



Centre for  
Economic and  
International  
Studies

TOR VERGATA

*CEIS Economic Evaluation and HTA (EEHTA) - Università di Roma "Tor Vergata"*

# **Valutazione della sostenibilità delle possibili strategie di approvvigionamento per rispondere al fabbisogno nazionale dei medicinali plasmaderivati**

A cura di

**Bini C, Ragonese A, Sciattella P**

CEIS - Economic Evaluation and HTA (EEHTA), Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

---

Via Columbia, 2  
00133 Roma (RM),  
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42  
Fax +39 06 233 245 536

## Indice

<i>Executive summary</i> .....	6
Introduzione .....	8
Metodi .....	11
Stima dei parametri di input.....	12
Costo per grammo di immunoglobulina e albumina da canale interno ed esterno .....	12
Valutazione della sostenibilità delle possibili strategie di approvvigionamento di immunoglobulina e albumina.....	16
Conclusioni .....	24
Bibliografia .....	25
Materiale supplementare .....	28

## **Indice delle tabelle**

Tabella 1 -	Stima del costo di raccolta e lavorazione del plasma da canale interno .....	14
Tabella 2 -	Costo di un grammo di immunoglobulina e albumina da canale interno ed esterno ...	15
Tabella 3 -	Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno delle immunoglobuline e dell'albumina mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi .....	18
Tabella 4 -	Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi secondo una prospettiva sociale...	21

## Indice delle figure

Figura 1 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno delle immunoglobuline con somministrazione endovenosa mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi aferesi.....	19
Figura 2 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno delle immunoglobuline con somministrazione sottocutanea mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi .....	19
Figura 3 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno dell'albumina mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi .....	20
Figura 4 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno delle immunoglobuline con somministrazione endovenosa mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi secondo una prospettiva sociale.....	22
Figura 5 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno delle immunoglobuline con somministrazione sottocutanea mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi secondo una prospettiva sociale.....	22
Figura 6 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno dell'albumina mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi secondo una prospettiva sociale.....	23
Figura A. Differenziale di spesa rispetto allo status-quo considerando un incremento dell'approvvigionamento delle immunoglobuline somministrate per via endovenosa da canale interno mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi al variare della resa.....	29
Figura B. Differenziale di spesa rispetto allo status-quo considerando un incremento dell'approvvigionamento delle immunoglobuline somministrate per via sottocutanea da canale interno mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi al variare della resa .....	30



Figura C. Differenziale di spesa rispetto allo status-quo considerando un incremento dell'approvvigionamento dell'albumina da canale interno mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi al variare della resa .....31

## *Executive summary*

I medicinali plasmaderivati (MPD) sono farmaci essenziali ottenuti dal plasma umano, impiegati nel trattamento di patologie gravi e spesso rare. La loro domanda, in particolare per immunoglobuline e albumina, è in costante aumento a livello globale. Tale crescita è legata a diversi fattori, tra cui l'invecchiamento della popolazione, il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti, l'incremento delle diagnosi e la maggiore diffusione di condizioni cliniche che rendono necessarie queste terapie. In Italia, l'autosufficienza rappresenta un obiettivo strategico e si basa su un modello pubblico in cui il plasma donato viene lavorato da aziende esterne, mantenendo la proprietà pubblica del prodotto. Tuttavia, l'aumento della domanda e l'elevata variabilità nella disponibilità di plasma rendono sempre più complesso incrementarne la raccolta. Ciò rende necessario il ricorso a fonti diversificate, così da compensare eventuali carenze nazionali attraverso la disponibilità di altri Paesi. In questo contesto, lo studio ha tentato di valutare la sostenibilità economica delle due modalità di approvvigionamento dei MPD (canale interno ed esterno), con particolare riferimento a immunoglobuline e albumina, considerando sia i costi diretti a carico del Servizio Sanitario Nazionale, sia quelli indiretti legati alla perdita di produttività dei donatori. Le simulazioni mostrano che un incremento del 5%, 10% e 15% dell'approvvigionamento da canale interno, assumendo che derivi esclusivamente dall'impiego di plasma raccolto attraverso aferesi, comporterebbe un progressivo aumento della spesa a carico del SSN e del sistema sociale. In particolare, con riferimento alla prospettiva del SSN, per le immunoglobuline con somministrazione endovenosa l'incremento stimato della spesa sarebbe pari rispettivamente allo 0,7%, 1,5% e 2,2%, per le immunoglobuline con somministrazione sottocute pari allo 0,3%, 0,5% e 0,8%, mentre per l'albumina si registrerebbe un aumento più marcato, pari al 2,3%, 4,6% e 6,9%. Con riferimento alla prospettiva sociale, l'incremento stimato sarebbe pari rispettivamente all'1,1%, 2,2% e 3,3% per le immunoglobuline con somministrazione endovenosa e allo 0,5%, 0,9% e 1,4% per le immunoglobuline con somministrazione sottocute. Per l'albumina, invece, si otterrebbe un incremento della spesa pressoché pari a quello sostenuto nella prospettiva del SSN. Lo studio evidenzia inoltre che, anche ipotizzando un incremento della resa produttiva, un maggiore approvvigionamento attraverso il canale interno mediante plasma raccolto tramite aferesi, determinerebbe comunque un aumento della spesa in un'ottica di sistema sociale.



Alla luce di queste valutazioni, risulta evidente l'importanza del ricorso a MPD prodotti a partire da plasma proveniente da fonti diversificate (canale interno ed esterno), sia per rispondere al fabbisogno clinico dei pazienti anche in situazioni di carenza, sia per contribuire alla sostenibilità del sistema sanitario.

## Introduzione

I medicinali plasmaderivati (MPD) sono farmaci che vengono prodotti attraverso processi di lavorazione industriale del plasma, ossia la componente liquida del sangue raccolta da donatori volontari attraverso procedure di aferesi produttiva o ottenuta dalla separazione dagli altri componenti del sangue intero attraverso centrifugazione. I MPD svolgono un ruolo centrale, in alcuni casi insostituibile, nel trattamento di malattie rare di origine genetica (immunodeficienze primarie, emofilia, angioedema ereditario, ecc.), nelle complicanze di gravi patologie neurologiche e oncematologiche e nel trattamento delle infezioni batteriche gravi e delle infezioni virali che complicano i trapianti. Ad esempio, un ruolo fondamentale è quello svolto dalle immunoglobuline, che rappresentano, per diverse condizioni cliniche, l'unico trattamento disponibile e per questa ragione sono state inserite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nell'elenco dei medicinali essenziali per l'assistenza sanitaria di base, unitamente ad altri MPD come i fattori della coagulazione VIII e IX [1]. I MPD sono stati anche inseriti nell'elenco dell'Unione Europea dei medicinali critici per prevenire problemi relativi alla fornitura e alla disponibilità di farmaci a livello di UE. Le evidenze disponibili mostrano come il fabbisogno clinico delle immunoglobuline e dell'albumina sia cresciuto rapidamente [2-6]. In particolare, per quanto riguarda le immunoglobuline, dalla letteratura emerge come l'aumento del fabbisogno clinico sia riconducibile ai seguenti fattori [2, 7-10]: l'invecchiamento generale della popolazione, che aumenta il fabbisogno di trattamenti e farmaci; un bisogno terapeutico per un periodo di tempo più lungo grazie all'efficacia del trattamento e ad una migliore speranza di vita; l'aumento dei tassi di diagnosi di malattie che possono beneficiare della somministrazione di immunoglobuline, grazie ai progressi scientifici e alla possibilità di effettuare diagnosi più accurate (anche genetiche); un aumento costante delle cause di immunodeficienza secondaria [11, 12] come effetto dell'invecchiamento della popolazione, dell'aumento della prevalenza di alcune neoplasie e dell'uso di nuovi agenti immunosoppressivi i quali possono contribuire, almeno in parte, a questa tendenza [11, 12].

