

# Proposta di revisione del Nomenclatore Nazionale relativamente alle procedure di aferesi terapeutica

## INTRODUZIONE

L'aferesi terapeutica, finora considerata esclusivamente con la dizione plasmferesi, così come inserita nell'ultimo Nomenclatore Nazionale (alla voce 99.71) del 1996, ha subito negli ultimi anni un notevole cambiamento, conseguente allo straordinario sviluppo tecnologico delle apparecchiature e alla consistente espansione delle indicazioni.

Ciò ha determinato un notevole incremento delle metodiche, che sono diventate sempre più selettive nella sottrazione di specifiche componenti plasmatiche, esigendo la presenza di personale sanitario particolarmente addestrato per competenze scientifiche e tecniche, configurando, quindi, l'aferesi terapeutica come un settore ad alta specializzazione.

Questo cambiamento nella strategia terapeutica è già stato adottato nel mondo scientifico occidentale, con la creazione di Centri di riferimento ad alta specializzazione, dove sono praticate le più moderne procedure aferetiche.

L'estensione delle indicazioni ha comportato che l'applicazione delle procedure aferetiche fosse indirizzata a pazienti di diversa competenza specialistica, laddove la gestione pratica della metodica era demandata ai soli Centri trasfusionali o nefrologici.

L'efficacia della terapia aferetica e il suo diffuso impiego nei più diversi settori della medicina trovano ampia giustificazione nella messe di lavori scientifici pubblicati sull'argomento negli ultimi decenni.

Dalle evidenze riportate hanno preso spunto e definizione numerose Linee Guida, dalle più recenti dell'*American Society for Apheresis*, anno 2010 (*Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Application Committee of the American Society for Apheresis, Journal of Clinical Apheresis* 2010; 25: 83-177), alla II Consensus Conference italiana sulla LDL-aferesi, anno 2009 (*Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2010; 20: 761-2; visionabile anche sul sito web: [www.ateresi.it](http://www.ateresi.it)), alle Linee Guida per l'aferesi terapeutica in nefrologia elaborate, qualche anno prima, dal Gruppo di Studio della Società Italiana di Nefrologia (Busnach G, Passalacqua S, a nome del Gruppo di Studio Aferesi Terapeutica della Società Italiana di Nefrologia. *Linee guida per l'aferesi terapeutica in nefrologia*. *G Ital Nefrol* 2000; 17/4: 433-9).

Si impone, pertanto, un cambiamento radicale nella considerazione dei trattamenti aferetici extracorporei, che non possono essere limitati alla sola metodica della plasmferesi, così come indicato dall'ultimo Nomenclatore Nazionale, ma devono comprendere le nuove procedure scaturite dall'evoluzione tecnologica.

Va altresì sottolineato che la plasmferesi è stata erroneamente inserita nell'ultimo Nomenclatore Nazionale come prestazione diagnostica dei laboratori analisi (branca numero 3), svilendone la sua natura di intervento terapeutico.

Ogni aggiornamento del Nomenclatore dovrebbe, pertanto, prevedere, oltre a un incremento delle tecniche di aferesi terapeutica, anche una loro più idonea collocazione come, per

esempio, quella nell'aggregazione T-Terapeutiche, alla voce aggregazione T-9, definita come "altre prestazioni terapeutiche".

## Legislazione attuale

La menzione nei testi ufficiali di una procedura di aferesi terapeutica che non fosse la plasmferesi risale al D.M. 1/02/1991, parzialmente modificato con il D.M. 5/08/92, dove si cita la LDL-aferesi (metodica di rimozione selettiva per il colesterolo LDL), destinata alla categoria di pazienti affetti da "ipercolesterolemia familiare", per i quali (art. 3, punto 38) era stata prevista l'esenzione dalla quota di partecipazione alla spesa.

Saltando al 2001, con la Circolare del Ministero della Salute n.13 del 13 Dicembre 2001, che riprende tutti i passaggi legislativi successivi sull'argomento, vengono fornite "Indicazioni per l'applicazione dei regolamenti relativi all'esenzione per malattie croniche e rare" (G.U. del 21 Febbraio 2002). La Circolare, facendo espresso riferimento ai D.M. n. 329 del 28/5/99 e D.M. n.279 del 18/5/2001, individua nell'allegato 1 "Elenco delle malattie croniche invalidanti che danno diritto all'esenzione della partecipazione al costo" quattro forme di iperlipidemia, per le quali, con il codice 99.71 della tabella 025, è stata predisposta l'esenzione tanto della plasmferesi terapeutica che della LDL-aferesi. In aggiunta, lo stesso Consiglio Superiore di Sanità, Sessione LXII, Sezione II, aveva espresso parere favorevole e confermativo sul riconoscimento della LDL-aferesi quale prestazione necessaria al trattamento dell'ipercolesterolemia Familiare Omozigote, considerata, a giusto titolo, una delle "malattie rare".

