



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**

**Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova**  
Dipartimento di Pediatria

**SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN  
Medicina dello Sviluppo e Scienze della Programmazione  
INDIRIZZO Scienze della Programmazione  
CICLO XXII**

**FARMACI E MALATTIE RARE.  
PROGRAMMAZIONE DELLE RETI PER IL TRATTAMENTO DEI MALATI  
DI UNA AMPIA AREA DEL NORD ITALIA**

**Direttore della Scuola:** Ch.mo Prof. Giuseppe Basso

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.mo Prof. Paola Facchin

**Supervisore:** Ch.mo Prof. Paola Facchin

**Dottorando:** Dr.ssa Cinzia Minichiello

**Gennaio 2010**



*A Giuliano*



# INDICE

RIASSUNTO

ABSTRACT

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>1</b>
1.1. I farmaci: le radici storiche .....	1
1.2. Farmaci e sanità pubblica .....	6
1.3. Metodi di studio epidemiologico per la valutazione dell'uso dei farmaci .....	8
1.4. Le fasi di studio per l'immissione in commercio di un farmaco .....	11
1.5. Disegno metodologico ed analisi dei trial clinici di fase 1, 2 e 3 .....	15
1.5.1. <i>Un disegno sequenziale a tre stadi per i trial clinici nelle malattie rare</i> .....	20
1.6. I farmaci dalla sperimentazione alla pratica clinica .....	21
1.7. Innovazione della terapia e sviluppo dei nuovi farmaci .....	26
1.7.1. <i>Uno sguardo alle ultime frontiere delle biotecnologie per la cura della salute</i> .....	30
1.8. Malattie rare e Farmaci Orfani .....	31
1.8.1. <i>La definizione di malattia rara</i> .....	31
1.8.2. <i>Quanto comuni sono le malattie rare?</i> .....	32
1.8.3. <i>I Farmaci Orfani</i> .....	35
1.8.4. <i>Legislazione statunitense: Orphan Drug Act e successive modifiche</i> .....	35
1.8.5. <i>La politica sui farmaci orfani in Europa</i> .....	38
1.9. I farmaci orfani: questioni etiche ed economiche .....	43
1.10. Le politiche per le malattie rare in Italia .....	46
1.10.1. <i>Il Decreto Ministeriale n. 279/2001</i> .....	46
1.11. Sistemi di sorveglianza sulle malattie rare .....	48
<b>2. OBIETTIVI .....</b>	<b>49</b>
<b>3. MATERIALI E METODI .....</b>	<b>53</b>
3.1. Registro Malattie Rare Regione del Veneto .....	53
3.2. Obiettivi del Registro delle Malattie Rare .....	53
3.3. Struttura del sistema .....	54
3.4. Descrizione funzionale del sistema .....	55
3.5. La gestione dell'erogazione dei prodotti dietoterapici ai pazienti con malattie metaboliche congenite .....	57
3.6. La gestione dei piani terapeutici personalizzati .....	60
3.7. Fonti di dati .....	62
3.8. Il Compendio Farmaceutico Telematico (CFT) del Farmaco e del Parafarmaco-Farmadati .....	63
3.9. La classificazione ATC .....	64

3.10. La definizione dei protocolli terapeutici: analisi della letteratura medica con il metodo EBM.....	65
3.11. Il centro informazioni del Registro Malattie Rare del Veneto .....	68
3.12. Analisi Statistica .....	69
<b>4. RISULTATI .....</b>	<b>71</b>
4.1. La rete dei Centri di Riferimento interregionali di area vasta per le malattie rare .....	71
4.2. I protocolli farmacologici .....	74
4.2.1. <i>Premessa</i> .....	74
4.2.2. <i>Il protocollo terapeutico per le malattie rare neurologiche condiviso dai Centri di Riferimento dell'area vasta</i> .....	79
4.2.3. <i>La metodologia di lavoro</i> .....	80
4.2.4. <i>Descrizione della proposta formulata e delle criticità incontrate</i> .....	91
4.2.5. <i>Il protocollo terapeutico per le malattie rare metaboliche ex DM n.279/2001</i> .....	96
4.2.6. <i>Applicazione del metodo EBM nelle malattie rare metaboliche</i> .....	97
4.2.7. <i>Descrizione della proposta formulata e delle criticità incontrate</i> .....	109
4.3 Prossimo obiettivo: la definizione del protocollo terapeutico per le malattie rare dermatologiche .....	111
4.4. Descrizione del sistema regionale di erogazione dei prodotti dietetici ai pazienti con malattie metaboliche congenite: anni 2003-2007 .....	118
4.4.1. <i>Attività relativa agli anni 2003-2007</i> .....	120
4.4.2. <i>Proposta di una nuova gestione del sistema regionale di erogazione dei prodotti dietetici: anni 2008-2009</i> .....	125
4.5. I dati del Registro Malattie Rare del Veneto .....	146
4.5.1. <i>I pazienti</i> .....	148
4.5.2. <i>Analisi delle prescrizioni nei piani terapeutici personalizzati</i> .....	153
4.6. Indagine regionale sulla spesa per farmaci acquistati all'estero e farmaci usati off-label nelle malattie rare negli anni 2006-2007 .....	159
4.6.1. <i>L'uso off-label dei farmaci e la normativa</i> .....	160
4.6.2. <i>Descrizione del lavoro di indagine</i> .....	162
4.6.3. <i>I dati di spesa</i> .....	164
4.6.4. <i>Alcune considerazioni sugli usi off-label registrati</i> .....	166
4.7. I farmaci orfani .....	168
4.7.1. <i>I farmaci orfani approvati nell'Unione europea e disponibili in Italia</i> .....	168
4.8. Il nuovo piano terapeutico personalizzato .....	178
<b>5. DISCUSSIONE .....</b>	<b>191</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>199</b>

## **RIASSUNTO**

Le malattie rare sono patologie potenzialmente letali o cronicamente debilitanti, caratterizzate da bassa prevalenza ed elevato grado di complessità. In gran parte di origine genetica, esse, tuttavia, comprendono anche rare forme tumorali, malattie autoimmuni, malformazioni congenite, patologie di origine infettiva o tossica. Queste malattie, perciò, richiedono un approccio articolato e complesso, basato su interventi specifici e combinati volti a prevenire un'elevata morbilità o, laddove sia evitabile, la mortalità precoce e a migliorare la qualità della vita e il potenziale socioeconomico delle persone colpite.

Lo sviluppo di farmaci per le malattie rare è stato limitato dalla scarsa conoscenza dei meccanismi patogenetici di queste malattie e dal numero esiguo di soggetti affetti disponibili per la conduzione di trial clinici con un buon disegno, così come dai costi proibitivi nell'investire in un nuovo agente farmacologico con un ridotto mercato potenziale, pur rispondendo ad un bisogno di salute pubblica.

L'introduzione di politiche sui farmaci orfani ha fornito importanti incentivi per la ricerca e lo sviluppo dei farmaci orfani in diversi Paesi.

Nell'Unione europea, un farmaco riceve la designazione di farmaco orfano se inteso per la diagnosi, la prevenzione o la terapia di una patologia che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce meno di 5 persone su 10000 abitanti nell'UE (Regolamento europeo n. 141/2000). Questa definizione può essere estesa anche ad altre patologie più frequenti gravi o seriamente debilitanti se il ritorno economico atteso dallo sviluppo e dalla commercializzazione del medicinale all'interno della Comunità non è tanto redditizio da giustificare l'investimento necessario da parte dell'industria farmaceutica.

Il Regolamento europeo stabilisce dunque i criteri per la designazione del farmaco orfano nell'UE e descrive gli incentivi forniti (esclusività di mercato di 10 anni, assistenza al protocollo, accesso alla procedura centralizzata per l'autorizzazione all'immissione in commercio) per incoraggiare la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione dei medicinali per trattare, diagnosticare o prevenire le malattie rare.

Negli ultimi anni, queste azioni promosse a favore dei farmaci orfani in USA e nell'UE, hanno dato come risultato lo sviluppo di terapie innovative per un certo numero di malattie rare

Nonostante questo progresso, ancora molte malattie rare sono orfane di terapie efficaci e sicure.

Nel 2001, è stata istituita in Italia una legge specifica sulle malattie rare (D.M. n. 279/2001), che garantisce specifiche forme di tutela ai soggetti affetti da malattie rare, ed assegna alle Regioni il compito di creare una rete di assistenza dedicata ai pazienti con malattie rare.

A partire dal 2002 nella Regione Veneto è stato implementato un unico sistema computerizzato di monitoraggio delle malattie rare che unisce i processi di certificazione-esenzione con l'erogazione dei benefici previsti per legge, e consente la registrazione dei pazienti nel Registro Regionale delle Malattie Rare.

I Registri esistenti sono per la maggior parte registri di una singola patologia, o al massimo di gruppi di patologie, come ad esempio quello delle malformazioni congenite. Questi Registri, pur estremamente utili per indagare le storie naturali delle specifiche malattie, non permettono di avere stime adeguate dell'impatto dell'intero problema delle malattie rare nella popolazione; per questo servono monitoraggi area-based. L'area territoriale monitorata deve essere sufficientemente ampia da permettere la rilevazione di eventi rari.

Nel 2004 è stata congiuntamente istituita dai governi delle Regioni Veneto, Friuli Venezia-Giulia, P.A. di Trento e Bolzano un'area comune detta Area Vasta per le malattie rare, trasparente ai pazienti con un'unica rete di Centri di riferimento e con un unico sistema di monitoraggio, quello già utilizzato dalla Regione Veneto. I punti strategici di questo comune sistema di monitoraggio sono l'implementazione e la condivisione di strategie di programmazione a favore dei malati rari e la definizione di comuni linee-guida e di protocolli diagnostici-terapeutici per l'assistenza farmaceutica ai pazienti di tutto il territorio di area vasta.

Il sistema collega tutti i centri di riferimento individuati dalla Regione, tutti i servizi territoriali, distretti e servizi farmaceutici. La persona con malattia rara entra nel sistema dopo aver ricevuto la diagnosi di malattia rara, seguita dall'esenzione rilasciata dai distretti sociosanitari. Solo in questo modo il paziente può ricevere i benefici previsti

per legge. Tutte queste informazioni sono automaticamente gestite dallo stesso sistema, strutturato per fornire servizi direttamente alle persone con malattia rara e collegando in tempo reale i servizi sanitari e sociali regionali.

Il valore aggiunto di tale sistema di monitoraggio risiede nel fatto che è parte integrante della rete dei servizi, collegando, attraverso la condivisione di uno stesso strumento informativo, reti verticali e reti orizzontali di assistenza. Il sistema informativo rappresenta in questo senso un sistema erogatore di servizi, pensato e strutturato, sia nei contenuti che nell'architettura, per favorire i percorsi dei pazienti nell'ottenimento dei benefici previsti per legge. L'informazione e le soluzioni tecniche implementate rappresentano il collante che permette di unire, attorno al paziente, i diversi attori, che numerosi ed in tempi diversi, concorrono a realizzare l'assistenza e la presa in carico.

I protocolli terapeutici elaborati dai Centri di Riferimento della rete di Area Vasta sono accessibili e condivisi attraverso il sistema informativo unico.

L'accessibilità ai prodotti medicinali orfani dipende dal tipo di sistema sanitario presente nei vari paesi: basato su un sistema universalistico oppure su differenti meccanismi assicurativi. In ogni caso potrebbero dare un grande supporto alla sostenibilità dei sistemi e quindi all'accessibilità ai farmaci a medio e lungo periodo l'implementazione di meccanismi di monitoraggio post-marketing che permettano sia ad un livello EU che ad un livello nazionale di modificare il prezzo in commercio del farmaco in funzione della diffusione reale e del suo utilizzo.

L'impatto sui sistemi sanitari di questi medicinali dovuto agli alti costi ed al numero crescente dei pazienti eleggibili ai trattamenti richiede di valutare sia il beneficio reale apportato in termini di miglioramento della qualità di vita dei pazienti trattati e quindi della reale efficacia nella pratica clinica di questi medicinali sia della sostenibilità del sistema.

Le nuove modalità per la prescrizione di farmaci, parafarmaci, dietetici, ed altri dispositivi sanitari messe a punto nel sistema informativo delle malattie rare, prevedono la gestione completa del percorso di prescrizione, dispensazione e somministrazione dei farmaci orfani, e delle preparazioni galeniche ospedaliere. Questo rinnovamento contribuisce al miglioramento del sistema di monitoraggio delle malattie rare a supporto della programmazione sanitaria a favore di questi pazienti.



## **ABSTRACT**

Rare diseases are life-threatening or chronically debilitating diseases with a low prevalence and a high level of complexity. Most of them are genetic diseases, the others being rare cancers, auto-immune diseases, congenital malformations, toxic and infectious diseases among other categories. They call for a global approach based on special and combined efforts to prevent significant morbidity or avoidable premature mortality, and to improve quality of life or socio-economic potential of affected persons.

Drugs development for these conditions has been limited by a lack of understanding of the underlying mechanisms of disease and the relative unavailability of subjects for clinical trials, as well as the prohibitive cost of investing in a novel pharmaceutical agent with poor market potential. Nevertheless, the introduction of Orphan Drug legislations has provided important incentives for the development of orphan drugs.

In the EU, a drug will receive orphan status designation if it is intended for the diagnosis, prevention, or treatment of a life-threatening or chronically debilitating condition affecting less than 5 person per 10,000 (Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products). This definition can be extended to more frequently occurring diseases if they are life-threatening, seriously debilitating or if the return on the marketing would not be expected to justify the investment in development.

In recent years, in the US and Europe, incentives provided by orphan drug legislation have resulted in the development of innovative therapies for a number of rare diseases. Despite this progress, no effective and safe treatment is available for many rare diseases.

In 2001 in Italy, a specific law on rare diseases was issued (DM n.279/2001), providing specific benefits to party entitled patients and submitting to the Regions the assignment of creating a care network dedicated to patients affected by rare diseases, based on the existing structures of proven excellence in the care and research field.

Since 2002 in the Veneto Region a unique computerized monitoring system allowing diagnosis recording, exemption leading to benefits' entitlement and cases' enrolment in the Veneto Region Registry for rare disorders was implemented.

The most Registries focused on a specific disease, or on a group of diseases, despite their importance in improving the knowledge on specific disorders, are of limited usefulness from a health care planning point of view. To properly determine the impact of rare disorders at a population level, area-based surveillance systems are needed, monitoring not the single conditions but the whole group of rare disorders. The monitored area has to be wide enough to catch even rare events.