Con riferimento all'albumina, la domanda globale risulta in costante aumento grazie alle sue caratteristiche (quali biocompatibilità, non tossicità, proprietà non immunogeniche, facilità di

purificazione e solubilità in acqua), che la rendono un candidato ideale per un'ampia gamma di applicazioni biomediche [6].

La produzione dei MPD avviene attraverso un processo complesso che si articola in più fasi, standardizzate e regolamentate [2]: la prima è quella del frazionamento, in cui vengono separate le diverse proteine plasmatiche (come albumina, immunoglobuline e fattori della coagulazione), seguono poi le fasi di purificazione, inattivazione o rimozione virale e riempimento asettico o liofilizzazione, finalizzate a garantire la sicurezza del prodotto. Una caratteristica rilevante del processo produttivo dei MPD è la sua complessità [2], intesa come difficoltà dell'offerta ad adattarsi tempestivamente a variazioni della domanda. È stato stimato, infatti, che il tempo necessario per passare dalla donazione di plasma alla somministrazione del trattamento possa arrivare fino a 7–12 mesi [13]. Il fabbisogno clinico dei pazienti deve continuamente confrontarsi con le fluttuazioni ampie e spesso imprevedibili della disponibilità di plasma, come avvenuto durante la pandemia di COVID-19, una situazione straordinaria in cui la raccolta di sangue e plasma è risultata difficoltosa, con conseguente impatto sull'effettiva disponibilità dei plasmaderivati. Per questo motivo è quindi necessario ricorrere a fonti di plasma diversificate, poiché eventuali carenze nella disponibilità di sangue o plasma in un Paese possono essere compensate dalla raccolta in altri Paesi [2].

Nella maggior parte dei Paesi la quantità di plasma raccolta tramite donazioni non è sufficiente a coprire il fabbisogno clinico, rendendo necessario il ricorso all'importazione di plasma o di prodotti finiti; nello specifico, nel *Global Status Report on Blood Safety and Availability* dell'OMS si evidenzia come solo il 33% dei Paesi nel mondo riesca ad essere autonomo nella produzione dei MPD, e per questo la stessa Organizzazione raccomanda la creazione di sistemi trasfusionali nazionali ben coordinati per garantire un accesso equo e sostenibile ai MPD [14]. Anche in Europa, la questione dell'autosufficienza rimane aperta e disomogenea, con forti disparità tra gli Stati membri sia nelle capacità infrastrutturali, sia nei volumi raccolti; proprio in risposta a questa criticità, la Commissione Europea ha avviato iniziative come il progetto SUPPLY (*Strengthening voluntary non-remunerated plasma collection capacity in Europe*), volto a rafforzare la raccolta volontaria non remunerata di plasma e a ridurre la dipendenza dell'UE dalle importazioni extraeuropee [15].

In Italia, l'autosufficienza nella produzione dei MPD è uno degli obiettivi del Sistema Trasfusionale (Legge 21 ottobre 2005, n. 219 [16]) e si riferisce alla capacità delle Regioni di soddisfare il fabbisogno di tali farmaci utilizzando il plasma raccolto dai donatori sul territorio. Il plasma viene inviato, dopo l'indizione di una procedura di gara, ad aziende farmaceutiche autorizzate per essere lavorato in conto-lavorazione; in questo modello, il plasma resta di proprietà del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e viene trasformato in farmaci plasmaderivati che vengono poi restituiti alle strutture pubbliche (canale di approvvigionamento di MPD interno).

Raggiungere l'autosufficienza resta però un obiettivo complesso, ostacolato da difficoltà strutturali ed economiche. In particolare, un aumento della raccolta del plasma rappresenta un'azione complessa, soprattutto in considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione. In Italia, per decreto del Ministero della Salute 2005, possono donare solo individui sani di età compresa tra 18 e 65 anni. In rari casi, il limite di età può essere esteso, previa valutazione clinica dei principali fattori di rischio correlati all'età [17]. Secondo le proiezioni demografiche dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), entro il 2050, circa un terzo della popolazione totale avrà un'età  $\geq 65$  anni (34,6% rispetto al 24,7% del 2025), mentre la quota di soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni si ridurrà di oltre 7 milioni di unità rispetto al 2025 (29,1 milioni nel 2050 e 36,4 milioni nel 2025, -20%) [18]. Di conseguenza, la popolazione potenzialmente idonea alla donazione diminuirà, mentre il numero di individui potenzialmente bisognosi di MPD aumenterà.

In questo contesto, il presente studio si è proposto di valutare la sostenibilità economica dell'interazione tra le due diverse strategie di approvvigionamento di MPD (canale interno ed esterno) al fine di rispondere al fabbisogno nazionale. In particolare, tale valutazione è stata effettuata per i MPD maggiormente utilizzati, ossia le immunoglobuline a somministrazione endovenosa e sottocutanea e l'albumina.

## Metodi

È stata condotta un'analisi dei costi di approvvigionamento dei MPD da canale interno ed esterno delle immunoglobuline a somministrazione endovenosa e sottocutanea e dell'albumina, utilizzando dati provenienti da fonti istituzionali e da studi già pubblicati nella letteratura scientifica. L'analisi del caso-base è stata condotta considerando solo i costi sostenuti dal SSN per l'approvvigionamento dei MPD e la quota di rimborso associativo versata alle associazioni di volontariato che si occupano della raccolta del sangue per ogni donatore; i costi indiretti, valutati in termini di perdita di produttività del soggetto occupato che si reca ad effettuare la donazione di sangue, sono stati valutati in un'analisi di scenario.

Nel dettaglio l'analisi ha previsto le seguenti fasi:

- stima dei costi attualmente sostenuti per l'approvvigionamento di immunoglobuline e albumina a livello nazionale da canale interno ed esterno;
- simulazione di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno e valutazione del conseguente impatto economico attraverso la stima della differenza tra la spesa attualmente sostenuta e la spesa stimata in base a differenti quote di approvvigionamento da canale interno ed esterno.

La valutazione dell'impatto economico derivante da un incremento delle quote di approvvigionamento di immunoglobulina e albumina da canale interno è stata effettuata assumendo che tale incremento possa avvenire attraverso l'utilizzo di plasma raccolto mediante il solo processo di aferesi.

I dati di input utilizzati ai fini dell'analisi sono stati ottenuti da fonti istituzionali e attraverso una revisione narrativa della letteratura. In particolare, quest'ultima è stata condotta al fine di identificare gli studi già pubblicati nella letteratura scientifica rispetto ad analisi dei costi di approvvigionamento dei MPD.

## Stima dei parametri di input

### Costo per grammo di immunoglobulina e albumina da canale interno ed esterno

Il costo associato all'approvvigionamento dei MPD da canale interno è stato stimato a partire dalla stima del costo di raccolta e lavorazione di un kg di plasma.

La metodologia utilizzata in questo studio per stimare il costo della raccolta del plasma da canale interno ha tenuto conto del costo di raccolta dell'intera unità di sangue e dell'unità di plasma da aferesi; tale scelta è stata effettuata al fine di considerare l'intero processo di raccolta del plasma. Tuttavia, è importante sottolineare che il sangue raccolto viene successivamente utilizzato anche in altri ambiti, che prevedono l'impiego non solo del plasma, ma anche dei globuli rossi e delle piastrine. Il costo associato alla raccolta di un kg di plasma è stato ottenuto rapportando il costo di un'unità di sangue (sacca) intero o sottoposto ad aferesi, alla resa plasmatica (espressa in kg di plasma ottenibili da una sacca di sangue intero o da aferesi).

