo, Bari Di Venere, Altamura, Molfetta, Barletta, Andria, Foggia, Cerignola, Manfredonia, San Severo).

La Rete trasfusionale sarà organizzata, in via transitoria, in Dipartimenti interaziendali in attesa della realizzazione dei poli di lavorazione (officine trasfusionali) e Dipartimenti di Area Vasta.

4. Obiettivo plasma 2023

Il piano plasma 2022-2026 presentato in Regione nel mese di marzo 2022 ha previsto un progressivo incremento delle unità di plasma conferite all'Azienda di frazionamento nell'Accordo RIPP.

La tabella 6 riporta per ciascun servizio trasfusionale le donazioni di sangue intero, plasma in aferesi e multicomponent per l'anno 2023. Per quanto riguarda il numero di procedure di aferesi con plasma, questo deve essere maggiore rispetto alla media degli anni 2020-2021. Inoltre saranno considerati i quantitativi di plasma conferito all'Azienda di frazionamento: nel 2022, almeno pari al 2021. A partire dal 2023, lo scostamento rispetto all'obiettivo assegnato non dovrà essere maggiore del 15%.

Si riporta inoltre in tabella 7 l'obiettivo per gli anni successivi: 2024-2025-2026.

Tali obiettivi potranno essere rimodulati in base all'andamento dell'anno precedente e ad eventuali cambiamenti organizzativi.

Tabella 6

	PLASMA da plasmaferesi (n°)	PLASMA multicompon nt (n°)	totale aferesi c/plasma 2021	obiettivo s.intero2022 +1%	obiettivo aferesi c/plasma 2022	obiettivo donazioni s.intero 2023 + 0,5%	coeff donazioni aferesi (incremento 2022- 2021)	aferesi- 2022/s.intero- 2022/10	obiettivo aferesi c/plasma 2023
ACQUAVIVA	170	18	188	6910	300	6.945	1,60	0,004	393
ALTAMURA	112	32	144	4218	300	4.239	2,08	0,007	394
DIVENERE	182	36	218	7289	300	7.326	1,38	0,004	393
MOLFETTA	2.478	168	2.646	7287	2672	7.324		0,037	2798
MONOPOLI	604	100	704	5133	711	5.158	1,01	0,014	940
POLICLINICO	788	667	1.455	12506	1470	12.568		0,012	1502
SANPAOLO	513	120	633	8974	639	9.019	1,01	0,007	840
CASARANO	228	2	230	5959	300	5.989	1,30	0,005	393
COPERTINO	335	25	360	3810	364	3.829	1,01	0,010	479
GALATINA	269	316	585	7247	591	7.283	1,01	0,008	777
GALLIOLI	546	72	618	4828	624	4.852	1,01	0,013	825
LECCE	156	357	513	9767	518	9.816	1,01	0,005	679
TRICASE	49	336	385	5619	389	5.647	1,01	0,007	511
ANDRIA	256	18	274	4748	300	4.772	1,09	0,006	394
BARLETTA	848	469	1.317	10202	1330	10.253		0,013	1361
BRINDISI	288	398	686	16204	753	16.285	1,10	0,005	987
TARANTO	423	235	658	18681	958	18.774	1,46	0,005	1256
CERIGNOLA	12	0	12	1344	300	1.351	25,00	0,022	400
FOGGIA	33	17	50	9535	300	9.583	6,00	0,003	393
MANFREDONIA	201	27	228	1493	300	1.500	1,32	0,020	399
SAN SEVERO	46	0	46	2261	300	2.273	6,52	0,013	396
SG ROTONDO	0	79	79	11934	300	11.994	3,80	0,003	392
	8.537	3.492	12.029	165.949	14.019	166.779	1,30		16.902
				aferesi (75%)	10515				12677
				MCP (25%)	3505				4226
				kg (1,4)	7510				9055
				kg (2,4)	1460				1761
				kg totali	8971				10815

Tabella 7

	obiettivo donazioni s.intero 2024 + 0,5%	coeff donazioni aferesi (incremento 2023- 2022)	aferesi- 2023/s.intero- 2023/10	obiettivo donazioni aferesi c/plasma 2024 (2023*inc. 2023)	obiettivo aferesi c/plasma 2024	obiettivo donazioni s.intero 2025 + 0,5%	coeff donazioni aferesi (incremento 2024- 2023)	aferesi- 2024/s.intero- 2024/10	obiettivo aferesi c/plasma 2025		obiettivo donazioni s.intero 2026 +0,5%	coeff donazioni aferesi (incremento 2025- 2024)	aferesi- 2025/s.intero- 2025/10	obiettivo aferesi c/plasma 2026
ACQUAVIVA	6.980	1,31	0,006	513	516	7.015	1,32	0,007	680		7050	1,33	0,010	905
ALTAMURA	4.260	1,31	0,009	514	519	4.281	1,33	0,012	690		4303	1,34	0,016	929
DIVENERE	7.362	1,31	0,005	512	515	7.399	1,32	0,007	680		7436	1,33	0,009	903
MOLFETTA	7.360	1,05	0,038	2826	2934	7.397	1,05	0,040	3086		7434	1,05	0,042	3246
MONOPOLI	5.184	1,32	0,018	1226	1249	5.210	1,05	0,024	1319		5236	1,05	0,025	1386
POLICLINICO	12.631	1,02	0,012	1517	1535	12.694	1,03	0,012	1587		12758	1,05	0,013	1662
SANPAOLO	9.064	1,31	0,009	1095	1106	9.109	1,05	0,012	1164		9155	1,05	0,013	1223
CASARANO	6.019	1,31	0,007	513	516	6.049	1,32	0,009	683		6079	1,33	0,011	911
COPERTINO	3.848	1,32	0,013	625	632	3.867	1,33	0,016	846		3886	1,36	0,022	1153
GALATINA	7.319	1,31	0,011	1013	1024	7.356	1,05	0,014	1079		7393	1,05	0,015	1134
GALLIOLI	4.876	1,32	0,017	1076	1094	4.901	1,05	0,022	1155		4925	1,05	0,024	1214
LECCE	9.865	1,31	0,007	886	892	9.914	1,32	0,009	1181		9964	1,05	0,012	1243
TRICASE	5.675	1,31	0,009	666	672	5.703	1,33	0,012	893		5732	1,34	0,016	1202
ANDRIA	4.796	1,31	0,008	514	518	4.820	1,32	0,011	687		4844	1,34	0,014	922
BARLETTA	10.304	1,02	0,013	1375	1393	10.356	1,04	0,014	1444		10408	1,05	0,014	1518
BRINDISI	16.367	1,31	0,006	1287	1295	16.449	1,05	0,008	1362		16531	1,05	0,008	1431
TARANTO	18.868	1,05	0,007	1312	1321	18.963	1,05	0,007	1387		19057	1,05	0,007	1457
CERIGNOLA	1.358	1,33	0,030	522	537	1.365	1,37	0,040	745		1371	1,43	0,055	1078
FOGGIA	9.631	1,31	0,004	512	514	9.679	1,31	0,005	676		9728	1,32	0,007	895
MANFREDONIA	1.508	1,33	0,027	521	535	1.515	1,37	0,035	736		1523	1,41	0,049	1055
SAN SEVERO	2.284	1,32	0,017	517	526	2.295	1,34	0,023	711		2307	1,38	0,031	986
SG ROTONDO	12.054	1,31	0,003	512	513	12.114	1,31	0,004	674		12175	1,32	0,006	889
	167.613				20.356	168.451			23.467		169.293			27.344
	aferesi (75%)				15267				17600					20508
	MCP (25%)				5089				5867					6836
	kg (1,4)				10905				12572					14649
	kg (2,4)				2120				2444					2848
	kg totali				13026				15016					17497

In tabella sono riportati i risultati del 2022 confrontati con gli anni 2020 e 2021: si sottolinea che derivano esclusivamente dalle attività delle Strutture trasfusionali in collaborazione con le Associazioni dei donatori di sangue per la raccolta del plasma:

<i>Kg plasma conferito</i>	kg 45.432 nel 2020	kg 46.967 nel 2021 : (+ 3,3%)	kg 47.741 nel 2022 (+1,6%)
<i>Kg per 1.000 abitanti</i>	11,5 kg/1.000 abitanti	11,9 kg/1.000 abitanti	12,2 kg/1.000 abitanti

Sulla base dei fabbisogni di Medicinali Plasmaderivati, il Centro Nazionale Sangue ha stabilito in 18 kg per 1.000 abitanti l'obiettivo minimo che le Regioni devono raggiungere in termini di kg di plasma conferito alle Aziende di lavorazione del Plasma. per il raggiungimento di questo obiettivo, è indispensabile mettere in atto tutte le iniziative possibili per far sì che anche la Puglia diventi una regione virtuosa. Tra le iniziative proposte, nel 2022 è stato presentato il progetto-plasma 2022-2026 di cui si attende approvazione e finanziamento da parte della Regione (finanziamento previsto 500.000€ per l'anno 2022).

Allo scopo di migliorare le performance dei Servizi trasfusionali e rispettare gli obiettivi posti dal CNS e dalla SRC, le iniziative da attuare sono:

- approvare in tempi brevi il progetto plasma 2022-2026 con il finanziamento previsto (500.000€ per il 2022);
- stabilire il finanziamento per gli anni 2023-2026;
- risollecitare le Direzioni Strategiche delle Azienda Ospedaliera/ASL/E.E. al rispetto di quanto previsto sul "documento carenza Immunoglobuline- 2022_Puglia" e "documento di indirizzo sull'uso delle Immunoglobuline umane in condizioni di carenza";
- attuare una campagna di informazione sulla donazione di sangue e plasma da realizzare entro il mese di marzo 2023.