In 2004, a strategic agreement in the field of rare diseases was signed by the Veneto Region, Friuli Venezia Giulia Region and the Autonomous Provinces of Trento and Bolzano, in order to create a “Wide Area”, with common reference centres, completely covered by the same monitoring system, the one already in use in Veneto Region. Strategic points of the agreement are the implementation of common health plans to support training, information and research programmes in the field of RD. The system guarantees the free mobility of the patients in this Wide Area, at the same time simplifying the procedures to achieve the benefits provided by law. This system connects all the identified centres of reference, all the health districts and the local pharmaceutical services. The patient enters the surveillance system after a specific diagnosis of rare disease has been made, which is followed by the exemption issued by the local health districts. In this way the patient can receive the benefits provided by law. All the information is automatically managed by the same system, providing direct services to the patients as well as a real time link among all the health and social Services of the Region. Being part of the existing Health Services network represents the plus value of the monitoring system. This system is structured in order to connect the vertical networks of the reference centres and the horizontal networks of primary care services, located in the community where persons live.

The monitoring system is an informative tool directly delivering services to the patients, planned and implemented, both in contents and architecture, in order to simplify the pathways of patients in obtaining the benefits issued by the law. The information and the technical solutions implemented represent the glue connecting, around the patient, all the different actors that in different phases and with different roles are involved in the *prise en charge* processes.

Therapeutic protocols elaborated by the reference centres are accessible and shared through the informative system.

The accessibility to the orphan drugs depends on the organization of the health care system of each EU country, either based on a universalistic system or on private insurances. In any case, the implementation of post-marketing monitoring systems could strongly support the sustainability of the health systems as well as drugs' accessibility in the medium and long-term period, allowing also the modification of the drugs' market prices, according to their real utilization both at a national and at a EU level. The potential effect on health care systems due to high cost treatments and increasing number of eligible patients needs to be evaluated in terms of real impact on the quality life of patients, of really efficacy in clinical practice and of global sustainability.

The new strategies implemented in the rare diseases system to prescribe drugs, dietetics and other medical products consist in specific functions to manage the prescription, allocation and somministration processes of orphan drugs, galenic preparations. These changes improve monitoring system in order to support strategic health planning in the wide area for rare diseases.



# 1. INTRODUZIONE

## 1.1. I Farmaci: le radici storiche

La ricerca di rimedi efficaci contro il dolore e la malattia ha caratterizzato la storia dell'umanità sin dalle sue origini<sup>1</sup>. Dapprima si è proceduto in modo *empirico*, attraverso il casuale riscontro delle proprietà benefiche di erbe, di acque sorgive o di sostanze alimentari, poi attraverso l'idea che l'azione terapeutica potesse essere potenziata con il ricorso a pratiche magico-religiose in grado di facilitare la guarigione scacciando dal corpo del malato lo "spirito cattivo" ritenuto responsabile, secondo la concezione animistica, della malattia.

Molte piante medicinali, o i loro estratti, (olio di ricino, melograno, aloe, oppio, menta) erano parte rilevante del comune bagaglio farmacologico della medicina religiosa del mondo antico medio-orientale. Nella medicina razionale greca – dominata dalla "concezione umorale" di Ippocrate (460-377 a.C.), secondo la quale la malattia era causata da un difetto o da un eccesso di uno dei quattro umori presenti nel corpo umano (sangue, flegma, bile gialla e bile nera) – altre erbe medicamentose (veratro, elleboro nero, belladonna e ruta) rappresentavano le sostanze naturali più comunemente impiegate per preparare i medicinali adatti a curare i malati: purganti, narcotici, diaforetici, diuretici ed emetici.

Nei primi secoli dopo Cristo, la medicina classica greca e romana, come elencavano in modo preciso e analitico nelle loro opere mediche Dioscoride Pedanio (attivo in Asia Minore tra il 40 e il 60 d.C.) e Galeno (129–212 d.C.), aveva a disposizione un gran numero di sostanze medicamentose: 650 di origine vegetale, 85 di origine animale e 50 di origine minerale.

La cultura araba, che con il disgregarsi dell'impero romano si sovrappose e si sostituì gradualmente in larga parte d'Europa a quella greco-romana, in ambito medico valorizzava ulteriormente l'uso delle erbe medicinali. Accanto a questo sapere di importazione orientale, una preziosa opera di approfondimento delle proprietà curative delle piante medicinali si svolse prima nel silenzio dei monasteri e dei convento, poi nelle chiassose aule delle nascenti "officine del sapere", le università.

La medicina monastica conservava e tramandava le conoscenze dell'antica farmacologia vegetale, arricchendola con la scoperta di sempre nuove capacità

terapeutiche delle erbe coltivate nel “giardino dei semplici”. La medicina medioevale e rinascimentale raccoglieva, catalogava e descriveva in eleganti erbari le piante medicinali coltivate negli “orti botanici”.

Il Rinascimento, rinnovando la cultura europea, contribuì anche al cambiamento scientifico. In campo farmacologico la “rivoluzione terapeutica” compiuta da Paracelso (1493-1541), che contrappose alla concezione terapeutica ippocratico-galenica *contraria contrariis curantur* (i mali si curano con i loro contrari) la nuova modalità di cura *similia similibus curantur* (i simili curano i simili), s’affiancava alla “rivoluzione anatomica” operata da Andrea Vesalio (1514-1564), che, proponendo una visione completamente nuova del corpo umano, iniziava il cammino che avrebbe portato alla moderna medicina. Paracelso proponeva una terapia protochimica basata sulla trasformazione alchemica dei metalli tendente a superare la semplice cura centrata sui rimedi vegetali.

Nei due secoli successivi, la concezione puramente “meccanica” degli eventi morbosi, è stata progressivamente soppiantata da una visione più “chimica” dei fenomeni patologici, premessa fondamentale per la nascita di una farmacologia razionale (chimica e non più solo alchemica) e sperimentale (verificata e non più solo empirica) dei rimedi curativi. Una farmacologia che, come la medicina, fu profondamente rinnovata nell’Ottocento grazie soprattutto alle originali concezioni di tre geniali scienziati: la “medicina sperimentale” di Claude Bernard (1813-1878), la “teoria dei germi” di Louis Pasteur (1822-1895) e la “patologia cellulare” di Rudolf Virchow (1821-1902).

La prima poneva l’accento sull’importanza di correlare correttamente e sperimentalmente cause ed effetti sia in campo patologico che terapeutico; la seconda dimostrava l’esistenza di organismi viventi invisibili ad occhio nudo (microbi) all’origine di eventi fisiologici e patologici; la terza poneva l’accento sull’importanza delle modificazioni cellulari nei processi patologici, indicando la cellula (il mattone costitutivo di ogni organismo biologico) quale bersaglio principale sul quale dovevano agire i farmaci.

La chimica farmaceutica riuscì nei primi decenni dell’Ottocento ad isolare dalle piante medicinali (soprattutto china, oppio, tabacco e caffè) il “principio attivo” responsabile dell’effetto curativo (chinina, morfina, nicotina, caffeina), purificandolo ed iniziandone

la produzione in grande quantità, in modo da renderlo disponibile per le indagini sperimentali degli scienziati e per l'uso terapeutico da parte di medici e farmacisti.

In ambito farmacologico, oltre a questa importante conquista, la vera novità dell'Ottocento fu la nascita dei farmaci sintetici: non più estratti di sostanze vegetali, animali o minerali presenti in natura, ma composti "costruiti" artificialmente in laboratorio mediante "sintesi chimica", in grado di svolgere un'azione farmacologica selettiva ed efficace sull'organismo malato (come aveva teorizzato Rudolf Virchow), verificabile sperimentalmente (come aveva suggerito Claude Bernard).

Questa "rivoluzione farmacologica" avviò il processo di industrializzazione della produzione farmaceutica, facendo del farmaco un rimedio innovativo per le sue enormi capacità curative e per la sua ampia e facile disponibilità, ma anche un prodotto in grado di determinare un rilevante profitto economico e come tale sottoposto alle rigide regole del mercato commerciale<sup>2</sup>.

A partire dalla fine dell'Ottocento, con il sopravvento dei farmaci di sintesi prodotti dall'industria farmaceutica su quelli di origine naturale e con lo studio più rigoroso della farmacodinamica e della farmacologia clinica iniziato a partire dalla metà del Novecento, anche il concetto di farmaco subisce ulteriori precisazioni. Infatti si inizia a considerare "farmaco" non ogni sostanza in grado di indurre variazioni funzionali in un organismo vivente (azione farmacologica), ma solo quelle sostanze in grado di esplicare, accanto e/o insieme all'*azione farmacologica* (non dannosa ma sovente neppure necessariamente curativa), una reale, dimostrabile ed efficace *azione terapeutica*: un'attività in grado quindi di bloccare o distruggere agenti patogeni, impedire lo sviluppo e/o consentire la guarigione di una malattia, sopprimere le manifestazioni sintomatologiche delle forme morbose riducendo lo stato di sofferenza del paziente<sup>3</sup>.

Le nuove modalità di produzione farmaceutica rispondevano anche ai bisogni emergenti dalla rapida trasformazione che la società stava subendo in seguito al fenomeno della industrializzazione: inurbamento, aumento delle malattie infettive, peggioramento della qualità della vita, necessità di mantenere al massimo integra la forza-lavoro.

La ricerca di sostanze capaci di alleviare il dolore o esplicare un'efficace azione antifebbrile rappresentava a quel tempo il principale obiettivo da raggiungere. Il *Piramidone*, messo in commercio nel 1883 dalla Hoechst, e la *Fenacetina*, introdotta sul

mercato nel 1888 dalla Bayer, furono i primi veri farmaci sintetici clinicamente utilizzabili prodotti dalla nascente industria farmaceutica. Nel 1899, sempre la Bayer, commercializzava un altro composto destinato a diventare famoso, l'*Aspirina*, valido rimedio e più tollerato del semplice acido salicilico (questo noto e usato da tempo) contro dolori, febbri e reumatismi.

Se agli inizi del Novecento i nuovi farmaci sintetici erano in grado di dominare efficacemente sintomi come il dolore e la febbre, non erano però ancora riusciti a incidere su quell'autentico flagello dell'umanità rappresentato dalle infezioni. L'impiego di sieri e vaccini (soprattutto per la difterite) e il ricorso al chinino (per la malaria) avevano certamente fornito un contributo importante, ma non sufficiente.

Nel 1910 un nuovo farmaco messo in commercio dalla Hoechst, il *Salvarsan*, per combattere la sifilide (una malattia infettiva ad elevata diffusibilità), sembrò suscitare migliori speranze e dischiudere nuovi orizzonti. Era il frutto delle ricerche di un geniale scienziato, Paul Ehrlich (1854-1915), convinto assertore dell'importanza della "chemioterapia" nella lotta contro le malattie: la possibilità cioè che una sostanza sintetica, il farmaco, introdotta dall'esterno nell'organismo malato potesse agire, per affinità chimica, come una "pallottola magica" in grado di colpire selettivamente la causa del morbo e debellare il male.

Il *Salvarsan* non si dimostrò purtroppo all'altezza delle aspettative nella cura della sifilide, ma la sua idea era sostanzialmente corretta. Alcuni anni dopo, nel 1932, la scoperta della prima vera classe di farmaci efficaci contro le infezioni, i sulfamidici, nasceva proprio grazie all'intuizione di Ehrlich.

La lotta contro le malattie infettive ottenne la sua vittoria definitiva durante gli anni della Seconda Guerra Mondiale, allorché nel 1942 si iniziò la produzione e l'impiego medico della penicillina, una sostanza prodotta da una muffa, le cui proprietà antimicrobiche erano state casualmente scoperte nel 1929 da Alexander Fleming (1881-1955). Da allora l'impiego degli antibiotici (di cui la penicillina fu il capostipite) ha salvato milioni di vite e cambiato il destino dell'umanità.

Grazie alla "chimica biologica", che nel Novecento ha integrato le conoscenze della chimica inorganica e organica del secolo precedente permettendo di scoprire ormoni (1905) e vitamine (1911), anche gravi malattie provocate da carenza (come lo scorbuto

o la pellagra) o patologie endocrine (come il diabete mellito e i disturbi tiroidei) hanno potuto essere sempre meglio curate.

La scoperta nel 1942 da parte di Daniel Bovet (1907-1992) dell'istamina e del suo ruolo nelle reazioni biologiche dell'organismo ha permesso, nel secondo dopoguerra, di utilizzare farmaci con azione antistaminica; l'impiego in alcune forme di psicosi della clorpromazina (*Largactil*) nel 1952 segnò l'inizio ufficiale della "psicofarmacologia", destinata a continuare con antidepressivi e antipsicotici. L'introduzione del cortisone (1949) per la cura dell'artrite, la scoperta e l'impiego di nuovi antibiotici (1950-1957), l'uso in alternativa all'insulina di antidiabetici orali (1955), la nascita della "pillola contraccettiva" (1956), diedero inizio ad una "esplosione farmacoterapica" destinata a proseguire con l'impiego crescente di farmaci cardiovascolari e di diuretici, con l'uso, a partire dal 1960, di farmaci attivi contro il morbo di Parkinson e di tranquillanti minori come le benzodiazepine (*Librium* e *Valium*).

I primi passi della ricerca farmacologica nel campo dell'oncologia si sono compiuti con la scoperta quasi casuale durante la Prima Guerra Mondiale che alcune sostanze erano in grado di bloccare la replicazione cellulare: i soldati esposti alle cosiddette mostarde azotate presentavano forme di anemia e leucopenia e disturbi a tutti gli organi caratterizzati da un rapido turnover cellulare. Negli anni Quaranta i ricercatori hanno quindi sviluppato farmaci basati sui principi delle mostarde azotate (i cosiddetti agenti alchilanti). Pochi anni dopo il pediatra statunitense Sidney Farber, dell'Università di Boston, dimostrava che l'aminopterinina, una vitamina derivata dall'acido folico, era in grado di indurre la remissione nei bambini malati di leucemia acuta. Questo farmaco è stato il precursore di uno dei chemioterapici più comunemente usati ancora oggi.

Con il termine "farmaco" si intende oggi una sostanza in grado di interagire positivamente con l'organismo vivente esplicando una precisa e mirata azione terapeutica. Questa definizione e l'oggetto che essa qualifica sono il punto d'arrivo di un lungo percorso storico e di un'evoluzione concettuale tuttora in atto<sup>4</sup>.

## 1.2. Farmaci e sanità pubblica

Il farmaco è, dunque, un prodotto sociale: la sua valenza simbolica e curativa variano in relazione sia al sistema sociale e culturale, sia a quello per la salute, che ai sistemi sanitari. Solo tenendo presente questa complessità e pluralità è possibile comprendere il ruolo del farmaco, sia nella relazione terapeutica, sia nella nostra società e, di conseguenza, individuare le differenti pratiche messe in atto dai diversi attori della “politica del farmaco”.