Il costo della raccolta di un'unità di sangue intero o di plasma da aferesi è stato desunto dallo studio di Grazzini et al. 2013 [20], che ha stimato i costi di raccolta e produzione del plasma per l'anno 2009 valutando il processo produttivo di 12 servizi trasfusionali presenti in 8 Regioni italiane al fine di proporre un aggiornamento delle tariffe nazionali delle unità di plasma (Tabella 1)<sup>1</sup>. Poiché l'obiettivo principale dello studio era quello di definire le tariffe nazionali delle unità di plasma, per ciascun centro trasfusionale è stato necessario standardizzare il costo di produzione dell'unità di sangue. In particolare, tra le considerazioni impiegate ai fini della stima di un costo di raccolta del plasma che potesse risultare standardizzato vi erano: l'inclusione della quota di rimborso versata dalle Autorità Sanitarie Regionali (tariffe nazionali del 2008) quando la raccolta risultava esternalizzata alle associazioni di donatori di sangue; l'inclusione del costo associato ai test ematici obbligatori (esclusione dei costi associati agli altri test) definiti dal Decreto del Ministero della Salute del 2005 e dai suoi successivi aggiornamenti [17, 21]; l'inclusione del costo del personale coinvolto in ogni fase

---

<sup>1</sup> Il costo della raccolta di un'unità di sangue intero o di plasma da aferesi desunto dallo studio di Grazzini et al. 2013 [20] fa riferimento all'anno 2009 e pertanto potrebbe non riflettere pienamente l'attuale struttura dei costi di raccolta.

del processo; l'inclusione del costo relativo allo smaltimento dei rifiuti e del costo riferito all'intero processo di lavorazione.

La resa plasmatica, ossia i kg di plasma ottenibili da una unità di sangue intero o da aferesi, è stata assunta rispettivamente pari a 0,27 e 0,69<sup>2</sup> (Tabella 1).

Il costo di raccolta per kg di plasma, riportato in Tabella 1, è stato infine calcolato ponderando il costo di raccolta di un kg di plasma da sangue intero o da aferesi per la quota di plasma da sangue intero (70%) e da aferesi (30%) conferito nel 2023 per la produzione di MPD (Rapporto ISTISAN 2023 [19]).

Il costo associato alla lavorazione di un kg di plasma (lavorazione per conto) è stato calcolato rapportando la spesa sostenuta dalle Regioni per il conto-lavoro riportata nel Rapporto ISTISAN 2023 (€ 104,3 milioni [19]), al plasma conferito per la produzione di MPD (kg) nello stesso anno (880.193 kg) (Tabella 1).

Il costo associato alla raccolta e alla lavorazione di un kg di plasma da canale interno è stato ottenuto come somma del costo di raccolta di un kg di plasma e del costo di lavorazione di un kg di plasma.

Il costo relativo alla perdita di produttività del soggetto occupato che effettua la donazione (considerato nell'analisi di scenario) è stato stimato considerando il reddito medio giornaliero per sesso e classe di età (INPS 2023 [22]) ponderato per i tassi di occupazione per sesso e classe di età (ISTAT 2023 [23]) e per la distribuzione per sesso e classe di età dei donatori relativa all'anno 2024 (dati di attività trasfusionale [24]) (Tabella 1 e Tabella A in appendice).

Il costo associato alla produzione di un grammo di immunoglobulina (endovenosa e sottocutanea) e albumina da canale interno è stato stimato rapportando il costo associato alla raccolta e alla lavorazione di un kg di plasma da canale interno alla resa minima di immunoglobulina e albumina, espressa in grammi, per kg di plasma riportata dal contratto stipulato tra la Regione Emilia-Romagna e l'industria [25] (Tabella 2).

---

<sup>2</sup> In particolare, per convertire la resa plasmatica da litri a kg, la resa in litri (pari a 0,26 e 0,67 litri rispettivamente per la sacca di sangue intero e di plasma da aferesi) è stata moltiplicata per la densità del plasma in kg pari a 1,025 Kg/l.

Tabella 1 - Stima del costo di raccolta e lavorazione del plasma da canale interno

Analisi del caso-base (*)	Sangue intero	Aferesi	Totale	Fonte
Costo di raccolta per unità di sangue (a)	126,33 €	143,07 €	-	Grazzini et al. 2013 [20]
Resa plasmatica per sacca (kg) (b)	0,27	0,69	-	Assunzione
Costo raccolta per kg di plasma (c)=(a)/(b)	474,03 €	208,33 €	394,72 €	Costo totale ponderato per la quota di plasma in kg conferito per la produzione di MPD (30% da aferesi, Rapporto ISTISAN 2023 [19])
Costo di lavorazione di un kg di plasma (d)	118,50 €	118,50 €	118,50 €	Calcolato come rapporto tra il costo totale di lavorazione MPD ed il totale di plasma in kg conferito per la produzione di MPD (Rapporto ISTISAN 2023 [19])
Costo di raccolta e lavorazione di un kg di plasma (c)+(d)	592,53 €	326,83 €	513,22 €	Costo totale ponderato per la quota di plasma in kg conferito per la produzione di MPD (30% da aferesi, Rapporto ISTISAN 2023 [19])
Scenario (**)	Sangue intero	Aferesi	Totale	Fonte
Costo di raccolta per unità di sangue (a)	126,33 €	143,07 €	-	Grazzini et al. 2013 [20]
Costo giorno di lavoro perso (b)	55,26 €	55,26 €	-	ISTAT [23], INPS [22] (Tabella A materiale supplementare)
Resa plasmatica per sacca (kg) (c)	0,27	0,69	-	Assunzione
Costo raccolta per kg di plasma (d)=(a+b)/(c)	681,40 €	288,80 €	564,21 €	Costo totale ponderato per la quota di plasma in kg conferito per la produzione di MPD (30% da aferesi, Rapporto ISTISAN 2023 [19])
Costo di lavorazione di un kg di plasma (e)	118,50 €	118,50 €	118,50 €	Calcolato come rapporto tra il costo totale di lavorazione MPD ed il totale di plasma in kg conferito per la produzione di MPD (Rapporto ISTISAN 2023 [19])
Costo di raccolta e lavorazione di un kg di plasma (d)+(e)	799,89 €	407,29 €	682,70 €	Costo totale ponderato per la quota di plasma conferito per la produzione di MPD (30% da aferesi, Rapporto ISTISAN 2023 [19])

(\*) Costo di raccolta sostenuto dal SSN + rimborso associativo

(\*\*) Costo di raccolta sostenuto dal SSN + rimborso associativo + costo giorno di lavoro perso (costi indiretti)

Il costo di approvvigionamento di un grammo di immunoglobulina (endovenosa e sottocutanea) e di albumina da canale esterno è stato ottenuto considerando i costi medi nazionali di acquisto per grammo riportati nel Rapporto ISTISAN 2023 [17] (Tabella 2).

Tabella 2 - Costo di un grammo di immunoglobulina e albumina da canale interno ed esterno

Costo di un grammo di MPD da canale interno (*)	Stima	Fonte
Resa minima di immunoglobulina per kg di plasma (g/kg)	4	Contratto con l'industria [25]
Costo di un grammo di immunoglobulina (SSN + rimborso associativo)	128,30 €	
Costo di un grammo di immunoglobulina (SSN + rimborso associativo + costi indiretti)	170,68 €	
Resa minima di albumina per kg di plasma (g/kg)	25	Contratto con l'industria [25]
Costo di un grammo di albumina (SSN + rimborso associativo)	20,53 €	
Costo di un grammo di albumina (SSN + rimborso associativo + costi indiretti)	27,31 €	
<b>Costo di un grammo di MPD da canale esterno</b>		
Costo di un grammo di immunoglobulina	60,05 €	Rapporto ISTISAN 2023 [19]
Costo di un grammo di albumina	2,87 €	

(\*) Approvvigionamento per il 70% da sangue intero e per il 30% da aferesi (report ISTISAN 2023 [19])

## **Valutazione della sostenibilità delle possibili strategie di approvvigionamento di immunoglobulina e albumina**

La spesa totale attualmente sostenuta per l'approvvigionamento da canale interno delle immunoglobuline (somministrate per via endovenosa e sottocutanea) e dell'albumina è stata ottenuta moltiplicando il costo di raccolta e lavorazione di un grammo di immunoglobulina e albumina da canale interno per l'offerta effettiva di immunoglobuline e di albumina espressa in grammi riportata nel Rapporto ISTISAN 2023 [19] (Spesa status quo - Tabella 3).