Ciononostante, a tutt'oggi non esiste un rimborso nazionale specificamente riferito alla LDL-aferesi. Il rimborso a cui si fa generalmente riferimento è alla voce plasmferesi, che corrisponde a 439 euro, ampiamente al di sotto dei costi di una terapia selettiva e, quindi, di applicazione cronica. L'incornguenza nasce, quindi, dall'esistenza di un decreto ministeriale che menziona precisamente un trattamento "LDL-aferesi selettiva", di cui riconosce l'esenzione, ma per il quale non prevede un corrispettivo rimborso, obbligando l'utente a interpretazioni personali o, al limite, alla mancata prestazione della terapia per problematiche legate al budget.

Facendo riferimento all'art. 1 del D.M. 22 Luglio 1996, che prevede la possibilità per le Regioni di tariffare alcune prestazioni erogate nel territorio di competenza e non previste dal Nomenclatore Nazionale, alcune Regioni italiane hanno provveduto a inserire la LDL-aferesi nel loro tariffario regionale, riconoscendola come prestazione ambulatoriale.

La Regione Toscana, con delibera n.193 del 19 Marzo 2007, ha previsto un rimborso di 1500 euro per ogni seduta di LDL-aferesi.

La Regione Abruzzo ha inserito nel suo Nomenclatore non solo la LDL-aferesi, al costo di 1100 euro, ma anche altre procedure di aferesi selettiva (plasma-adsorbimento, plasma-filtrazione a cascata, plasma-immunoassorbimento, fotoaferesi), sebbene il rimborso per tali procedure sia, a oggi, sospeso.

La Regione Veneto ha autorizzato le Aziende di Padova e Verona, con delibera di giunta n. 2883 del 3/10/2003, e recentemente anche la ASL di Legnago, a eseguire la LDL-aferesi, quale

prestazione di nicchia, per pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare, al costo di 1400 euro per sessione. L'aggiornamento del Nomenclatore, attualmente in attesa di delibera, prevede l'inserimento delle prestazioni di "Plasmaferesi selettiva (LDL-afèresi) terapeutica" al costo di 929 euro, costo sottostimato per qualsiasi tipo di procedura di LDL-afèresi si adotti, e di "Filtrazione a cascata terapeutica (Immunoadsorbimento selettivo, granulocitoafèresi, adsorbimento selettivo)", al costo di 1796 euro.

La Regione Lazio ha autorizzato l'Azienda Policlinico Umberto I a erogare nuove prestazioni ambulatoriali, tra cui la LDL-afèresi e altre prestazioni di afèresi terapeutica selettiva, in quanto l'Umberto I è riconosciuto come Centro di riferimento della Regione stessa. Sebbene la LDL-afèresi non sia inserita ufficialmente nel Nomenclatore regionale, l'Azienda Policlinico Umberto I riceve un rimborso a piedilista.

La Regione Lombardia è stata una delle prime a prevedere un progetto di prevenzione cardio-vascolare, con l'approvazione di un protocollo organizzativo nel settore della LDL-afèresi, con delibera del 5/7/1993. Ha, inoltre, riconosciuto gli ospedali di Milano, A.O. Niguarda Ca' Granda, Pavia San Matteo, Ospedali Riuniti di Bergamo e Gallarate S. Antonio Abate come Centri di riferimento per l'esecuzione di tali trattamenti. Ciononostante, a tutt'oggi, non ha inserito nel Nomenclatore regionale la LDL-afèresi, che pure ha riconosciuto quale prestazione erogabile nel suo territorio.

Ultima in ordine di arrivo, ma sicuramente molto più completa, è arrivata la Regione Sicilia che, con un decreto dell'Assessorato alla Salute del 22 Marzo 2011, ha tariffato non solo la LDL-afèresi a 1500 euro per sessione, ma anche la fotoforesi (1537,90 euro), l'emofiltrazione a cascata per singola procedura (888,80) e le colonne per plasma adsorbimento e per immuno-adsorbimento selettivo, per singola procedura (1248,80 euro). Ha, inoltre, stabilito che, alla tariffa del *Plasma Exchange*, debbano essere sommati i costi del plasma o dell'albumina o delle emazie utilizzati nel corso della procedura.

