

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

I costi nascosti della catena trasfusionale: aspetti economici delle trasfusioni nei pazienti con talassemia trasfusione-dipendente (TDT) in Italia





ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2020

Volume n. 15 / 2020 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

I costi nascosti della catena trasfusionale: aspetti economici delle trasfusioni nei pazienti con talassemia trasfusione-dipendente (TDT) in Italia

Massimo Crotti¹ | Salvatore Mandarà² | Angelo Ostuni³ | Valeria Maria Pinto⁴

¹Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia, ASST Cremona, Italia

²Presidente AVIS Sicilia, Italia

³SCR Puglia, Centro Trasfusionale AOU Consorziato, Policlinico di Bari, Italia

⁴S.S.D. Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro, E.O. Ospedali Galliera, Genova, Italia

Corresponding author:

Valeria Maria Pinto - valeria.maria.pinto@galliera.it | tel: 010 563 4589 | S.S.D. Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro, E.O. Ospedali Galliera, Genova, Italia | Mura delle Cappuccine 14, 16128 Genoa, Italy

ABSTRACT

INTRODUCTION

Thalassemias are monogenic diseases common in the Mediterranean Basin. The management of transfusion-dependent thalassemia (TDT) patients can be extremely expensive, mainly because of chronic transfusions and iron chelation costs. However, transfusion's specific costs have been poorly analyzed, due to the complexity of economic evaluation's models necessary for this kind of analysis. This study aims to examine economic features of TDT patients' transfusion treatment in Italy.

METHODS

A review of the scientific literature was performed concerning overall and specific economic costs of transfusion therapy in TDT patients, in conjunction with an analysis of national laws and a detailed analysis of three Italian Regions: Lombardy, Puglia and Sicily.

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Le talassemie sono malattie monogeniche frequenti nel bacino del Mediterraneo. I costi associati alla terapia trasfusionale e al trattamento ferro-chelante per la gestione dei pazienti con talassemia trasfusione-dipendente (TDT) possono essere molto elevati. Tuttavia, il costo delle trasfusioni è stato poco analizzato, per la complessità dei modelli di analisi economica necessari. Questo studio indaga gli aspetti economici delle trasfusioni nei pazienti con TDT in Italia.

METODI

È stata condotta una revisione della letteratura sui costi economici complessivi e specifici della terapia trasfusionale nei soggetti con TDT congiuntamente a un'analisi della normativa nazionale e con un'analisi approfondita per tre Regioni: Lombardia, Puglia e Sicilia.

RESULTS

TDT patients in Italy are approximately 6.500-7.000. Overall, they need 150-200.000 Red Cells (RC) units per year. We found that the picture is complex and heterogeneous, and that regional systems are different. The € 181,00 fare, fixed by the current law for leukodepleted RC exchanges among Healthcare Organizations and Regions, has been acknowledged uniformly by the Regions. However, our analysis highlights organizational and reimbursement differences among Regions. Moreover, we found extra costs to be added, related to handling, preservation, and distribution of blood. On top of that, serological and/or molecular tests to detect “emerging” viral infections and matching blood identification for alloimmunized patients can cause substantial additional expenses.

CONCLUSIONS

Specific transfusion costs are hardly measurable in their entirety. Only the € 181,00 fare per RC unit would entail an overall yearly burden of € 4.700-6.200 per patient, resulting in a national burden of € 30-40 million/year, covering only partly direct costs. General and specific additional costs should be added. Economic evaluations for an accurate assessment of “hidden” or emerging costs in blood chain would be beneficial.

RISULTATI

In Italia si stimano 6.500-7.000 pazienti con TDT, con una necessità trasfusionale complessiva pari a circa 150-200.000 unità di globuli rossi (GR)/anno. Si evidenzia un quadro complesso ed eterogeneo, in presenza di differenti accordi regionali e sistemi economico-organizzativi. La tariffa di € 181,00, fissata dalla legislazione corrente per la cessione fra Aziende Sanitarie e fra Regioni di un'unità di GR leucodepleti da transfondere, è applicata in modo sostanzialmente uniforme. Tuttavia, si evidenziano differenze fra Regioni nei processi organizzativi e di rimborso, con la presenza di costi “accessori” relativi a movimentazione, conservazione ed erogazione. Inoltre, esborsi economici significativi possono essere previsti per i test sierologici e/o molecolari aggiuntivi per le infezioni virali “emergenti” e per l'identificazione di unità di sangue *matched* per i pazienti talassemici alloimmunizzati.

CONCLUSIONI

I costi attribuibili alle trasfusioni sono difficilmente valutabili. La tariffa di € 181,00 per unità da transfondere (spesa annua di € 4.700-6.200 per paziente e carico economico nazionale di € 30-40 milioni/anno), copre solo parzialmente i costi diretti. Andrebbero addizionati costi aggiuntivi specifici per la gestione del paziente con TDT. Sono auspicabili ulteriori analisi dei costi “nascosti” della catena trasfusionale.

KEYWORDS: talassemia, trasfusioni, costi trasfusionali, sangue, trasfusione-dipendenza.

INTRODUZIONE

I disordini ereditari dell'emoglobina costituiscono le più frequenti malattie dovute ad alterazione di un singolo gene nel mondo.¹ Le talassemie sono caratterizzate da un'alterazione nella produzione di emoglobina con ridotta o mancata produzione delle catene α o β della globina, conseguente diminuzione della quantità di emoglobina (Hb) nei globuli rossi (GR) e squilibrio nel rapporto fra catene α e β della globina. Da qui derivano eritropoiesi inefficace ed espansione compensatoria dell'eritrono, anemia di grado variabile e aumento dell'assorbimento intestinale di ferro.¹ Le manifestazioni cliniche della malattia possono essere molto variabili, da forme paucisintomatiche a quadri sintomatologici caratterizzati da grave anemia cronica, se non curata, incompatibile con la vita.^{1,2}

Dal punto di vista molecolare, le alterazioni che portano al fenotipo clinico sono eterogenee, includendo un largo spettro di delezioni e mutazioni puntiformi del gene della β -globina sul cromosoma 11 o degli elementi regolatori adiacenti, che determinano difetti di trascrizione del DNA o di traduzione, con conseguente sintesi ridotta (β^+) o assente (β^0) della catena β dell'Hb.³ Sono stati descritti più di 300 alleli della β -talassemia, in varie combinazioni di omozigosi, eterozigosi o eterozigosi composita, e fenotipi clinici molto variabili.² L'alterazione del gene α globinico nella forma più grave, denominata emoglobinosi H o HbH, porta generalmente a una talassemia non-trasfusione-dipendente, che può diventare trasfusione-dipendente.

Secondo i dati WHO, nelle regioni del Mediterraneo, Est Europa e Medio Oriente, la frequenza di emoglobinopatie varia da 0,1 a 4,9/1.000 nati vivi.⁴ Nell'Unione Europea, l'incidenza annuale di soggetti talassemici sintomatici è stimata pari a 1 su 10.000,³ ma mancano dati precisi sul tasso di portatori. Ugualmente scarsi sono i dati epidemiologici sulla prevalenza della β -talassemia (la più diffusa nel bacino del Mediterraneo) fra la popolazione italiana: in attesa dei dati del Registro Nazionale della Talassemia e delle altre Emoglobinopatie, istituito nel 2017, il numero di soggetti talassemici trasfu-

sione-dipendenti in Italia può essere stimato intorno a 6.500-7.000.^{5,6}

La classificazione tradizionale delle talassemie prevedeva la distinzione fra talassemia major, intermedia e portatore di trait, sulla base della gravità del fenotipo clinico,³ ma, nell'ultimo decennio, è stata proposta una classificazione basata sulla necessità del trattamento trasfusionale. Oggi, quindi, i pazienti vengono suddivisi come affetti da talassemia trasfusione-dipendente o *Transfusion Dependent Thalassemia* (TDT) o talassemia non-trasfusione-dipendente o *Non Transfusion Dependent Thalassemia* (NTDT).^{7,8} I pazienti con TDT richiedono trasfusioni di sangue regolari ai fini della sopravvivenza per tutta la durata della vita, a partire anche dai primi mesi di vita, e rappresentano la popolazione che grava maggiormente, dal punto di vista economico, sui sistemi sanitari, in ragione della sua dipendenza cronica dalle trasfusioni e dalla ferro-chelazione e sulla gestione delle comorbidità e monitoraggio degli effetti collaterali. Al contrario, la terapia trasfusionale dei pazienti con NTDT può essere occasionale, in corrispondenza di particolari fasi della vita o per prevenire le complicazioni della malattia. Tuttavia, questa suddivisione non è immutabile e possono manifestarsi evoluzioni nel tempo, per cui la trasfusione-dipendenza va rivalutata periodicamente.²

Il trattamento attuale dei pazienti talassemici comprende regolari trasfusioni di sangue, la terapia ferro-chelante per il controllo del sovraccarico marziale (indotto dalle trasfusioni e dall'aumentato assorbimento intestinale di ferro) e la splenectomia (meno frequente che in passato). Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)² rappresenta l'unico approccio ad oggi approvato in grado di curare la malattia, ma il suo uso è limitato dalla disponibilità di un donatore compatibile e dal rischio di *graft-versus-host-disease* (GVHD). In aggiunta, risultati positivi sono stati ottenuti con la terapia genica che, utilizzando cellule staminali ematopoietiche autologhe, offre una possibilità curativa alternativa all'HSCT.² Grazie ai moderni approcci terapeutici, la prognosi della malattia è diventata aperta e l'aspettativa di vita dei pa-

zienti affetti da talassemia supera i 50 anni. Tuttavia, vi è una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza fra i pazienti che sono seguiti presso un centro specialistico e quelli che vengono trattati in strutture con *expertise* limitato, a dimostrazione del ruolo importante che una gestione specialistica di eccellenza gioca nell'aumentare la sopravvivenza globale di questi pazienti.⁹ Centri specialistici per il trattamento e la gestione dei pazienti talassemici, anche per quanto riguarda lo screening prenatale, sono presenti in quasi tutte le Regioni italiane.