Implementazione del programma PBM: in tutte le Strutture Sanitarie della Regione Puglia, pubbliche e private accreditate, Enti Ecclesiastici e IRCCS, in particolare per quello che concerne l'attività chirurgica, costituisce un obiettivo per le Direzioni Generali. Considerato che il PBM prevede necessariamente il coinvolgimento degli specialisti di diverse branche (chirurgia generale, ortopedia, ginecologia, anestesia, medicina e chirurgia d'urgenza), le Direzioni Sanitarie devono predisporre incontri di audit con le unità operative coinvolte, i componenti del CoBUS e i dirigenti del S. Trasfusionale per definire le modalità operative di attuazione del PBM. Il monitoraggio delle attività PBM-correlate dovrà seguire quanto indicato sulla D.D. n.99 del 8.4.2021 e n. 174 del 16.6.2021, paragrafo "Indicatori di Processo e di Esito".

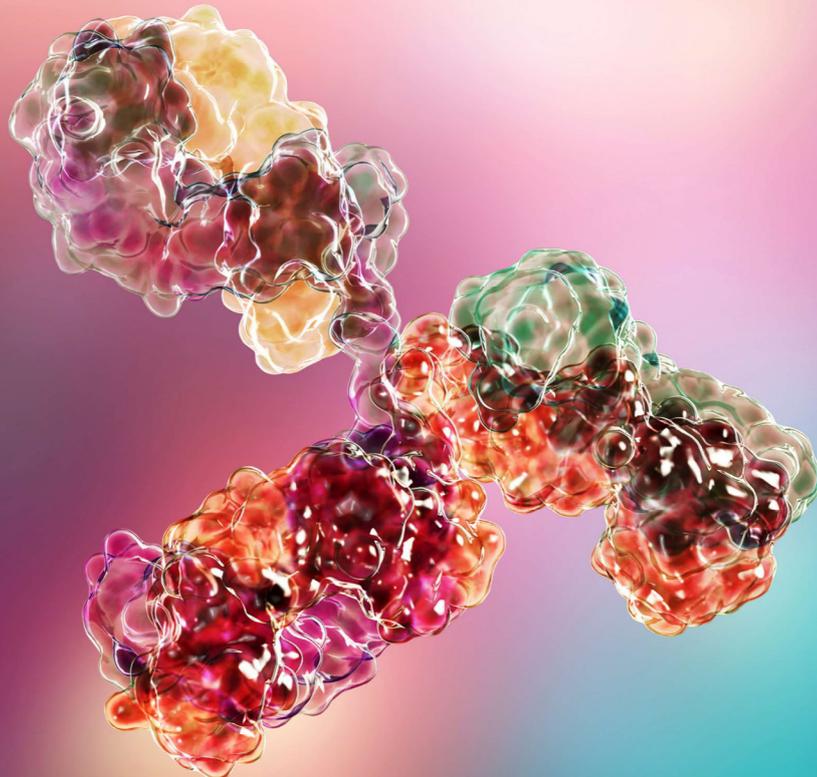
Banca cordonale Regione Puglia: con il diretto coinvolgimento del Direttore della S.R.C. Puglia e dell'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo (FG), Servizio di Medicina Trasfusionale, ove ha sede la Banca del Cordone Ombelicale, si procederà ad un aggiornamento del vigente progetto.

Il Dirigente di Sezione

Mauro Nicastro



DOCUMENTO DI INDIRIZZO SULL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE IN CONDIZIONI DI CARENZA



**DOCUMENTO DI INDIRIZZO
SULL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE
IN CONDIZIONI DI CARENZA**

Hanno partecipato alla redazione del documento:

Di Giorgio Domenico, Traversa Giuseppe, Trotta Maria Paola **Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA**

Candura Fabio, De Angelis Vincenzo, De Fulvio Lucia, Forioso Donata, Massari Maria Simona, Profili Samantha, Quinti Isabella, Silvioli Giacomo **Centro Nazionale Sangue – CNS**

Mordini Nicola **Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo – GITMO**

De Silvestro Giustina, Ostuni Angelo **Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare – SIDEM**

Mancuso Salvatrice **Società Italiana di Ematologia – SIE**

Cavaliere Arturo **Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie – SIFO**

Vecchiato Cinzia **Società Italiana di Medicina Trasfusionale – SIMTI**

Nobile-Orazio Eduardo **Società Italiana di Neurologia – SIN**

Si ringraziano inoltre per il contributo al presente documento i componenti della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA e in particolare la Dott.ssa Popoli Patrizia, Presidente della CTS, per la preziosa collaborazione.

Il presente documento è stato approvato nella riunione della CTS dell'8 febbraio 2022.

L'immagine di copertina è di Kateryna Kon, acquisita da Adobe Stock©.

INDICE

LISTA DEGLI ACRONIMI	III
PRESENTAZIONE.....	IV
INTRODUZIONE	1
PREMESSA	2
INQUADRAMENTO DELL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE	3
SPECIALITÀ MEDICINALI A BASE DI IMMUNOGLOBULINE, INDICAZIONI AUTORIZZATE E RIMBORSATE IN ITALIA	3
DATI DI CONSUMO E SPESA DELLE IMMUNOGLOBULINE IN ITALIA	5
STRATEGIE GENERALI DI CONTRASTO ALLA CARENZA DI IMMUNOGLOBULINE.....	6
CRITERI DI ALLOCAZIONE E STRATEGIE DA IMPLEMENTARE IN RELAZIONE ALLA DIFFERENTE	
DISPONIBILITÀ DI IMMUNOGLOBULINE UMANE	7
CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA	
NELL'AMBITO DELLE INDICAZIONI	9
A) DERMATOLOGIA.....	10
B) EMATOLOGIA	11
C) IMMUNOLOGIA	14
D) MALATTIE INFETTIVE.....	15
E) NEUROLOGIA.....	16
F) REUMATOLOGIA.....	18
G) TRAPIANTO DI ORGANI	19
PRINCIPALI RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	20
APPENDICE 1. PREPARAZIONI A BASE DI IMMUNOGLOBULINE UMANE (J06BA) E INDICAZIONI	
AUTORIZZATE.....	21

LISTA DEGLI ACRONIMI

AIFA	Agenzia Italiana del FArmaco
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification system</i> (sistema di classificazione anatomico terapeutico e chimico)
CIDP	<i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i> - Polineuropatia Demyelinizzante Infiammatoria Cronica
CLL	<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> - Leucemia Linfocitica Cronica
CMV	CytoMegaloVirus
CNS	Centro Nazionale Sangue
GBS	<i>Guillain-Barré Syndrome</i> - Sindrome di Guillain-Barré
HSCT	<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> - Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche
IG	ImmunoGlobuline
IGIM	ImmunoGlobuline a somministrazione IntraMuscolare
IGIV	ImmunoGlobuline a somministrazione Endovenosa - <i>IntraVenous ImmunoGlobulin</i>
IGSC	ImmunoGlobuline a somministrazione SottoCutanea
ITP	<i>Primary Immune Thrombocytopenia</i> - Trombocitopenia Immune Primaria
MdS	Ministero della Salute
MM	<i>Multiple Myeloma</i> - Mieloma Multiplo
MMN	<i>Multifocal Motor Neuropathy</i> - Neuropatia Motoria Multifocale
MPD	Medicinali PlasmaDerivati
PID	<i>Primary Immunodeficiency Disease</i> - Sindrome da Immunodeficienza Primaria
PSAF	<i>Proven Specific Antibody Failure</i> - Insufficienza Anticorpale Specifica
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RSV	<i>Respiratory Syncytial Virus</i> - Virus Respiratorio Sinciziale
SID	<i>Secondary Immunodeficiency Disease</i> - Sindrome da Immunodeficienze Secondarie
SIMTI	Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia
SRC	Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali

PRESENTAZIONE

I Medicinali PlasmaDerivati (MPD) sono specialità farmaceutiche prodotte attraverso processi di lavorazione industriale del plasma, che in Italia proviene da donatori volontari e non remunerati, attraverso procedure di aferesi produttiva o dalle donazioni di sangue intero, tramite la separazione dagli altri emocomponenti. I MPD esercitano un ruolo chiave, e talora non sostituibile, nel trattamento di molte condizioni cliniche acute e croniche.

I dati attuali di domanda dei MPD in Italia confermano, in aderenza a quanto osservato a livello internazionale, l'incremento costante nell'uso delle Immunoglobuline polivalenti (a uso endovenoso e a uso sottocutaneo) che costituiscono oggi il *driver* della produzione di plasma per frazionamento. Negli ultimi anni l'utilizzo delle stesse ha continuato a crescere, comportando progressivamente un potenziale disequilibrio tra disponibilità e domanda. Ai problemi di approvvigionamento esistenti si sono aggiunti quelli legati alla pandemia causata dal Covid-19 con un impatto negativo sulla raccolta di plasma, soprattutto in Paesi extra-europei, che ha comportato ripercussioni sulla produzione globale di MPD la cui distribuzione è determinata sulle base di logiche di mercato che innescano inevitabilmente dinamiche competitive tra Paesi.