Il farmaco è un indicatore privilegiato del sistema-salute. In quanto elemento centrale dell’attività medica attraverso l’esercizio quotidiano della prescrizione, rappresenta lo strumento più capillare di interfaccia tra il “servizio” e gli “utenti”, ed è in tal modo determinante nel definire il rapporto tra beneficio e rischio.

L’ambiguità semantica che ha sempre accompagnato la parola farmaco (in greco *pharmacon* significa sia pozione benefica che veleno, in inglese *drug* indica sia il medicamento che la droga) sembra essere uno specchio della sua ambivalenza farmacologica e del reale contenuto terapeutico: una sostanza la cui azione benefica non è mai disgiunta da un possibile effetto dannoso e per la quale solo il rapporto rischio/beneficio ne giustifica l’uso in determinate circostanze patologiche. A questa dicotomia lessicale si aggiunge, negli ultimi centocinquanta’anni, anche un’ambiguità costitutiva: esso è un rimedio sanitario efficace e selettivo, ma è anche un prodotto commerciale sottoposto alle rigide regole del mercato e del profitto economico<sup>5</sup>.

La tragedia del talidomide (un farmaco per vincere l’insonnia, apparentemente sicuro, ma che, se assunto da donne in gravidanza, provocava gravissime malformazioni al feto nascituro) impose agli inizi degli anni Sessanta una pausa di riflessione sul potere dell’industria farmaceutica e sulla sicurezza dei farmaci: utili ma allo stesso tempo potenzialmente pericolosi.

Una condizione, quest’ultima, che vale anche per i prodotti messi in commercio in questi ultimi decenni e destinata a persistere anche adesso che ai farmaci sintetici si stanno iniziando a sostituire i farmaci biologici, legati alle conoscenze del genoma umano e prodotti dalle moderne biotecnologie.

D’altro canto il diritto alla salute, diventato parametro di qualità della vita, investe di nuove responsabilità il sistema di cura sia esso pubblico, privato o di terzo settore.

I bisogni di salute sono, o quantomeno dovrebbero essere, il principale determinante della domanda di salute e quindi anche dell'allocazione delle risorse ad essa destinate.

La capacità di misurare il bisogno diventa quindi un elemento fondamentale per dare una risposta terapeutica appropriata ed efficace. Il bisogno di salute può essere distinto in diretto e indiretto, e in entrambi i casi vengono usati degli indicatori: gli indicatori di bisogno diretto intendono misurare la morbosità, cioè la distribuzione delle malattie all'interno della popolazione, gli indicatori di tipo indiretto includono tutti quelli di tipo socio-demografico. Tra questi, i più comunemente utilizzati sono rappresentati dall'età e dalla condizione socio-economica<sup>6</sup>.

Analogamente, sul versante dell'offerta, il tradizionale paradigma prevenzione-diagnosi e cura è in crescente evoluzione grazie alle nuove frontiere della scienza e della medicina che offrono nuove opportunità, modalità di cura e terapie. Il crescente invecchiamento della popolazione, l'aumento delle patologie croniche e delle disabilità, la maggiore consapevolezza del cittadino-paziente del proprio stato di salute, sono tutti fattori che concorrono a definire una "nuova" domanda di salute a cui gli operatori del sistema devono saper rispondere in modo adeguato. Dal lato dell'offerta, si è registrato, nel corso del tempo, un passaggio da una concezione universalistica, per cui valeva il principio "tutto a tutti", ad una concezione economicistica ispirata a "il tutto secondo i bisogni" e sotto il vincolo delle risorse scarse.

Nel contesto attuale, la sfida per tutti coloro che operano nel mondo della salute è la capacità di personalizzare l'assistenza e le terapie. Allo stesso tempo emerge con forza la necessità di umanizzare le cure per rispondere alla crescente richiesta da parte del paziente di ricevere trattamenti personalizzati.

Il contributo delle aziende farmaceutiche alla personalizzazione dei trattamenti è di elevata importanza. Nella società moderna è aumentata la speranza di vita, è migliorato lo stato di salute della popolazione e l'innovazione assume maggiore importanza, in quanto, essa si esprime anche nella migliore tollerabilità, minori effetti collaterali e maggiore efficacia. Tutto ciò a vantaggio dei pazienti, che chiedono una risposta "personalizzata" ai propri bisogni di salute. Un altro aspetto che va considerato è la centralità dell'Uomo; l'insieme delle attività volte allo sviluppo di un farmaco hanno infatti come fulcro la definizione di nuovi strumenti di salute che assicurino un reale

vantaggio ai pazienti nel percorso di cura. Un percorso terapeutico non può infatti prescindere dal "vissuto" del paziente.

### **1.3. Metodi di studio epidemiologico per la valutazione dell'uso dei farmaci**

La sperimentazione clinica si avvale di un approccio sistematico alla comprensione della salute umana e della malattia, per identificare metodi efficaci e sicuri nella prevenzione, diagnosi e cura delle malattie. La storia della sperimentazione clinica è costellata di successi che hanno portato a importanti benefici per la società, ma anche di eventi tragici che continuano a porre domande di etica fondamentali.

La ricerca medica comprende la ricerca in laboratorio, gli esperimenti su animali e i trial clinici, che servono a testare la sicurezza ed efficacia di alcuni interventi (trattamenti, azioni preventive, dispositivi medici e altri) negli esseri umani. Se condotti in modo accurato, i trial clinici sono considerati il metodo più sicuro e affidabile per determinare l'efficacia degli interventi. I trial terapeutici servono a testare trattamenti sperimentali, nuove combinazioni di farmaci, nuovi approcci chirurgici o di radioterapia. I trial di prevenzione servono a vedere se alcuni interventi (farmaci, vaccini, vitamine o cambiamenti negli stili di vita) aiutano realmente a prevenire le malattie o le loro ricadute.

La metodologia ormai consolidata da decenni della ricerca clinica definisce gli studi clinici randomizzati e controllati come *gold standard* per dimostrare l'efficacia di nuovi trattamenti. La gerarchia della forza del disegno metodologico pone gli studi osservazionali ad un livello inferiore rispetto agli studi clinici controllati e randomizzati (RCT, randomized controlled trials)<sup>7</sup>.

Il principale scopo della presenza di gruppi di controllo negli studi sperimentali è quello di consentire di discriminare gli esiti causati dal trattamento in studio dagli esiti causati da altri fattori, come la progressione naturale della malattia, le attese degli osservatori e dei pazienti. La randomizzazione introduce deliberatamente un elemento di casualità nell'assegnazione del trattamento ai soggetti di una sperimentazione clinica. Durante la successiva analisi dei dati, tale strumento metodologico fornisce una base statistica solida per la valutazione quantitativa della evidenza relativa agli effetti del trattamento.

Esso inoltre tende a costituire gruppi di trattamento nei quali la distribuzione dei fattori prognostici, noti e non noti, sono simili.

Uno studio osservazionale è una indagine empirica su trattamenti, politiche di trattamento, esposizioni e sugli effetti che essi causano ma si differenzia da un esperimento in quanto i ricercatori non possono controllare l'assegnazione dei trattamenti ai soggetti. Nel caso di trattamenti, l'inclusione di un paziente in una determinata strategia terapeutica rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere un trattamento è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Uno studio epidemiologico osservazionale, infatti, si limita ad osservare la realtà e, senza modificarla, ne trae delle inferenze (logica induttiva). La sperimentazione, invece, introduce una modifica nella pratica clinica (l'uso di un nuovo farmaco, di un nuovo dispositivo medico, una nuova modalità di utilizzo, etc.) e ne osserva le conseguenze sugli esiti clinici per il paziente<sup>8</sup>.

Sulla base di questa differenza metodologica, gli studi osservazionali differiscono da quelli sperimentali nei loro obiettivi e scopi. Appare evidente che gli studi osservazionali presentano dei limiti metodologici dovuti alla mancanza della randomizzazione. Innanzitutto, prevedendo un trattamento scelto deliberatamente dal medico e non assegnato casualmente, sono suscettibili a *bias* di selezione con conseguenti potenziali differenze sistematiche nella stima dell'effetto del trattamento; inoltre, soffrono la presenza di fattori di confondimento non noti, controllabili solo con la randomizzazione, e che possono viziare i risultati. Sono quindi indicati quando la randomizzazione è difficilmente accettabile o per valutare la sicurezza di un trattamento. Gli studi osservazionali, tuttavia, risultano molto utili, principalmente per identificare i fattori di rischio e gli indicatori prognostici, e in quelle situazioni nelle quali condurre uno studio randomizzato risulterebbe praticamente impossibile o eticamente improponibile. La ricerca osservazionale si pone, quindi, come complementare alla ricerca sperimentale nella definizione delle strategie terapeutiche da adottare nella pratica clinica. È importante infatti sottolineare come la ricerca osservazionale trovi la sua collocazione sia prima della conduzione di studi clinici sperimentali (come “segnale” di potenziali associazioni di effetti positivi o negativi all'utilizzo di una particolare terapia farmacologica), sia dopo, come conferma della efficacia nella pratica clinica o *effectiveness* di trattamenti testati in RCT.

In quest'ultimo caso basti pensare agli studi osservazionali promossi dal Ministero della Salute per definire la rimborsabilità di alcuni farmaci, come nel caso dello studio Cronos, uno studio di coorte sulla utilità/sicurezza degli inibitori dell'acetilcolinesterasi nella demenza di Alzheimer<sup>9</sup>.

Gli studi osservazionali sui farmaci sono di particolare importanza per la valutazione del profilo di sicurezza nelle normali condizioni di uso e su grandi numeri di soggetti, per approfondimenti del rapporto beneficio/rischio dei farmaci, per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e per valutazioni di tipo farmacoeconomico.

Gli studi osservazionali offrono l'opportunità di arricchire e completare i risultati della sperimentazione clinica con informazioni strategiche tratte dalla normale pratica medica, con particolare focus sugli outcomes clinici (efficacia/utilità e sicurezza), economici ed umanistici. Il campo di applicazione degli studi osservazionali è molto ampio: possono essere condotti sul farmaco/dispositivo per determinare l'efficacia nella pratica clinica, vengono condotti per misurare i bisogni di salute della popolazione (epidemiologia descrittiva delle malattie), per valutare la qualità delle cure sanitarie (ricerca di esito e valutazione dei processi decisionali sanitari), per definire le modalità di impiego dei farmaci (farmacoutilizzazione) e in tutte quelle situazioni nelle quali condurre uno studio randomizzato (sperimentale) risulta impossibile o eticamente improponibile.

Come per gli studi clinici randomizzati anche negli studi osservazionali devono essere definiti in modo univoco e coerente le motivazioni e le ipotesi di ricerca, le finalità e le attese dello studio, le procedure di attuazione del progetto, i criteri di analisi statistica e di interpretazione dei risultati oltre agli aspetti etici.

Per rispondere a tali requisiti, al pari della ricerca sperimentale, la ricerca osservazionale deve essere di buona qualità e deve assicurare che la confidenzialità dei soggetti studiati venga rispettata ("Linee Guida per la conduzione e classificazione degli studi osservazionali sui farmaci", Determinazione AIFA del 20 marzo 2008).

#### **1.4. Le fasi di studio per l'immissione in commercio di un farmaco**

Gli obiettivi della sperimentazione clinica riguardano, da un lato, la valutazione dell'efficacia o *efficacy* del nuovo farmaco attraverso la conduzione di trial clinici controllati randomizzati di fase 3, dall'altro lo studio della tollerabilità e della sicurezza del trattamento, attraverso gli studi sperimentali di fase 1, 2 e 3. Studi osservazionali di sorveglianza post-marketing sono finalizzati ad approfondire la conoscenza disponibile sul profilo beneficio-rischio al termine delle sperimentazioni cliniche pre-registrative. Questi studi prospettici sono condotti nelle condizioni della pratica medica corrente, sugli utilizzatori reali del farmaco o di una classe di farmaci. Di norma sono condotti su molecole che costituiscono una potenziale novità terapeutica, oppure con un basso profilo di tollerabilità atteso, oppure nel caso di rischio di un uso inappropriato/allargato del farmaco<sup>10</sup>.

Gli studi clinici sono un prerequisito per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco da parte delle autorità competenti. La sperimentazione non si esaurisce però con la commercializzazione del prodotto, ma continua con altri studi clinici, condotti successivamente all'immissione in commercio, con lo scopo di approfondire e consolidare le conoscenze sul farmaco, di arricchire ulteriormente i dati a supporto della sua validità terapeutica nella condizione patologica registrata (indicazione) e di studiarne eventualmente altre applicazioni.

Il percorso che porta all'immissione in commercio di un farmaco passa necessariamente attraverso una serie di tappe che vanno dall'individuazione del meccanismo biologico su cui intervenire, alla determinazione del principio attivo, alla sperimentazione prima in laboratorio (fase preclinica) e poi sui pazienti (fasi cliniche), alla commercializzazione e al controllo degli eventuali effetti collaterali (farmacovigilanza). I principi attivi identificati come farmaci potenziali giungono alla sperimentazione clinica solo dopo aver superato la cosiddetta fase di sperimentazione preclinica, nell'ambito della quale vengono sottoposti a dei test che comprendono la valutazione della tossicità su animali da laboratorio e la delineazione di un profilo dell'attività biologica.

Lo sviluppo di un nuovo farmaco nell'uomo viene condotto secondo una metodologia codificata internazionalmente, ed in accordo alla normativa regolatoria nazionale e soprannazionale. Secondo tale metodologia e normativa, vengono condotti studi clinici

successivi rispondenti a diverse esigenze conoscitive. Questo processo procede per gradi e si articola in quattro fasi: le prime tre hanno fini registrativi, cioè comprendono gli studi clinici che generano le informazioni necessarie ad ottenere la registrazione da parte delle autorità competenti. La quarta si attua quando il farmaco è già sul mercato, con lo scopo di approfondire e consolidare le conoscenze sull'efficacia e la sicurezza del farmaco.

La **Fase 1** riguarda lo studio preliminare sulla sicurezza e sulla modalità di azione del farmaco. Ha come obiettivo la definizione delle dosi accettabili, singole o ripetute, che non siano causa di eventi avversi; la determinazione della massima dose tollerata e la minima dose attiva; la determinazione del rapporto dose-effetto, la durata dell'effetto ed in ultimo lo studio della farmacocinetica. Lo scopo principale di questa prima fase non è quindi quello di sperimentare l'efficacia del nuovo farmaco, ma quello di dare una prima valutazione sulla sua sicurezza e allo stesso tempo di determinare quello che accade al farmaco nel corpo umano: come viene assorbito, metabolizzato ed escreto. Lo studio è effettuato in generale su un piccolo numero di volontari sani. In questo stadio si apportano gli ultimi ritocchi alla molecola del principio attivo, sia in termini di composizione chimica che di processo di produzione. Infatti, se dopo questa fase vengono apportate modifiche alla molecola e/o al suo processo produttivo, il prodotto deve iniziare nuovamente l'iter sperimentale a partire dalla fase preclinica. Il motivo di questa disposizione è che variazioni anche minime al processo produttivo possono influenzare in modo imprevedibile l'azione del prodotto finale. La fase 1 può anche servire ad evidenziare eventuali effetti indesiderati della sostanza in funzione del dosaggio. Per passare alle fasi successive di sperimentazione un farmaco deve dimostrare di non essere tossico, o perlomeno di avere una tossicità accettabile rispetto all'uso previsto. In alcuni casi particolari, come per i farmaci antitumorali, la fase 1 non avviene sul volontario sano, bensì nel malato di tumore che voglia prendere parte liberamente ad un protocollo di sperimentazione.