I costi economici e l'utilizzo di risorse sanitarie per la gestione dei pazienti con TDT sono elevati, hanno lunga durata e tendono ad aumentare con l'età del paziente.² I costi del trattamento per i pazienti talassemici sono tradizionalmente associati alla terapia trasfusionale cronica e al trattamento ferro-chelante, oltre che alla prevenzione e alla gestione delle eventuali complicanze; inoltre, analisi economiche specifiche sono disponibili per terapie particolari (come l'HSCT). Nella letteratura internazionale viene riportato un costo economico annuo per paziente con TDT molto variabile, in relazione alla popolazione studiata e all'area geografica analizzata. Considerando solo il mondo occidentale e gli studi più recenti, si derivano costi annuali/paziente pari a € 14.000-39.000.¹⁰⁻¹² Nello studio multicentrico italiano ITHACA (*Italian THAlassemia Cost and outcomes Assessment*), condotto fra il 2005 e il 2006, i costi diretti per la cura dei pazienti con β -talassemia major erano stimati pari a € 14.904/paziente/anno, dei quali il 33,2% attribuibile alle trasfusioni. Questo valore, moltiplicato per il numero di pazienti con TDT presenti in Italia, pari a circa 7.000 individui, corrispondeva a un carico economico totale annuo di quasi 107 milioni di euro per la società italiana (dei quali 35 milioni di euro per le sole trasfusioni), una cifra che comunque includeva solo i costi diretti di gestione e cura della malattia, senza indagare i costi indiretti e "nascosti".⁵ Un più recente studio multicentrico, sempre condotto nel contesto italiano,⁶ rileva un costo diretto annuo per paziente affetto da β -talassemia TDT di € 31.833, identificando nella terapia ferro-chelante la voce di costo più consistente (€ 22.519, oltre i

due terzi dell'intero costo diretto). La quota associata alle trasfusioni risulta di gran lunga inferiore e pari a € 6.115. In base ai costi identificati in questo studio, il carico economico totale che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano sostiene per la presa in carico di pazienti β -talassemici TDT è pari a 204,4 milioni di euro.

I costi specifici del trattamento trasfusionale, focus centrale della presente analisi, non sono stati analizzati in modo approfondito e spesso sono solo stati confrontati con le terapie trapiantologiche. Utilizzando gli stessi criteri di cui sopra, vengono riportati valori compresi in media fra € 5.600 e € 12.200/paziente/anno.¹⁰⁻¹² Nello studio ITHACA sopra citato, è riportato un costo medio per le trasfusioni in pazienti con TDT da almeno 3 anni pari a € 4.944/anno, con una grande variabilità fra i diversi pazienti e in relazione all'età (da € 260/mese di media per i pazienti con età <10 anni fino a € 543/mese per i >35 anni).⁵ Più recentemente, all'interno di uno studio multicentrico nazionale comprendente i dati di 272 soggetti affetti da talassemia trasfusione-dipendente, è stata riportata una media annuale di 20,2 giornate di Day Hospital (DH) terapeutico (trasfusione) per paziente, per un costo pari a € 5.679±1.366,3 per paziente/anno.¹³ Tuttavia, i dati riportati in letteratura generalmente sono stati calcolati includendo solo i costi dei prodotti da trasfondere (ed eventualmente dei test di compatibilità pre-trasfusionali). Studi specifici dimostrano però che il costo totale della trasfusione di una singola unità di GR può essere molto maggiore, fino a € 300-600, se si prendono in considerazione tutti i principali processi, i costi del personale e dei prodotti di consumo (inclusi l'uso di risorse ospedaliere, i costi di laboratorio, le unità non utilizzate, ecc.).¹⁴⁻¹⁶ Un'analisi complessiva del costo delle trasfusioni nei pazienti talassemici dovrebbe quindi prendere in considerazione tutti questi aspetti, includendo i diversi costi sanitari diretti, costi non sanitari diretti e costi indiretti, come proposto in modelli di analisi economica elaborati da diversi Autori (vedi ad esempio Figura 1).¹⁷

Complessivamente, il tema dei costi associati alle trasfusioni di sangue in Italia riveste un interesse anche

FIGURA 1

Costi associati alle trasfusioni, divisi in tre categorie: pre-trasfusione, trasfusione, post-trasfusione

Modello di analisi economica dei costi associati alle trasfusioni			
	Pre-trasfusione	Trasfusione	Post-trasfusione
	<ul style="list-style-type: none"> • Donazione • Lavorazione • Validazione • Conseravazione • Trasporto 	<ul style="list-style-type: none"> • Test sul paziente • Matching • Trasfusione 	<ul style="list-style-type: none"> • Follow-up • Trattamento delle reazioni
Sanitari diretti	<ul style="list-style-type: none"> • Screening del donatore (S) • Materiale per la donazione (S) • Personale: infermieri, medici, tecnici (S, H) • Lavorazione del sangue (S, H) • Test sul sangue (S, H) 	<ul style="list-style-type: none"> • Test sul paziente (H) • Materiale per la trasfusione (H) • Personale: infermieri, medici, tecnici (H) 	<ul style="list-style-type: none"> • Test sul paziente (H) • Materiale post-trasfusione (H) • Personale: infermieri, medici, tecnici (H)
Non sanitari diretti	<ul style="list-style-type: none"> • Arruolamento e gestione dei donatori (S) • Tempo speso dal donatore (D) • Trasporto (D) • Giornata di lavoro persa (C) • Gestione e conservazione del sangue (S, H) • Locali, equipaggiamento (S, H) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo del paziente e del caregiver (P) • Locali, equipaggiamento (H) • Viaggio (P) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo del paziente e del caregiver (P) • Locali, equipaggiamento (H) • Viaggio (P)
Indiretti (intangibili o legati alla produttività)	<ul style="list-style-type: none"> • Inabilità al lavoro (D, C) • Dolore/sofferenza (D) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inabilità al lavoro (P) • Dolore/sofferenza (P) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inabilità al lavoro (P) • Dolore/sofferenza (P)
Snodi critici e costi associati per il SSN	Raccolta sangue presso ST: € 124,00 Raccolta sangue presso UdR: € 62,50 più: <ul style="list-style-type: none"> • consumabili • leucodeplezione • validazione • assicurazione donatore Test NAT: es. WNV, € 15,00/donazione Costo sociale dell'assenza dal lavoro del donatore: 700.000 giornate/anno pagate dall'INPS	Unità di emazie concentrate leucodeplete: € 181,00 (media 25-35 unità/anno per paziente, corrispondenti a 2 unità ogni 3-4 settimane) DRG H (altre talassemie): € 250,00 - 400,00	DRG H (altre talassemie): € 250,00 - 400,00

I diversi costi possono essere sostenuti dai donatori (D), dal fornitore della trasfusione (S), dal reparto ospedaliero (H) o dal paziente (P) o essere a carico della collettività (C). Per i centri ospedalieri che gestiscono in proprio raccolta e trasfusione del sangue, vanno considerati sia i costi S che H. (Modificato da: Kacker S. et al. Transfusion 2013).

per l'opinione pubblica generale, come dimostrano diversi articoli riportanti analisi economiche sull'argomento pubblicati a più riprese sulla stampa nazionale.^{18,19} In un recente articolo dedicato alla catena del sangue in Italia, il costo di una trasfusione, dal donatore al paziente, veniva quantificato, approssimativamente, pari a € 400, prendendo in considerazione, accanto al prezzo "grezzo" dell'emocomponente, anche i costi relativi a personale e materiali.¹⁸

Da questo interesse e da questi dati, tutti da verificare con analisi specifiche, siamo partiti, anche con il coinvolgimento di un Board di esperti rappresentanti del mondo clinico, sanitario e amministrativo, per una va-

lutazione economica dei costi della terapia trasfusionale per i pazienti talassemici in Italia, valutazione che, essendo la gestione della catena del sangue inserita integralmente nel Servizio Sanitario Nazionale e Regionale, deve necessariamente tenere conto degli aspetti legislativi che ne regolano il funzionamento e gli scambi economici.

OBIETTIVI

Il presente studio intende indagare gli aspetti economici relativi al trattamento trasfusionale nei pazienti con TDT all'interno della realtà sanitaria italiana e ha lo scopo di:

- » descrivere l'organizzazione della terapia trasfusionale per i pazienti talassemici nell'ambito del SSN;
- » analizzare il quadro legislativo nazionale che regola la produzione e la distribuzione di emocomponenti;
- » analizzare la variabilità dei diversi sistemi organizzativi regionali, focalizzandosi su tre diverse realtà: Lombardia, Puglia e Sicilia;
- » definire l'impatto economico del trattamento trasfusionale dei pazienti con TDT, facendo riferimento ai dati riportati nella normativa di settore vigente.

METODI

Per la stesura di questo articolo sono state consultate le leggi nazionali e regionali e i Decreti Ministeriali pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana; le Delibere e i Decreti Regionali e gli atti della Conferenza Stato-Regioni inerenti all'oggetto della ricerca, allo scopo di ottenere un quadro il più possibile documentato degli aspetti legislativi ed economici che regolano la fornitura, la produzione e il rimborso delle trasfusioni di sangue nei pazienti talassemici.

La letteratura scientifica nazionale e internazionale è stata consultata per identificare gli studi disponibili che hanno analizzato i costi economici complessivi e quelli specifici della terapia trasfusionale nei soggetti affetti da TDT e i modelli economici per la loro valutazione. Il database elettronico PubMed è stato utilizzato per ricercare gli articoli rilevanti, tramite i termini di ricerca appropriati: sangue, trasfusioni, costi, economia, budget, talassemia, trattamento e trasfusione-dipendenza, con riferimento ai sistemi sanitari italiano, europei ed extra-europei.

Inoltre, il lavoro di identificazione delle fonti legislative e scientifiche è stato guidato e ampliato da un Board di esperti, a vario titolo implicati negli aspetti clinici, economici, sanitari e amministrativi della catena del sangue, tramite la compilazione di interviste strutturate relative alla definizione dei costi associati alle trasfusioni nella realtà sanitaria italiana e regionale.

RISULTATI

ORGANIZZAZIONE DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE PER I PAZIENTI TALASSEMICI NELL'AMBITO DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

I pazienti con TDT richiedono trasfusioni di sangue regolari durante tutto il corso della vita, somministrate generalmente ogni 2-5 settimane, sulla base dei livelli di emoglobina pre-trasfusionale. Un valore di Hb tra 9 e 10 g/dl è solitamente considerato il cut-off per procedere con la trasfusione.