In caso di disponibilità relativa di questi farmaci è possibile operare in maniera complementare secondo tre linee strategiche: i) l'incremento della raccolta plasma per frazionamento; ii) il lavoro capillare con i prescrittori per un lavoro di triage; iii) l'incremento delle rese produttive attraverso il miglioramento della tecnologia industriale. Se da un lato l'impegno del Sistema trasfusionale (incluse le Associazioni e Federazioni dei donatori volontari del sangue) può garantire oggi in Italia livelli di autosufficienza difficilmente riscontrabili in altri Paesi europei ed extra-europei di comparabile livello socio-economico, dall'altro l'adeguamento tecnologico operato dalle Aziende di frazionamento ha aumentato di fatto la disponibilità di prodotti. Rimane quindi da migliorare la gestione dell'appropriatezza di utilizzo clinico o, in ogni caso, da adeguare la strategia dell'impiego prioritario in caso di indisponibilità relativa o assoluta dei prodotti. Per questa finalità è stato scritto il presente documento di indirizzo, che si propone di essere un'utile raccomandazione per affrontare una possibile carenza di prodotti strategici e salvavita quali sono le immunoglobuline umane nella terapia medica.

Siamo grati a tutti i professionisti che si sono confrontati con rigore metodologico al tema per produrre il documento.

Nicola Magrini

Direttore generale AIFA

Vincenzo De Angelis

Direttore generale CNS

INTRODUZIONE

Nell'ultimo anno, a seguito della pandemia da COVID-19, si è acuito il fenomeno del disequilibrio tra disponibilità e domanda di utilizzo delle immunoglobuline per uso umano (IG), già progressivamente in crescita nell'ultimo decennio a causa della continua approvazione di nuove indicazioni d'uso, del sempre più esteso uso *off-label* (anche in assenza di solide basi scientifiche) e della sostanziale incertezza in merito alla durata di trattamento (con particolare riferimento alle malattie neurologiche che si associano ai disordini immunitari).

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e il Centro Nazionale Sangue (CNS) - con il coinvolgimento del Ministero della Salute (Mds), delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome, delle Associazioni dei donatori, delle Associazioni e Organizzazioni dei Pazienti, delle Aziende produttrici di medicinali plasmaderivati (MPD) e di Farindustria - hanno pertanto predisposto una serie di attività volte a monitorare e gestire il fenomeno della carenza e a massimizzare l'appropriatezza di utilizzo clinico-terapeutico delle immunoglobuline.

Tra queste attività si segnala l'organizzazione di un Gruppo di lavoro in merito alla disponibilità delle IG che vede la cooperazione di tutti gli *stakeholder* sopra menzionati, il cui compito è affrontare in modo coordinato e organico il tema dell'approvvigionamento dei farmaci plasmaderivati, intervenendo preventivamente a fronte di potenziali situazioni di carenza per garantire ai pazienti che ne hanno reale bisogno la disponibilità di questi farmaci e la continuità terapeutica.

Inoltre, presso il CNS è stato istituito un Gruppo di lavoro multidisciplinare composto dai rappresentanti delle seguenti società scientifiche: Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare – SidEM, Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia – SIMTI, Società Italiana di Ematologia – SIE, Società Italiana di Neurologia – SIN, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie - SIFO e il Gruppo Italiano trapianto di midollo osseo e di cellule staminali emopoietiche – GITMO, che hanno contribuito alla stesura di questo documento.

Inoltre, la Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA ha ritenuto opportuno fornire delle linee generali di indirizzo per richiamare all'uso appropriato delle IG nelle diverse indicazioni. Si raccomanda, in particolare, che la prescrizione avvenga esclusivamente nel rispetto delle indicazioni autorizzate da scheda tecnica e di quelle ammesse alla rimborsabilità ai sensi della Legge 648/96, che venga garantito l'utilizzo prioritario nelle indicazioni per le quali non sono disponibili alternative terapeutiche e che vengano ottimizzati i dosaggi di uso delle immunoglobuline. È richiamata l'attenzione sul fatto che le singole realtà regionali si dotino di piani di gestione delle carenze che prevedano anche forme di controllo locale delle prescrizioni di IG e un monitoraggio in tempo reale della disponibilità dei diversi prodotti, in modo da allocare al meglio le risorse terapeutiche disponibili. In base alla disponibilità delle immunoglobuline a livello nazionale e regionale si propone di adottare diverse specifiche strategie di gestione. Sono inoltre proposti, suddivisi per area terapeutica e condizione patologica, i principali criteri per garantire un utilizzo appropriato e prioritario delle IG in contesti di carenza.

PREMESSA

Le preparazioni con IG vengono utilizzate ai fini terapeutici fin dai primi anni Cinquanta, in particolare per le Immunodeficienze Primarie (PID). Con il frazionamento del plasma, circa 30 anni fa, il trattamento con immunoglobuline ad uso endovenoso (IGIV) è divenuto un'importante opzione terapeutica e, dal 2007, sono disponibili in Italia sia i preparati IG solubili per infusione sottocutanea/intramuscolare (IG SC/IM) che quelli per uso endovenoso. Le IG vengono preparate utilizzando pool di plasma umano, che comporta una significativa diversità idiotipica e garantisce quindi al ricevente una maggiore copertura anticorpale. I preparati ottenuti contengono IG strutturalmente e funzionalmente intatte, con normale emivita e fisiologiche proporzioni di sottoclassi (95% di IgG monomero, piccole quantità di dimeri e una variabile quantità di IgA e IgM). L'emivita della maggior parte dei preparati di IG è di 18-32 giorni, anche se esiste una considerevole variabilità individuale. La dose e lo schema terapeutico dipendono dall'indicazione. In particolare, nella terapia sostitutiva può essere necessario individualizzare il dosaggio per ogni paziente in relazione alla risposta farmacocinetica e clinica.

Nel corso degli anni le IG hanno avuto un esteso utilizzo, oltre che nella terapia sostitutiva delle PID, anche nel trattamento di malattie autoimmuni o processi infiammatori sistemici. In pratica clinica, le IG sono usate molto più estesamente rispetto alle indicazioni autorizzate ed esiste un'ampia gamma di condizioni cliniche per le quali le IGIV sono state impiegate *off-label*, e senza un'adeguata documentazione scientifica di efficacia (Kivity 2010; Katz 2011; Perez 2017). Una recente *review* condotta dall'EMTm (*European and Mediterranean Initiative in Transfusion Medicine*) ha analizzato l'evolversi dell'utilizzo di IG dal 2004 ad oggi, riscontrando un progressivo incremento nell'utilizzo di questi prodotti, prevalentemente in relazione a "doubtful indications" (fino al 40%) in assenza di solide evidenze scientifiche (Brand, 2021; Farrugia, 2021).

Negli ultimi anni, a livello mondiale, a causa della continua approvazione di nuove indicazioni d'uso, del sempre più esteso uso *off-label* e della sostanziale incertezza in merito alla durata di trattamento (con particolare riferimento alle malattie neurologiche che si associano ai disordini immunitari), l'utilizzo delle IG ha continuato a crescere comportando progressivamente un potenziale disequilibrio tra disponibilità e domanda.

Nell'ultimo anno, inoltre, a seguito dell'epidemia COVID-19, il fenomeno della carenza delle IG ad uso umano si è ulteriormente acuito (Hartmann, 2020), imponendo la necessità di implementare una serie di attività, condivise con tutti gli *stakeholder*, volte a monitorare e gestire il fenomeno della carenza e a massimizzare l'appropriatezza di utilizzo clinico-terapeutico delle IG.

La Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA ha inoltre ritenuto opportuno fornire delle linee generali di indirizzo per richiamare all'uso appropriato delle IG nelle diverse indicazioni.

È opportuno ribadire come, in un'ottica di approccio globale e condiviso di contrasto alla carenza di IG e più in generale di MPD, le attività sopra descritte non possono essere disgiunte da politiche volte a sostenere la raccolta del plasma e da un impegno costante nel miglioramento delle tecnologie industriali che permetta di aumentare le rese produttive.

INQUADRAMENTO DELL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE

Specialità medicinali a base di immunoglobuline, indicazioni autorizzate e rimborsate in Italia

Le IG sono disponibili come preparazione sterile di anticorpi concentrati estratti dal plasma di donatori sani. Esistono numerose preparazioni autorizzate alla vendita, disponibili come preparati per somministrazione sia endovenosa che sottocutanea.

Nell'Appendice 1 sono riportate le specialità (ATC J06BA) che risultano commercializzate nel 2021 con le rispettive indicazioni (come da paragrafo 4.1 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto-RCP).

Le principali indicazioni autorizzate¹ per le **immunoglobuline a somministrazione endovenosa** riguardano:

- Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti per:
 - Sindromi da immunodeficienza primaria con alterata produzione di anticorpi.
 - Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.
*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.
- Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti per:
 - Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.
 - Sindrome di Guillain-Barré (GBS).
 - Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico).
 - Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)
 - Neuropatia motoria multifocale (MMN).

Le **immunoglobuline a somministrazione endovenosa** sono inserite nell'elenco dei farmaci di uso consolidato in neurologia per le seguenti indicazioni:

- Crisi miastenica, in alternativa alla plasmateresi.
- Forme di miastenia gravis rapidamente ingravescenti e nelle fasi di riacutizzazione della malattia, quando è necessario un miglioramento rapido della forza muscolare per ridurre al minimo il rischio di paralisi bulbare o di insufficienza respiratoria.
- Nelle fasi iniziali della miastenia gravis, in attesa dell'effetto della terapia cortisonica e/o immunosoppressiva.
- Come preparazione alla timectomia, nei pazienti affetti da miastenia gravis non sufficientemente compensati dalle terapie specifiche di base.
- In pazienti affetti da miastenia gravis non responsivi alle terapie farmacologiche steroideo e/o immunosoppressiva oppure aventi controindicazioni al loro utilizzo.

¹ Singoli prodotti ancora in commercio possono avere indicazioni non completamente armonizzate, per un elenco completo si veda l'Appendice 1.