La rispettiva spesa totale da canale esterno è stata ottenuta moltiplicando il costo medio nazionale di acquisto per grammo di immunoglobulina o albumina per i grammi di immunoglobulina e albumina provenienti da canale esterno riportati nel Rapporto ISTISAN 2023 [19] (Spesa status quo - Tabella 3). Simulando un incremento del 5% (scenario 1), 10% (scenario 2) e 15% (scenario 3) della quota di approvvigionamento di immunoglobuline con somministrazione endovenosa da canale interno mediante il solo utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi, si stima un incremento della spesa rispettivamente pari a 4.036.392 € (+ 0,7%), 8.072.785 € (+ 1,5%) e 12.109.177 € (+ 2,2%) (Tabella 3, Figura 1); con riferimento alle immunoglobuline con somministrazione sottocutanea, un incremento della quota di approvvigionamento da canale interno del 5%, 10% e 15% mediante il solo utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi, comporterebbe un incremento della spesa rispettivamente pari a 271.810 € (+ 0,3%), 543.620 € (+ 0,5%) e 815.429 € (+ 0,8%) (Tabella 3, Figura 2). Infine, considerando gli stessi incrementi per l'approvvigionamento da canale interno per l'albumina, si otterrebbe un incremento della spesa rispettivamente pari a 11.027.416 € (+ 2,3%), 22.054.832 € (+ 4,6%) e 33.082.248 € (+ 6,9%) (Tabella 3, Figura 3).

Considerando la prospettiva sociale, che include anche i costi indiretti legati alla perdita di produttività derivante dall'assenza dal lavoro per recarsi a donazione, un incremento del 5%, 10% e 15% dell'approvvigionamento da canale interno mediante il solo utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi per la produzione di immunoglobuline con somministrazione endovenosa comporterebbe un incremento della spesa sociale rispettivamente pari a 7.785.909 € (+ 1,1%), 15.571.817 € (+ 2,2%) e 23.357.726 € (+ 3,3%) (Tabella 4, Figura 4).

Un aumento dell'approvvigionamento da canale interno del 5%, 10% e 15% mediante il solo utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi delle immunoglobuline a somministrazione sottocutanea comporterebbe un incremento dei costi sociali rispettivamente pari a 524.301 € (+ 0,5%), 1.048.603 € (+ 0,9%), 1.572.904 € (+ 1,4%) (Tabella 4, Figura 5). Infine, per quanto riguarda l'albumina, un incremento dell'approvvigionamento da canale interno comporterebbe un aumento della spesa sociale rispettivamente pari a 14.506.247 € (+ 2,3%), 29.012.493 € (+ 4,6%) e 43.518.740 € (+ 6,9%) (Tabella 4, Figura 6).

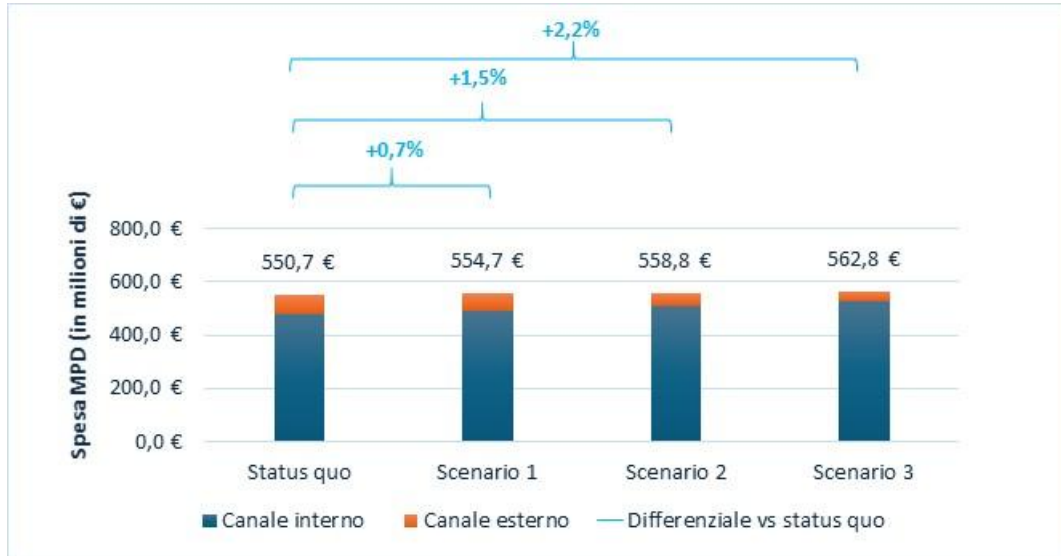
Le simulazioni effettuate al fine di valutare gli impatti di spesa all'aumentare della resa mostrano come ad un aumento dell'approvvigionamento di immunoglobulina e albumina da canale interno risulti associato un incremento della spesa sostenuta per l'approvvigionamento dei MPD, indipendentemente dal livello di resa; questo risultato emerge sia per l'analisi del caso-base (Figure A1, B1, C1 nel materiale supplementare), sia per l'analisi di scenario comprensiva dei costi indiretti (Figure A2, B2, C2 nel materiale supplementare).

Si evidenzia che si tratta di simulazioni teoriche di aumento di resa massima, che presumibilmente potranno essere disponibili in futuro nel medio/lungo termine, grazie agli investimenti in R&S destinati al costante miglioramento delle tecnologie produttive.

Tabella 3 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno delle immunoglobuline e dell'albumina mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi

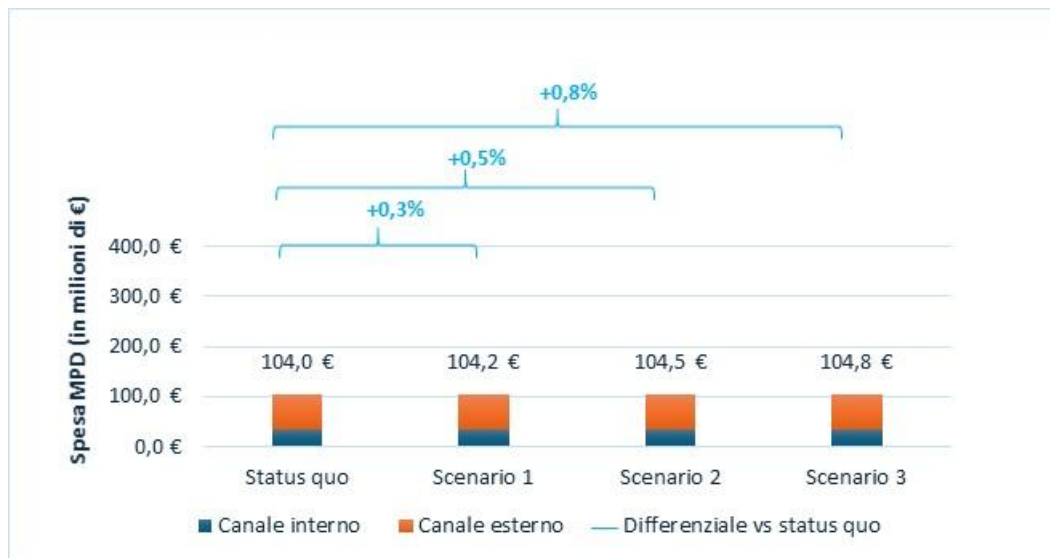
<b>Immunoglobuline normali ad uso endovenoso</b>	<b>Status quo</b>	<b>Scenario 1 (+ 5% rispetto allo status quo)</b>	<b>Scenario 2 (+ 10% rispetto allo status quo)</b>	<b>Scenario 3 (+ 15% rispetto allo status quo)</b>
Approvvigionamento da canale interno	75,6%	79,3%	83,1%	86,9%
Canale interno	478.277.159 €	493.505.859 €	508.734.560 €	523.963.260 €
Canale esterno	72.428.467 €	61.236.159 €	50.043.850 €	38.851.542 €
Totale	550.705.626 €	554.742.018 €	558.778.410 €	562.814.802 €
<b>Differenziale</b>	-	<b>4.036.392 €</b>	<b>8.072.785 €</b>	<b>12.109.177 €</b>
<b>Immunoglobuline normali ad uso sottocutaneo</b>	<b>Status quo</b>	<b>Scenario 1 (+ 5% rispetto allo status quo)</b>	<b>Scenario 2 (+ 10% rispetto allo status quo)</b>	<b>Scenario 3 (+ 15% rispetto allo status quo)</b>
Approvvigionamento da canale interno	17,4%	18,2%	19,1%	20,0%
Canale interno	32.207.078 €	33.232.575 €	34.258.072 €	35.283.570 €
Canale esterno	71.746.059 €	70.992.371 €	70.238.684 €	69.484.996 €
Totale	103.953.136 €	104.224.946 €	104.496.756 €	104.768.566 €
<b>Differenziale</b>	-	<b>271.810 €</b>	<b>543.620 €</b>	<b>815.429 €</b>
<b>Albumina</b>	<b>Status quo</b>	<b>Scenario 1 (+ 5% rispetto allo status quo)</b>	<b>Scenario 2 (+ 10% rispetto allo status quo)</b>	<b>Scenario 3 (+ 15% rispetto allo status quo)</b>
Approvvigionamento da canale interno	62,6%	65,7%	68,8%	71,9%
Canale interno	443.749.288 €	457.878.595 €	472.007.902 €	486.137.210 €
Canale esterno	37.129.305 €	34.027.413 €	30.925.522 €	27.823.631 €
Totale	480.878.593 €	491.906.009 €	502.933.424 €	513.960.840 €
<b>Differenziale</b>	-	<b>11.027.416 €</b>	<b>22.054.832 €</b>	<b>33.082.248 €</b>

Figura 1 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno delle immunoglobuline con somministrazione endovenosa mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi



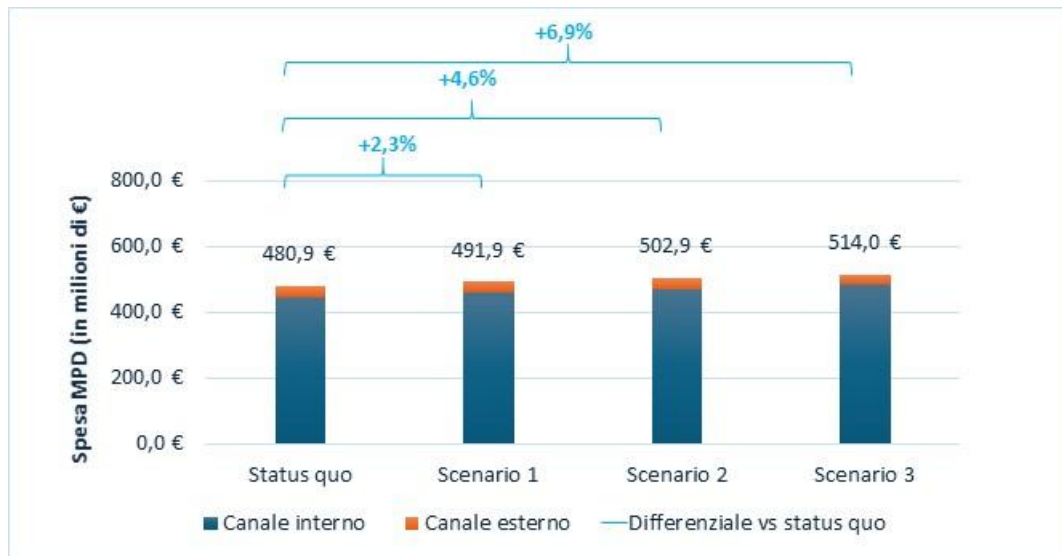
Scenario 1: + 5% vs status quo. Scenario 2: + 10% vs status quo. Scenario 3: + 15% vs status quo

Figura 2 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno delle immunoglobuline con somministrazione sottocutanea mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi



Scenario 1: + 5% vs status quo. Scenario 2: + 10% vs status quo. Scenario 3: + 15% vs status quo

Figura 3 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno dell'albumina mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi

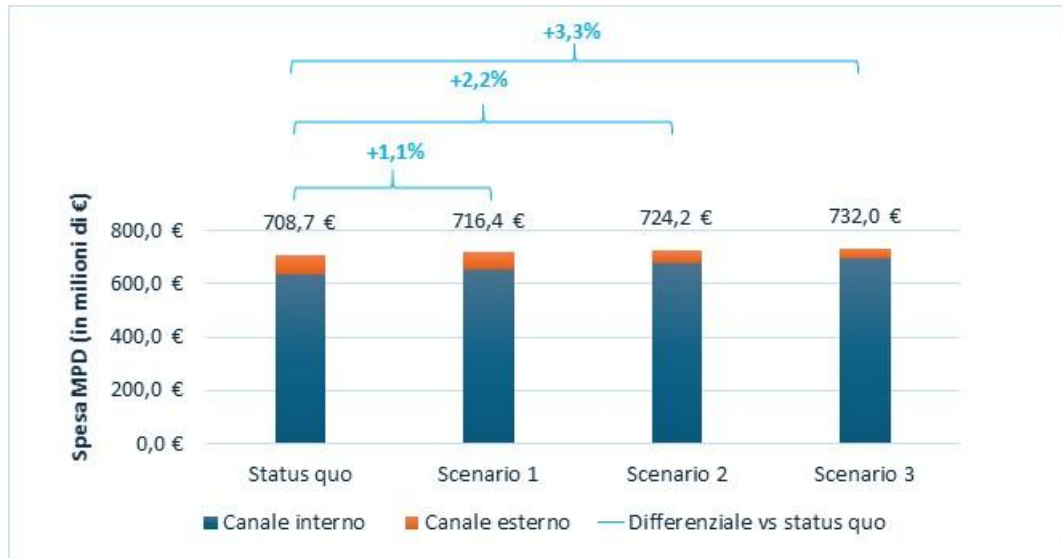


Scenario 1: + 5% vs status quo. Scenario 2: + 10% vs status quo. Scenario 3: + 15% vs status quo

Tabella 4 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi secondo una prospettiva sociale