All'interno del SSN, l'esecuzione della terapia trasfusionale comprende le seguenti fasi:

- » il centro che ha in carico il paziente talassemico da trasfondere inoltra la richiesta della/e unità di GR leucodepleti al Servizio Trasfusionale (ST) di riferimento, generalmente su base programmata;
- » il giorno stabilito per la trasfusione, il paziente esegue di primo mattino il prelievo per i controlli ematologici ed ematochimici di routine pre-trasfusionali. I campioni per le prove immunoematologiche vengono inviati al ST per la verifica della compatibilità con il sangue del donatore. Il giorno stesso (in alcuni casi il giorno successivo), una volta ottenuti i risultati dei controlli pre-trasfusionali, si procede con la trasfusione: in media, si trasfondono 2 unità di GR leucodepleti per paziente. L'intera procedura viene effettuata in regime di DH;
- » compito dei ST è quindi la preparazione delle unità tramite separazione degli emocomponenti e leucoplezione (mediante filtrazione *pre-storage*), ora obbligatoria per legge.²⁰ Il ST esegue le prove di compatibilità (cross-match, CM) e, in caso di incompatibilità, effettua una serie di test immunoematologici aggiuntivi volti alla ricerca del/i donatore/i compatibile/i, ricorrendo anche ad analisi molecolari. Secondo le "Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie" redatte dalla SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia) e dalla SITE (Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie), nei pazienti talassemici è indicata

la trasfusione di emazie conservate per non più di 14 giorni.²¹

Dal punto di vista economico e delle procedure di rimborso da parte del SSN, per il paziente che viene trasfuso in DH il medico compila una SDO specifica (Codice ICD9CM: 282.49, corrispondente ad "Altre talassemie"): i costi delle trasfusioni effettuate e degli esami strumentali sono compresi nel valore del DRG (Diagnosis-Related Group, Raggruppamento Omogeneo di Diagnosi), il cui centro di costo è quello del reparto che ha in carico il paziente. Il ST gestisce invece economicamente la parte di raccolta, produzione e distribuzione del sangue, con un proprio centro di costo.

OVERVIEW DELLA LEGISLAZIONE VIGENTE IN ITALIA PER LE TRASFUSIONI DI SANGUE E COSTI TRASFUSIONALI NELL'ORGANIZZAZIONE DEL SSN

In Italia il Sistema Trasfusionale è pubblico e fa parte del SSN. La normativa generale di riferimento è la Legge n. 219 del 21 ottobre 2005,²² che ha ridisegnato la disciplina nazionale delle attività trasfusionali. La rete dei Servizi Trasfusionali è delocalizzata su base territoriale e le SRC sono individuate dalle Regioni. I ST sono autorizzati e accreditati dalle Regioni e Province autonome e sono per legge affiliati agli ospedali.

Una valutazione dei costi delle trasfusioni di GR per il SSN deve quindi tenere conto dei diversi passaggi (raccolta, ospedaliera o su base associativa, delle unità di sangue intero e loro validazione, separazione per l'ottenimento degli emocomponenti e assegnazione al paziente), oltre alle differenze esistenti fra i diversi sistemi organizzativi regionali.

Raccolta e validazione del sangue

La donazione del sangue, per legge, è volontaria, anonima, consapevole e non remunerata. La raccolta del sangue e degli emocomponenti in Italia può essere svolta:

- » presso i ST pubblici e loro articolazioni organizzative ospedaliere o territoriali (i ST sono i servizi specialistici ospedalieri a cui è demandata, ai sensi della

Legge n. 219/2005,²² la gestione dell'intero processo trasfusionale, dalla raccolta alla consegna degli emocomponenti per uso trasfusionale, oltre alle attività cliniche di medicina trasfusionale a livello ambulatoriale);

- » presso Unità di raccolta (UdR) gestite dalle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue (AFDS) sulla base di specifiche convenzioni con le Aziende sanitarie di riferimento dei ST a cui viene conferito il sangue raccolto. Le UdR, al pari dei ST, devono essere autorizzate e accreditate dalle Regioni e operano sotto il controllo tecnico dei ST di riferimento.

Esistono anche forme "miste" di collaborazione, in cui, ad esempio, la sede di raccolta è di proprietà di un'Associazione e i medici e infermieri sono del ST; il personale di accoglienza e amministrativo può essere messo a disposizione dall'Associazione.

Ogni anno, in Italia, vengono effettuate circa 2.600.000 donazioni di sangue intero, delle quali circa 1.700.000 presso i ST e circa 900.000 presso le UdR (34%) (Dati 2018 – fonte: Centro Nazionale Sangue).²³

Ai fini di una valutazione economica complessiva, va sottolineato che, come previsto dalla stessa Legge n. 219/2005,²² i donatori di sangue e di emocomponenti con rapporto di lavoro dipendente, hanno diritto ad astenersi dal lavoro per l'intera giornata in cui effettuano la donazione, conservando la normale retribuzione per l'intera giornata lavorativa e la relativa contribuzione figurativa. In caso di inidoneità alla donazione, è anche garantita la retribuzione al lavoratore dipendente, limitatamente al tempo necessario all'accertamento della suddetta inidoneità.^{24,25} Il rimborso delle retribuzioni corrisposte ai lavoratori per le ore non lavorate nella giornata di donazione viene erogato dall'INPS ai datori di lavoro. Per comprendere le dimensioni qualitative di tali costi sociali delle donazioni, può essere utile considerare che il numero di giornate di donazione di sangue dei lavoratori dipendenti ammonta a circa 700.000 all'anno (anni 2008-2013 – Dati INPS – Dichiarazioni EMENS).²⁶

Per quanto riguarda i costi sanitari relativi alla raccolta, i rapporti fra Regioni/Aziende sanitarie e AFDS sono regolati dall'Accordo Stato-Regioni n. 61 del 14 aprile 2016,²⁷ che stabilisce le quote di rimborso alle AFDS, valide a livello nazionale (Tabella 1).

Tali quote comprendono:

- » il "rimborso per le attività associative" (€ 22,00 per le donazioni di sangue intero), che viene erogato alle singole AFDS in tutti i casi di donazione effettuata da un donatore associato (circa il 92% dei donatori italiani sono iscritti a una AFDS), sia presso un ST sia presso una UdR; in sostanza questo rimborso copre i costi associativi di promozione, gestione, chiamata, fidelizzazione, etc.;
- » il "rimborso per le attività di raccolta" (€ 39,50 per il sangue intero), che viene erogato alle singole AFDS nel caso in cui le stesse effettuino la raccolta del sangue;
- » il "rimborso per le attività associative e le attività di raccolta" (€ 61,50 per il sangue intero), che rappresenta la quota di rimborso complessiva per donazioni effettuate presso una UdR.

Questi rimborsi sono effettuati dalle Aziende sanitarie con le quali le AFDS hanno stipulato le convenzioni ai sensi del succitato Accordo Stato-Regioni del 14 aprile 2016²⁷ e sono valide su tutto il territorio nazionale. Sebbene le singole Regioni possano esercitare differenziazioni autonome di tali tariffe, esse possono essere considerate globalmente non significative (non sono disponibili dati di monitoraggio nazionale per singola Regione). Si sottolinea che le tariffe degli emocomponenti

per uso trasfusionale, come in tutti i casi di tariffe del SSN, sono generate a partire dal calcolo campionario dei costi standard di produzione con la finalità di "coprire" mediamente gli stessi. La "materia prima", ovvero il sangue o suoi componenti donati, non possono essere valorizzati economicamente come principio etico di sistema stabilito dalla legge n. 219/2005,²² in quanto derivanti da donazioni volontarie non remunerate.

Per le donazioni effettuate presso una UdR, rimangono a carico del Servizio Trasfusionale di riferimento (con un costo economico che va aggiunto a quello sopra riportato per l'acquisto della sacca di sangue intero):

- » il materiale di consumo (sacche per la raccolta di sangue intero, provette, bilance, materiale per la disinfezione e per l'emoglobina pre-donazione);
- » i test di controllo del sangue (validazione);
- » il trasporto delle sacche di sangue dal sito di raccolta al Centro Trasfusionale (dove avviene la lavorazione e la validazione degli emocomponenti);
- » la copertura assicurativa (che deve "garantire il donatore e il candidato donatore da qualunque rischio, anche in itinere, connesso o derivante dall'accertamento dell'idoneità, dalla donazione di sangue e dei suoi componenti nonché dalla visita ed esami di controllo", assicurata dalla Regione, anche attraverso i propri Enti).²⁷

Nei casi in cui la raccolta del sangue intero avvenga **all'interno dei Servizi Trasfusionali**, le fasi del processo da prendere in considerazione sono:

- » lo **screening del donatore** (valutazione dell'idoneità,

TABELLA 1
Quote di rimborso uniformi e onnicomprensive su tutto il territorio nazionale per le attività svolte dalle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue (Accordo CSR n. 61 del 14 aprile 2016)

Attività	Euro
Rimborsi per le attività associative	
Donazione di sangue intero	22,00
Donazione di plasma in aferesi e donazione multicomponenti	24,75
Rimborsi per le attività di raccolta	
Raccolta di sangue intero	39,50
Raccolta di plasma in aferesi e raccolta multicomponenti	46,00
Rimborsi per le attività associative e le attività di raccolta	
Sangue intero	61,50
Plasma da aferesi e procedure multicomponenti	70,75

compilazione del questionario anamnestico, apertura e compilazione di una cartella sanitaria, valutazione medica, firma del consenso informato, esami di laboratorio da ripetere a ogni donazione, più gli esami annuali per donatori periodici) (disciplinato dal Decreto n. 300 del 2 novembre 2015).²⁰ Accanto all'esame emocromocitometrico completo, i test obbligatori per la qualificazione biologica degli emocomponenti includono HBV, HCV, HIV e Treponema Pallidum (TP) (Tabella 2). In determinate circostanze, può essere necessario eseguire ulteriori accertamenti infettivologici, in relazione a particolari situazioni e verso patogeni "emergenti" (es. virus West Nile, Zika, Chikungunya), generalmente limitati a stagionalità o aree geografiche in cui si sono registrate epidemie (ad es. il test NAT, *Nucleic acid Amplification Test*, per il WNV è stato effettuato su tutte le donazioni in molte Province/Regioni del nord Italia, e non solo, nel corso del 2018 e anni precedenti), secondo quanto stabilito dagli appositi Decreti Ministeriali. Per quanto riguarda il calcolo dei costi economici, a titolo esemplificativo il costo del test NAT per WNV su un campione di donatore è stato riportato pari a € 11,32 (anni 2013-2015) in Emilia-Romagna.²⁸ Nella regione Lombardia, l'integrazione tariffaria per il test NAT WNV sulla unità di emocomponenti raccolte mediante aferesi è stata fissata a € 15.²⁹ I costi aggiuntivi per le infezioni emergenti possono essere quindi considerevoli, se

si moltiplica questo dato per il numero di donazioni annue in una provincia come ad esempio Cremona (circa 15.000 donazioni/anno, con un costo annuale complessivo pari a circa € 170.000). Questi costi sono a carico delle Aziende sanitarie in cui operano i ST sede dei laboratori di testing. Lo scenario è differenziato, in quanto per alcune Regioni esistono specifici meccanismi di compensazione finanziaria a favore di tali Aziende:

- » la **fenotipizzazione del gruppo sanguigno** (in occasione della prima e successiva donazione) (Tabella 2);
- » la **raccolta, la lavorazione e la conservazione** degli emocomponenti.