Le **immunoglobuline a somministrazione sottocutanea / Intramuscolare** sono per lo più autorizzate per la terapia sostitutiva in adulti in caso di:

- sindromi da immunodeficienza primaria con produzione di anticorpi compromessa.
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (CLL) che non hanno risposto alla profilassi antibiotica o in cui quest'ultima è controindicata.
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).
- Ipogammaglobulinemia in pazienti che devono subire o hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

La specialità medicinale Hizentra® (CSL BEHRING GMBH) ha autorizzata anche l'indicazione relativa al trattamento di pazienti affetti da CIDP.

Le altre IGSC sono inserite nell'elenco dei farmaci erogabili ai sensi della Legge 648/96 per la seguente indicazione "Pazienti affetti da polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante nei quali sia opportuno proseguire il trattamento già iniziato per via sottocutanea" (G.U. 17/11/14 n. 267)².

Le IG sono inserite nella *complementary list* dei farmaci essenziali WHO³ per il trattamento delle immunodeficienze primarie (IGIV o IGSC) e della malattia di Kawasaki (IGSC).

²Gazzetta Ufficiale n.267 del 17 novembre 2014 – Serie generale – *Determina n. 1334/2014: "Inserimento della immunoglobulina sottocutanea nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per i pazienti affetti da polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIDP) nei quali sia opportuno proseguire il trattamento già iniziato per via sottocutanea"*.

³WHO Model list of essential medicines – 21st list, 2019".

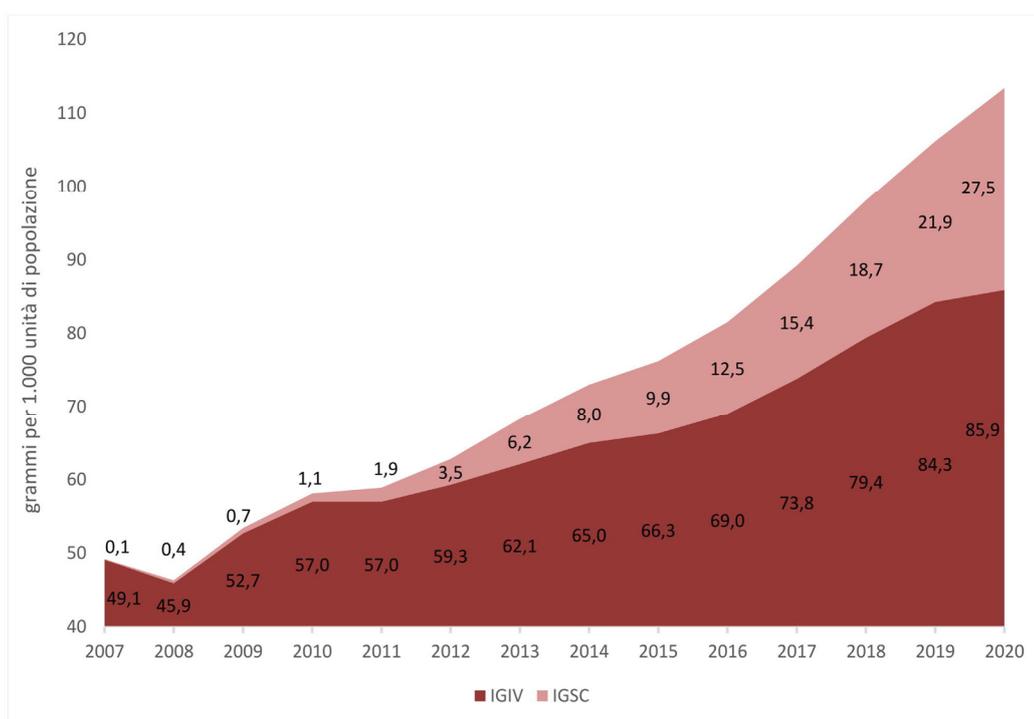
Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06>. Ultima consultazione 15 ottobre 2021.

Dati di consumo e spesa delle immunoglobuline in Italia

La domanda totale di IG ha registrato negli ultimi anni un continuo incremento, pari circa al +7% nell'anno 2020, rispetto all'anno precedente. Nel dettaglio, la domanda di IGIV è cresciuta di circa il 2% nell'ultimo anno e la domanda per le formulazioni sottocutanee ha registrato un incremento del 25% circa.

L'andamento negli ultimi anni della domanda totale delle immunoglobuline (espressa in grammi per 1.000 unità di popolazione), a seconda della formulazione, è mostrata in Figura 1.

Figura 1. Domanda totale di Immunoglobuline a uso endovenoso e a uso sottocutaneo/intramuscolare in Italia. Anni 2007 - 2020 (elaborazioni Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità su dati Ministero della Salute)



La spesa totale per le IG è stata soggetta, nel corso degli ultimi anni, a un costante aumento (Tabella 1). La variazione percentuale della spesa tra il 2018 e il 2020 è stata superiore al +20% (21,9%). In particolare, in tale periodo, sono state le immunoglobuline a somministrazione sottocutanea ad aver registrato l'incremento di spesa più evidente, pari circa al 38%.

Tabella 1. Spesa totale di Immunoglobuline a uso endovenoso e a uso sottocutaneo/intramuscolare in Italia. Anni 2018 - 2020 (elaborazioni Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità su dati Ministero della Salute)

Anno	Stima della spesa di IGSC (€)	Stima della spesa di IGIV (€)	Stima della spesa TOTALE IG (€)
2018	55.267.833	48.312.904	103.580.737
2019	64.278.470	43.271.802	107.550.272
2020	76.321.719	49.960.817	126.282.536

STRATEGIE GENERALI DI CONTRASTO ALLA CARENZA DI IMMUNOGLOBULINE

Come richiamato in premessa, a causa della continua emergenza di nuove indicazioni d'uso, del sempre più esteso uso *off-label* e della sostanziale incertezza in merito alla durata di trattamento (con particolare riferimento alle malattie neurologiche che si associano ai disordini immunitari), negli ultimi anni l'utilizzo delle IG ha continuato a crescere comportando progressivamente un potenziale disequilibrio tra disponibilità e domanda. Alcuni Paesi, tra cui in particolare Canada⁴, Regno Unito⁵ e Francia⁶, hanno predisposto da diversi anni piani di gestione di eventuali carenze.

Analogamente a quanto già avvenuto in questi Paesi, con particolare riferimento alle raccomandazioni adottate in Canada, si forniscono di seguito una serie di linee generali di indirizzo per garantire l'appropriatezza d'uso delle immunoglobuline umane nel contesto di carenza:

- prescrizione esclusivamente nel rispetto delle indicazioni autorizzate da scheda tecnica e di quelle ammesse alla rimborsabilità ai sensi della Legge 648/96;
- utilizzo prioritario nelle indicazioni per le quali non sono disponibili alternative terapeutiche (e utilizzo preferenziale di alternative terapeutiche ove disponibili);
- utilizzo del minor dosaggio efficace per il minor tempo necessario a garantire l'efficacia clinica.

In considerazione anche dell'ampia variabilità regionale nei consumi di IG, è auspicabile che le singole realtà regionali si dotino di piani di gestione delle carenze che prevedano anche forme di controllo locale delle prescrizioni di IG e un monitoraggio in tempo reale della disponibilità dei diversi prodotti in modo da allocare al meglio le risorse terapeutiche disponibili.

In base alla disponibilità delle IG a livello nazionale e regionale si propone di adottare diverse specifiche strategie, come di seguito dettagliato.

⁴"The National Plan of Management of Shortages of Immunoglobulin Products (Ig)" – Interim Guidance; 2020-07-07.

Disponibile all'indirizzo: [https://www.nacblood.ca/resources/shortages-plan/The%20National%20Plan%20for%20Management%20of%20Shortages%20of%20Immunoglobulin%20Products%20\(Ig\)%20Interim%20Guidance_July%2027%202020.Publishe%20d.pdf](https://www.nacblood.ca/resources/shortages-plan/The%20National%20Plan%20for%20Management%20of%20Shortages%20of%20Immunoglobulin%20Products%20(Ig)%20Interim%20Guidance_July%2027%202020.Publishe%20d.pdf) Ultima consultazione 15 ottobre 2021.

⁵"Intravenous Immunoglobulin Use" Whittington Health. Disponibile all'indirizzo: <https://www.whittington.nhs.uk/document.ashx?id=6073> Ultima consultazione 15 ottobre 2021.

⁶"Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de tensions d'approvisionnement : point sur les actions mises en œuvre" Disponibile all'indirizzo: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-ig-dans-un-contexte-de-tensions-d-approvisionnement-point-sur-les-actions-mises-en-oeuvre-Point-d-Information>. Ultima consultazione 15 ottobre 2021.

CRITERI DI ALLOCAZIONE E STRATEGIE DA IMPLEMENTARE IN RELAZIONE ALLA DIFFERENTE DISPONIBILITÀ DI IMMUNOGLOBULINE UMANE

Nella Tabella seguente sono riportati i criteri di gestione delle IG in base al livello di disponibilità.

Tabella 2. Criteri di allocazione e strategie da implementare in relazione alla differente disponibilità di Immunoglobuline umane (tradotta e adattata da: Canadian Blood Services and National Advisory Committee on Blood and Blood Products. The National Plan of Management of Shortages of Immunoglobulin Products – Interim Guidance. 2020-07-27).