Questo avviene conseguentemente al fatto che, in generale, i farmaci antitumorali possono essere tossici e non sarebbe corretto sottoporre persone sane a questi trattamenti; inoltre, nel caso in cui il nuovo preparato fosse in grado di indurre un beneficio clinico, il paziente ne trarrebbe immediato vantaggio.

Le sperimentazioni cliniche in oncologia presentano pertanto delle peculiarità che le differenziano da ogni altro tipo di sperimentazione. Le sperimentazioni in oncologia pongono, infatti, problemi di grande rilevanza per l'etica. Tra gli altri, come evidenziato: l'utilizzo di sostanze citotossiche, e quindi certamente nocive, l'impossibilità di eseguire sperimentazioni con volontari sani e quindi di applicare i normali schemi di sperimentazione, specialmente per quanto riguarda la fase 1.

La **Fase 2** riguarda studi terapeutici pilota il cui scopo principale è quello di valutare l'attività del farmaco in un ristretto numero di pazienti selezionati affetti dalla malattia o dalla condizione clinica per la quale il farmaco è proposto, spesso in stadio avanzato di malattia. Per attività si intende la capacità del farmaco di determinare nell'organismo e/o nella malattia quelle modificazioni che sono il presupposto della sua efficacia clinica. Viene messo a punto lo schema posologico in termini di dose media giornaliera, intervalli di somministrazione e durata del trattamento. In questa fase si cerca talora di definire il dosaggio più adeguato per l'uomo, anche in funzione dell'età o delle patologie concomitanti, al fine di ottenere il migliore risultato terapeutico.

Si identificano gli eventuali problemi e si conferma la farmacocinetica nel paziente. Questa fase, in rari casi, comporta studi di confronto con il placebo o con un farmaco di riferimento standard. La sua durata si attesta all'incirca intorno ai due anni.

La **Fase 3** riguarda studi terapeutici su più larga scala. Se la fase 2 fornisce risultati incoraggianti, la fase 3 coinvolge un numero più ampio di pazienti al fine di definire l'efficacia del trattamento e di monitorarne gli eventuali effetti collaterali su un campione statisticamente più ampio. L'efficacia è da intendersi come la capacità del trattamento di indurre i benefici clinici per ottenere i quali viene somministrato. Rappresenta l'ultima verifica prima dell'entrata in commercio del farmaco e deve quindi soddisfare un numero molto ampio di requisiti, tanto che può richiedere un certo numero di anni per il suo completamento. Questi studi clinici, su ampia scala, vengono pianificati sempre più come ricerche internazionali e multicentriche che coinvolgono numerosi centri sperimentali in molti paesi.

La **Fase 4** o fase di studio post-marketing viene effettuata dopo la commercializzazione del farmaco sulla popolazione generale che utilizza il farmaco. In fase di sperimentazione clinica pre-marketing non è possibile studiare tutti gli eventi avversi che un farmaco può determinare sulla popolazione reale (le condizioni sperimentali

sono controllate: il numero di soggetti esposti è, di norma, non superiore a 3000; la popolazione oggetto di studio è estremamente selezionata sulla base di criteri restrittivi di inclusione ed esclusione; le reazioni avverse che insorgono dopo anni di terapia cronica non possono essere evidenziate nei trials, a causa della loro durata, che è spesso molto breve). Gli studi di fase 4 sono volti a confermare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine del farmaco, su un ampio numero di pazienti.

Oggi, nonostante i principi di qualità, sicurezza ed efficacia alla base della registrazione dei farmaci, sappiamo che nessun farmaco è privo di reazioni avverse. Una reazione avversa rara ( $< 1$  ogni 1000 pazienti), verrà messa in evidenza soltanto dopo un largo uso nella popolazione. Se il farmaco d'altra parte aumenta l'incidenza di un evento comune (ad esempio l'infarto), è improbabile che il rischio venga messo in evidenza prima che milioni di persone siano state esposte. Circa la metà dei farmaci che vengono immessi sul mercato (USA) hanno reazioni avverse serie che vengono messe in evidenza soltanto dopo l'approvazione.

La sorveglianza delle reazioni avverse è uno strumento fondamentale per la definizione del profilo di tollerabilità di un farmaco nelle sue reali condizioni di impiego e in un numero sufficientemente elevato di pazienti. I dati che si ottengono sono statisticamente importanti, dato che coinvolgono un gran numero di utilizzatori, spesso diversi per età, razza, sesso o altre caratteristiche.

In generale, la sicurezza di una attività è un concetto relativo che deriva da un equilibrio dinamico tra il livello di rischio che si è disposti ad accettare e i benefici che si attendono da quella determinata attività: su questo principio fondamentale, le stesse agenzie regolatorie dei farmaci, come la U.S. Food and Drug Administration, basano valutazioni di profilo beneficio/rischio dei trattamenti e conseguenti decisioni regolatorie. La scienza non può dimostrare l'assenza di un rischio di un intervento, di un'attività umane, il contrario tuttavia è possibile, ovvero si possono definire i rischi inerenti sia qualitativamente che quantitativamente. Nessuna delle attività umane si svolge a rischio zero.

La ricerca sui farmaci accresce le speranze di cura, ma richiede nel contempo investimenti sempre più elevati e ad altissimo tasso di specializzazione.

Il forte progresso, scientifico ed in campo medico, ha infatti enormemente ristretto le aree applicative della ricerca focalizzandola in ambiti a sempre maggiore complessità e

specificità applicativa. Ciò ha comportato conseguentemente crescita esponenziale degli investimenti in Ricerca e Sviluppo di nuovi farmaci a fronte di una minore produttività, dovuta alla crescente e ristretta specificità d'uso e agli elevati tassi di insuccesso.

Infatti, per mettere a punto un farmaco innovativo e renderlo disponibile a medici e pazienti sono mediamente necessari 12-13 anni di studi e sperimentazioni, con una probabilità di successo di 1 molecola su 5-10 mila screenate, costi per centinaia di milioni di Euro ed adempimenti regolatori e normativi sempre più complessi. È necessario ed urgente ricercare oggi le più adeguate risposte strutturali alla crescente domanda di salute – dovuta anche dal progressivo invecchiamento della popolazione – che rendano possibile la sostenibilità del SSN attraverso la corretta definizione e attribuzione delle risorse finanziarie e un necessario governo della spesa che sia a sua volta coerente con il mantenimento e lo sviluppo del settore e che dia stabilità e coordinamento all'intero sistema.

### **1.5. Disegno metodologico ed analisi dei trial clinici di fase 1, 2 e 3**

Una sperimentazione implica in generale la modificazione di una o più variabili (indipendenti) per poter determinare l'effetto di questa modificazione su di un'altra variabile (dipendente). Nella sperimentazione clinica l'assegnazione dei trattamenti ai pazienti è la variabile modificata-controllata dallo sperimentatore.

Nell'approccio sperimentale due sono i punti chiave: supportare le conclusioni sulla base di risultati, e non di un ragionamento plausibile, ed inoltre pianificare e condurre gli esperimenti in condizioni controllate allo scopo di dare risposte utili a delle questioni cliniche definite<sup>11</sup>.

Negli studi osservazionali, invece, è studiato il decorso naturale dei fenomeni. I cambiamenti o le differenze in una più variabili sono studiati in relazione a cambiamenti o differenze in altre variabili senza l'intervento degli investigatori. Nel caso di trattamenti terapeutici l'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere un trattamento è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Gli studi osservazionali sono generalmente l'unico approccio fattibile per la valutazione in campo epidemiologico della eziologia delle malattie.

Un trial clinico non è uno studio isolato ma si inserisce in una sequenza di indagini per

conoscere e valutare il “valore” di un farmaco o di un trattamento, in modo comparativo rispetto ad altri farmaci o trattamenti.

Come già accennato, l’obiettivo del trial clinico di fase 1 è determinare una dose che sia appropriata per l’uso nel trial clinico di fase 2, ossia determinare la massima dose somministrabile. In casi particolari, come in campo oncologico, pazienti con malattia avanzata resistente alle terapie standard sono inclusi in questa fase di sperimentazione clinica.

Il più comune trial clinico di fase 1 è quello relativo ad un nuovo farmaco citotossico.

Il disegno di un trial clinico di fase 1 prevede la somministrazione a pochi soggetti di dosi progressivamente crescenti di farmaco, alla ricerca della dose associata ad effetti tossici. Si comincia con una dose minima, definita in base a studi preclinici o precedenti fasi 1, che viene incrementata in maniera scalare (secondo la serie di Fibonacci modificata). Coorti di 3-6 pazienti vengono trattate a ciascun livello di dose. Di solito, se non viene rilevata alcuna tossicità dose-limitante (DLT) ad un dato livello di dose, la dose viene incrementata per la coorte successiva. Se l’incidenza della DLT è uguale al 33%, allora altri tre pazienti sono trattati allo stesso livello. Soltanto se non viene evidenziato altro caso di DLT tra i pazienti aggiunti, allora si prosegue nell’incremento scalare della dose. Se l’incidenza dei casi di DLT è maggiore del 33% ad un dato livello di dose, analogamente si interrompe la progressione scalare della dose.

Spesso, la dose raccomandata per la fase 2 corrisponde alla più alta dose per la quale si è avuta una incidenza della tossicità dose-limitante inferiore al 33%.

I trial clinici di fase 1 tradizionali hanno tre grosse limitazioni: spesso espongono troppi pazienti a dosi subterapeutiche del nuovo farmaco, talora sono necessari tempi lunghi di conduzione per il completamento del trial, inoltre essi forniscono scarsa informazione in termini di tossicità cumulativa e di variabilità fra i pazienti.

Da menzionare l’esistenza di alcuni trial clinici di fase 1 con una maggiore complessità organizzativo-metodologica, pianificati sulla base di un nuovo disegno detto *accelerated titration designs*<sup>12</sup>, per ovviare anche ai problemi sopra descritti.

A differenza dei trial clinici di fase 1, che possono essere condotti su pazienti indipendentemente dal tipo di tumore, in quelli di fase 2 l’eleggibilità è limitata ai pazienti con una specifica diagnosi, perché in questa fase di sperimentazione la risposta biologica di interesse è quella del tumore stesso<sup>13</sup>.

Per la maggior parte dei trial clinici di fase 2 che valutano singoli agenti, comunque, l'obiettivo è semplicemente determinare se il farmaco è attivo sul tipo di tumore in questione. Un trial clinico di fase 2 mira ad indicare se il risultato ottenuto è così modesto da non meritare studi ulteriori oppure se è sufficientemente buono da giustificare uno studio di fase 3.

E'importante sottolineare che la risposta del tumore non è una misura diretta del beneficio per il paziente e, quindi, non si può assumere come endpoint appropriato per trarre conclusioni circa l'efficacia del trattamento.

In particolare, in questa fase di sperimentazione la dimostrazione che un trattamento aumenta la sopravvivenza non può basarsi sull'analisi che dimostra che i responders al trattamento vivono più a lungo dei non responders, in quanto deve essere dimostrato che il gruppo trattato vive più a lungo di un gruppo di controllo appropriato.

Trarre conclusioni circa la sopravvivenza da tali trial clinici è problematico in mancanza di un gruppo interno di controllo. Sono previsti semmai confronti con serie storiche o valori attesi dalla letteratura. L'obiettivo è valutare la fattibilità di studi successivi di fase 3.

Sono condotti anche trial clinici di fase 2 per la valutazione di regimi di combinazione di farmaci.

Fra i disegni metodologici sviluppati per la fase 2 della ricerca clinica uno dei più popolari approcci è il disegno a due stadi di Simon<sup>14</sup>. In breve, un numero ( $n_1$ ) di pazienti viene arruolato nello studio, nel primo stadio del trial. Soltanto se le risposte ottenute fra questi  $n_1$  pazienti sono maggiori di uno specifico valore  $r_1$ , allora lo studio prosegue coinvolgendo un numero totale  $n$  di pazienti. Alla fine del secondo stadio, se la risposta osservata è inferiore o uguale a  $r/n$ , dove i valori di  $r$  e  $n$  sono determinati dal particolare disegno utilizzato, il farmaco sarà ritenuto di scarso interesse e la ricerca clinica su quel farmaco interrotta. Il potenziale del disegno a due stadi è quello di consentire anticipatamente l'interruzione dello studio sia in mancanza di attività del farmaco sia per forte evidenza di attività. Sono stati descritti anche disegni ottimizzati a tre stadi.

Talora può essere vantaggioso randomizzare i trial clinici di fase 2, particolarmente in presenza di un numero sufficiente di pazienti e di vari trattamenti disponibili.

Gli studi di fase 3, grazie alle maggiori dimensioni del campione in studio, consentono di completare le informazioni raccolte nel corso della fase 2 e di identificare reazioni avverse al farmaco più rare di quelle già note. Questa è la fase più estensiva di tutto il processo, quella con cui ci si propone di dimostrare il vantaggio preventivo o terapeutico ascrivibile al prodotto in esame. Gli studi di fase 3 possono anche essere intrapresi per studiare nuove indicazioni o nuovi dosaggi terapeutici di farmaci già in commercio ovvero per testare associazioni fra più trattamenti per le quali è possibile prevedere un effetto sinergico con conseguente miglioramento dell'efficacia terapeutica complessiva. Un trial clinico di fase 3 può essere condotto in mancanza di evidenze convincenti sulla maggiore sicurezza o efficacia di un intervento rispetto a un altro o della sua maggiore utilità clinica. Questa situazione di incertezza è detta anche *clinical equipoise*.