Per la raccolta e la validazione eseguite internamente ai ST, non sono disponibili analisi economiche specifiche pubblicate. Tuttavia, propedeuticamente all'emanazione delle tariffe di cui all'Accordo Stato-Regioni del 20 ottobre 2015,³⁰ il Centro Nazionale Sangue effettuò, in collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Servizi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, un complesso e articolato studio di analisi e standardizzazione dei costi di produzione degli emocomponenti, di cui in parte si riferisce nel presente lavoro.³¹ La determinazione dei costi deve tenere conto di tutte le diverse voci di spesa, classificabili in macrocategorie di costi: personale, materiale diagno-

TABELLA 2

Esami obbligatori da eseguire sul donatore (Decreto n. 300 del 2 novembre 2015)

Esami obbligatori a ogni donazione	Donatori periodici	Fenotipizzazione del gruppo sanguigno
<p>A ogni donazione il donatore deve essere sottoposto a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esame emocromocitometrico completo • Esami per la qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti di seguito elencati: <ul style="list-style-type: none"> - HbsAg - Anticorpi anti-HCV - Test sierologico per la ricerca combinata di Ab anti-HIV 1-2 e Ag HIV 1-2 - Ab anti-TP con metodo immunometrico - HCV NAT - HBV NAT - HIV 1 NAT 	<p>Nei donatori periodici vanno effettuati ogni anno i seguenti controlli ematochimici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glicemia • creatininemia • alanin-amino-transferasi • colesterolemia totale e HDL • trigliceridemia • protidemia totale • ferritinemia 	<p>In occasione della prima donazione devono essere inoltre eseguiti i seguenti esami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fenotipo ABO mediante test diretto e indiretto • fenotipo Rh completo • determinazione dell'antigene Kell e, in caso di positività dello stesso, ricerca dell'antigene Cellano • ricerca degli anticorpi irregolari anti-eritrocitari <p>Alla seconda donazione, se non già confermati, devono essere confermati fenotipo ABO e Rh completo e l'antigene Kell. Su ogni successiva donazione devono essere confermati il fenotipo ABO (solo test diretto) e Rh (D)</p>

stico e sanitario in genere (reagenti, dispositivi di prelievo, ecc.), materiale non sanitario (ad es. cancelleria), attrezzature e costi generali (amministrazione, pulizia, ecc.). In un'analisi economica condotta su un campione di ST italiani nel 2003 (studio CORSA, C0sti Raccolta SAngue), il costo di un'unità di sangue intero è risultato pari a € 129,1, ma con una estrema variabilità fra i diversi ST (intervallo di confidenza: 94,3-164). Tale valore, tuttavia, includeva anche i costi di separazione nei diversi emocomponenti (emazie, piastrine e plasma), che incideva per circa il 7% del costo complessivo.³²

Produzione del concentrato eritrocitario

A partire dalle unità di sangue intero, da parte dei ST, viene prodotto il concentrato eritrocitario tramite separazione dei diversi emocomponenti. La tendenza attuale è quella di concentrare le attività di lavorazione e validazione del sangue in un numero (relativamente) limitato di ST che svolgono tali funzioni per se stessi e per un numero definito di altri ST (modello *hub & spoke*), con standard minimi indicati dall'Accordo Stato-Regioni n. 149 del 25 luglio 2012³³ (centralizzazione della lavorazione in strutture con volumi di attività superiori a 40.000 unità di sangue intero; centralizzazione delle attività di qualificazione biologica in strutture con volumi di attività compresi fra 70.000 e 100.000 donazioni da testare). Tuttavia, la realtà delle autonomie regionali italiane configura – come per molti altri ambiti della sanità – uno scenario molto diversificato da Regione a Regione, con prevalente tendenza alla centralizzazione del settore nel centro-nord.

Il procedimento di produzione degli emocomponenti è regolato dallo stesso Decreto n. 300 del 2 novembre 2015,²⁰ che ha stabilito, in particolare, l'obbligatorietà della leucodeplezione mediante filtrazione *pre-storage* per tutti gli emocomponenti eritrocitari e piastrinici (residuo leucocitario per unità inferiore a 1×10^6), entro 24 ore dalla donazione, al fine di ridurre gli eventi avversi associati alla contaminazione leucocitaria. La procedura di leucodeplezione *pre-storage* può essere effettuata sul sangue intero prima della separazione, ovvero sulle emazie concentrate post-separazione. Il costo della

leucodeplezione è sostenuto dalle Aziende sanitarie cui afferiscono i ST ed è al momento considerevolmente ridotto rispetto al passato. Esso è sostanzialmente legato al costo dei filtri (comunque integrati con sistema sterile, chiuso nei dispositivi di prelievo utilizzati dai ST) e al lavoro aggiuntivo del personale, quantificabile in pochi minuti.

Inoltre, lo stesso Decreto n. 300/2015 stabilisce le informazioni che devono obbligatoriamente essere riportate sull'etichetta identificativa prodotta dal sistema informatico, da apporre su tutti gli emocomponenti, e i requisiti dei sistemi gestionali informatici dei Servizi Trasfusionali, che devono permettere di seguire tutti i passaggi, dal donatore al ricevente, nonché la gestione delle singole unità di emocomponenti ed emoderivati.²⁰ I concentrati eritrocitari leucodepleti possono essere sottoposti a ulteriori lavorazioni, quali il lavaggio con sistema automatico e il congelamento per finalità particolari.

Una certa quota degli emocomponenti prodotti può non essere trasfusa e viene quindi eliminata per varie ragioni (cause sanitarie, tecniche, controlli di qualità e scadenza), incidendo comunque sui costi. Un'indicazione della quota di unità di emocomponenti che non vengono utilizzate si ritrova nei dati del Centro Nazionale Sangue pubblicati a cura dell'Istituto Superiore di Sanità, che riportano una percentuale di unità di GR non utilizzate rispetto alle unità di GR disponibili, nell'anno 2015, pari complessivamente al 3,79% (equivalente a quasi 100.000 unità) su tutto il territorio nazionale (con un *range* da 1,77 a 6,69% nelle diverse Regioni, e un 22,61% per le Strutture Trasfusionali delle Forze Armate).³⁴

Dal punto di vista economico, i costi di esercizio dei ST vengono gestiti, come le altre unità operative assistenziali ospedaliere, attraverso i bilanci delle Aziende Sanitarie presso le quali gli stessi operano. In mancanza di analisi economiche di valutazione dei costi complessivi della produzione di un'unità di concentrato eritrocitario pubblicate in letteratura, che includano tutti i processi di preparazione, validazione, gestione, conservazione e trasporto, possono essere prese come riferimento le

tariffe uniche a livello nazionale per la cessione di emocomponenti fra Aziende sanitarie e tra Regioni e Province autonome, fissate dall'Accordo Stato-Regioni n. 168 del 20 ottobre 2015³⁰ (Tabella 3) considerando che le stesse sono scaturite, come in precedenza accennato, da una complessa e accurata analisi dei costi e da una adeguata operazione di standardizzazione effettuata a livello istituzionale.

Tali tariffe sono obbligatoriamente adottate a livello nazionale per gli scambi di prodotti/prestazioni fra Regioni; la contabilizzazione di detti scambi è effettuata, ai sensi del Testo Unico sulla mobilità sanitaria,³⁵ nell'ambito della mobilità sanitaria interregionale annuale, a cura del CNS, attraverso procedure informatizzate del SISTRA (Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali, gestito dal CNS stesso). All'interno delle Regioni, gli scambi compensativi di emocomponenti fra ST operanti nell'ambito delle singole Regioni sono regolamentati in relazione alle politiche e procedure di compensazione economico-finanziaria di ogni singola Regione, configurando uno scenario quanto mai variegato.

Nelle tariffe di scambio degli emocomponenti non è compreso il costo per la "movimentazione" degli stessi, che è a carico della struttura acquirente. Se un concentrato eritrocitario, leucodepleto *pre-storage* come richiesto dalla legge, viene acquisito da altra Regione o struttura, il suo costo è quindi di € 181, valore a cui vanno aggiunti i costi relativi al trasporto dell'emocomponente.

Erogazione al paziente

L'erogazione di unità di GR leucodepleti deve essere

richiesta tramite apposito modulo fornito dal ST, accompagnato da un campione di sangue del ricevente per l'effettuazione delle indagini immunoematologiche pre-trasfusionali. Le indagini obbligatorie per l'assegnazione di emocomponenti eritrocitari sono disciplinate dal Decreto n. 300 del 2 novembre 2015²⁰ e includono:

- » prima determinazione del gruppo ABO (prova diretta e indiretta) e del tipo Rh(D) del ricevente, eseguita anche in tempi antecedenti la richiesta;
- » a ogni richiesta trasfusionale, controllo del gruppo ABO (prova diretta) e del tipo Rh(D) del ricevente, su campione di sangue prelevato in momento diverso rispetto al campione utilizzato per la prima determinazione del gruppo sanguigno;
- » ricerca di alloanticorpi irregolari anti-eritrocitari, volta a escludere la presenza di anticorpi irregolari di rilevanza trasfusionale;
- » prova di compatibilità tra i globuli rossi del donatore e il siero o plasma del ricevente (prova crociata di compatibilità maggiore); quest'ultima può essere omessa in caso di negatività della ricerca di alloanticorpi irregolari anti-eritrocitari adottando le procedure di *type and screen*.

Dopo l'assegnazione, ogni unità di emocomponente deve essere fornita di un'etichetta (etichetta di assegnazione) recante i dati anagrafici del ricevente cui l'emocomponente è destinato, l'attestazione di compatibilità e i dati identificativi dell'emocomponente stesso

TABELLA 3

Prezzo unitario di cessione degli emocomponenti tra strutture sanitarie pubbliche e private e tra Regioni e Province autonome (CSR n. 168 del 20 ottobre 2015)

Emocomponenti (unità)*	Tariffa (€)
Concentrato eritrocitario privato del <i>buffy-coat</i> e risospeso in soluzione additiva	136
Concentrato eritrocitario leucodepleto mediante filtrazione in linea	181
Concentrato eritrocitario leucodepleto da aferesi	187
Lavorazioni	
Lavaggio cellule manuale	27
Lavaggio cellule con separatore	92
Irradiazione	19
Procedura completa congelamento/scongelo (eritrociti o piastrine)	246

*comprensivo di esami di qualificazione biologica

e deve essere trasportata alla sede di erogazione in condizioni adeguate, garantite dal ST. La trasfusione al paziente deve essere registrata in cartella ed eseguita registrando i parametri vitali pre- e post-infusione. Il paziente deve preventivamente fornire il consenso informato alla trasfusione.²⁰

I costi relativi all'erogazione al paziente del concentrato eritrocitario in regime di DH, inclusi quindi i costi per le indagini pre-trasfusionali, il costo dell'attività infermieristica e medica e i costi del materiale per infusione, sono a carico dell'Azienda sanitaria che esegue la trasfusione e sono compresi nel valore del DRG. Nei casi in cui l'Azienda sanitaria debba rivolgersi, per l'erogazione dell'emocomponente, ad altra Azienda, le compensazioni intra-regionali sono gestite dalle rispettive SRC, che svolgono il ruolo di compensazione fra ST di Aziende carenti e ST di Aziende cedenti, in relazione alle specifiche politiche tariffarie e alle procedure regionali. Le compensazioni interregionali, per supplire le necessità delle Regioni carenti (ad es. Lazio e Sardegna), vengono gestite dal CNS sia in forma programmata, definita nei "Programmi nazionali di autosufficienza" emanati annualmente con Decreto ministeriale ai sensi dell'art. 14 della Legge n. 219/2005,²² sia al di fuori della programmazione, per necessità imprevedute ed emergenti, attraverso una bacheca nazionale del SISTRA (Sistema informativo dei servizi trasfusionali) operante 24h. Lo schema riassuntivo dell'intero processo trasfusionale è illustrato nella Figura 2.