Livello di disponibilità	Descrizione e attività
Verde	<p>Approvvigionamento/scorte di IG soddisfano la domanda.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguire le raccomandazioni di <i>best practice</i> per l'utilizzo delle IG (indicazioni, guide sull'uso ottimale, modalità di somministrazione e dosaggi). • Utilizzare il dosaggio di IG più basso per il periodo strettamente necessario a raggiungere l'obiettivo stabilito. • Per la terapia in corso, assicurarsi di conseguire esiti clinici misurabili; la terapia con IG non deve proseguire nei pazienti senza benefici dimostrabili. • Prima di iniziare il trattamento a base di IG, prendere in considerazione tutte le altre alternative terapeutiche sicure, efficaci e accessibili. • Qualora ne sia indicato l'uso, confermare che esso rispetta gli obiettivi di cura del paziente. • Calcolare la dose in base al peso corporeo ideale e tenere traccia dei livelli di IG per correggere la dose, se del caso.
Verde – Allerta	<p>I livelli di approvvigionamento /scorte di IG sono ridotti o è possibile che la domanda a breve termine superi le capacità. Ridurre l'uso del 10-20%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continuare a seguire tutte le azioni delineate nella fase Verde. • Arrotondare per difetto il dosaggio e la frequenza del trattamento con IG. Rivalutare tutti i pazienti che sono già in trattamento per individuare la dose minima efficace e ottimizzare il trattamento per ciascun soggetto. • Riesaminare le pratiche di approvvigionamento e mantenere il livello di scorte minimo richiesto. • Ridurre il volume di ricarica per i pazienti in trattamento con prodotti per infusione domiciliare. • Prendere in considerazione il ricorso a terapie alternative. • Prendere in considerazione la possibilità di aumentare la disponibilità di terapie alternative. • Intraprendere azioni per prepararsi al potenziale passaggio alla fase <i>Gialla</i> o <i>Rossa</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ individuando i pazienti che possono passare alle IGSC (in caso di carenza di IGIV) o alle IGIV (in caso di carenza di IGSC) o a terapie alternative; ○ avviare procedure a livello locale per favorire un processo di assegnazione in caso di passaggio alla fase <i>Rossa</i>.
Giallo	<p>I livelli di approvvigionamento /scorte di IG risultano bassi per un periodo di tempo breve o prolungato. Ridurre l'uso del 20-50%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continuare a seguire tutte le azioni delineate nella fase Verde o Verde-Allerta. • Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche quando: <ul style="list-style-type: none"> ○ non esistono alternative fattibili e/o ○ la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti. • Utilizzare il dosaggio di IG più basso per il periodo strettamente necessario a raggiungere l'obiettivo stabilito. • Avviare lo screening di tutti gli ordini di IG all'interno del servizio trasfusionale.
Rosso	<p>La carenza di IG è critica e prolungata. Ridurre l'uso di oltre il 50%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche nelle quali: <ul style="list-style-type: none"> ○ non esistono alternative fattibili e/o ○ la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti. • Far approvare ciascun caso e dose da un comitato paritetico formalmente istituito secondo gli orientamenti giurisdizionali locali. • Conservare una copia scritta della decisione nella cartella clinica del paziente e inviare un'altra copia al servizio trasfusionale.

È essenziale che, in condizioni di carenza importante e critica, vengano prioritizzate le condizioni patologiche gravi per le quali non sono disponibili alternative terapeutiche. In Italia le ultime raccomandazioni della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati risalgono al 2008: includevano un elenco di condizioni cliniche nelle quali l'uso routinario delle IGIV non è raccomandato e un elenco di indicazioni inappropriate all'uso delle IGIV.

CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA NELL'AMBITO DELLE INDICAZIONI

Di seguito sono proposti, suddivisi per area terapeutica e condizione patologica, i principali criteri per garantire un utilizzo appropriato e prioritario delle IG in contesti di carenza (tradotti e adattati da: *Canadian Blood Services and National Advisory Committee on Blood and Blood Products. The National Plan of Management of Shortages of Immunoglobulin Products – Interim Guidance. 2020-7-27*).

Eventuali casi non ricompresi nelle indicazioni a seguire dovranno essere seguiti secondo un approccio *case-by-case* sulla base del rapporto beneficio/rischio individuale pur contestualizzato nel quadro di carenza degli specifici prodotti.

Le indicazioni fornite sono linee di indirizzo sviluppate esclusivamente per ottimizzare l'uso delle immunoglobuline durante una situazione di carenza di IG e non devono essere interpretate come una linea guida per la pratica clinica. Le indicazioni saranno riesaminate e aggiornate ove necessario.

LEGENDA

	<p>I livelli di approvvigionamento /scorte di IG risultano bassi per un periodo di tempo breve o prolungato. Ridurre l'uso del 20-50%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continuare a seguire tutte le azioni delineate nella fase Verde o Verde-Allerta. • Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche quando: <ul style="list-style-type: none"> ○ non esistono alternative fattibili e/o ○ la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti. • Utilizzare il dosaggio di IG più basso per il periodo strettamente necessario a raggiungere l'obiettivo stabilito. • Avviare lo screening di tutti gli ordini di IG all'interno del servizio trasfusionale.
	<p>La carenza di IG è critica e prolungata. Ridurre l'uso di oltre il 50%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche nelle quali: <ul style="list-style-type: none"> ○ non esistono alternative fattibili e/o ○ la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti. • Far approvare ciascun caso e dose da un comitato paritetico formalmente istituito secondo gli orientamenti giurisdizionali locali. <p>Conservare una copia scritta della decisione nella cartella clinica del paziente e inviare un'altra copia al servizio trasfusionale.</p>

A) DERMATOLOGIA

CONDIZIONE	CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA	
Dermatite bollosa (ad es. pemfigo volgare, pemfigoide bolloso)	<ul style="list-style-type: none"> ● Uso non consentito, tranne in casi eccezionali quando la malattia è in rapida progressione e altri trattamenti sono controindicati. ● Terapia di prima linea: corticosteroidi. Seconda linea: immunosoppressori. Terza linea: IGIV. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Non usare
Pioderma gangrenoso	<ul style="list-style-type: none"> ● Uso non consentito, tranne in casi eccezionali quando la malattia è in rapida progressione e altri trattamenti sono controindicati. ● Terapia di prima linea: corticosteroidi. Seconda linea: immunosoppressori. Terza linea: IGIV. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Non usare
Scleromixedema	<ul style="list-style-type: none"> ● Uso non consentito, tranne in casi eccezionali quando la malattia è in rapida progressione e altri trattamenti sono controindicati. ● Terapia di prima linea: corticosteroidi. Seconda linea: immunosoppressori. Terza linea: IGIV. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Non usare
Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica	<ul style="list-style-type: none"> ● Uso non consentito, tranne in casi eccezionali quando la malattia è in rapida progressione e altri trattamenti sono controindicati. ● Terapia di prima linea: corticosteroidi. Seconda linea: immunosoppressori. Terza linea: IGIV. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Non usare

B) EMATOLOGIA

CONDIZIONE	CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA	
Inibitori acquisiti dei fattori di coagulazione	●●	Deve essere preso in considerazione solo dopo terapie aggiuntive (come gli steroidi) in situazioni urgenti, come deciso dagli esperti dei centri di trattamento dell'emofilia.
Allotrapianto di cellule staminali ematopoietiche	●●	In caso di ipogammaglobulinemia, trapianto di cellule staminali post-ematopoietiche acquisito. Vedere sezione Immunologia.
Anemia emolitica autoimmune	●●	In caso di fallimento del trattamento di prima linea, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche in casi potenzialmente fatali.
Neutropenia autoimmune	●	In caso di fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche.
	●	In caso di fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche, e in presenza di una delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> ○ infezioni attive gravi; ○ storia di infezioni gravi per cui si è avuta una risposta positiva al trattamento.
Sindrome da antifosfolipidi catastrofica	●●	In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .
Trombocitopenia alloimmune fetale e neonatale	●●	Trattamento per le madri in gravidanza: uso consentito, la dose massima non deve superare 1 g/kg/settimana.
	●●	Trattamento per i neonati: in caso di sanguinamento potenzialmente fatale o conta piastrinica inferiore a $30 \times 10^9/L$, laddove non sia possibile una trasfusione di piastrine (selezionate per l'antigene piastrinico umano [HPA] o meno).

CONDIZIONE	CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA	
Malattia emolitica del feto e del neonato	<ul style="list-style-type: none"> ● Da somministrare esclusivamente previo consulto con neonatologia e medicina trasfusionale: <ul style="list-style-type: none"> ○ trattamento per le madri in gravidanza: in caso di rischio elevato e la trasfusione intrauterina è controindicata; ○ trattamento per i neonati: in caso di iperbilirubinemia dovuta alla alloimmunizzazione materna se la fototerapia fallisce. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Da somministrare esclusivamente previo consulto con neonatologia e medicina trasfusionale: <ul style="list-style-type: none"> ○ trattamento per le madri in gravidanza: in caso di rischio elevato e la trasfusione intrauterina è controindicata; ○ trattamento per i neonati: in caso di iperbilirubinemia dovuta alla alloimmunizzazione materna se la fototerapia fallisce e la exsanguinotrasfusione non può essere effettuata in tempi ragionevoli.
Sindrome iperemolitica	<ul style="list-style-type: none"> ●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche¹. 	
Trombocitopenia immune acuta	<ul style="list-style-type: none"> ● Fallimento, controindicazione o intolleranza a steroidi e Ig anti-D (se il paziente è Rh(D) positivo). Considerare anche l'uso precoce dell'antagonista del recettore della trombopoietina o rituximab, e in presenza di una delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> ○ conta piastrinica <math>10 \times 10^9/L</math>; ○ se <math>30 \times 10^9/L</math> e vi è sanguinamento da moderato a grave; ○ prima di un intervento chirurgico d'urgenza e vi è necessità di incrementare rapidamente la conta piastrinica; ○ sanguinamento potenzialmente fatale. ● Dosaggio: massimo 1g/kg/ x1 dose. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fallimento, controindicazione o intolleranza a steroidi e Ig anti-D (se il paziente è Rh(D) positivo). Considerare anche l'uso precoce dell'antagonista del recettore della trombopoietina o rituximab, e in presenza di una delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> ○ conta piastrinica <math>30 \times 10^9/L</math> e vi è sanguinamento da moderato a grave; ○ prima di un intervento chirurgico d'urgenza e vi è necessità di incrementare rapidamente la conta piastrinica; ○ sanguinamento potenzialmente fatale. ● Dosaggio: massimo 1g/kg/x1 dose.