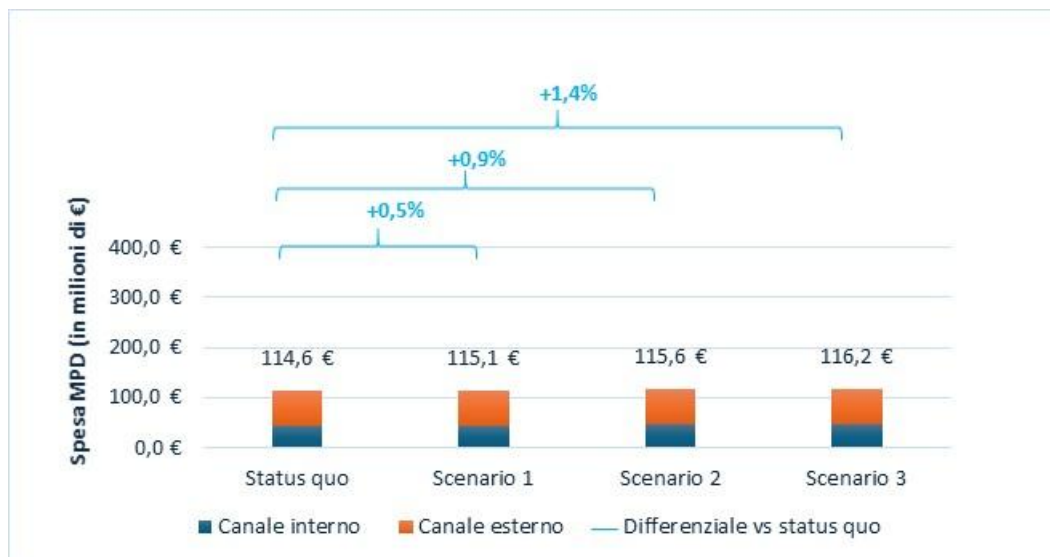
<b>Immunoglobuline normali ad uso endovenoso</b>	<b>Status quo</b>	<b>Scenario 1 (+ 5% rispetto allo status quo)</b>	<b>Scenario 2 (+ 10% rispetto allo status quo)</b>	<b>Scenario 3 (+ 15% rispetto allo status quo)</b>
Approvvigionamento da canale interno	75,6%	79,3%	83,1%	86,9%
Canale interno	636.223.444 €	655.201.661 €	674.179.878 €	693.158.095 €
Canale esterno	72.428.467 €	61.236.159 €	50.043.850 €	38.851.542 €
Totale	708.651.911 €	716.437.820 €	724.223.729 €	732.009.637 €
<b>Differenziale</b>	-	<b>7.785.909 €</b>	<b>15.571.817 €</b>	<b>23.357.726 €</b>
<b>Immunoglobuline normali ad uso sottocutaneo</b>	<b>Status quo</b>	<b>Scenario 1 (+ 5% rispetto allo status quo)</b>	<b>Scenario 2 (+ 10% rispetto allo status quo)</b>	<b>Scenario 3 (+ 15% rispetto allo status quo)</b>
Approvvigionamento da canale interno	17,4%	18,2%	19,1%	20,0%
Canale interno	42.843.146 €	44.121.135 €	45.399.124 €	46.677.112 €
Canale esterno	71.746.059 €	70.992.371 €	70.238.684 €	69.484.996 €
Totale	114.589.204 €	115.113.506 €	115.637.807 €	116.162.108 €
<b>Differenziale</b>	-	<b>524.301 €</b>	<b>1.048.603 €</b>	<b>1.572.904 €</b>
<b>Albumina</b>	<b>Status quo</b>	<b>Scenario 1 (+ 5% rispetto allo status quo)</b>	<b>Scenario 2 (+ 10% rispetto allo status quo)</b>	<b>Scenario 3 (+ 15% rispetto allo status quo)</b>
Approvvigionamento da canale interno	62,6%	65,7%	68,8%	71,9%
Canale interno	590.293.087 €	607.901.225 €	625.509.363 €	643.117.501 €
Canale esterno	37.129.305 €	34.027.413 €	30.925.522 €	27.823.631 €
Totale	627.422.392 €	641.928.638 €	656.434.885 €	670.941.131 €
<b>Differenziale</b>	-	<b>14.506.247 €</b>	<b>29.012.493 €</b>	<b>43.518.740 €</b>

Figura 4 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno delle immunoglobuline con somministrazione endovenosa mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi secondo una prospettiva sociale



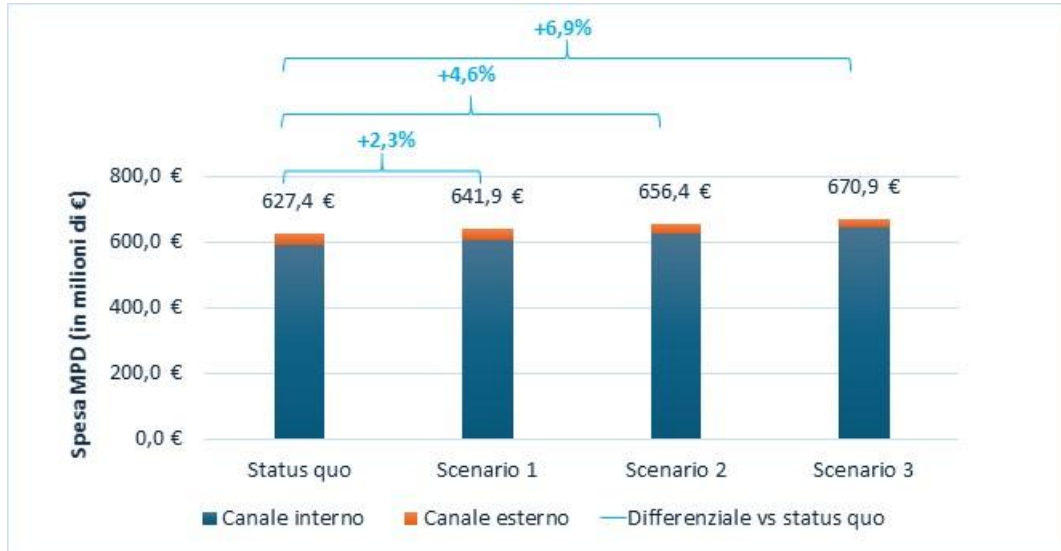
Scenario 1: + 5% vs status quo. Scenario 2: + 10% vs status quo. Scenario 3: + 15% vs status quo

Figura 5 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno delle immunoglobuline con somministrazione sottocutanea mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi secondo una prospettiva sociale



Scenario 1: + 5% vs status quo. Scenario 2: + 10% vs status quo. Scenario 3: + 15% vs status quo

Figura 6 - Valutazione della sostenibilità di un incremento dell'approvvigionamento da canale interno dell'albumina mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi secondo una prospettiva sociale



Scenario 1: + 5% vs status quo. Scenario 2: + 10% vs status quo. Scenario 3: + 15% vs status quo

## Conclusioni

In un contesto caratterizzato dal progressivo invecchiamento della popolazione, che determina da un lato un aumento del fabbisogno clinico di MPD e dall'altro una riduzione della popolazione potenzialmente idonea alla donazione, il raggiungimento dell'autosufficienza potrebbe risultare difficilmente realizzabile. La produzione dei MPD richiede, infatti, un flusso continuo e stabile di donazioni di plasma [26], processo che risulta vulnerabile alle fluttuazioni dei tassi di donazione e a fattori esterni quali cambiamenti normativi o eventi straordinari a livello globale, che possono determinare carenze di offerta in presenza di incrementi improvvisi della domanda o di interruzioni delle catene di approvvigionamento [27-32]. A ciò si aggiunge l'ampliamento delle indicazioni terapeutiche e la maggiore durata dei trattamenti, legata all'aumento della sopravvivenza dei pazienti, che contribuiscono a una crescita strutturale della domanda di MPD.

Da un punto di vista economico, inoltre, l'analisi dei costi di approvvigionamento da canale interno, condotta tenendo conto della resa plasmatica, evidenzia costi di produzione del plasma nazionale superiori rispetto all'approvvigionamento da canale esterno.

Ne consegue che, oltre alle criticità connesse alla disponibilità di plasma, un aumento delle quote di approvvigionamento da canale interno potrebbe tradursi in un incremento dei costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale e, più in generale, del sistema sociale.

Alla luce di queste valutazioni, risulta ancora più evidente l'importanza del ricorso a MPD prodotti a partire da plasma proveniente da fonti diversificate (canale interno ed esterno), sia per rispondere al fabbisogno clinico dei pazienti anche in situazioni di carenza, sia per contribuire alla sostenibilità del sistema sanitario.