Nel caso di **concentrati eritrocitari da trasfondere nei pazienti con TDT**, devono anche essere tenute presenti alcune indicazioni specifiche, legate alle esigenze particolari di questa popolazione e al rischio di complicanze immunologiche delle trasfusioni, in particolare al rischio di alloimmunizzazione e di reazioni avverse, dovuto all'esposizione cronica del ricevente ad antigeni eritrocitari del donatore.

Secondo le raccomandazioni SIMTI e SITE 2014,²¹ i concentrati eritrocitari destinati ai pazienti con TDT dovrebbero essere:

» leucodepleti (il DM n. 300/2015 prevede che tutte

le unità di GR siano sottoposte a leucodeplezione *pre-storage*);²⁰

- » con durata di conservazione possibilmente <14 giorni;
- » non lavati (ad eccezione di casi particolari: deficit di IgA, reazioni allergiche e febbrili post-trasfusionali ricorrenti);
- » non irradiati (a meno che il paziente non sia candidato a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche).

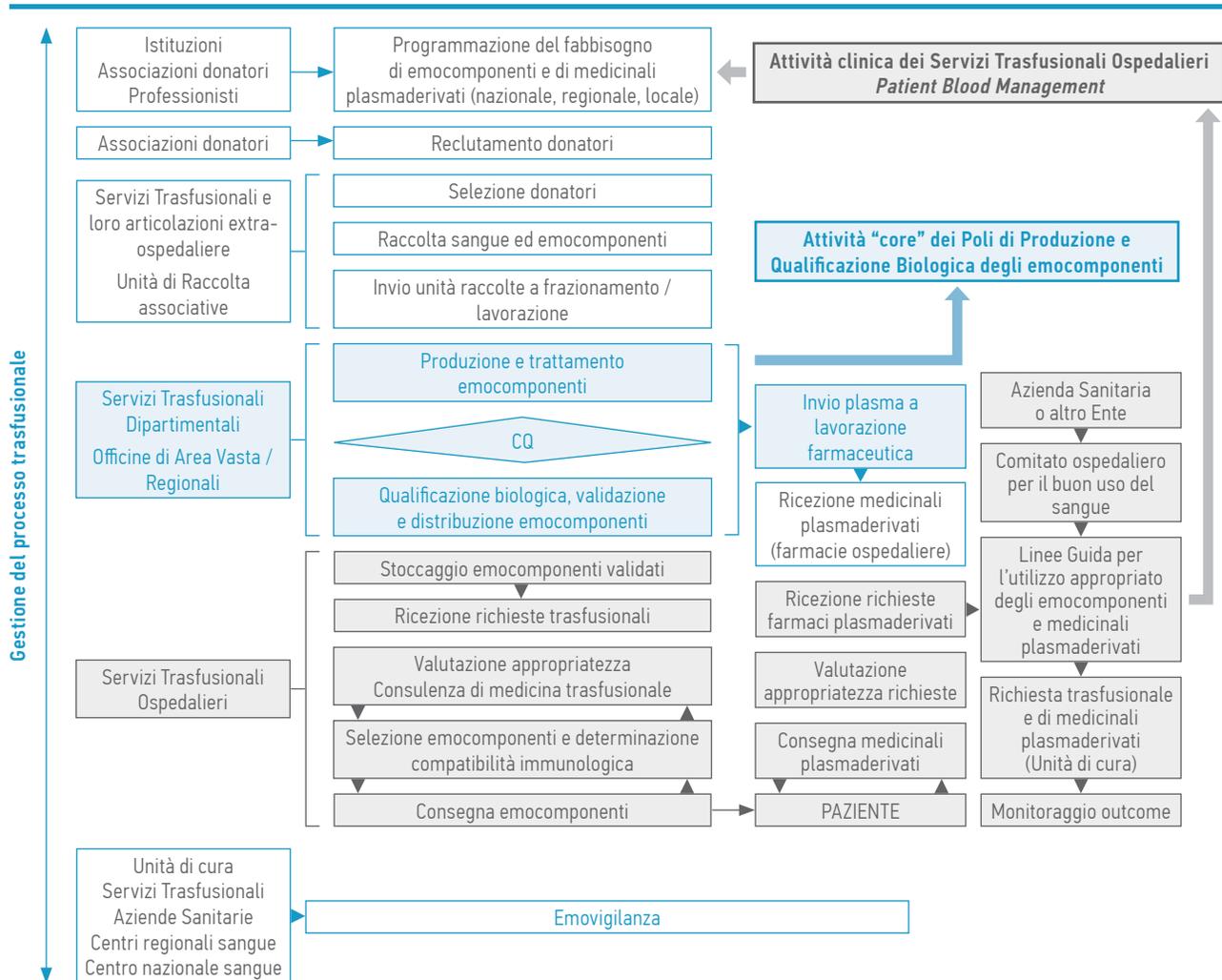
Relativamente al rischio di alloimmunizzazione nei pazienti talassemici, non vi è consenso in letteratura. Il rischio di alloimmunizzazione può essere minore nei pazienti con talassemia major o intermedia TD (che sviluppano tolleranza immunologica da regimi trasfusionali continuativi fin dai primi anni di vita), mentre i pazienti con talassemia non trasfusione-dipendente possono manifestare una maggiore suscettibilità a sviluppare alloanticorpi. La specificità degli alloanticorpi che si sviluppano, tuttavia, è prevalentemente legata a differenze nel sistema Rh e Kell in entrambi i casi.²¹ Per questa ragione, la raccomandazione è quella di selezionare le unità da trasfondere rispettando il *match* per i sistemi antigenici ABO, Rh e K (*match* di livello 2) in tutti i pazienti talassemici, aggiungendo un *match* per gli antigeni maggiormente immunizzanti dei sistemi antigenici minori (Duffy, MNSs) (*match* di livello 3) nei pazienti che iniziano la terapia trasfusionale in età giovanile-adulta e che siano già portatori di almeno 1 alloanticorpo.²¹ In ogni caso, i pazienti che sviluppano alloanticorpi, anche a distanza di tempo, quando l'anticorpo non fosse più rilevabile, dovrebbero essere trasfusi con concentrati di GR negativi per gli antigeni corrispondenti e le unità andare incontro a tipizzazione estensiva.^{21,36}

Per la prevenzione delle reazioni trasfusionali, nei pazienti con reazioni febbrili ricorrenti può essere utile la premedicazione con paracetamolo *per os* o FANS; nei pazienti con anamnesi di reazioni trasfusionali ricorrenti di tipo allergico, può essere effettuata la premedicazione con antistaminici o idrocortisone.²¹

Costi aggiuntivi specifici per il paziente talassemico che necessita di una trasfusione di GR leucodepleti possono

FIGURA 2

Schema riassuntivo delle attività collegate alle trasfusioni di emocomponenti (Fonte: Centro Nazionale Sangue²¹)



quindi derivare dalla più precisa caratterizzazione immunologica necessaria per la prevenzione dell'alloimmunizzazione e in presenza di alloanticorpi. A questo proposito, casistiche internazionali su pazienti con TDT con una lunga storia trasfusionale riportano tassi di alloimmunizzazione fino al 19%, e reazioni trasfusionali (allergiche, febbrili ed emolitiche) nel 48% dei pazienti.^{37,38} In una recente revisione sistematica sull'argomento, la prevalenza di alloimmunizzazione eritrocitaria nei pazienti con TDT è riportata pari all'11,4% (con un'ampia variabilità dal 2,9 al 37%), dovuta nel 78% dei casi ad alloanticorpi contro antigeni dei sistemi Rh e Kell.³⁹ Infine, nella realtà italiana, il 13% dei pazienti (101 su 765) con talassemia major seguiti nella Regione Si-

cilia sono risultati positivi per la presenza di anticorpi irregolari in un'analisi del 2001.⁴⁰

La valutazione dei costi associati alla fenotipizzazione estensiva delle unità di emazie destinate ai pazienti con TDT non è di semplice attuazione. Tuttavia, questi potrebbero avere un'importanza rilevante: analisi economiche recenti nei pazienti con anemia falciforme negli Stati Uniti hanno evidenziato che il costo associato alla prevenzione di un singolo evento di alloimmunizzazione attraverso una fenotipizzazione estensiva profilattica è pari ad almeno \$ 369.482 in un periodo di 10 anni (con una spesa per la selezione di un'unità di GR *matched* pari a \$ 80 [circa € 70] per ogni antigene negativo).⁴¹

APPROFONDIMENTO SU TRE REALTÀ REGIONALI: LOMBARDIA, PUGLIA E SICILIA

Il Servizio Sanitario Italiano è basato sul ruolo fondamentale delle Regioni e delle Province Autonome, che hanno competenza esclusiva nella regolamentazione e organizzazione di servizi e attività e dei criteri di finanziamento delle Aziende Sanitarie Locali (ASL) e delle Aziende Ospedaliere (AO). All'interno quindi del quadro legislativo nazionale, differenze significative possono esistere nell'organizzazione e nei costi dei ST delle diverse Regioni italiane. Un'analisi più approfondita della gestione della terapia trasfusionale nei pazienti talassemici è stata riservata a tre Regioni: Lombardia, Puglia e Sicilia. Queste Regioni sono state scelte per l'alta frequenza di pazienti affetti da β -talassemia tradizionalmente presente nelle Regioni meridionali italiane (Puglia, Sicilia) e perché offrono uno spaccato esemplificativo di modelli organizzativi differenti, con la Lombardia caratterizzata dal maggior grado di centralizzazione dei processi di validazione e lavorazione degli emocomponenti.