Alcuni elementi distintivi del disegno sperimentale servono ad assicurare il rigore scientifico dei trial clinici di fase 3:

1. Randomizzazione: i partecipanti sono assegnati (o “randomizzati”) da un sistema di scelta casuale a ricevere il trattamento “sperimentale” o di “controllo” per mantenere i due gruppi di trattamento simili nei loro aspetti meno controllabili. La randomizzazione può essere semplice o ristretta; nel secondo caso la randomizzazione avviene tramite procedure controllate per raggiungere il bilanciamento tra gruppi in termini di dimensioni o di altre caratteristiche, secondo una procedura a blocchi o stratificata (per età, gravità, ecc.). In definitiva, la randomizzazione tende a produrre gruppi di pazienti comparabili rispetto a fattori prognostici noti ed ignoti, evita la presenza di fattori sistematici di distorsione nella valutazione dei pazienti, assicura la valida applicazione dei test statistici.
2. Controllo: l'esperienza derivata dal gruppo di controllo ci dice cosa sarebbe avvenuto ai pazienti se essi non avessero ricevuto il trattamento in studio o se avessero ricevuto un differente trattamento riconosciuto come efficace. Quindi uno studio clinico controllato consente la comparabilità degli effetti osservati, uno studio clinico controllato e randomizzato consente inoltre la comparabilità dei gruppi.
3. Mascheramento dei trattamenti: per ridurre potenziali errori, spesso i trial clinici sono “mascherati” o “in cieco” (in singolo, doppio o triplo cieco). La cecità o mascheramento è inteso limitare l'insorgenza di distorsioni, consapevoli od inconsapevoli, nella

conduzione ed interpretazione di una sperimentazione clinica derivanti dall'influenza che la conoscenza del trattamento può avere sul reclutamento ed allocazione dei soggetti, la loro cura e gli atteggiamenti dei soggetti nei riguardi dei trattamenti, la verifica degli esiti, la gestione delle interruzioni, l'esclusione di dati dall'analisi.

4. Evidenza statistica: per concludere che un trattamento sperimentale sia migliore o uguale al trattamento di controllo ci si deve basare su algoritmi statistici predefiniti i quali mostrano qual è la probabilità che i risultati ottenuti siano dovuti al caso. Il livello comunemente accettato di significatività statistica in un trial è:  $p=0,05$ . Questo significa che la probabilità che la relazione tra variabili sia dovuta al caso è inferiore o uguale al 5%. Se si ha  $p < 0,05$ , si afferma che c'è la significatività statistica, tuttavia il valore  $p$  da solo non basta. Va interpretato alla luce della numerosità campionaria: ad esempio un valore  $p = 0,05$ , ottenuto con un campione piccolo, rappresenta una forte evidenza, mentre se deriva da un grande campione è molto debole. Inoltre è sempre bene accompagnarlo con una stima dell'effetto mediante un intervallo di confidenza, che va discusso clinicamente.

La potenza di un trial è la probabilità di ottenere una significatività statistica quando realmente la sostanza provata è efficace: la potenza di un trial aumenta al crescere della numerosità campionaria e della estensione del follow-up del trial.

Se da una parte, studi sotto-dimensionati possono non portare alla significatività statistica anche in presenza di differenze clinicamente rilevanti (bassa potenza), esponendo inutilmente i pazienti al rischio della sperimentazione, studi sovra-dimensionati possono portare alla significatività statistica anche in presenza di differenze clinicamente irrilevanti, in questo caso esponendo al rischio della sperimentazione un numero eccessivo di pazienti: entrambi i casi rappresentano uno spreco di risorse. I risultati della ricerca medica vanno sempre giudicati secondo la loro importanza clinica e non solo secondo la loro significatività statistica<sup>15</sup>.

Un'altra questione importante riguarda gli esiti (end points) studiati: si distinguono esiti forti ed esiti surrogati, a seconda della rilevanza clinica. Trial clinici di fase 3 dovrebbero fornire informazioni su esiti di rilevanza clinica, la valutazione dell'efficacia del trattamento dovrebbe basarsi su misure dirette dell'effetto clinico come la sopravvivenza e il controllo dei sintomi, piuttosto che su misure indirette ossia di surrogati, solitamente misure di laboratorio, imaging, supposte essere coinvolte nella

rete causale dell'evento clinico di interesse. La validità esterna di un trial clinico dipende anche dalla rilevanza clinica degli esiti studiati, prerequisito per la generalizzazione dei risultati dello studio nella popolazione dei pazienti reale<sup>16</sup>.

### ***1.5.1. Un disegno sequenziale a tre stadi per i trial clinici nelle malattie rare***

Molti trial clinici condotti nelle malattie rare risultano avere una scorsa potenza statistica a causa della difficoltà di reclutare un adeguato numero di soggetti. La combinazione della numerosità campionaria e del disegno del trial clinico deve fornire una adeguata potenza statistica per misurare il beneficio terapeutico di una nuova terapia. Quando si studiano le malattie rare, il numero dei pazienti disponibile per lo studio è di solito piccolo, rendendo difficile arruolare abbastanza pazienti per pianificare un adeguato disegno sperimentale. Una strategia per incrementare il potere statistico dello studio è disegnare il trial in modo da collezionare più informazioni da ogni paziente, per esempio con disegni cross-over. Honkanen et al.<sup>17</sup> propongono un disegno sperimentale a tre stadi con una migliorata potenza statistica rispetto al disegno tradizionale del trial clinico controllato randomizzato per la conduzione di ricerche cliniche nelle malattie rare. Il disegno del trial clinico a tre stadi consiste di un iniziale ordinario stadio randomizzato e controllato con placebo. Nel secondo stadio, i pazienti che hanno risposto al trattamento nello stadio iniziale sono ulteriormente randomizzati al trattamento oppure al placebo. I pazienti che non hanno risposto al placebo nel primo stadio sono assegnati al trattamento sperimentale, e quelli che rispondono al trattamento sperimentale vengono randomizzati al trattamento oppure al placebo, nel terzo stadio del trial clinico. Il trial clinico a tre stadi è risultato essere in maniera consistente superiore al disegno tradizionale del trial clinico controllato randomizzato in tutti i casi esaminati dagli autori, con una numerosità campionaria tipicamente ridotta dal 20 al 30% mantenendo una potenza statistica del disegno sperimentale comparabile. Quando è stato considerato un trattamento chiaramente superiore al placebo, il disegno a tre stadi ha raggiunto una potenza del 75% con un campione di 21 pazienti anziché di 52 pazienti che sono necessari per ottenere la stessa potenza statistica usando un trial controllato randomizzato con disegno tradizionale. Quindi, in situazioni in cui i numeri dei pazienti sono limitati, un trial clinico con disegno a tre stadi potrebbe essere più potente, efficace di quello tradizionale per misurare i benefici clinici.

## 1.6. I farmaci dalla sperimentazione alla pratica clinica

L'efficacia clinica di un farmaco viene valutata negli studi clinici controllati e randomizzati, che mettono a confronto nell'ambito di una popolazione di pazienti due diverse strategie di trattamento: una sperimentale, l'altra di controllo.

I trial clinici sono soggetti a svariate regole metodologiche, che mirano a rendere quanto più possibile affidabile la risposta che si attende dallo studio. Tuttavia, la più scrupolosa osservanza delle regole formali non avrebbe senso, se il trial non rispondesse a un requisito fondamentale: quello, cioè, di proporsi un interrogativo reale, che emerge dalla pratica clinica come strettamente legato alle necessità e all'interesse del paziente.

Pertanto, oltre alla valutazione dell'attività farmacologica, è quanto mai necessario in prendere in considerazione, in base a criteri rigorosi, l'efficacia clinica ed il rapporto costi-benefici.

I criteri di definizione di efficacia hanno subito nel tempo modificazioni sostanziali, che tendono ad includere, oltre ai benefici realmente rilevanti per il paziente, la valutazione del loro impatto in termini di salute pubblica dal punto di vista della trasferibilità e della generalizzabilità del vantaggio documentato su un selezionato campione della popolazione, dei costi dell'estensione di un intervento alla popolazione in rapporto all'efficacia/utilità che si può ottenere e in rapporto al costo/beneficio di altri interventi.

Gli strumenti della farmacoepidemiologia nelle sue varie componenti (studi di efficacia, studi sui profili di rischio, studi descrittivi sull'uso dei farmaci e analisi sulla variabilità) possono essere uno strumento di ricerca e un supporto conoscitivo agli interventi di miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria.

Anche la Evidence-Based Medicine (EBM)<sup>18</sup>, nata come metodologia per applicare i risultati della ricerca clinica al paziente individuale, è ora sempre più utilizzata anche per pianificare le strategie di politica sanitaria: l'Evidence-based Health Care (EBHC) prevede, infatti, la descrizione esplicita delle fonti su cui programmare l'assistenza sanitaria. In altre parole, è necessario ricercare sistematicamente, valutare criticamente e rendere disponibili le migliori evidenze scientifiche, quali prove d'efficacia degli interventi sanitari per pianificare le decisioni - e di conseguenza l'impiego di risorse - che riguardano la salute di una popolazione (o di gruppi di pazienti).

Secondo la definizione di Sackett<sup>19</sup>, l'EBM è l'uso coscienzioso esplicito e giudizioso delle migliori evidenze aggiornate [dalla letteratura] per prendere decisioni riguardo alla cura dei pazienti individuali", riconoscendo poi la necessità di integrare le "evidenze" con la competenza clinica individuale ("expertise"). Secondo Sackett, il medico che pratica la medicina basata sulle prove di efficacia nell'assistere il paziente individuale, utilizza esplicitamente le evidenze scientifiche integrandole sia con la propria esperienza, sia con le preferenze/aspettative del paziente. Nel corso degli anni, tale definizione si è progressivamente evoluta, riconoscendo che il contesto clinico-assistenziale è una determinante non trascurabile e che solo l'esperienza può integrare in maniera equilibrata evidenze, preferenze e contesto.

L'EBM ha dunque contribuito allo sviluppo del concetto che le "evidenze" scientifiche dalla letteratura medica devono avere un ruolo preminente nelle decisioni terapeutiche, intendendo con il termine "evidenze" le informazioni aggiornate e metodologicamente valide dalla letteratura medica, soprattutto da trial randomizzati (RCTs) e review sistematiche. L'EBM ha dunque due aree di applicazione: le macrodecisioni di sanità pubblica o riguardanti gruppi di popolazione omogenei per malattie o fattori di rischio (Evidence-Based Health Care, EBHC), e la pratica medica del singolo paziente (EBM propriamente detta, Evidence-Based Clinical Practice).

Per favorire l'individuazione delle migliori evidenze da parte dei clinici, l'EBM ha definito una gerarchia delle fonti di conoscenze in medicina: nell'ordine, le revisioni sistematiche, le sperimentazioni controllate randomizzate, gli studi di coorte, gli studi di esito, gli studi caso-controllo e le serie di case report. Alla revisione sistematica di un certo numero di trial clinici controllati e randomizzati pubblicati nella letteratura scientifica su di uno specifico argomento di ricerca viene dunque assegnato il maggiore potere di evidenza ed un più grande potenziale di influenza sulle decisioni cliniche<sup>20</sup>.

Una revisione sistematica viene preparata utilizzando un approccio sistematico e dei metodi espliciti (cioè descritti in un protocollo) per identificare, selezionare e valutare criticamente gli studi rilevanti e raccogliere ed analizzare i dati degli studi inclusi nella revisione. Una revisione sistematica, che può riguardare sia studi di tipo sperimentale che non sperimentale, non necessariamente utilizza metodi statistici (meta-analisi) per sintetizzare i dati dai diversi studi.

Una revisione sistematica viene fatta ad esempio per approfondimenti su specifici sottogruppi di popolazione (per es. una fascia di età), di trattamento e di esito. In particolare, l'obiettivo potrebbe essere quello di aumentare il numero di pazienti in sottogruppi clinicamente rilevanti. Per esempio, gli studi sui pazienti con problemi cardiaci possono includere una piccola proporzione di pazienti con diabete mellito. Combinando trasversalmente i dati di vari studi sui pazienti diabetici, i ricercatori possono valutare più pienamente l'effetto delle comorbidità (diabete e sindromi coronariche acute). È anche possibile che la condizione o malattia sia sufficientemente rara da rendere difficile mettere insieme abbastanza pazienti per condurre uno studio, anche nell'ipotesi di uno studio multicentrico per l'arruolamento.

Un'altra ragione potrebbe essere quella di aumentare la precisione delle stime sull'effetto di un trattamento, di un fattore eziologico o causale o di un altro argomento. La stima precisa dell'effetto di un trattamento spesso richiede che questa sia calcolata statisticamente utilizzando diverse centinaia di incidenti o esiti.

Una revisione sistematica potrebbe risolvere problemi relativi a risultati contrastanti. Piccoli studi su interventi simili in popolazioni di pazienti simili possono portare a risultati in contrasto fra loro. La risposta definitiva può essere data da uno studio più largo, oppure da una revisione sistematica degli studi già pubblicati.

Da sottolineare, che le stesse revisioni sistematiche possono essere viziate da distorsioni o *bias*, di due tipi principalmente: la selezione degli studi inclusi nella revisione e la loro omogeneità/eterogeneità.

Dunque, all'apice della gerarchia delle evidenze scientifiche di efficacia, l'EBM pone le revisioni sistematiche, seguite dai trial controllati randomizzati, quest'ultimi caratterizzati da un disegno metodologico in grado di minimizzare i *bias* rispetto ad altri disegni di studio (elevata validità interna). Al tempo stesso una delle principali criticità dell'EBM è la limitata applicabilità dei risultati dei trial, spesso condotti in popolazioni estremamente selezionate e in condizioni assistenziali ideali (limitata validità esterna).

Se da un lato la validità interna di un trial clinico, che è legata al rigore metodologico nella pianificazione, conduzione e analisi dei risultati, al fine di minimizzare i bias con adeguati strumenti metodologici (randomizzazione, cecità, completezza del follow-up, intention-to-treat analysis), condiziona l'*efficacy* degli interventi sanitari, dall'altro lato la validità esterna, ossia il grado con cui i risultati di un trial possono essere applicati in

popolazioni e contesti assistenziali diversi da quelli dello studio, condiziona l'*effectiveness* degli interventi sanitari, ossia l'efficacia/utilità.

L'obiettivo della randomizzazione è distribuire omogeneamente tutti i fattori prognostici tra due gruppi di pazienti: di conseguenza, se il trial è condotto e analizzato correttamente, l'eventuale differenza di esiti tra i due gruppi sarà attribuita all'efficacia del trattamento. Tuttavia la misura della reale efficacia del trattamento nella pratica clinica e, quindi, della generalizzabilità dei risultati di un trial, è data dalla validità esterna del trial, la quale è, invece, condizionata da altri fattori:

- caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione arruolata, definite attraverso i criteri di inclusione e di esclusione;
- setting assistenziale in cui viene condotto il trial: aspetti strutturali-organizzativi, tecnologie, competenza professionale;
- descrizione accurata e completa delle procedure operative necessarie per erogare gli interventi sanitari.