## Bibliografia

1. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>
2. Bolcato, M. and C. Jommi, *Shortage of plasma-derived medicinal products: what is next? narrative literature review on its causes and counteracting policies in Italy*. Front Pharmacol, 2024. **15**: p. 1375891.
3. Larsen, M.T., et al., *Albumin-based drug delivery: harnessing nature to cure disease*. Mol Cell Ther, 2016. **4**: p. 3.
4. Kratz, F., *A clinical update of using albumin as a drug vehicle - a commentary*. J Control Release, 2014. **190**: p. 331-6.
5. Murphy, G., et al., *Albumin-based delivery systems: Recent advances, challenges, and opportunities*. J Control Release, 2025. **380**: p. 375-395.
6. Ashraf, M.A., et al., *Albumin: A Review of Market Trends, Purification Methods, and Biomedical Innovations*. Curr Issues Mol Biol, 2025. **47**(5).
7. Kerr, J., et al., *Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in europe*. Front Immunol, 2014. **5**: p. 629.
8. Farrugia, A., *The interphase between immunoglobulin, the plasma industry and the public health, managing a finite resource*. Transfus Clin Biol, 2021. **28**(1): p. 86-88.
9. Hogan Lovells. *Immunoglobulin Therapies in the US: How they are used, a Roundtable Report*. 2022; Available from: <https://www.jdsupra.com/legalnews/immunoglobulin>.
10. Quinn, J., et al., *Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network*. Allergy Asthma Clin Immunol, 2022. **18**(1): p. 19.
11. Tuano, K.S., et al., *Secondary immunodeficiencies: an overview*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;127(6):617–26.
12. Otani, I.M., et al., *Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: a work group report of the AAAAI primary immunodeficiency and altered immune response committees*. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(5):1525–60.
13. Farrugia, A. and D. Scaramuccia, *The dynamics of contract plasma fractionation*. Biologicals, 2017. **46**: p. 159-167.
14. World Health Organization (WHO). *Global status report on blood safety and availability 2021*. . 2022; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051683>.
15. European Blood Alliance. *SUPPLY – Strengthening plasma collection capacity in Europe*.; Available from: <https://supply-project.eu/>.
16. *LEGGE 21 ottobre 2005, n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati*.
17. *GU pubblicata il 13 aprile 2005*. Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2005/04/13/85/sg/pdf>.

18. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). *Previsioni della popolazione residente e delle famiglie – Base 1/1/2024*. Available from: <https://www.istat.it/comunicato-stampa/previsioni-della-popolazione-residente-e-delle-famiglie-base-1-1-2024/>.
19. Istituto Superiore di Sanità (ISS), *Rapporti ISTISAN 25/7. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia*. 2023.
20. Grazzini, G., et al., *Sustainability of a public system for plasma collection, contract fractionation and plasma-derived medicinal product manufacturing*. Blood Transfus, 2013. **11 Suppl 4**(Suppl 4): p. s138-47.
21. *GU n. 300 del 28 dicembre 2015*. Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2015/12/28/300/so/69/sg/pdf>.
22. Istituto Nazionale della Previdenza Sociale (INPS). *Totale Lavoratori, redditi da lavoro e settimane lavorate nell'anno 2023*; Available from: <https://servizi2.inps.it/servizi/osservatoristatistici/99/o/465>.
23. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). *Tasso di occupazione per classe di età. Anno 2023*; Available from: [https://esploradati.istat.it/databrowser/#/it/dw/categories/IT1,Z0500LAB,1.0/LAB\\_OFFER/LAB\\_OFF\\_EMPLOY/DCCV\\_TAXOCCU1/IT1,150\\_915\\_DF\\_DCCV\\_TAXOCCU1\\_1,1.0](https://esploradati.istat.it/databrowser/#/it/dw/categories/IT1,Z0500LAB,1.0/LAB_OFFER/LAB_OFF_EMPLOY/DCCV_TAXOCCU1/IT1,150_915_DF_DCCV_TAXOCCU1_1,1.0).
24. Catalano, L. *Dati di attività trasfusionale*. 29 maggio 2025; Available from: [https://www.centronazionalesangue.it/wp-content/uploads/2025/06/Catalano-Piccinini\\_dati-attivita-2024.pdf](https://www.centronazionalesangue.it/wp-content/uploads/2025/06/Catalano-Piccinini_dati-attivita-2024.pdf).
25. *ALLEGATO I AL CONTRATTO PER L’AFFIDAMENTO DEL SERVIZIO RELATIVO AL RITIRO, TRASFERIMENTO NELLO STABILIMENTO DI LAVORAZIONE, TRASFORMAZIONE DEL PLASMA PRODOTTO DALLE STRUTTURE TRASFUSIONALI DELLE REGIONI EMILIAROMAGNA, PUGLIA, CALABRIA E SICILIA E PRODUZIONE, STOCCAGGIO E CONSEGNA DI FARMACI PLASMADERIVATI*; Available from: <https://www.regione.calabria.it/wp-content/uploads/2020/02/allegato-al-dca-56-del-25.2.2020.pdf>.
26. Belmonte, M., et al., *Understanding supply sustainability of plasma-derived medicinal products: Drivers and consequences of shortages*. Vox Sang, 2025. **120**(8): p. 754-764.
27. European Medicine Agency. *Shortage of human normal immunoglobulins– solutions for injection or infusion*. European Medicine Agency. 2024; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/shortages/human-normal-immunoglobulins>.
28. So-Osman, C., et al., *A global analysis of the use of immunoglobulin, shortages in supply, and mitigating measures: A survey of hospital providers (a BEST Collaborative study)*. Transfusion, 2024. **64**(5): p. 775-783.
29. Miljkovic, N., et al., *Results of EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages*. Eur J Hosp Pharm, 2019. **26**(2): p. 60-65.
30. OECD. *Securing Medical Supply Chains in a Post-Pandemic World*. Available from: [https://www.oecd.org/en/publications/securing-medical-supply-chains-in-a-post-pandemic-world\\_119c59d9-en.html](https://www.oecd.org/en/publications/securing-medical-supply-chains-in-a-post-pandemic-world_119c59d9-en.html).

31. Edington, H.J., et al., *Dealing with a critical national shortage-Approaches to triaging immune globulin supply in pediatric hematology and oncology*. *Pediatr Blood Cancer*, 2020. **67**(7): p. e28260.
32. McBride, A., et al., *National Survey on the Effect of Oncology Drug Shortages in Clinical Practice: A Hematology Oncology Pharmacy Association Survey*. *JCO Oncol Pract*, 2022. **18**(8): p. e1289-e1296.

## Materiale supplementare

Tabella A. Calcolo del reddito giornaliero per donatore

Classe di età	Donatori uomini (66,1%, Dati di attività trasfusionale, CNS [24])			Donatrici donne (33,9%, Dati di attività trasfusionale, CNS [24])			Totale
	Donatori (Dati di attività trasfusionale, CNS [24])	Tasso di Occupazione (ISTAT 2023 [23])	Reddito giornaliero (INPS Osservatorio sui lavoratori dipendenti e indipendenti 2023 [22])	Donatrici (Dati di attività trasfusionale, CNS [24])	Tasso di Occupazione (ISTAT 2023 [23])	Reddito giornaliero (INPS Osservatorio sui lavoratori dipendenti e indipendenti 2023 [22])	Reddito giornaliero
18-25	9,3%	24,0%	57,48 €	16,3%	16,2%	46,94 €	-
26-35	15,8%	74,9%	75,43 €	18,3%	59,1%	63,96 €	-
36-45	21,0%	85,5%	90,66 €	19,0%	64,9%	70,29 €	-
46-55	28,2%	85,7%	101,85 €	25,6%	64,7%	75,50 €	-
56-65	19,4%	67,6%	105,56 €	16,3%	46,9%	78,79 €	-
>65	6,3%	8,3%	85,56 €	4,5%	3,4%	66,85 €	-
≥ 18	-	-	<b>65,42 € (*)</b>	-	-	<b>35,45 € (*)</b>	<b>55,26 € (**)</b>

(\*) Reddito giornaliero riferito ponderato per la quota di donatori, il tasso di occupazione e il reddito giornaliero per classe di età. (\*\*) Reddito giornaliero ponderato per la quota di donatori maschi e femmine.