Regione Lombardia

Il Sistema Trasfusionale lombardo, a seguito della riorganizzazione avvenuta nel 2014,⁴² comprende 9 Centri di Lavorazione e Validazione (CLV) posti all'interno di altrettanti Dipartimenti di Medicina Trasfusionale (DMTE). I CLV hanno il compito di ricevere le unità di sangue intero provenienti dalla raccolta Ospedaliera o Associativa e di produrre emocomponenti di 1° e 2° livello validati. I concentrati di emazie vengono conservati presso gli stessi CLV e inviati alle diverse Aziende sanitarie che ne fanno richiesta per il loro utilizzo clinico. La Struttura Regionale di Coordinamento (SRC), con sede a Varese, è responsabile dell'organizzazione e del monitoraggio degli scambi interregionali e intra-regionali degli emocomponenti. Sono state quindi centralizzate le attività di validazione e lavorazione del sangue, mantenendo decentrate la raccolta e la distribuzione. I CLV forniscono poi gli emocomponenti ai SIMT (Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale) e alle AOD (Articolazioni Organizzative Decentrate) intra-dipartimentali per l'utilizzo clinico.

La SRC lombarda (AREU/SRC) definisce la programmazione annuale della compensazione intra- ed extra-Regione, previa acquisizione dei dati di previsione della raccolta di sangue intero e dell'utilizzo di concentrati di GR, forniti da ogni SIMT.

Secondo i dati AVIS, in Lombardia nel periodo 2014-2016 sono state raccolte circa 470.000 unità di sangue intero/anno.⁴³ Di queste, circa il 60-75% proviene dalla raccolta intra-ospedaliera, mentre il 30-35% viene acquisito dalle Associazioni accreditate (fra le quali la principale è l'AVIS, Associazione Volontari Italiani del Sangue). Per questa quota di raccolta (che può essere stimata pari a circa 156.000 unità/anno, un terzo del totale), i rimborsi erogati alle Associazioni da parte delle Aziende sanitarie dei SIMT di riferimento seguono le tariffe fissate dall'Accordo Stato-Regioni del 2016.⁴⁴ Il trasporto intra-dipartimentale degli emocomponenti viene effettuato nel rispetto degli standard e organizzato secondo modalità che dipendono dalle risorse umane ed economiche disponibili (personale dell'Azienda sanitaria, Associazioni di volontariato, esternalizzato). L'Azienda sanitaria copre gli eventuali costi.

Regione Lombardia, tramite AREU/SRC, ha strutturato la rendicontazione economica del Sistema Trasfusionale regionale attribuendo una quota comprendente la raccolta (sia essa pubblica o associativa), e la gestione del donatore (SIMT di appartenenza), che si realizza tramite l'esecuzione di esami di laboratorio e della loro valutazione clinica: € 124,00 per ogni unità di sangue intero raccolta lavorabile e validabile ceduta al CLV.⁴⁵ Il CLV acquisisce la "proprietà economica" delle unità di GR leucodepleti rese disponibili dopo lavorazione e validazione: la cessione ad altri SIMT intra- ed extra-regione viene effettuata alla tariffa nazionale (pari a € 181,00); il ricavato garantisce la copertura dei costi sostenuti. Ovviamente, qualora il SIMT e il CLV appartengano alla stessa Azienda sanitaria, non avvengono movimentazioni economiche. Questa ripartizione economica è avvenuta dopo la definizione dei costi standard effettuata dalla SRC lombarda per ogni attività.

Il plasma fresco congelato (PFC), ottenuto da separa-

zione o da aferesi e consegnato dal CLV all'Industria per la produzione di emoderivati, rimane di "proprietà economica" del SIMT di riferimento. Al CLV viene riconosciuta una quota economica per il PFC da aferesi da ricondurre all'esecuzione degli esami di validazione.

Regione Puglia

Il modello organizzativo della rete trasfusionale pugliese è suddiviso in 3 Dipartimenti per Area Vasta: Area Salento (province di Lecce, Brindisi e Taranto); Area Bari (Bari e provincia); Area Puglia Nord (province BAT e Foggia). Per ognuna di queste aree è stato individuato un centro di qualificazione biologica.⁴⁶ I ST sono 22, allocati 19 presso ospedali pubblici e 3 presso Enti Ecclesiastici "classificati". Sebbene l'accentramento dei servizi riguardi al momento solo la qualificazione biologica, in ottemperanza all'Accordo Stato-Regioni n. 149 del 25 luglio 2012,³³ sono in atto processi riorganizzativi per l'identificazione di un centro di lavorazione per ogni Provincia, tendente in futuro a un'ulteriore concentrazione organizzata per Area Vasta.⁴⁷ L'SRC pugliese ha compiti esclusivamente di coordinamento, opera ai fini delle decisioni statistiche e strategiche, ma non ha un ruolo nella movimentazione degli emocomponenti e non possiede un suo budget.

Nella specifica realtà trasfusionale pugliese, la raccolta di sangue ed emocomponenti è demandata ai Servizi Trasfusionali ospedalieri, sia all'interno degli stessi sia all'esterno (autoemoteche e diverse articolazioni organizzative), mentre le Associazioni di donatori (AVIS, FIDAS, FRATRES) collaborano esclusivamente all'organizzazione della raccolta stessa. A queste Associazioni vengono quindi riconosciuti, da parte delle singole ASL/AO, solo i rimborsi previsti dalla normativa nazionale²⁷ per le attività associative (€ 22,00 per ogni donazione di sangue intero). I costi della raccolta (materiale e costi del personale, il trasporto interno avviene da parte della stessa equipe di raccolta) sono a carico delle ASL/AO. Nel caso di raccolte di sangue che avvengono all'interno di strutture ospedaliere che non sono sede di un ST, il trasporto viene garantito da convenzioni di ASL/AO con ditte esterne; il sangue viene sempre lavorato

all'interno delle ST. I dati SISTRA per l'anno 2016 riportano un totale di 159.402 unità di sangue intero raccolte nella Regione Puglia.⁴⁷ Il fabbisogno stimato di emazie per i pazienti talassemici è di 23.000 unità per anno in relazione all'attuale popolazione di 593 soggetti affetti da talassemia trasfusione-dipendente.⁴⁸

La fase di lavorazione delle unità di sangue intero (comprendente leucodeplezione e separazione degli emocomponenti), come riportato sopra, avviene all'interno dei Servizi Trasfusionali, che hanno sede presso le ASL/AO. I costi della produzione sono a carico delle ASL/AO dove ha sede il ST: è previsto un rimborso omnicomprendente legato all'attività svolta, che contiene anche la parte destinata alle Associazioni, nel momento in cui le unità di GR vengono cedute ad Aziende sanitarie di altri dipartimenti. Rimborsi aggiuntivi vengono erogati nei casi in cui siano effettuati test diagnostici addizionali (ad es. NAT per WNV e ricerca di anticorpi per *Trypanosoma* C.) su decisione della SRC, sempre nei casi in cui il test riguardi unità destinate a usi extra-dipartimentali.

Le unità prodotte sono poi erogate dai ST ai reparti che ne fanno richiesta, con un percorso variabile a seconda che la struttura ricevente sia o meno allocata nello stesso presidio ospedaliero o in presidi distaccati. Gli scambi di emocomponenti non avvengono attraverso un pagamento diretto delle unità, ma all'interno di un sistema di compensazione intra-regionale, oppure attraverso l'utilizzo di convenzioni tra Aziende pubbliche dotate di Struttura Trasfusionale e strutture private accreditate. Per le unità di emazie cedute ad altre Regioni, vengono applicate le tariffe previste dall'Accordo Stato-Regioni del 20 ottobre 2015,³⁰ che regola la compensazione collegata alla mobilità interregionale attraverso il SISTRA.

Per i pazienti affetti da talassemia, vengono seguite le linee guida nazionali che prevedono un *match* almeno per i gruppi AB0, Rh e K, l'uso di emazie prelevate da non più di 14 giorni, l'eventuale lavaggio in situazioni specifiche e l'erogazione di 2 unità.²¹

Il Sistema Trasfusionale pugliese, quindi, a differenza di quello lombardo, non è centralizzato, né per quan-

to riguarda la lavorazione degli emocomponenti né dal punto di vista economico-finanziario: i costi della raccolta e produzione delle unità di emazie sono sostenuti direttamente dalle singole ASL/AO. La compensazione intra-regionale (gestione delle carenze/eccedenze), ai fini dell'erogazione delle unità di emocomponenti, è regolamentata secondo la normativa nazionale.

Regione Sicilia

Anche il Sistema Trasfusionale della Regione Sicilia opera in maniera decentrata, con 33 Centri Trasfusionali sparsi sul territorio, per alcuni dei quali sono in corso importanti interventi di adeguamento ai requisiti qualitativi previsti dalla normativa vigente. In Sicilia vengono raccolte circa 200.000 unità di sangue intero all'anno (delle quali oltre 45.000 sono destinate ai pazienti talassemici), permettendo il raggiungimento di un livello quasi completo di autosufficienza regionale.

La raccolta del sangue nei ST siciliani viene prevalentemente delegata alle Associazioni di volontari (AVIS *in primis*, FRATRES, FIDAS; CRI), con il residuo 10-15% che è gestito direttamente dai ST. I rimborsi erogati alle Associazioni dall'Azienda sanitaria di riferimento, dopo stipula dell'apposita convenzione, seguono le tariffe fissate dalla legislazione nazionale.²⁷ Sempre secondo le indicazioni legislative, i costi del materiale e del trasporto delle sacche di sangue sono sostenuti dall'Azienda sanitaria.

La lavorazione del sangue intero e la produzione degli emocomponenti avvengono all'interno dei ST delle singole strutture ospedaliere, sotto il controllo della Struttura Regionale di Coordinamento (Centro Regionale Sangue, CRS) della Regione Sicilia, che regola i flussi di compensazione delle sacche ed elabora gli obiettivi della programmazione annuale. Ogni anno viene definito il programma per l'autosufficienza regionale del sangue e degli emocomponenti per l'anno successivo: il CRS stabilisce quindi a priori i flussi di cessione delle unità di emazie concentrate ai ST carenti da parte dei ST eccedentari. Nella programmazione per l'anno 2019, ad esempio, è stato stimato un consumo previsto pari a 206.331 unità di GR, a fronte di 203.900 unità che si

renderebbero disponibili sul territorio regionale, rendendo necessario il ricorso all'importazione interregionale.⁴⁹ Gli scambi intra-regionali e interregionali di emocomponenti seguono il prezzo unitario di cessione previsto dalla Delibera CSR n. 168 del 20 ottobre 2015³⁰ (recepiti nel DA n. 1101 del 15 giugno 2016).⁵⁰ In assenza di una centralizzazione della lavorazione, non esiste un rimborso per il ST relativamente alla produzione delle unità di emocomponenti. Il Servizio Sanitario Regionale stanziava un budget di spesa per le attività trasfusionali, in base allo storico degli anni precedenti. L'erogazione al paziente delle unità lavorate di emazie viene gestita direttamente fra strutture sanitarie, dietro richiesta dell'Azienda sanitaria al ST, proprio o di un'altra struttura, all'interno di un sistema di rendicontazione e compensazione fra Aziende sanitarie.