Esempi simili di realtà ospedaliere dove si praticano procedure di afèresi selettiva come la LDL-afèresi sono variamente distribuiti sul territorio italiano, senza che sia ufficializzata da normative regionali la loro tariffazione.

Da una panoramica delle considerazioni esposte, emergono alcuni punti salienti:

- le procedure di afèresi terapeutica selettiva costituiscono un approccio terapeutico ormai largamente impiegato in Centri trasfusionali e nefrologici sparsi per il territorio nazionale, con un numero di procedure annuali che, come stimato dai registri di afèresi terapeutica della Società Italiana di Nefrologia e della Società Italiana di Emaferesi, supera sicuramente la cifra di 20.000;
- esiste un'estrema disomogeneità nella normativa che regola l'erogazione delle procedure di afèresi terapeutica selettiva, passando da Regioni in cui esiste un rimborso ad altre dove l'unica tariffa considerata è quella della plasmaferesi;
- dove erogate, le procedure di afèresi selettiva sono appannaggio di Centri ospedalieri a elevata specializzazione, con competenze dedicate e servizi cardio-rianimatori di supporto.

### **Afèresi Terapeutica attualmente erogata in Italia**

La mancanza di una tariffazione delle procedure di afèresi terapeutica comporta tutta una serie di vuoti di informazione relativamente all'attività svolta e una completa assenza di verifica

sull'adeguatezza dell'afèresi praticata, a partire dall'idoneità della sede dove viene erogata, all'indicazione, alla selezione della procedura, all'esecuzione del programma terapeutico, all'assistenza clinica, agli *standard* di sicurezza e così via.

Due organizzazioni, il Gruppo di Studio di Afèresi Terapeutica della Società Italiana di Nefrologia (GS afèresi terapeutica SIN) e la Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIdEM), si sono occupate in maniera autonoma di verificare l'attività svolta, ciascuna nel proprio settore di competenza. Le U.O. di Immunoematologia, i Centri Trasfusionali e le U.O. di Nefrologia e Dialisi, fisiologicamente preposti alla manipolazione e al trattamento del sangue, sono i naturali depositari di questo presidio terapeutico e, salvo poche eccezioni, trattano i pazienti con patologie di propria pertinenza e quelli commissionati dalle altre specialità.

In linea, dunque, con l'attività "istituzionale", la SIdEM ha pubblicato a cadenza quinquennale dei resoconti di attività, relativamente all'afèresi terapeutica e produttiva, sviluppati tramite questionari gestiti con sistema cartaceo: (1) *A preliminary survey of the apheresis activity in Italy; a perspective for the Italian Registry of apheresis*. De Silvestro G, Marson P, et al. *Int J Artif Organs* 2000; 23: 114-8; (2) *National survey of apheresis activity in Italy* (2000), De Silvestro G, Marson P, et al. *Transfusion and Apheresis Science* 2004; 30: 61-71; (3) *The Italian SIdEM Registry for Apheresis; an overview of the 2005 statistics*. De Silvestro G, Bagatella P, et al. *Int J Artif Organs* 2008; 31 (4): 354-62.

Il Gruppo di Studio sull'afèresi terapeutica della Società Italiana di Nefrologia ha realizzato un registro per l'afèresi terapeutica, prima in versione cartacea e, successivamente, completamente informatizzato e *on-line* dal 2003, su un sito dedicato ([www.aferesi.it](http://www.aferesi.it)), aperto e liberamente navigabile. Gli operatori delle UU.OO. accreditate registrano autonomamente la loro attività nel database del sistema operativo e i dati elaborati vengono riproposti, in tempo reale, organizzati in tabelle e grafici in una pagina dedicata alle statistiche. Due lavori riferiscono sull'attività del registro: (1) *The Italian Registry for Therapeutic Apheresis. A report from the Apheresis Study Group of the Italian Society of Nephrology*. Passalacqua S, Staffolani E, et al. *J Clin Apheresis* 2005; 20: 101-6; (2) *Il Registro Italiano di Afèresi Terapeutica: quindici anni di attività*. Passalacqua S, Staffolani E, et al. *G Ital Nefrol* 2009; 26 (1): 81-9.