L'industria farmaceutica ha l'obiettivo prioritario di dimostrare l'efficacy dei trattamenti al fine di ottenere le registrazioni presso le autorità regolatorie competenti e immettere sul mercato nuovi farmaci. Pertanto, l'industria disegna prevalentemente *explanatory trial*, condotti in condizioni ideali su popolazioni estremamente selezionate e omogenee con esclusione dei pazienti "complessi" (cioè senza importanti comorbidità e senza trattamenti associati); spesso l'intervento in studio è confrontato con il placebo, con un farmaco meno efficace o a dosaggi inferiori; sono previsti periodi di wash-out e/o di *run-in*; infine le competenze e le motivazioni dei professionisti e gli standard organizzativo-assistenziali, sono ideali rispetto alla realtà. L'efficacia di un trattamento dimostrata dal trial in queste condizioni, ossia l'efficacy può non trovare riscontro in una pari efficacia nella pratica corrente, l'*effectiveness*; oppure, un trattamento di provata efficacia può non essere applicabile perché la presenza di comorbidità ne altera il profilo rischio/beneficio<sup>21</sup>.

Poiché l'efficacia reale degli interventi sanitari viene influenzata da numerosi fattori (grado di accuratezza diagnostica, aderenza dei clinici ai risultati del RCT, compliance dei pazienti, diffusione delle tecnologie, equità d'accesso ai servizi sanitari e alle cure disponibili), gli *explanatory trials* non costituiscono prove di *effectiveness* sufficienti. Per dimostrare l'efficacia "nel mondo reale", si fa spesso riferimento agli studi

osservazionali che, rispetto ai trial clinici, occupano un livello inferiore nella gerarchia delle evidenze<sup>22</sup>.

I *pragmatic trials* hanno l'obiettivo di dimostrare l'efficacia reale di un intervento sanitario di provata efficacy. In questi studi i pazienti vengono sempre randomizzati per prevenire il *bias* di assegnazione, ma i criteri di selezione sono molto ampi, al fine di arruolare un campione simile alla popolazione reale; i pazienti vengono inclusi nello studio in base ai sintomi, piuttosto che dopo aver ottenuto la certezza diagnostica con strumenti molto accurati; i regimi terapeutici sono flessibili e le condizioni assistenziali e il training dei professionisti sono simili a quelli reali.

In pratica, è impossibile classificare i trial in due categorie mutuamente esclusive, perché nello stesso studio convivono generalmente "attitudini" *explanatory* e *pragmatic*, come descritto nel lontano 1967 da Schwartz e Lellouch<sup>23</sup>.

Pertanto, nel giudicare l'applicabilità clinica di un trial è necessario verificare quanto la sua attitudine *explanatory* ne comprometta la validità esterna, rendendo artificiosi e inapplicabili i risultati in un contesto assistenziale reale.

Anche se i trial pragmatici costituiscono una minoranza nel panorama della ricerca, negli ultimi anni il loro trend è in graduale ascesa, soprattutto nell'assistenza primaria che ne rappresenta il setting naturale. Ovviamente, considerato lo scarso interesse dell'industria, la loro pianificazione è strettamente legata allo sviluppo della ricerca indipendente che tra i suoi obiettivi ha quello di dimostrare l'efficacia degli interventi sanitari "nel mondo reale".

In questa direzione, ormai da tre anni, va il programma della ricerca indipendente sui farmaci dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Infatti, nel bando AIFA 2008, l'obiettivo dell'Area A è proprio quello di finanziare sperimentazioni cliniche che possono fornire prove di effectiveness: "Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN. Questa area si riferisce strettamente a studi randomizzati e controllati di fase 3 o 4. Gli studi devono [...] esaminare il profilo beneficio-rischio comparativo di singoli farmaci o di strategie farmacologiche. I confronti possono comprendere oltre all'utilizzo di farmaci anche interventi non farmacologici. Particolare attenzione sarà rivolta agli studi che coinvolgono pazienti complessi e/o fragili (bambini, donne, anziani)".

Il costo di un trattamento è un parametro ormai indissociabile dalla valutazione dell'efficacia dei farmaci. Le risorse limitate della sanità pubblica obbligano a scelte, che a volte sembrano allontanare l'obiettivo di garantire a tutti il massimo di salute possibile. D'altra parte, qualsiasi decisione in materia di interventi sanitari che non consideri i costi può comportare un utilizzo inefficiente delle risorse disponibili.

Tuttavia il costo di un farmaco non è sufficientemente indicativo della compatibilità economica di un trattamento. Più adeguato a determinare una rigorosa scala di priorità nelle scelte di intervento è il rapporto costo/efficacia. L'efficacia non è più relativa al bisogno di un singolo soggetto o gruppo, ma è relativa anche al modo in cui altri interventi soddisfano altri bisogni di altri soggetti in un quadro di priorità generali e di reciproche compatibilità. Per superare il conflitto tra bisogni individuali e interesse collettivo la farmacologia clinica e l'epidemiologia clinica cercano nuovi ambiti di valutazione dell'efficacia dei farmaci.

Gli attuali strumenti a disposizione delle agenzie regolatorie in campo decisionale includono studi descrittivi per conoscere la *domanda di salute*, i trial clinici randomizzati e controllati per valutare l'efficacia degli interventi sanitari, gli outcome research per delineare il profilo beneficio/rischio e la praticabilità degli interventi, le revisioni sistematiche per l'integrazione delle conoscenze.

Assicurare oggi qualità ed equità dell'assistenza sanitaria nel campo dei farmaci, significa dover fare i conti con questioni rilevanti in ambito di sanità pubblica come l'accelerazione dei processi di registrazione dei nuovi farmaci, regolati da agenzie sovranazionali come l'EMA (European Medicines Agency), la disponibilità di farmaci talvolta un poco più efficaci ma molto più costosi che rischiano di dilatare il grado di diseguità del sistema sanitario, inoltre l'uso allargato dei farmaci, dopo l'immissione in commercio, sia in termini quantitativi che qualitativi.

### **1.7. Innovazione della terapia e sviluppo dei nuovi farmaci**

Il processo di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci è influenzato da una serie di fenomeni di natura non solo scientifica e tecnologica, ma anche sanitaria, economica e sociale, quali: l'evoluzione scientifica e tecnologica, che ha permesso di comprendere aspetti della patogenesi di varie malattie e di sviluppare tecnologie (in particolare le proteine terapeutiche) in grado di modulare la attività di nuovi target biologici; la limitata

capacità di trasferimento della conoscenze dall'ambito sperimentale all'ambito applicativo (“*Gap Traslaazionale*”); la limitatezza delle risorse destinate alla assistenza sanitaria rispetto ai bisogni di una popolazione progressivamente più anziana e con maggior carico di malattia, soprattutto cronica e degenerativa, e la conseguente esigenza da parte dei sistemi sanitari di assicurare sostenibilità ai propri interventi, in particolare per quanto riguarda le tecnologie ad alto costo, attraverso la valutazione del valore e la assicurazione della appropriatezza di uso; la richiesta, da parte dei cittadini, di maggiori informazioni sulla salute e di maggiori garanzie sulla sicurezza e sulla tollerabilità dei farmaci.

Obiettivo primario della ricerca farmaceutica è divenuta la descrizione dei percorsi molecolari che dalla causa della malattia (nella gran parte dei casi ancora ignota) conduce ai segni, ai sintomi ed alla progressione della malattia, allo scopo di identificare strutture molecolari con ruolo patogenetico rilevante che possano divenire bersagli biologici per nuovi composti. A seconda delle caratteristiche della attività del bersaglio da modulare, tali composti possono essere rappresentati da proteine terapeutiche quali anticorpi monoclonali o vaccini terapeutici oppure da piccole molecole chimiche (*small molecules*)<sup>24</sup>.

La ricerca farmacogenomica e farmacogenetica, la ricerca sui processi dell'invecchiamento e sulle basi immunologiche della autoimmunità rappresentano alcune tra le maggiori direttrici della ricerca farmaceutica.

Per innovare la terapia e produrre efficaci soluzioni terapeutiche la scienza, ovvero la dimensione della conoscenza, deve essere coniugata con la tecnologia, ovvero la dimensione del poter fare.

I farmaci biotecnologici comprendono i terapeutici più innovativi (ormoni e fattori di crescita, vaccini acellulari, anticorpi monoclonali, terapie cellulari) e gran parte dei “farmaci orfani” per le malattie rare<sup>25</sup>.

Scienza e tecnologia rappresentano condizioni abilitanti per l'innovazione della terapia, ovvero per lo sviluppo di interventi a valore aggiunto per la soluzione dei problemi di salute – ancora senza risposta – di pazienti e popolazioni. Tali problemi, definiti dalla Organizzazione Mondiale della Sanità quali “*Gap Farmaceutici*”, possono essere identificati attraverso la metodologia sviluppata dalla stessa organizzazione, che ha indicato i farmaci destinati allo loro soluzione quali “*Farmaci Prioritari*”.

Come conseguenza dell'evoluzione dello scenario economico e sanitario, la discussione su utilità, innovazione, valore e terapia è oggi al centro dell'agenda sanitaria e scientifica dei sistemi sanitari europei. Se in termini generali l'utilità di un prodotto dipende dalla possibilità di soddisfare un bisogno, il valore di un prodotto è determinato dalla capacità di soddisfarlo in modo migliore – sulla base del giudizio dell'utente – rispetto ad altri aventi la medesima indicazione di uso. Pertanto, mentre l'utilità può essere intesa come un concetto assoluto, riferito al singolo prodotto considerato, il valore rappresenta un concetto relativo, riferito all'insieme degli interventi utilizzabili per soddisfare il medesimo bisogno. Per quanto riguarda il farmaco, il valore esprime la capacità di soddisfare un bisogno di salute, sanitario o sociale in modo migliore – secondo la prospettiva della parte interessata dal bisogno – rispetto ad altri prodotti aventi medesima indicazione e caratteristiche di uso. Tale valore viene determinato da una serie di attributi, ciascuno dei quali può concorrere in modo indipendente oppure sommarsi ad altri nel definire l'entità del valore, quali il beneficio clinico incrementale, il costo ed il prezzo, la sostenibilità e la compatibilità ambientale, la stabilità e la conservazione, la modalità di distribuzione<sup>26</sup>.

Tra i determinanti del valore di un farmaco, il beneficio clinico incrementale per il paziente, ovvero il miglioramento relativo nei confronti della terapia di riferimento delle caratteristiche di efficacia e/o tollerabilità e/o facilità di uso, rappresenta attualmente l'obiettivo primario per l'indirizzo strategico della ricerca e sviluppo di nuovi farmaci.

Nella normativa italiana, il concetto di beneficio clinico incrementale secondo la prospettiva del paziente è stato definito come “innovazione terapeutica” nel documento *“Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci”* pubblicato dalla AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco nel 2007.

La dimostrazione della innovazione terapeutica è il risultato della fase finale dello sviluppo clinico dei nuovi farmaci ed in particolare della progettazione e conduzione degli studi clinici confirmatori di Fase 3, nel corso dei quali vengono documentate condizioni che possono essere definite “determinanti” della innovazione terapeutica.

Tali determinanti sono stati considerati per la costruzione di uno strumento di valutazione della innovatività terapeutica ai fini della determinazione del Prezzo e del Rimborso, nel quale i criteri di giudizio per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei farmaci sono basati sulla relazione tra il valore terapeutico preesistente

all'introduzione nella terapia del nuovo medicinale o della sua nuova indicazione e la entità dell'effetto terapeutico del nuovo medicinale o della sua nuova indicazione, secondo ponderazioni pre-definite ed in relazione alla indicazione di priorità della malattia per il sistema sanitario. Sebbene ancora in fase iniziale di sviluppo, la disponibilità di criteri di giudizio per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei farmaci rappresenta una condizione importante sia per la valutazione appropriata del valore aggiunto dei farmaci che hanno completato lo sviluppo registrativo che per l'orientamento dello sviluppo clinico dei nuovi composti sperimentali.

Una delle caratteristiche distintive del documento “*Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci*” è rappresentata dal concetto di innovazione potenziale, caratteristica propria di farmaci caratterizzati da azione su nuovi bersagli biologici e nuovi meccanismi di azione, per i quali non sono ancora disponibili adeguate prove di beneficio clinico incrementale nei confronti dello standard di cura, come nel caso in cui lo sviluppo sia stato ad esempio basato su confronti di non-inferiorità od equivalenza verso terapia standard oppure verso placebo in presenza di una terapia di riferimento.

Le nuove esigenze sanitarie, proprie degli enti pagatori, di terapie caratterizzate da valore aggiunto e le richieste sociali (espresse dalle decisioni degli enti regolatori quali FDA ed EMEA) per una maggior sicurezza di uso dei nuovi farmaci stanno modificando le modalità di progettazione ed esecuzione degli studi clinici di fase 3, nei quali vengono prodotte le informazioni necessarie a documentare l'efficacia e la tollerabilità ai fini dell'ottenimento della autorizzazione alla immissione in commercio del farmaco ed il valore terapeutico ai fini dell'ottenimento del prezzo, del rimborso e delle condizioni di prescrizione ed utilizzo in grado di condizionare l'accesso del prodotto al mercato. Come conseguenza delle richieste regolatorie sulla documentazione della sicurezza dei nuovi trattamenti, soprattutto nel caso di interventi a lungo termine per malattie croniche, le dimensioni del campione sperimentale e la durata del *follow up* sono destinate ad un progressivo ampliamento e per taluni composti o classi terapeutiche potrà divenire necessaria la conduzione di specifici studi di esito.

Dopo l'immissione in commercio, l'obiettivo perseguito è quello di preservare il valore del prodotto e migliorarne le condizioni di accesso e di utilizzo per i pazienti attraverso

attività continua di monitoraggio e ricerca che rendano più efficienti gli investimenti in salute.

### ***1.7.1. Uno sguardo alle ultime frontiere delle biotecnologie per la cura della salute***

Le biotecnologie consentono, attraverso l'applicazione delle conoscenze della biologia, di scoprire e mettere a punto nuovi farmaci e terapie per il trattamento delle malattie. La strategia di base per lo sviluppo di un nuovo farmaco deriva dalla comprensione della patogenesi della malattia, e non dalla semplice sperimentazione di un principio attivo come in passato. La possibilità di ottenere farmaci più efficaci o mirati, su misura, è quindi più concreta<sup>27</sup>.

Circa il 50% di tutti i nuovi farmaci e terapie in sviluppo originano dalle biotecnologie, e la proporzione cresce nei trattamenti più innovativi come: ormoni della crescita, fattori di crescita ricombinanti, vaccini, anticorpi monoclonali per il trattamento di tumori e malattie infiammatorie/infettive, terapia cellulare ecc.