CONDIZIONE	CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA
Trombocitopenia immune cronica	<ul style="list-style-type: none"> ●● Fallimento, controindicazione o intolleranza a steroidi e Ig anti-D (se il paziente è Rh(D) positivo). ●● Prendere in considerazione terapie alternative (immunomodulatori, antagonista del recettore della trombopoietina o rituximab) <p>e in presenza di una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ conta piastrinica $<30 \times 10^9/L$ e vi è sanguinamento da moderato a severo; ○ prima di un intervento chirurgico d'urgenza e vi è necessità di incrementare rapidamente la conta piastrinica; ○ sanguinamento potenzialmente fatale. <p>●● Dosaggio: massimo 1g/kg/ x 1 dose.</p>
Trombocitopenia immune durante la gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> ●● Fallimento, controindicazione o intolleranza agli steroidi <p>e in presenza di una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ conta piastrinica $<30 \times 10^9/L$ e/o sanguinamento da moderato a severo; ○ in preparazione al parto, per raggiungere una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ in caso di fallimento, controindicazione o intolleranza agli steroidi; ○ sanguinamento potenzialmente fatale.
Porpora post-trasfusione	<ul style="list-style-type: none"> ●● In caso di sanguinamento da moderato a severo se non è possibile la plasmferesi.
Aplasia della serie rossa provocata dal parvovirus B19	<ul style="list-style-type: none"> ●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche¹.

1. Per le condizioni croniche, quando le immunoglobuline sono somministrate come trattamento di mantenimento, trovare la dose minima efficace e ottimizzare il trattamento per ciascun soggetto durante le fasi Gialla e Rossa.

C) IMMUNOLOGIA

CONDIZIONE	CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA
Immunodeficienze primarie o secondarie di cui è nota l'associazione a ipogammaglobulinemia o disgammaglobulinemia per cui sono necessarie le IG²	<ul style="list-style-type: none"> ●● Uso preferibile. ●● Deve basarsi sul parere del medico, a seconda della gravità e della frequenza delle infezioni nonché della presenza di un'ulteriore disregolazione immunitaria (ad es. autoimmunità, iperinflammazione). ●● Per la terapia di mantenimento, i livelli di IgG devono essere ridotti all'obiettivo minimo clinicamente efficace (ad esempio, 5-7 g/L al giorno 28 in pazienti adulti con ipogammaglobulinemia in trattamento con IGIV). ●● Aumentare o diminuire i dosaggi di IgG caso per caso (ossia sulla base di fattori quali le condizioni cliniche o l'età).

2. Usare preferibilmente IGSC per le indicazioni appropriate se disponibili quando vi è carenza di IGSC.

D) MALATTIE INFETTIVE

CONDIZIONE	CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA
Meningoencefalite da Enterovirus	●● In casi gravi in pazienti immunocompromessi.
Gastroenterocolite infettiva (ad es. enterocolite da C. difficile o gastroenterite da Rotavirus in pazienti immunocompromessi)	●● Non usare
Malattia invasiva da streptococco del gruppo A o malattia da stafilococco	●● In caso di malattia invasiva grave da streptococco del gruppo A associata a compromissione emodinamica o a sindrome da shock tossico da stafilococco o streptococco. ●● IGIV è raccomandata in aggiunta a intervento chirurgico, terapia antibiotica e altre misure di supporto.
Infezioni delle vie respiratorie inferiori provocate da CMV o RSV in pazienti immunocompromessi	●● Non usare; utilizzare preferibilmente antivirali specifici +/- globulina iperimmune specifica (per CMV).
Sepsi neonatale	●● In casi gravi nel caso di fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche. ●● Non deve essere usata come profilassi.
Profilassi post-esposizione del morbillo	●● In donne in gravidanza, bambini e soggetti immunocompromessi/con immunodeficienze, se non si può ricorrere all'iniezione intramuscolare per via di un peso corporeo pari o superiore a 30 kg o impossibilità a ricevere un'iniezione intramuscolare.

E) NEUROLOGIA

CONDIZIONE	CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA	
Encefalomielite disseminata acuta	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .	
Encefalite autoimmune	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .	
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica²	●● Prendere in considerazione l'uso di steroidi o la plasmaferesi quando possibile. ●● In caso di fallimento, controindicazione o intolleranza degli steroidi o plasmaferesi.	
Oftalmopatia di Graves	●● In caso di malattia grave potenzialmente fatale per la vista con fallimento, controindicazioni o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche.	
Sindrome di Guillain-Barré (GBS) o varianti compresa la sindrome di Miller Fisher	● Uso preferibile per il trattamento iniziale della GBS, se la plasmaferesi non è disponibile o non è possibile. ● Può essere preso in considerazione un secondo ciclo di IGIV nei pazienti con deterioramento secondario chiaramente dimostrato, solo dopo valutazione da parte di uno specialista.	● In caso di fallimento, controindicazione o intolleranza alla plasmaferesi OPPURE qualora non sia disponibile.
Sindrome miastenica di Lambert-Eaton	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .	
Neuropatia motoria multifocale²	●● Per terapia di prima linea ¹ .	
Miastenia gravis	● In caso di grave esacerbazione, crisi miastenica o in preparazione a interventi chirurgici urgenti o semi-urgenti.	● In caso di grave esacerbazione, crisi miastenica o in preparazione a interventi chirurgici urgenti o semi-urgenti con fallimento, controindicazione, intolleranza o mancanza di disponibilità di plasmaferesi o altre opzioni terapeutiche.

Sindrome opsoclonomiocloni	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .
Malattie autoimmuni pediatriche neuropsichiatriche associate a infezioni da streptococco	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .
Encefalite di Rasmussen	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .
Epilessia refrattaria	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .
Sclerosi multipla recidivante-remittente	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .
Sindrome della persona rigida	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .

1. Per le condizioni croniche, quando le immunoglobuline sono somministrate come trattamento di mantenimento, trovare la dose minima efficace e ottimizzare il trattamento per ciascun soggetto durante le fasi Gialla e Rossa.

2. Usare preferibilmente IGSC per le indicazioni appropriate se disponibili quando vi è carenza di IGSC.

F) REUMATOLOGIA

CONDIZIONE	CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA
Dermatomiosite	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .
Granulomatosi eosinofila con poliangioite (sindrome di Churg Strauss)	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .
Dermatomiosite giovanile	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .
Malattia di Kawasaki	●● Terapia di prima linea. ●● Dopo la dose iniziale può essere somministrata una dose aggiuntiva al massimo se vi è infiammazione in corso.
Sindrome da attivazione macrofagica	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .
Polimiosite	●● In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche ¹ .

1. Per le condizioni croniche, quando le immunoglobuline sono somministrate come trattamento di mantenimento, trovare la dose minima efficace e ottimizzare il trattamento per ciascun soggetto durante le fasi Gialla e Rossa.

G) TRAPIANTO DI ORGANI

CONDIZIONE	CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA	
<p>Cuore, polmoni, fegato, reni, pancreas (rigetto umorale o desensibilizzazione HLA/ABO pre-trapianto)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Può essere utilizzata nell'ambito di una terapia di associazione a immunosoppressori e/o plasmferesi in determinati casi. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Nell'ambito di una terapia di associazione a immunosoppressori e/o plasmferesi, secondo la valutazione caso per caso condotta da un comitato paritetico. ● Esclusivamente per il trattamento post-trapianto e non per avviare un nuovo protocollo di desensibilizzazione pre-trapianto. ● Necessario un consulto con il team trapianti riguardo al potenziale ritardo nell'avvio di nuovi trapianti.