Relativamente alle specifiche necessità dei pazienti con talassemia, il Sistema Trasfusionale siciliano opera in ottemperanza delle linee guida nazionali di settore: i tempi di conservazione delle unità di sangue destinati ai pazienti talassemici sono di solito molto ridotti e spesso limitati a 3-5 giorni. Le unità destinate ai talassemici sono generalmente quelle appena validate.

La realtà trasfusionale siciliana presenta dunque un quadro organizzativo generale simile a quello della Regione Puglia, sebbene, rispetto a quest'ultima, appaia meno avanzata nel processo di centralizzazione e razionalizzazione dei flussi di produzione. Il flusso dei rimborsi economici appare anche sovrapponibile.

DISCUSSIONE

Il costo economico del trattamento dei pazienti talassemici appare rilevante e la trasfusione-dipendenza contribuisce in modo significativo al suo costo complessivo, come emerge dalla letteratura e dalla presente analisi dei dati relativi al Sistema Trasfusionale italiano. Il costo annuale per la terapia trasfusionale riportato in studi pubblicati è pari ad almeno € 5.000-6.000 per ogni paziente affetto da talassemia, con valori stimati fino ai € 12.000/paziente/anno.^{5,6,10-13}

Volendo, tuttavia, approfondire i costi specifici attribuibili alle trasfusioni di concentrati eritrocitari in questi pazienti all'interno del nostro sistema sanitario, tale valore, in assenza di analisi economiche approfondite, allo stato attuale non disponibili, è difficilmente valutabile nella sua interezza. La **tariffa di € 181,00**, fissata dalla legislazione corrente per la cessione fra Aziende Sanitarie e Regioni e Province Autonome di un'unità di GR leucodepleti da trasfondere, deriva da analisi economiche preliminari condotte *ad hoc* ed è stata calcolata come corrispettivo economico di tutte le attività connesse con il prelievo, la conservazione e la lavorazione degli emocomponenti. Essa tuttavia sembra coprire solo in parte i costi diretti complessivi. Dall'analisi da noi condotta su tutti i diversi passaggi della catena del sangue, infatti, risulta che a questa cifra andrebbero aggiunti diversi **costi accessori**:

- » attività di trasporto degli emocomponenti;
- » test pre-trasfusionali, inclusi i test di qualificazione biologica per patogeni "emergenti";
- » test immunoematologici di 2° e 3° livello, anche di tipo molecolare, da effettuare per garantire la compatibilità donatore-ricevente;
- » gestione intra-ospedaliera del processo trasfusionale.

Inoltre, dovrebbero essere presi in considerazione i costi relativi alle unità di emazie non utilizzate (quasi il 4% del totale), tenendo tuttavia presente che un margine di mancato utilizzo è da considerare "fisiologico" in ragione del limitato tempo di conservazione dei GR (42 giorni) e dell'inevitabile eliminazione di una quota di unità per motivi di sicurezza e qualità. In particolare, il costo relativo all'erogazione al paziente, sebbene non facilmente stimabile, risulta certamente significativo: in una recente analisi condotta all'interno del Servizio Sanitario britannico, il costo della somministrazione di un'unità di emazie risultava pari a € 63,65.⁵¹ Tuttavia, ad oggi mancano analisi specifiche condotte nella realtà sanitaria italiana in grado di determinare dettagliatamente i costi del processo assistenziale per l'erogazione delle trasfusioni di GR nei pazienti talassemici, analisi che, sulla falsariga di quanto discusso precedentemente,

dovrebbero prendere in considerazione e quantificare economicamente tutti i diversi processi coinvolti e il relativo impiego di attrezzature e personale. Ugualmente rilevante, sebbene stagionale e variabile nel tempo, appare il carico economico associato ai test sierologici e molecolari aggiuntivi che si rendono necessari in caso di emergenza di "nuove" infezioni (quali ad es. i virus West Nile, Zika e Chikungunya). Nelle province e nei periodi di tempo interessati, tale carico può arrivare a sfiorare un costo di € 200.000 per una singola infezione (es. 15.000 donazioni per il costo di un test NAT: circa € 12).²⁸ Inoltre, rimangono a carico della collettività i costi sociali indiretti relativi quali, ad esempio, i rimborsi effettuati dall'INPS in relazione alle donazioni effettuate dai donatori lavoratori dipendenti che usufruiscono di tale beneficio previsto per legge.

La popolazione italiana dei pazienti affetti da talassemia trasfusione-dipendente, stimata intorno ai 6.500-7.000 individui⁴ (sebbene nemmeno per questo dato vi siano, al momento, dati ufficiali) risulta suddivisa fra i differenti sistemi trasfusionali regionali, all'interno di dinamiche organizzative ed economico-finanziarie diverse, mentre relativamente uniforme appare invece la gestione clinica di questi pazienti. Le necessità trasfusionali di questi pazienti sono variabili, ma è possibile stimare che un paziente con TDT necessiti di circa 25-35 unità di GR leucodepleti/anno (2 unità ogni 3-4 settimane), per un totale annuale di trasfusioni a carico del SSN intorno alle 200.000 unità. Per calcolare i costi effettivi di questo carico trasfusionale, alla tariffa ufficiale di € 181 vanno aggiunte le voci accessorie sopra riportate, fra cui, in particolare, **i costi associati alle specifiche esigenze e caratteristiche** dei pazienti talassemici. Per quanto evidenziabile dalla presente analisi, la leucodeplezione *pre-storage* (oggi obbligatoria per legge su tutte le sacche di concentrati eritrocitari) e la durata di conservazione <14 giorni (le unità destinate a questi pazienti rientrano nel flusso generale e seguono gli stessi percorsi) sembrano incidere relativamente poco sui costi trasfusionali. La leucodeplezione avviene tramite filtri integrati nei dispositivi di prelievo e comporta un costo ridotto anche in termini di carico di lavoro.

Peraltro, in Italia, da oltre 3 anni la leucodeplezione di tutti gli emocomponenti cellulari (GR e piastrine) è un obbligo di legge per la qualità e sicurezza degli stessi ed è ricompresa nelle tariffe di scambio vigenti. Di contro, per quanto non siano disponibili specifiche analisi, sono certamente rilevanti i costi associati alla più approfondita caratterizzazione immunoematologica per garantire un'ottimale compatibilità. La frequenza di pazienti talassemici trasfusione-dipendenti alloimmunizzati è stata riportata pari all'11-13% (pur con ampia variabilità) in casistiche nazionali e internazionali, corrispondente a una popolazione italiana totale di circa 800-850 pazienti.^{39,40} Riferendosi a dati presenti nella letteratura internazionale,⁴¹ la spesa per la selezione delle 20.000-30.000 unità di GR *matched* destinate ogni anno a questi pazienti potrebbe essere considerevole. Anche in questo caso, tuttavia, mancano analisi economiche specifiche nella realtà italiana.

Per quanto riguarda la raccolta del sangue, questa, nell'organizzazione complessiva del Sistema Trasfusionale italiano, viene per circa un terzo affidata alle Associazioni di volontari, alle quali è riconosciuta una quota di rimborso fissa per unità di sangue intero. Dal punto di vista dei costi, è difficile stabilire se l'esternalizzazione della raccolta induca un risparmio economico. Una risposta appropriata a questa domanda necessiterebbe di dati sistematici di confronto fra i costi della raccolta associativa (€ 61,50 per ogni sacca di sangue intero) e i costi di quella ospedaliera, oggi non disponibili. Esistono, tuttavia, alcune evidenze "indirette" che inducono a ritenere che la raccolta associativa, ove ben gestita sotto il profilo organizzativo, possa risultare economicamente più vantaggiosa. Al riguardo, possono essere citati i dati di un'analisi condotta nel 2013 dal CNS (attualmente in corso di aggiornamento) ai fini della revisione delle tariffe degli emocomponenti, da fissare con l'Accordo Stato-Regioni del 20 ottobre 2015,³¹ che riporta una notevole variabilità fra Servizi Trasfusionali circa il costo di un'unità di sangue intero raccolta e testata, con valori che vanno da € 85 a € 195, anche in relazione all'utilizzo o meno della raccolta esternalizzata.

Allo stesso modo, rimane aperto il quesito dell'impatto economico della centralizzazione della lavorazione e degli scambi degli emocomponenti, in relazione a vari modelli regionali di efficientamento di tali attività (Lombardia, Toscana, Emilia Romagna, Veneto, Liguria, Marche, ma anche Lazio e Calabria). È evidente che le fasi di lavorazione del sangue e l'effettuazione dei test di qualificazione biologica delle donazioni rappresentano i punti critici su cui è possibile intervenire ai fini dell'ottimizzazione dell'intero processo trasfusionale. In quasi tutte le Regioni italiane, seppure in misura e con velocità molto diverse, si sta procedendo alla centralizzazione di tali attività in numeri limitati di ST che svolgono le funzioni di "poli di lavorazione e testing" o di "officina trasfusionale". Gli standard minimi indicati dall'Accordo Stato-Regioni del 25 luglio 2012³³ prevedono tale centralizzazione al di sopra di 40.000 unità di sangue intero da lavorare e al di sopra di 70.000-100.000 donazioni da testare, sebbene, in condizioni ottimali di logistica dei trasporti e di organizzazione e gestione, sarebbe possibile effettuare operazioni di centralizzazione molto più spinte. Se la realtà delle autonomie regionali italiane configura – come evidente anche dalla presente analisi di tre sistemi trasfusionali regionali – uno scenario molto diversificato da Regione a Regione, con una prevalente tendenza all'efficientamento del settore nel centro-nord, le economie di scala che possono essere generate da tali processi, verosimilmente rilevanti, non sono state ad oggi analizzate.

CONCLUSIONI

Il costo economico associato alla terapia trasfusionale per i pazienti affetti da TDT in Italia appare significativo ma difficilmente valutabile, a causa della mancanza di analisi economiche *ad hoc* disponibili in merito e delle diverse realtà regionali nelle quali è frazionato il Sistema Trasfusionale italiano. Un costo per unità di emazie concentrate pari a € 181, che rappresenta la tariffa ufficiale degli scambi intra- e inter-regionali all'interno del SSN, implicherebbe, per un totale di circa 7.000 pazienti talassemici (dei quali circa 85% trasfusione-dipenden-

ti), sottoposti a regime trasfusionale cronico (circa 25-35 unità di GR/anno), un carico economico totale pari a circa € 30-40 milioni/anno. A questo però vanno addizionati alcuni costi aggiuntivi generali e dovrebbero essere attentamente valutati i costi specifici per test immunoematologici di routine e aggiuntivi, anche di tipo molecolare, da eseguire specificamente per i pazienti talassemici. Inoltre, dovrebbero essere analizzati e considerati i costi, certamente rilevanti, relativi all'assistenza al paziente talassemico nel corso della terapia trasfusionale. Infine, dovrebbero essere valutati i costi associati ai test sierologici e molecolari aggiuntivi per

le infezioni "emergenti", che può gravare sulle realtà territoriali interessate per centinaia di migliaia di euro.