Figura A. Differenziale di spesa rispetto allo status-quo considerando un incremento dell'approvvigionamento delle immunoglobuline somministrate per via endovenosa da canale interno mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi al variare della resa

Figura A1. Costo a carico del SSN e rimborso associativo



Scenario 1: + 5% vs status quo. Scenario 2: + 10% vs status quo. Scenario 3: + 15% vs status quo

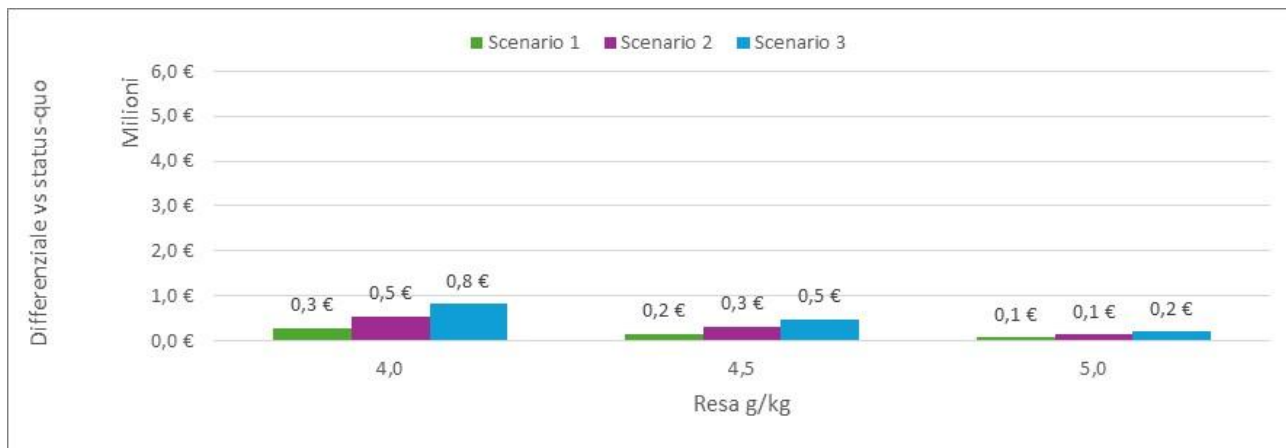
Figura A2. Prospettiva sociale



Scenario 1: + 5% vs status quo. Scenario 2: + 10% vs status quo. Scenario 3: + 15% vs status quo

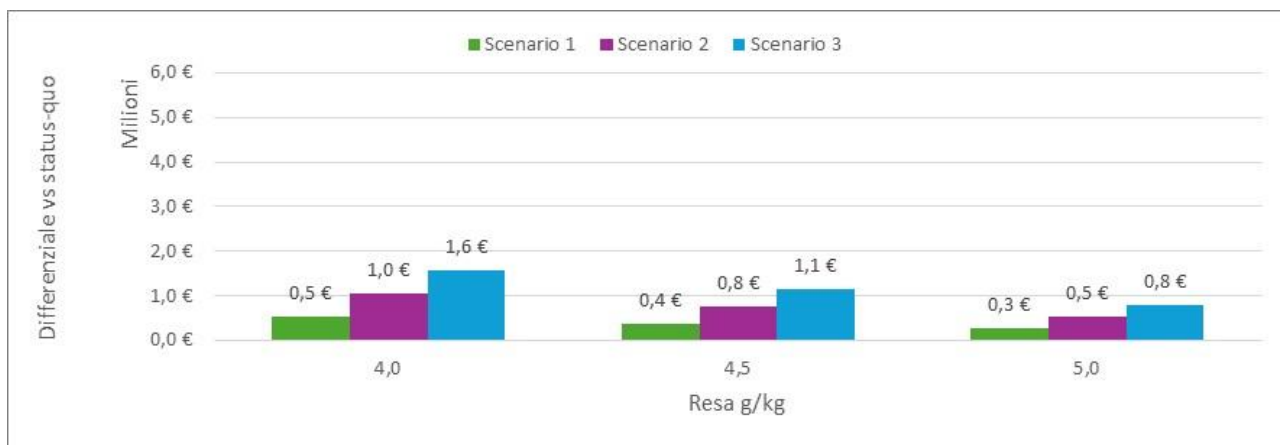
Figura B. Differenziale di spesa rispetto allo status-quo considerando un incremento dell'approvvigionamento delle immunoglobuline somministrate per via sottocutanea da canale interno mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi al variare della resa

Figura B1 - Costo a carico del SSN e rimborso associativo



Scenario 1: + 5% vs status quo. Scenario 2: + 10% vs status quo. Scenario 3: + 15% vs status quo

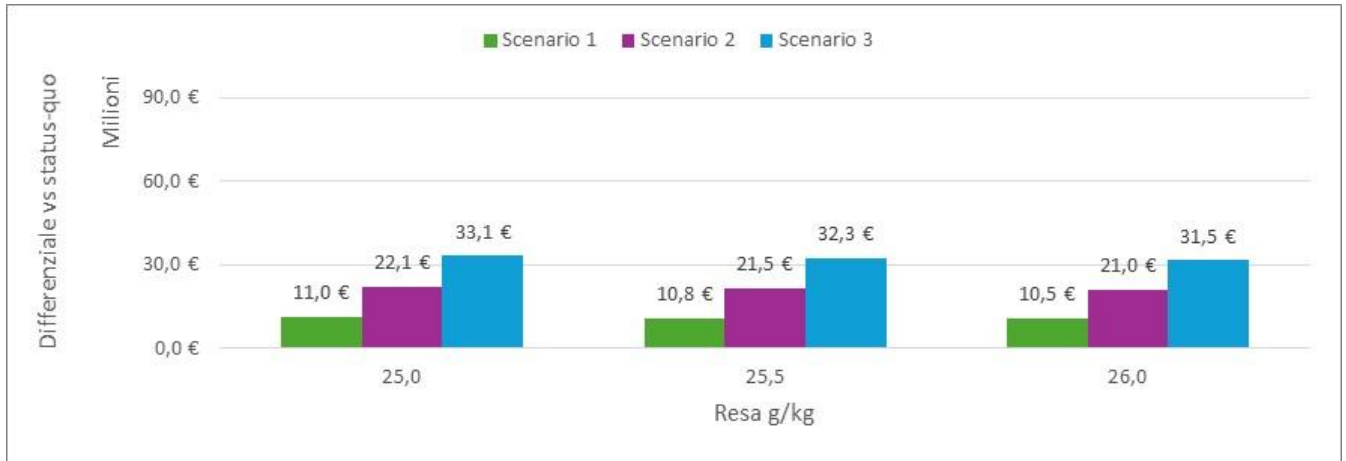
Figura B2 – Prospettiva sociale



Scenario 1: + 5% vs status quo. Scenario 2: + 10% vs status quo. Scenario 3: + 15% vs status quo

Figura C. Differenziale di spesa rispetto allo status-quo considerando un incremento dell'approvvigionamento dell'albumina da canale interno mediante l'utilizzo di plasma raccolto attraverso aferesi al variare della resa

Figura C1. Costo a carico del SSN e rimborso associativo



Scenario 1: + 5% vs status quo. Scenario 2: + 10% vs status quo. Scenario 3: + 15% vs status quo

Figura C2. Prospettiva sociale



Scenario 1: + 5% vs status quo. Scenario 2: + 10% vs status quo. Scenario 3: + 15% vs status quo