TRAPIANTO DI ORGANI

PRINCIPALI RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes – Version April 2019 <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-Ig-dans-un-contexte-de-tensions-d-approvisionnement-point-sur-les-actions-mises-en-aeuvre-Point-d-Information>
- Brand A, De Angelis V, Vuk T, Garraud O, Lozano M, Politis D; European Mediterranean Initiative for Transfusion Medicine. Review of indications for immunoglobulin (IG) use: Narrowing the gap between supply and demand. *Transfus Clin Biol.* 2021 Feb;28(1):96-122. doi: 10.1016/j.tracl.2020.12.005. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33321210.
- Canadian Blood Services and National Advisory Committee on Blood and Blood Products. The National Plan of Management of Shortages of Immunoglobulin Products – Interim Guidance. 2020-07-27. [https://www.nacblood.ca/resources/shortages-plan/The%20National%20Plan%20for%20Management%20of%20Shortages%20of%20Immunoglobulin%20Products%20\(Ig\)%20%20Interim%20Guidance%20July%2027%202020.Published.pdf](https://www.nacblood.ca/resources/shortages-plan/The%20National%20Plan%20for%20Management%20of%20Shortages%20of%20Immunoglobulin%20Products%20(Ig)%20%20Interim%20Guidance%20July%2027%202020.Published.pdf)
- Candura F, Salvatori ML, Massari MS, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Biffoli C, Pupella S, Liembruno GM, De Angelis V. Italian Blood System 2018: demand for plasma-derived medicinal products. Volume 2. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/23). <https://www.centronazionalesangue.it/wp-content/uploads/2021/02/20-23-web.pdf>
- Farrugia A. The interphase between immunoglobulin, the plasma industry and the public health, managing a finite resource. *Transfus Clin Biol.* 2021 Feb;28(1):86-88. doi: 10.1016/j.tracl.2020.12.004. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33358661.
- Hartmann J, Klein HG. Supply and demand for plasma-derived medicinal products - A critical reassessment amid the COVID-19 pandemic. *Transfusion.* 2020 Nov;60(11):2748-2752. doi: 10.1111/trf.16078. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32856742; PMCID: PMC7460929.
- Jolles S, Michallet M, Agostini C, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol.* 2021;00:1–11. <https://doi.org/10.1111/ejh.13580>.
- Katz U, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Update on intravenous immunoglobulins (IVIg) mechanisms of action and off-label use in autoimmune diseases. *Curr Pharm Des.* 2011;17(29):3166-75. doi: 10.2174/138161211798157540. PMID: 21864262.
- Kivity S, Katz U, Daniel N, Nussinovitch U, Papageorgiou N, Shoenfeld Y. Evidence for the use of intravenous immunoglobulins--a review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Apr;38(2-3):201-69. doi: 10.1007/s12016-009-8155-9. PMID: 19590986; PMCID: PMC7101816.
- NHS Intravenous Immunoglobulin Use. <https://www.whittington.nhs.uk/document.ashx?id=6073>
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballou M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Mar;139(3S): S1-S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28041678.
- Società Italiana di Medicina Trasmfusionale e Immunoematologia. Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati. Milano: SIMTI; 2008.

APPENDICE 1. PREPARAZIONI A BASE DI IMMUNOGLOBULINE UMANE (J06BA) E INDICAZIONI AUTORIZZATE

[Fonte: Farmadati e Banca Dati AIFA; agg. 31/12/2021]

* Prescrizione centri ospedalieri o specialisti (internista, infettivologo, ematologo, immunologo)

■ IG SC/IM

§ Prescrizione centri ospedalieri o specialisti (internista, infettivologo, ematologo, immunologo, neurologo)

■ IG IV

ATC	J06BA01
Specialità	CUTAQUIG
Somministrazione	Sottocutanea
Azienda	OCTAPHARMA Italy S.p.A
Classe	RNRL* C(nn)
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in pazienti adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria con compromissione della produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4). • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC), ove gli antibiotici per uso profilattico abbiano fallito o siano controindicati. • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM). • Ipogammaglobulinemia in pazienti prima e dopo allotrapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation).
ATC	J06BA01
Specialità	CUVITRU
Somministrazione	Sottocutanea
Azienda	TAKEDA Italia S.p.A
Classe	RNRL* H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in pazienti adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria con compromissione della produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4). • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC), ove gli antibiotici per uso profilattico abbiano fallito o siano controindicati. • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM). • Ipogammaglobulinemia in pazienti prima e dopo allotrapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation).

ATC	J06BA02
Specialità	FLEBOGAMMA
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	ISTITUTO GRIFOLS S.A
Classe	OSP
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4). • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica che non hanno risposto alla profilassi antibiotica. • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto all'immunizzazione pneumococcica. • Ipogammaglobulinemia in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT). • AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti. <p>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki.
ATC	J06BA02
Specialità	FLEBOGAMMA DIF
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	ISTITUTO GRIFOLS S.A
Classe	OSP
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per: • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi. • Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l. <p>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.</p> <p><i>Segue</i></p>

	Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:
	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2). • Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). • Neuropatia motoria multifocale (MMN).
ATC	J06BA02
Specialità	GAMMAGARD
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	BAXALTA INNOVATIONS GMBH
Classe	OSP
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4). • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica che non hanno risposto alla profilassi antibiotica. • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto all'immunizzazione pneumococcica. • Ipogammaglobulinemia in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT). • AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti. <p>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki.

ATC	J06BA02
Specialità	GAMTEN
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	OCTAPHARMA ITALY S.p.A
Classe	OSP
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi. • Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l. <p>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.</p> <p>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2). • Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). • Neuropatia motoria multifocale (MMN).
ATC	J06BA02
Specialità	GAMUNEX
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	GRIFOLS DEUTSCHLAND GMBH
Classe	OSP
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi. • Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l. <p>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.</p>
	<i>Segue</i>

	Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:
	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2). • Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). • Neuropatia motoria multifocale (MMN).
ATC	J06BA02
Specialità	GLOBIGA
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	OCTAPHARMA ITALY S.p.A
Classe	OSP
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi. • Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l. <p>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.</p> <p>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2). • Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). • Neuropatia motoria multifocale (MMN).

ATC	J06BA01
Specialità	HIZENTRA
Somministrazione	Sottocutanea
Azienda	CSL BEHRING GMBH
Classe	RNRL§ H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (da 0 a 18 anni) in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria con alterata produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4). • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti, in pazienti con leucemia linfocitica cronica (CLL), per i quali la profilassi con antibiotici è inefficace o controindicata. • Ipogammaglobulinemia e infezioni ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM). • Ipogammaglobulinemia in pazienti pre- e post- trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). <p>Terapia immunomodulante in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hizentra è indicato per il trattamento di pazienti affetti da polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), come terapia di mantenimento dopo stabilizzazione con immunoglobuline per via endovenosa (IVIg).
ATC	J06BA01
Specialità	HYQVIA
Somministrazione	Sottocutanea
Azienda	BAXALTA INNOVATIONS GMBH
Classe	RNRL* H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>HyQvia è indicato per la terapia sostitutiva negli adulti, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni per il trattamento di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria con compromissione della produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4). • Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni severe o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e documentato difetto di anticorpi specifici (PSAF, proven specific antibody failure)* o livello sierico di IgG < 4 g/l. <p>*PSAF = mancato aumento di almeno 2 volte del titolo anticorpale IgG in risposta ai vaccini con antigeni polisaccaridici e polipeptidici di pneumococco.</p>

ATC	J06BA02
Specialità	IGVENA
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	Kedrion S.p.A.
Classe	OSP H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi. • Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l. *PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico. • Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per: <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2). • Poliradiculoneuropatia demielinizante infiammatoria cronica (CIDP). • Neuropatia motoria multifocale (MMN).
ATC	J06BA02
Specialità	INTRATECT
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	BIOTEST PHARMA GMBH
Classe	OSP H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi. • Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l. *PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico. <p><i>Segue</i></p>

	Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:
	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2). • Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). • Neuropatia motoria multifocale (MMN).
ATC	J06BA02
Specialità	IQYMUNE
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES
Classe	OSP C(nn)
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi. • Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l. <p>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.</p> <p>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2). • Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). • Neuropatia motoria multifocale (MMN).

<p>ATC Specialità Somministrazione Azienda Classe</p>	<p>J06BA01 KEYCUTE Sottocutanea KEDRION S.p.A. RNRL* H</p>
<p>Indicazione (RCP 4.1)</p>	<p>Terapia sostitutiva in adulti in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria con produzione di anticorpi compromessa (vedere il paragrafo 4.4). • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (CLL) che non hanno risposto alla profilassi antibiotica o in cui quest'ultima è controindicata. • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM). • Ipogammaglobulinemia in pazienti che devono subire o hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).
<p>ATC Specialità Somministrazione Azienda Classe</p>	<p>J06BA02 KIOVIG Endovenosa BAXTER AG OSP H</p>
<p>Indicazione (RCP 4.1)</p>	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi. • Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l. <p>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.</p> <p>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2). • Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). • Neuropatia motoria multifocale (MMN).

ATC	J06BA01
Specialità	NAXIGLO
Somministrazione	Sottocutanea
Azienda	KEDRION S.p.A
Classe	RNRL*
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria con produzione di anticorpi compromessa (vedere il paragrafo 4.4). • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (CLL) che non hanno risposto alla profilassi antibiotica o in cui quest'ultima è controindicata. • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM). • Ipogammaglobulinemia in pazienti che devono subire o hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).
ATC	J06BA02
Specialità	OCTAGAM
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	OCTAPHARMA ITALY S.p.A
Classe	OSP
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi. • Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l. <p>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.</p> <p>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2). • Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). • Neuropatia motoria multifocale (MMN).

ATC	J06BA01
Specialità	OCTANORM
Somministrazione	Sottocutanea
Azienda	OCTAPHARMA ITALY S.p.A
Classe	RNRL*
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva per adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primitiva associate a compromissione della produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4). • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica (LLC) nei quali la profilassi antibiotica ha avuto esito negativo o è controindicata. • Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM). • Ipogammaglobulinemia in pazienti prima o dopo il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT).
ATC	J06BA02
Specialità	PENTAGLOBIN
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	BIOTEST PHARMA GMBH
Classe	OSP
	C
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia di supporto di gravi infezioni batteriche in associazione alla terapia antibiotica.</p> <p>Terapia sostitutiva con immunoglobuline in pazienti immunosoppressi e in pazienti con grave sindrome da carenza di anticorpi secondaria.</p>
ATC	J06BA02
Specialità	PLITAGAMMA
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	ISTITUTO GRIFOLS S.A
Classe	OSP
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).
	<i>Segue</i>

- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica che non hanno risposto alla profilassi antibiotica.
 - Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto all'immunizzazione pneumococcica.
 - Ipogammaglobulinemia in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).
 - AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti.
- Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:
- Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.
 - Sindrome di Guillain-Barré.
 - Malattia di Kawasaki.