Disponiamo, dunque, di informazioni, raccolte in maniera disomogenea, che solo parzialmente ci danno una dimensione della vastità del fenomeno afèresi, della molteplicità delle sue applicazioni e della numerosità delle Specialità medico-chirurgiche interessate al suo impiego clinico. Dai dati presentati dalla SIdEM in occasione del XV Corso Nazionale di Aggiornamento (Roma 23-25/09/2010) e dai dati riportati nel registro del GS afèresi terapeutica SIN possiamo avanzare una stima dell'attività svolta nel 2009: in 18 Regioni Italiane sono state praticate circa 20.000 procedure di trattamento su plasma.

Le patologie maggiormente trattate sono state quelle neurologiche (miastenia, sindrome di Guillain Barré, polineuropatia cronica) e, a seguire, quelle ematologiche (crioglobulinemia mista, porpora trombotica trombocitopenica), quelle gastroenterologiche (malattie infiammatorie croniche dell'intestino, iperbilirubinemie) e così via. Il maggior numero di afèresi è stato praticato per il trattamento di ipercolesterolemie geneticamente determinate, miastenia grave e rigetto del trapianto di rene.

Per colmare questa "area grigia" sull'informazione, il GS afèresi terapeutica SIN e la SIdEM hanno concordato di concentrare il loro impegno nella realizzazione di un Registro Nazionale di Afèresi Terapeutica Unico. Un programma informatizzato condiviso sarà operativo dalla 2a metà dell'anno corrente 2011 e porterà alla realizzazione di un *database* in cui saranno archiviate in

maniera omogenea tutte le procedure eseguite in Italia. Potremo, in tal modo, effettuare un censimento corretto delle procedure somministrate e raccogliere tutta una serie di informazioni che ci permetteranno di avere in tempo reale una visione completa dell'afesi terapeutica praticata in Italia.

### **Proposta delle Società Scientifiche sottoscrittrici**

Sulla base di tutte le considerazioni esposte, si ritiene che le varie tecniche di afesi terapeutica selettiva possano essere per semplicità e praticità raccolte in tre grandi gruppi e, pertanto, viene proposta l'introduzione nel Nomenclatore Nazionale di tre nuove prestazioni di afesi terapeutica, elencate di seguito:

#### **1. AFERESI SELETTIVE SU SANGUE INTERO**

#### **2. AFERESI SELETTIVE SU PLASMA**

#### **3. FOTOCHEMIOTERAPIA EXTRACORPOREA**

Si ribadisce che le predette prestazioni aferetiche, da considerarsi trattamenti di depurazione extracorporea per molti aspetti paragonabili alle procedure emodialitiche, sono già correntemente erogate, secondo i dettami di Linee Guida nazionali e internazionali, da Centri di alta specializzazione distribuiti sul territorio nazionale.

Queste prestazioni consentono la sottrazione di molecole tossiche per l'organismo e causa di patologia, direttamente dal sangue intero o dal plasma, dopo la separazione dalla componente cellulare del sangue; la fotochemioterapia extracorporea prevede il prelievo selettivo di una componente cellulare (cellule mononucleate), il loro trattamento farmacologico e radiante e la loro reinfusione.

Alcune delle sostanze rimosse sono di derivazione endogena, ossia provenienti dallo stesso organismo che ne produce in quantità abnorme, come è il caso, per esempio, del colesterolo LDL, della bilirubina o di anticorpi rivolti contro strutture del corpo.

Altre sostanze sono, invece, veri e propri tossici di produzione esogena, derivanti da germi come le endotossine o da funghi, o possono essere rappresentati da farmaci assunti a posologie elevate.

L'attività di tali Centri è solo in alcuni casi coperta da adeguati rimborsi, a seguito di specifiche normative regionali. Per la maggior parte, al contrario, le sessioni di afesi terapeutica selettiva sono rimborsate come semplici plasmaferesi, con un evidente divario tra il costo effettivo della prestazione e la remunerazione ricevuta.

Lo stesso non accade in molti Paesi occidentali, dove le normative nazionali riconoscono molte prestazioni aferetiche.

Nel caso della LDL-afesi, per esempio, la Germania riconosce un rimborso già dal 1991, riconfermato nel 2003. La FDA americana ha autorizzato tale prestazione nel 1996 e, in Giappone, addirittura nel 1986.

L'immunoassorbimento è riconosciuto in Germania e negli Stati Uniti, con il relativo rimborso, per specifiche patologie.

La granulocitoafesi, recente procedura indicata nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali, ha ricevuto in Germania l'approvazione per il rimborso nel 2002.