Il genoma di organismi della stessa specie presenta variazioni individuali che, sebbene minime, determinano differenze nel corredo enzimatico. In alcuni casi si tratta di differenze di singoli amminoacidi in alcune proteine enzimatiche; in altri casi si hanno variazioni più evidenti di numero di copie di un particolare enzima e quindi della sua attività catalitica. Variazioni individuali sono state riscontrate in proteine enzimatiche responsabili dell'attivazione e dell'eliminazione di molecole esogene, chiamate in generale xenobiotici. Fra questo genere di molecole vi sono molti farmaci, la cui azione dipende appunto da enzimi variabili. Il fenomeno della variabilità enzimatica è alla base delle differenze individuali nell'azione, nell'efficacia e nella tolleranza di specifiche molecole farmacologiche. La conoscenza approfondita del meccanismo molecolare di azione di questi enzimi e dell'interazione di essi con i farmaci apre interessanti prospettive a terapie personalizzate che possano unire una maggiore efficacia ad una minore tossicità.

Grazie alle biotecnologie, milioni di pazienti hanno già potuto beneficiare di progressi notevoli sia a livello di prevenzione – grazie alla possibilità di diagnosticare le malattie su base genotipica e all'identificazione del maggior rischio in presenza di geni di suscettibilità – sia a livello di terapie personalizzate, ovvero le più idonee per lo specifico problema di salute in un determinato paziente.

Gli elevati costi dei farmaci biotecnologici si spiegano se si considera che occorrono molti anni per identificare una molecola target (responsabile di una patologia), determinarne la sequenza genica ed elaborare un processo per produrre un trattamento stabile, attivo biologicamente e riproducibile.

Una terapia biotecnologica richiede tecniche di produzione e processi distributivi complessi e specialistici. I medicinali biotecnologici sono spesso meno stabili delle molecole sintetiche e pertanto necessitano di un trattamento e di una distribuzione speciali.

Ad esempio, numerose terapie biotecnologiche non possono essere somministrate oralmente, ma richiedono iniezione o infusione. Ciò rende necessarie una particolare purezza e sterilità, che ne aumenta i costi di produzione.

Molti trattamenti biotecnologici sono mirati a pazienti con malattie rare: in questo caso si parla di *farmaci orfani*. Tuttavia, rispetto ai farmaci impiegati per curare malattie con maggiore diffusione, i farmaci orfani sono destinati ad un numero di pazienti notevolmente inferiore, il che determina un minore ritorno degli investimenti effettuati per sviluppare la terapia per l'industria farmaceutica.

## **1.8. Malattie rare e Farmaci Orfani**

### ***1.8.1. La definizione di malattia rara***

Nell'Unione Europea è considerata rara una malattia che colpisce meno di 5 persone su 10 000. Il numero di coloro che ne sono affetti può peraltro essere elevato, dal momento che sono note circa 7 000 malattie rare. La maggior parte di tali malattie è dovuta a difetti genetici, ma all'origine vi può anche essere un'esposizione ambientale durante la gravidanza o in uno stadio successivo della vita, spesso in combinazione con una predisposizione genetica.

Alcune sono forme rare o complicanze rare di malattie comuni. I sintomi possono apparire fin dalla nascita o dall'infanzia, anche se più del 50% delle malattie rare si manifesta nell'età adulta e comporta spesso per il paziente un pericolo di vita o una debilitazione cronica. Di solito non esistono cure efficaci ma, con esami finalizzati a una diagnosi precoce seguiti da un adeguato trattamento, si può migliorare la qualità della vita del paziente e aumentarne la speranza di vita.

Le malattie rare rappresentano un serio problema sanitario, nonché una priorità per i programmi europei in materia di salute e ricerca. La legislazione e i finanziamenti dell'UE per i progetti di ricerca e sviluppo mirano a promuovere la produzione di "medicinali orfani" per i pazienti affetti da malattie rare. L'UE sta pensando di modificare le condizioni di commercializzazione dei medicinali orfani secondo regole valide per tutta l'Europa, dal momento che i prezzi e la disponibilità di tali medicinali variano notevolmente. Essa inoltre promuove un'efficace prevenzione, diagnosi e trattamento delle malattie rare, favorendo la creazione di reti, lo scambio di esperienze, la formazione e la diffusione delle conoscenze disponibili.

### ***1.8.2. Quanto comuni sono le malattie rare?***

Pur non disponendo di una definizione unica e di dati epidemiologici precisi per tutte le malattie rare, si può comunque affermare che queste condizioni, pur potendo essere singolarmente poco frequenti, non lo sono se considerate nel loro complesso. Per stabilire anche grossolanamente l'entità del fenomeno è necessario premettere alcune considerazioni.

Quanto numerosi sono i malati dipende dalla definizione di malattia rara alla quale si fa riferimento. Il criterio comunemente adottato è un criterio di prevalenza, basato sull'informazione di quanti sono gli affetti da una particolare condizione sul totale della popolazione. Come già accennato, in Paesi diversi vengono adottati limiti differenti, situazione questa che determina differenze significative nell'elenco di malattie definite rare, a seconda del contesto geografico considerato. Molte di queste definizioni sono state adottate in seguito all'implementazione di politiche specifiche favorevoli la ricerca e lo sviluppo di farmaci per queste malattie.

Come conseguenza, le definizioni derivano quasi sempre dal criterio di prevalenza che necessariamente deve essere rispettato perché per un prodotto possa essere richiesta la designazione di farmaco orfano. Negli Stati Uniti si utilizza la definizione emanata dal Congresso, contenuta nell'*Orphan Drug Act* del 1983<sup>28</sup>. Una malattia viene considerata rara se i soggetti colpiti sono meno di 200.000 nella popolazione americana; in altri termini questo corrisponde ad una prevalenza inferiore a 7.5 casi su 10.000 abitanti, in una popolazione di 268 milioni. In Australia il criterio utilizzato è più restrittivo; i soggetti colpiti non devono essere più di 2.000, soglia corrispondente ad una prevalenza

inferiore a 1.1 su 10.000, in una popolazione di 19 milioni di abitanti<sup>29</sup>. In Giappone sono state sviluppate politiche per i farmaci orfani a partire dal 1985<sup>30</sup>. Perché un prodotto possa ottenere la designazione di farmaco orfano, la malattia per la quale è stato sviluppato deve essere non solo rara, ma il suo trattamento deve costituire una priorità per il sistema sanitario. Nella legislazione del 1985 una malattia era considerata rara se i soggetti colpiti erano meno di 10.000 nella popolazione giapponese. Successivamente, nel 1993, è stato lanciato un nuovo programma di incentivi per lo sviluppo di farmaci orfani che ha innalzato la soglia a meno di 50.000 soggetti colpiti. Considerando che il Giappone conta circa 120 milioni di abitanti questo corrisponde ad un valore di prevalenza inferiore a circa 4 casi su 10.000 abitanti.

La legislazione europea in materia di farmaci orfani è stata emanata nel 2000, quindi si può considerare relativamente recente rispetto ad a quella di altri Paesi<sup>31</sup>. La designazione di orfano può essere richiesta per un farmaco o per un prodotto biologico, sviluppato per trattare una patologia per la quale vi siano meno di 5 soggetti colpiti su 10.000 residenti nell'Unione Europea<sup>32</sup>. Da un confronto tra i limiti adottati in diversi Paesi si può notare come solo per la legislazione europea il criterio di prevalenza stabilito rimanga costante nel tempo: meno di 5 casi su 10.000 residenti, corrispondente a meno del 0.05% della popolazione. Tale soglia non subisce modificazioni, anche nel caso di aumento della popolazione, per esempio per l'ingresso di nuovi Paesi membri. Gli altri Paesi utilizzano invece un numero di casi standard, basato su stime di popolazione relative al momento di entrata in vigore delle specifiche legislazioni. Riassumendo, i limiti di prevalenza utilizzati sono circa 0.01% in Australia, 0.04% in Giappone, 0.07% negli Stati Uniti e 0.05% in Europa. Si può osservare come, nonostante alcuni Paesi abbiano definito dei limiti di prevalenza, questi non implicano necessariamente l'esistenza di una lista puntuale di malattie considerate rare.

In conclusione ad oggi, per quanto riguarda l'epidemiologia delle malattie rare pochi sono i dati disponibili: si pensa che esse costituiscano circa il 10% di tutte le malattie e che il loro numero sia compreso tra 5.000 e 7.000<sup>33</sup>. Tale valore è difficile da stabilire non solo per la mancanza di una definizione condivisa, ma anche perché comunque esso è in continua evoluzione per la descrizione di nuove sindromi mai precedentemente riportate, per la caratterizzazione di nuove sottoforme o per la revisione di classificazioni esistenti. Tutti questi elementi concorrono a determinare l'estrema

difficoltà nello stabilire con esattezza a quali malattie ci si riferisca e di conseguenza quale sia il numero dei soggetti coinvolti. Eurordis, l'organizzazione europea nata nel 1997 che riunisce più di 260 associazioni dedicate alle malattie rare che operano in almeno 30 Paesi, ha stimato che queste condizioni colpiscano dal 6 all'8% della popolazione europea<sup>34</sup>.

Oltre al numero non trascurabile di individui malati, anche se rappresenta una stima, bisogna considerare l'impatto che queste patologie determinano. Tale danno è la risultante di molti elementi diversi.

Spesso le malattie rare sono condizioni caratterizzate da una elevata letalità. Frequentemente si associano ad una mortalità precoce, si pensi ad alcune malformazioni congenite complesse o ad alcuni errori congeniti del metabolismo. In questi casi, determinando la morte di individui molto giovani, risulta comunque maggiore, rispetto ad altre condizioni altrettanto gravi, la perdita di potenziale di anni di vita per l'intera comunità. Anche quando non precocemente letali, queste malattie possono comportare spesso una lunga sopravvivenza di individui con disabilità gravi o gravissime. Si pensa che tale sopravvivenza nel tempo sia destinata ad aumentare progressivamente come risultato di alcuni miglioramenti raggiunti in ambito terapeutico, ma anche nel campo, per esempio, delle cure palliative. Un ulteriore elemento da considerare è rappresentato dalla complessità di gestione di molti di questi malati, fattore che può determinare continui accessi a diversi servizi della rete sanitaria e sociale. In mancanza spesso di percorsi definiti ed agevoli per i pazienti, l'impatto, da una parte sulla persona che usufruisce degli interventi, dall'altra sull'intero sistema assistenziale, risulta in entrambi i casi estremamente rilevante.

In conclusione, letalità, disabilità, complessità assistenziale, costi sociali ed umani tendono tutti a determinare un danno rilevante, che, moltiplicato per il numero dei malati e di famiglie coinvolte, complessivamente consistente, produce un impatto impressionante sulla salute della comunità e giustifica l'attenzione che la sanità pubblica deve riservare alle malattie rare.

### ***1.8.3. I Farmaci Orfani***

La definizione classica di farmaco orfano fa riferimento a quei prodotti che sono potenzialmente utili nel trattamento di una malattia rara, ma non hanno mercato sufficiente per ripagare le spese del proprio sviluppo. Rimangono pertanto senza sponsor e quindi “orfani”.

La ragione della scarsa redditività del mercato è quindi rappresentata dall’incidenza con la quale le malattie rare si manifestano, la maggior parte di tali malattie, spesso croniche, progressive e debilitanti, ha un’origine genetica (70-80%), mentre la restante parte è causata da infezioni, disturbi allergici e autoimmuni, avvelenamento e cause sconosciute.

I farmaci orfani possono quindi essere definiti come farmaci non distribuiti dall’industria farmaceutica ma che rispondono ad un bisogno di salute pubblica.

A tutela di questo bisogno, nell’intento di promuovere lo sviluppo di tali farmaci a garanzia dell’equità nell’accesso ai trattamenti, i paesi industrializzati hanno introdotto specifiche misure di supporto, per le quali sono stati definiti i criteri economici e/o epidemiologici per la designazione dello stato di “orfano” ed una conseguente serie di incentivi per promuovere la ricerca su questo tipo di farmaci a livello industriale. Dopo l’entrata in vigore dell’Orphan Drug Act negli USA (1983), in Giappone (1993), Australia (1997) e successivamente nell’Unione Europea (2000) sono state approvate leggi per incentivare le compagnie farmaceutiche e biotecnologiche ad investire nella ricerca sui farmaci orfani attraverso agevolazioni fiscali ed esclusività di mercato come descritto più specificamente nelle pagine seguenti.

### ***1.8.4. Legislazione statunitense: Orphan Drug Act e successive modifiche***

Negli ultimi venti anni, l’industria farmaceutica statunitense ha mostrato un certo interesse nello sviluppo di nuovi medicinali per il trattamento di patologie rare (orfane). Questo impegno affonda le sue origini nell’approvazione da parte del Congresso degli Stati Uniti d’America dell’Orphan Drug Act (ODA)<sup>35</sup>. Emanata nel gennaio 1983, tale legge affermava per la prima volta che lo Stato avrebbe appoggiato con una serie di interventi lo sviluppo di nuovi trattamenti per la cura di malattie rare. Fino a quel momento le malattie rare, con la loro limitata popolazione di pazienti, non erano

considerate di alcun interesse da parte delle aziende farmaceutiche, che erano consapevoli di non poter recuperare i costi di ricerca e sviluppo con le vendite di un farmaco appartenente alla categoria degli orfani. Non si effettuava ricerca sui farmaci orfani, oppure una volta scoperta una molecola interessante non venivano condotti i necessari studi clinici richiesti dall'FDA per poter ottenere l'approvazione all'immissione in commercio. Quindi il farmaco rimaneva orfano. Un altro disincentivo allo sviluppo di tali farmaci era determinato dall'impossibilità di brevettare la maggior parte delle molecole sviluppate: di conseguenza il produttore di un farmaco orfano si sarebbe trovato in competizione con prodotti generici. Lo scarso interesse da parte delle aziende farmaceutiche in questo campo era in fondo dettato dalla legge di domanda e offerta: in seguito alla scarsa domanda di un certo farmaco orfano, il prezzo dello stesso avrebbe dovuto essere particolarmente elevato, tanto da superare in fretta le possibilità economiche dei singoli individui e il limite di copertura delle polizze assicurative sulla salute. Era chiaro che in mancanza di determinati incentivi sia sul piano economico che sul piano regolatorio, le industrie farmaceutiche non avrebbero investito nel campo dei farmaci orfani. L'Orphan Drug Act quindi nasceva con l'intento di incoraggiare la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci orfani destinati al trattamento di malattie rare. Tale legislazione stabiliva di accordare la designazione di medicinale orfano a qualsiasi farmaco in grado di trattare una malattia o condizione rara. Per ottenere tale designazione, lo sponsor doveva dimostrare che le spese sostenute per lo sviluppo di un certo farmaco non sarebbero state recuperate con le vendite dello stesso. Questo imponeva alle industrie farmaceutiche la presentazione all'FDA di costose e dettagliate analisi economico-finanziarie a supporto della richiesta di designazione. Nel primo anno di applicazione della legge furono presentate solo 15 richieste di designazione (di queste 10 vennero effettivamente concesse). Una volta ottenuta la designazione, il farmaco orfano poteva e può a tutt'oggi beneficiare di una serie di incentivi: finanziamenti statali per l'effettuazione degli studi clinici, tagli del 50% sulla tassazione imposta sui costi degli studi clinici; esclusività di mercato della durata di 7 anni dalla data di approvazione all'immissione in commercio concessa dall'FDA; assistenza nella stesura dei protocolli di sviluppo dei farmaci.