ATC	J06BA02
Specialità	PRIVIGEN
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	CSL BEHRING GMBH
Classe	OSP
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi. • Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l. <p>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.</p> <p>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2). • Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). • Neuropatia motoria multifocale (MMN).

ATC	J06BA01
Specialità	SUBCUVIA (Revoca su rinuncia GU 113/2020; vendibile fino al 31/10/2020)
Somministrazione	Sottocutanea/Intramuscolare
Azienda	BAXALTA INNOVATIONS GMBH
Classe	RNRL*
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in pazienti adulti e bambini con sindromi da immunodeficienza primaria, quali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenite. • Immunodeficienza comune variabile. • Immunodeficienza grave combinata. • Deficit delle sottoclassi di IgG con infezioni ricorrenti. <p>Terapia sostitutiva in caso di mieloma o di leucemia linfatica cronica con ipogammaglobulinemia secondaria grave e infezioni ricorrenti.</p>
ATC	J06BA02
Specialità	VENITAL
Somministrazione	Endovenosa
Azienda	KEDRION S.p.A
Classe	OSP
	H
Indicazione (RCP 4.1)	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi. • Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l. <p>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.</p> <p>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica. • Sindrome di Guillain-Barré. • Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2). • Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). • Neuropatia motoria multifocale (MMN).



REGIONE PUGLIA

SRC PUGLIA

Struttura Regionale di Coordinamento delle attività trasfusionali
Centro Regionale Sangue

0060011|05/07/2022
|AOUCPG23|SCRTRASFP

VERBALE SOTTOGRUPPO COMMISSIONE CTRF

USO DELLE IMMUNOGLOBULINE IN CONDIZIONI DI CARENZA

23 MAGGIO 2022

In data 11 marzo 2022, il dott. Angelo Ostuni, in qualità di Direttore del Centro regionale Sangue (SRC) ha inoltrato a mezzo mail a questa Sezione il Documento di indirizzo sull'uso delle Immunoglobuline Umane in condizioni di carenza, elaborato da AIFA in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue (CNS), la Società Italiana di emaferesi e manipolazione cellulare (SIdEM), il Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo (GITMO), la Società di Ematologia (SIE), la Società Italia di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle ASL (SIFO), la Società Italiana di Medicina Trasfusionale (SIMTI) e la Società Italiana di Neurologia (SIN), finalizzato a monitorare e gestire il fenomeno della carenza e a massimizzare l'appropriatezza di utilizzo clinico-terapeutico delle immunoglobuline. Inoltre, la CTS di AIFA ha ritenuto opportuno fornire delle linee guida di indirizzo per richiamare all'uso appropriato della IG nelle diverse indicazioni, puntualizzando i criteri di allocazione e le strategie da implementare in relazione alla differente disponibilità di immunoglobuline umane.

Alla luce di tali raccomandazioni, il dott. Angelo Ostuni in qualità di Direttore della Struttura Regionale di Coordinamento per l'attività trasfusionale in base ai consumi e alla disponibilità di IG da conto lavoro e commerciale (dati 1° semestre 2021) ha rappresentato la necessità di definire criteri di appropriatezza partendo dal documento di AIFA.

La Segreteria scientifica della CTRF, al fine di individuare idonei criteri per garantire l'utilizzo appropriato e prioritario delle IG in contesti di carenza nell'ambito delle indicazioni approvate da AIFA, ha inteso istituire un sottogruppo della CTRF. Il dott. Leoci, in qualità di Coordinatore della CTRF, ha acquisto per le vie brevi la disponibilità di specialisti delle seguenti discipline: Immunologia, Dermatologia, Ematologia, Malattie Infettive, Neurologia, Reumatologia, Nefrologia, Centro Regionale Trapianti, Centro Regionale Sangue.

È stato istituito in seno alla CTRF un sottogruppo così composto: Prof. Vacca (Internista con expertise in Immunologia), Prof. Filotico (Dermatologo), Prof.ssa Specchia (Ematologa), Prof. Angarano (Infettivologo), Dott.ssa Lapenna (Neurologa), Prof. Cantatore (Reumatologo), Prof. Gesualdo (Nefrologo e Coordinatore Centro Regionale Trapianti), Dott. Ostuni (Responsabile del Centro regionale Sangue, direttore Medicina Trasfusionale), dott. Santoiemma (Farmacologo CTRF), dott.ssa Antonacci (Dipartimento farmaceutico ASL BA).

Preso atto della situazione regionale (rapporto domanda/offerta di IG -35%), corrispondente ad un livello di disponibilità rispetto alle linee guida di indirizzo AIFA corrispondente alla "ZONA GIALLA", è stato predisposto un documento condiviso definendo, per le specifiche aree di competenza, le patologie per le quali l'impiego di IGEV è prioritario (Criteri per garantire un utilizzo appropriato e prioritario delle IG in contesti di carenza).

Il documento fa seguito alle indicazioni dei componenti del sottogruppo, per la parte di propria competenza, considerando comunque quanto disposto da AIFA con il già citato Documento di indirizzo sull'uso delle Immunoglobuline Umane in condizioni di carenza.

A mezzo mail, agli atti della Sezione, sono prevenute le seguenti osservazioni:

1. Dott.ssa Lapenna (Neurologa): nell'esprimere piena condivisione con le direttive contenute nel documento di indirizzo elaborato da AIFA, evidenzia che tra tutte le patologie indicate dal Documento AIFA, le patologie di seguito indicate, possono prescindere meno (e meno spesso, soprattutto) di altre, da tale opportunità terapeutica, pur con le precisazioni già contenute nel predetto documento AIFA, nello specifico:
 - a) la sindrome di Guillain-Barrè,
 - b) la neuropatia motoria multifocale,
 - c) la CIDP,
 - d) la miastenia gravis,
 - e) la sindrome miastenica di Lambert-Eaton.

Altre patologie quali, l'encefalite disseminata acuta e le encefaliti su base autoimmune, l'encefalite di Rasmussen, la sindrome opsoclonia-mioclonia, la sindrome della persona rigida, la sclerosi multipla RR e

l'epilessia refrattaria si devono poter gestire, in casi selezionati (come peraltro specificato nel documento AIFA), con il trattamento con IG. Lo stesso dicasi per le malattie autoimmuni pediatriche-neuropsichiatriche associate ad infezioni streptococciche, che però rientrano nelle competenze dei neurologi pediatri, e per l'oftalmopatia di Graves, solitamente non in carico ai neurologi.

2. Prof. Vacca: evidenzia le condizioni patologiche per le quali sono utilizzate le IGEV o IGSC:
 - a) Deficit Immunologici primitivi (Agammaglobulinemia di Bruton, Immunodeficienza Comune Variabile, Deficit Selettivi delle sottoclassi di IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).
 - b) Deficit Immunologici Secondari a Mieloma Multiplo, Linfomi, Leucemia linfatica cronica. Ipogammaglobulinemia da Rituximab o da Obinotuzumab. Ipogammaglobulinemia da IMiDS e/o inibitori del proteasoma e/o desametasone, se i valori di IgG sono < a 400 mg/dl con contestuali infezioni ricorrenti o resistenza a terapia anti-infettiva. Per infezioni ricorrenti, si intendono quelle infezioni che ricorrono almeno una volta al mese, e che richiedono terapia antibiotica e/o antimicotica per via endovenosa.
3. Prof. Filotico: ha inviato una tabella e il riferimento bibliografico, ai quali i Dermatologi si riferiscono per la prescrizione delle immunoglobuline.

Pertanto, verificato che le condizioni cliniche evidenziate dai professionisti sono ricomprese nelle linee guida elaborate da AIFA; evidenziato che l'AIFA con determina n.37246 del 26 marzo 2021 ha disposto la esclusione delle Immunoglobuline sottocute dall'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della legge 648/96 e, con la successiva Determina n. 331 del 09/05/2022 è stato disposto la rimborsabilità per i pazienti affetti da polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIDP) nei quali sia opportuno proseguire il trattamento già iniziato per via sottocutanea a carico del SSN;

preso atto di quanto comunicato dal Dott. Angelo Ostuni in merito alla **disponibilità di immunoglobuline che colloca la nostra regione con livello di disponibilità in zona GIALLA, livello di Autosufficienza del 65%, si ritiene di dare indicazioni al Dipartimento Personale e Organizzazione, Servizio Strategia e Governo dell'Assistenza Territoriale – Rapporto Istituzionale e Capitale umano della Regione di recepire il Documento di Indirizzo sull'uso delle immunoglobuline in condizioni di carenza predisposto da parte dell'AIFA, raccomandando l'adozione da parte delle Direzioni Sanitarie delle Aziende Ospedaliere, ASL, EE, IRCCS e Distretti della Regione Puglia.**

Il presente documento dovrà essere trasmesso, per le azioni conseguenti a tutte le Unità Operative, ai Distretti territoriali e alle Farmacie, al fine di garantire la terapia con Immunoglobuline EV-SC ai pazienti per la patologie autorizzate da AIFA, indicate sul Documento di indirizzo AIFA e CNS sull'uso delle immunoglobuline umane in condizioni di carenza, approvato dalla CTS in data 8 febbraio 2022 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847339/Uso_immunoglobuline_umane_condizioni_carenza_02_22.pdf) Dovrà essere attivato un piano di monitoraggio e verifica della appropriatezza prescrittiva.

Bari 29/06/2022

Il Segretario CTRF
Piero LEOCI

Il Direttore SRC Puglia
dott. Angelo OSTUNI