Analisi economiche mirate al Sistema Trasfusionale italiano e alle specifiche realtà regionali sarebbero auspicabili per una valutazione puntuale dei costi "nascosti" della catena trasfusionale nei pazienti talassemici.

DISCLOSURE

All authors have served as consultant for bluebird bio. The Company had no role in the design of the study, data collection and preparation of the manuscript.

BIBLIOGRAFIA

1. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. *Thalassaemia*. Lancet. 2018;391(10116):155-167.
2. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. *A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies?* Blood Rev. 2018;32(4):300-311.
3. Galanello R, Origa R. *Beta-thalassaemia*. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.
4. Cappellini MD, Motta I. *New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassaemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):278-283.
5. Scalone L, Mantovani LG, Krol M, et al. *Costs, quality of life, treatment satisfaction and compliance in patients with beta-thalassaemia major undergoing iron chelation therapy: the ITHACA study*. Curr Med Res Opin. 2008;24(7):1905-1917.
6. Angelucci E, Antmen A, Losi S, Burrows N, Bartiromo C, Hu X. *Direct Medical Care Costs Associated with β -Thalassaemia Care in Italy*. Blood. 2017;130 (Suppl 1):3368.
7. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)* [Internet]. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2014.
8. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini M, Viprakasit V. *Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT)* [Internet]. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2013.
9. Forni GL, Puntoni M, Boeri E, Terenzani L, Balocco M. *The influence of treatment in specialized centers on survival of patients with thalassaemia major*. Am J Hematol. 2009;84(5):317-318.
10. Weidlich D, Kefalas P, Guest JF. *Healthcare costs and outcomes of managing beta-thalassaemia major over 50 years in the United Kingdom*. Transfusion. 2016;56(5):1038-1045.
11. Delea TE, Hagiwara M, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, Coates TD. *Outcomes, utilization, and costs among thalassaemia and sickle cell disease patients receiving deferoxamine therapy in the United States*. Am J Hematol. 2008;83(4):263-270.
12. Geitona M, Karagianni V, Kattamis A, et al. *The Economic Burden of Treating Thalassaemia In Greece*. Value Health. 2014;17(7):A526.
13. Bonifazi F, Conte R, Baiardi P, et al. *Pattern of complications and burden of disease in patients affected by beta thalassaemia major*. Curr Med Res Opin. 2017;33(8):1525-1533.
14. Varney SJ, Guest JF. *The annual cost of blood transfusions in the UK*. Transfus Med. 2003;13(4):205-218.

15. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. *Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals*. *Transfusion*. 2010;50(4):753-765.
16. Abraham I, Sun D. *The cost of blood transfusion in Western Europe as estimated from six studies*. *Transfusion*. 2012;52(9):1983-1988.
17. Kacker S, Frick KD, Tobian AA. *The costs of transfusion: economic evaluations in transfusion medicine, Part 1*. *Transfusion*. 2013;53(7):1383-1385.
18. Sorbi M. *Quasi mille euro per un litro: così funziona l'industria del sangue*. *Il Giornale*. 26 aprile 2017.
19. Ruscitti G. *Tutti i costi delle trasfusioni*. *Il Sole 24 ore, Sanità*, 1-7 luglio 2008.
20. Decreto del Ministero della Salute n. 300 del 2 novembre 2015: "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" (GU Serie Generale n. 300 del 28-12-2015 - Suppl. Ordinario n. 69).
21. Bonomo P, Carta MP, Forni GL, Prati D, Rigano P, Vasanelli A. *Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie*. Società Italiana di Medicina Trasfusionale (SIMTI), Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE). 2014. Available from: http://site-italia.org/file/collana_scientifica/libretto_3_2014/download.php?file=Collana_scientifica_SITE_n.3_2014.pdf. Accessed: 13 maggio 2019.
22. Legge del 21 ottobre 2005, n 219, "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati" (GU Serie Generale n. 251 del 27-10-2005).
23. Centro Nazionale Sangue. Available from: <https://www.centronazionalesangue.it/>. Accessed: 13 maggio 2019.
24. Decreto del Ministero della Salute del 18 novembre 2015: "Modalità di erogazione del contributo in caso di inidoneità alla donazione" (GU Serie Generale n. 55 del 07-03-2016).
25. Circolare INPS n. 29 del 7 febbraio 2017.
26. AVIS e mondo del lavoro. Rapporto di ricerca. Maggio 2017. Available from: <https://www.avis.it/wp-content/uploads/2017/06/Avis-e-mondo-del-lavoro.pdf>. Accessed: 14 maggio 2019.
27. Accordo Stato-Regioni n. 61 del 14 aprile 2016: "Schema di accordo, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, lettera b), della legge 21 ottobre 2005, n. 219, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, concernente la "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". Repertorio Atti n.: 61/CSR del 14/04/2016.
28. Paternoster G, Babo Martins S, Mattivi A, et al. *Economics of One Health: Costs and benefits of integrated West Nile virus surveillance in Emilia-Romagna*. *PLoS one*. 2017;12(11):e0188156.
29. Regione Lombardia. Deliberazione n. X/7600. Seduta del 20 dicembre 2017: "Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sociosanitario per l'esercizio 2018".
30. Accordo Stato-Regioni n. 168 del 20 ottobre 2015: "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". Repertorio Atti n.: 168/CSR del 20/10/2015.
31. Grazzini G, Ceccarelli A, Calteri D, Catalano L, Calizzani G, Cicchetti A. *Sustainability of a public system for plasma collection, contract fractionation and plasma-derived medicinal product manufacturing*. *Blood Transfus.* 2013;11 Suppl 4:s138-147.
32. Martina S, Cornago D, Garattini L, Castelnuovo E. *Il costo medio per tipologia di prestazione nei centri trasfusionali*. *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici*. 2003;4(1):51-56.
33. Accordo Stato-Regioni n. 149 del 25 luglio 2012: "Linee guida per l'accredito dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti". Rep.atti n. 149/CSR.
34. Istituto Superiore di Sanità. Attività del Sistema Trasfusionale italiano (2015). Rapporti ISTISAN 16/38.

- Available from: <https://www.avis.it/wp-content/uploads/2018/05/Attivit%C3%A0-sistema-trasfusionale-2015.pdf> . Accessed: 15 maggio 2019.
35. Accordo Stato-Regioni n. 103 del 20 giugno 2019: "Accordo interregionale per la vigilanza della mobilità sanitaria aggiornato 2018 - Regole tecniche".
 36. Compernelle V, Chou ST, Tanael S, et al. *Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline*. *Transfusion*. 2018;58(6):1555-1566.
 37. Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, et al. *Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CME)*. *Transfusion*. 2014;54(4):972-981; quiz 971.
 38. Al-Riyami AZ, Al-Muqbali A, Al-Sudiri S, et al. *Risks of red blood cell alloimmunization in transfusion-dependent beta-thalassemia in Oman: a 25-year experience of a university tertiary care reference center and a literature review*. *Transfusion*. 2018;58(4):871-878.
 39. Franchini M, Forni GL, Marano G, et al. *Red blood cell alloimmunisation in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review*. *Blood Transfus*. 2019;17(1):4-15.
 40. Garozzo G, Miceli A, Bonomo P. *Ricerca di anticorpi irregolari in 992 emoglobinopatici politrasfusi: confronto tra due sistemi di screening e di identificazione*. *La trasfusione del sangue*. 2001;46(6):384-394.
 41. Kacker S, Ness PM, Savage WJ, et al. *Cost-effectiveness of prospective red blood cell antigen matching to prevent alloimmunization among sickle cell patients*. *Transfusion*. 2014;54(1):86-97.
 42. Regione Lombardia. Deliberazione n. X/1632. Seduta del 4 aprile 2014: "Determinazioni conseguenti alla DGR n. X/611 del 6 settembre 2013 in ordine al modello di riorganizzazione delle attività trasfusionali regionali".
 43. Rossi D. *Esperienza Lombardia. Processo di Centralizzazione nella Regione Lombardia*. AVIS Regionale Lombardia. Piacenza, 16 settembre 2016. Available from: <http://www.avislombardia.it/wp-content/uploads/Relazione-Davide-Rossi.pdf> . Accessed: 15 maggio 2019.
 44. Regione Lombardia. Deliberazione n. X/5235. Seduta del 31 maggio 2016: "Recepimento degli accordi sta-
 - to-regione del 20/10/2015 (Rep. Atti 168/CSR) e del 14/04/2016 (Rep. Atti 61/CSR) in ordine alle tariffe di cessione degli emocomponenti e degli emoderivati e alle quote di rimborso per le attività svolte dalle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue".
 45. Regione Lombardia. Deliberazione n. X/5954. Seduta del 5 dicembre 2016: "Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sociosanitario per l'esercizio 2017".
 46. Regione Puglia. Deliberazione n. 2040. Seduta del 7 novembre 2013: "Razionalizzazione dei processi diagnostici di qualificazione biologica degli emocomponenti nelle Strutture Trasfusionali".
 47. Regione Puglia. Deliberazione n. 900. Seduta del 7 giugno 2017: "Regolamento regionale 10 marzo 2017, n. 7 di riordino della Rete ospedaliera pugliese, ai sensi del D.M. n. 70/2015 e delle Leggi di Stabilità 2016-2017. Modello organizzativo della Rete trasfusionale pugliese, in attuazione dell'art. 5 del R.R. n. 7/2017".
 48. Regione Puglia. PDTA talassemia - Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per i soggetti affetti da Talassemia. Available from: <https://www.microcitemicidipitanata.it/pdta-talassemia/>. Accessed: 15 maggio 2019.
 49. Regione Sicilia. Decreto Dirigenziale n. 51 del 17 gennaio 2019: "Programma per la compensazione intra ed interregionale degli emocomponenti labili per l'anno 2019".
 50. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale n. 1101 del 15 giugno 2016: "Recepimento dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano del 20 ottobre 2015 - Rep. Atti n. 168/CSR - concernente Indicazioni in merito al prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra Regioni e Province autonome delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione, nonché azioni di incentivazione dell'interscambio tra le aziende sanitarie all'interno della Regione e tra le Regioni, in attuazione degli articoli 12, comma 4, e 14, comma 3, della legge 21 ottobre 2005, n. 219".
 51. Stokes EA, Wordsworth S, Staves J, et al. *Accurate costs of blood transfusion: a microcosting of administering blood products in the United Kingdom National Health Service*. *Transfusion*. 2018;58(4):846-853.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it