Come si deduce già da questi pochi esempi, proprio per rispondere alle attuali ristrettezze economiche che gravano pesantemente sulle decisioni sanitarie, le strategie per definire i

rimborsi tariffari e aggiornare alle più moderne evoluzioni delle conoscenze mediche il bagaglio terapeutico offerto dovrebbero essere coordinate a livello nazionale in maniera omogenea, per supportare e non per limitare i nuovi sviluppi nel campo delle terapie aferetiche.

In quest'ottica si inquadra la proposta summenzionata, che, accanto all'introduzione delle tre nuove procedure aferetiche, ne definisce anche un'analisi dei costi.

### **Analisi dei costi**

Il costo complessivo per procedure ambulatoriali va costruito su tre parametri:

- personale (consulenza clinica, assistenza sanitaria, *follow-up*, aggiornamento);
- materiale di consumo (materiale monouso, ammortamento e manutenzione apparecchiature);
- spese generali e di struttura (costi ambientali sostenuti dall'Azienda come locali, costi energetici, ecc.).

Il personale impiegato per l'esecuzione delle procedure di afesi terapeutica selettiva è stato individuato in un Dirigente Medico (stabilisce i parametri della sessione, controlla le condizioni cliniche del paziente, interviene nell'eventualità di complicanze, ecc.) e in un Infermiere Professionale (allestisce l'apparecchiatura, esegue praticamente la sessione, monitorizza a cadenze programmate i parametri vitali, ecc.).

L'impegno orario delle due figure è stato considerato identico per tutte le procedure aferetiche sottoelencate e, nello specifico, pari a 1 ora per il Dirigente Medico e a 3 ore per l'Infermiere Professionale.

Il costo orario, come da valutazione media aziendale di un'Azienda Sanitaria tipo, è risultato pari a 74 euro per un Dirigente Medico e a 31 euro per un Infermiere Professionale.

A tali somme vanno aggiunti gli oneri previdenziali pari al 44.5% per il Medico e al 25.8% per l'Infermiere, oltre all'IRAP all'8.5% sull'imponibile ottenuto dalla somma dei due costi.

Pertanto, il costo complessivo del personale impiegato per tutte le procedure di afesi selettiva indicate qui di seguito è pari a 242 euro.

Il costo del materiale, sulla base del prezzo medio speso sul territorio nazionale per l'acquisto, tenendo anche conto di quanto tariffato dalle Regioni summenzionate dove tali prestazioni risultano autorizzate, è stato così definito:

1. afesi selettiva su sangue (LDL-afesi su sangue intero, granulocitoafesi, leucocito-afesi, emoperfusione): € 1100;
2. afesi selettiva su plasma (LDL-afesi su plasma-filtrazione a cascata, immunoassorbimento): € 1300;
3. fotochemioterapia extracorporea: € 700.

Le spese generali, che variano dal 15 al 20%, a seconda delle caratteristiche dell'Azienda che eroga le prestazioni, sono state calcolate pari al 17.5%.

Dalla risultante delle tre componenti, le tariffe proposte sono le seguenti:

**1. AFERESI SELETTIVA SU SANGUE € 1577**

**2. AFERESI SELETTIVA SU PLASMA € 1812**

**3. FOTOHEMIOTERAPIA EXTRACORPOREA € 1107**

A tali costi va, come di norma, aggiunta la percentuale relativa all'IVA che finora, per l'afesi terapeutica, è stata del 20%, come per gli altri dispositivi medici.

È noto, invece, che, per le terapie dialitiche, il legislatore ha previsto un abbattimento dell'IVA al 4%.

Tenendo presente che i trattamenti aferetici sono procedure di depurazione extracorporea, del tutto sovrapponibili a procedure dialitiche, si propone che anche per le metodiche di afesi terapeutica si adotti l'IVA al 4%. Ciò consentirebbe un contenimento delle tariffe e un'omogenea considerazione di interventi terapeutici simili.

### **Considerazioni conclusive**

Alla luce delle considerazioni esposte, nell'ottica di una fruttuosa collaborazione tra Società Scientifiche miranti a garantire la più aggiornata ed efficace assistenza clinica e le autorità regolatorie aventi il compito di gestire al meglio le risorse disponibili, si propone l'introduzione nel Nomenclatore Nazionale di tre nuove procedure di afesi terapeutica, per riconoscere ufficialmente una possibilità terapeutica utile alle prospettive di salute della popolazione.

*Società Italiana di Nefrologia*

*Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione cellulare*