Da ricordare infine che con l'ODA è stato istituito presso l'FDA l'Ufficio per lo Sviluppo dei Prodotti Orfani (Office of Orphan Products Development, OOPD).

Qualsiasi sponsor che voglia richiedere la designazione di orfano per un certo farmaco o prodotto biologico deve presentare la domanda all'OOPD. Tale ufficio gestisce il programma di incentivi previsti dalla legislazione.

Il Congresso intervenne nel 1984 con un emendamento che inseriva un valore di prevalenza numerica per definire una malattia o condizione come: fu stabilito che per ottenere lo status di farmaco orfano, una malattia o condizione rara doveva:

- colpire meno di 200.000 persone negli Stati Uniti;
- oppure più di 200.000 persone, ma con previsioni di vendita del farmaco indicanti l'impossibilità di recuperare i costi di sviluppo attraverso le vendite.

Nel 1985 la legge fu nuovamente emendata per estendere il periodo di esclusività di mercato anche a prodotti coperti da brevetti. Infatti, al contrario di quanto si credeva inizialmente, molti potenziali farmaci orfani erano stati brevettati, ma a causa dei tempi necessari per lo sviluppo i brevetti erano scaduti prima che il prodotto fosse pronto per il mercato. E' comunque necessario chiarire che l'esclusività ha un'accezione più ristretta del brevetto: infatti si riferisce solamente alla designazione terapeutica assegnata ad un determinato prodotto ed un'altra azienda potrebbe richiedere la designazione per lo stesso identico medicinale ma per una diversa indicazione terapeutica. Inoltre l'esclusività viene a cadere nel momento in cui il produttore non sia in grado di soddisfare le richieste di mercato, decide di interrompere la produzione o acconsenta ad una "esclusività condivisa" con un altro produttore.

Nel 1988 un ulteriore emendamento specificò che prima di richiedere l'approvazione all'immissione in commercio, un farmaco dovesse già possedere la designazione di "orfano", requisito che in precedenza poteva essere richiesto in qualsiasi momento antecedente l'ottenimento dell'approvazione all'immissione in commercio.

Nel 1997 il Congresso approvò un nuovo incentivo dispensando le aziende che sviluppavano farmaci orfani dal pagamento delle spese amministrative dovute all'FDA al momento della richiesta di approvazione alla commercializzazione di un prodotto orfano. Nello stesso anno è stato emanato il Food and

Drug Administration Modernization Act (FDAMA) che comprendeva norme destinate alla regolamentazione dei farmaci orfani per uso pediatrico. La legge riconosceva i pazienti pediatrici come "orfani terapeutici", in base alla constatazione che molti

farmaci presenti sul mercato mancavano di adeguate informazioni riguardo i dosaggi da utilizzare sui bambini. Fino ad allora la legge stabiliva che uno sponsor potesse chiedere la designazione di medicinale orfano per un farmaco in fase di sviluppo purché fosse destinato ad un sottogruppo di pazienti affetti da una determinata patologia. Tale richiesta risultava giustificata purché il sottogruppo fosse nettamente classificabile e individuabile da un punto di vista medico (“medically plausible”). Fu stabilito che i pazienti pediatrici avessero tutte le caratteristiche per poter rappresentare un sottogruppo significativo. La richiesta di designazione per uso pediatrico, deve comunque soddisfare i requisiti di prevalenza della malattia stabiliti con l’emendamento all’ODA del 1984. Una volta ottenuta la designazione, lo sponsor ha diritto a richiedere gli incentivi previsti dalla legislazione che regola i medicinali orfani.

#### ***1.8.5. La politica sui farmaci orfani in Europa***

L'Unione Europea ha preso spunto da quanto fatto negli Stati Uniti e nel 1999 ha istituito una politica per i farmaci orfani. È stato intrapreso uno sforzo sia a livello europeo che nazionale dalle industrie e dalle autorità della salute (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA), al fine di offrire gli incentivi necessari per stimolare lo sviluppo dei farmaci orfani e l'ottenimento di una Autorizzazione alla Commercializzazione (AIC) attraverso una procedura centralizzata. L'obiettivo è quello di disporre rapidamente, per le patologie rare, dei farmaci con un livello di qualità equivalente a quello richiesto per qualsiasi altro farmaco.

Va evidenziato che l'Europa, principalmente a causa del frazionamento del suo territorio e della dispersione delle competenze in materia sanitaria, ha tardato nell'adozione di una politica unica sui farmaci orfani.

Nel dicembre 1999, il Parlamento Europeo e il Consiglio hanno adottato il Regolamento (CE) N.141/2000 riguardante i farmaci orfani<sup>36</sup>. Il Regolamento della Commissione Europea n.141/2000 è stato adottato il 16 dicembre 1999 e pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Comunità Europea nel gennaio 2000<sup>31</sup>; la sua entrata in vigore risale all'aprile 2000, quando è stato adottato il Regolamento di implementazione n. 847/2000<sup>32</sup>. Ampiamente ispirato dal regolamento degli Stati Uniti, ha come obiettivi quelli di:

- istituire una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani;
- offrire incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati, in modo da incitare le industrie farmaceutiche e biotecnologiche a sviluppare e a commercializzare tali farmaci e gli Stati membri a prendere provvedimenti analoghi e/o complementari a livello nazionale;
- creare un comitato dei farmaci orfani (Committee for Orphan Medical Products, COMP) istituito all'interno dell'Agenzia Europea per i Farmaci (EMA), incaricata di esaminare le richieste di designazione e di consigliare e assistere la Commissione nelle discussioni relative ai farmaci orfani.

Tale regolamento definisce anzitutto i criteri per l'assegnazione della qualifica di "orfano" ad un medicinale e stabilisce che (art.3 paragrafo 1) un medicinale è qualificato come medicinale orfano qualora il suo sponsor sia in grado di dimostrare:

- a) che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità, oppure che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità di un'affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario;
- b) che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione."

La designazione di un prodotto in quanto medicinale orfano può venir richiesta mediante domanda rivolta all'EMA. La suddetta designazione rende possibile una rinuncia al percepimento dei canoni relativi alla procedura di autorizzazione alla commercializzazione, inclusi quelli destinati a pagare l'assistenza protocollare, la consulenza scientifica, l'autorizzazione alla commercializzazione vera e propria, le ispezioni, i rinnovi. L'approvazione della privativa decennale sulla commercializzazione rappresenta la chiave di volta del regolamento e si fonda sulla designazione di un prodotto in quanto medicinale orfano. È parere unanime che la

privativa commerciale costituisca la chiave di volta di qualsiasi sistema d'incentivi riguardante le attività di ricerca e sviluppo sui medicinali orfani: nel regolamento essa viene concessa soltanto quando il medicinale in questione è stato designato come orfano e la Comunità ha rilasciato l'autorizzazione a commercializzarlo. La privativa, così accordata, impedisce alla Comunità o ad uno Stato membro di rilasciare in un secondo momento l'autorizzazione a commercializzare un medicinale analogo (basato ad esempio sullo stesso principio attivo) con le stesse indicazioni terapeutiche. Essa non impedisce la commercializzazione di un altro prodotto che abbia le stesse indicazioni terapeutiche, ma diverso principio attivo. L'assistenza fornita agli *sponsor* nell'elaborazione dei protocolli e l'autorizzazione comunitaria a commercializzare un medicinale orfano costituiscono ulteriori rilevanti incentivi offerti dal Regolamento europeo. Nel 2003 è stato istituito l'obbligo di utilizzare la procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio per tutti i farmaci orfani, che coinvolge l'EMA, l'Agenzia Europea del Farmaco. In base a tale procedura l'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti medicinali orfani è unica e valida in tutta l'Unione Europea. L'autorizzazione (rilasciata dalla Comunità nell'ambito della cosiddetta "procedura centralizzata") rappresenta il modo più semplice e rapido per commercializzare un medicinale nell'intera Comunità, agevolando l'accesso a questa procedura per i medicinali orfani. Inoltre l'art. 9 del Regolamento N. 141/2000 prevede che i medicinali qualificati orfani possano beneficiare di incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati Membri allo scopo di promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani, incentivi rivolti in particolare alle piccole e medie imprese.

La legislazione europea in materia di prodotti medicinali orfani (OMP) differisce per alcuni aspetti da quella americana, emanata nel 1983. La differenza principale riguarda il valore di prevalenza che una determinata condizione deve avere perché un prodotto medicinale sviluppato possa ricevere la qualifica di orfano. Mentre il limite americano è di meno di 200.000 cittadini malati, quello europeo è di meno di 5 persone affette su 10.000 abitanti. La legislazione europea prevede inoltre che un prodotto medicinale possa ricevere la qualifica di orfano, anche se tale limite non fosse rispettato, qualora sia per la diagnosi, prevenzione o terapia di condizioni gravi, potenzialmente letali, o di malattie cronico-invalidanti, e non possa essere sviluppato se non attraverso degli

incentivi. È definito anche il concetto di superiorità clinica, cioè possono ricevere la qualifica di orfani anche prodotti medicinali per condizioni gravi, potenzialmente letali o malattie cronico-invalidanti per le quali non esistano trattamenti efficaci o per le quali i nuovi prodotti possano costituire una terapia clinicamente più efficace rispetto a quelle esistenti<sup>32</sup>.

L'esclusività di mercato negli Stati Uniti è limitata a sette anni, contro i dieci dalla legislazione europea, mentre sono simili le facilitazioni previste nella fase di richiesta della designazione o dell'autorizzazione all'immissione in commercio alle Agenzie competenti, *Food and Drug Administration* (FDA) per gli Stati Uniti ed EMEA per l'Europa. La legislazione americana prevede inoltre dei finanziamenti specifici per la ricerca e delle esenzioni dagli oneri fiscali per le industrie farmaceutiche<sup>37</sup>. È previsto inoltre che i singoli Stati membri possano adottare misure aggiuntive, simili o complementari, a livello nazionale.

Nel 2006 la Direzione Generale Imprese e Industrie ha redatto un documento sullo stato della politica europea in materia di prodotti medicinali orfani nel quale si sottolinea il successo delle iniziative promosse e vengono forniti alcuni dati<sup>38</sup>. Nel periodo compreso tra l'aprile 2000 e l'agosto 2007, l'EMA ha esaminato più di 740 richieste di designazione. Fino alla data di luglio 2007, più di 40 prodotti avevano ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio. In aggiunta, altri 500 prodotti, pur avendo ricevuto la qualifica di orfano, non erano ancora stati autorizzati, in attesa dei risultati di studi clinici in quel momento ancora in corso. La lista dei prodotti medicinali orfani inseriti nel Registro Comunitario Europeo dei medicinali orfani è consultabile *online* nel sito dell'Unione Europea<sup>39</sup>.

La relazione contiene inoltre una panoramica delle iniziative condotte a livello di singoli Stati Membri. La situazione differisce notevolmente da Paese a Paese. I prodotti medicinali orfani, come gli altri prodotti farmaceutici sono soggetti a legislazioni nazionali diverse per quanto riguarda prezzi, rimborsabilità e modalità di distribuzione. Sebbene le direttive europee in materia siano chiare e stabiliscano termini precisi per la definizione dei prezzi e della rimborsabilità, non tutti i prodotti medicinali orfani autorizzati all'immissione in commercio sono disponibili a livello di molti Stati membri. Eurordis ha recentemente condotto uno studio sulla disponibilità dei farmaci orfani in Europa<sup>40</sup>. L'indagine ha riguardato la situazione dell'accessibilità a 22 farmaci

orfani, che avevano ricevuto l'autorizzazione prima del 1 gennaio 2006, in 25 Paesi dell'Unione Europea, più Norvegia, Islanda e Svizzera. I soggetti intervistati sono stati: le aziende farmaceutiche detentrici dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità nazionali competenti, i membri del Comitato sui Prodotti Medicinali Orfani dell'EMA, i membri del MEDEV, un comitato non ufficiale di esperti che riunisce le organizzazioni di assistenza sanitaria e gli enti preposti alla valutazione ed al rimborso dei farmaci nei vari Stati Membri, e le associazioni di malati. L'indagine ha permesso di raccogliere informazioni sulle date di registrazione nazionale, prima disponibilità ai malati e vendita, sui motivi dell'eventuale mancata accessibilità ai trattamenti, sui costi, sulle modalità di rimborso e sulla popolazione di malati trattati. I Paesi con il maggior numero di farmaci orfani disponibili, 20 o 21, sono risultati essere Finlandia, Germania, Francia e Svezia. Nella maggior parte degli altri Paesi il numero di farmaci disponibili varia da 15 a 19; questi sono Austria, Repubblica Ceca, Danimarca, Italia, Olanda, Norvegia, Spagna, Gran Bretagna, Svizzera. I rimanenti Paesi, Lituania, Lettonia ed Islanda, hanno solo 4 farmaci orfani disponibili, sui 22 autorizzati. Lo studio ha evidenziato come spesso non sia rispettato il limite di 180 giorni stabilito per legge, entro il quale andrebbero immessi sul mercato i medicinali autorizzati. Mentre le procedure di designazione ed autorizzazione all'immissione in commercio sono centralizzate, esistono differenze significative nelle modalità utilizzate per stabilire costi e rimborsabilità a livello di singoli Stati Membri.

Da menzionare una iniziativa importante in Italia in materia di farmaci orfani, ossia il primo bando di concorso per la ricerca indipendente, promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per l'anno 2005, reso possibile dall'istituzione di un fondo alimentato dal contributo pari al 5% delle spese promozionali effettuate dalle aziende farmaceutiche. Si è trattato di un'iniziativa innovativa che, seppure limitata rispetto al complesso degli investimenti nel campo della ricerca biomedica, rappresenta un investimento di rilievo. La caratteristica del bando è rappresentata dal voler promuovere una ricerca clinica di rilevante interesse per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Coerentemente con tale indirizzo programmatico una delle tre grandi aree individuate come di interesse prioritario è quella delle malattie rare, che risponde soprattutto alla carenza di interesse di mercato. In particolare i Progetti ammessi al finanziamento per l'anno 2005 per i farmaci orfani e negletti sono stati suddivisi in due gruppi:

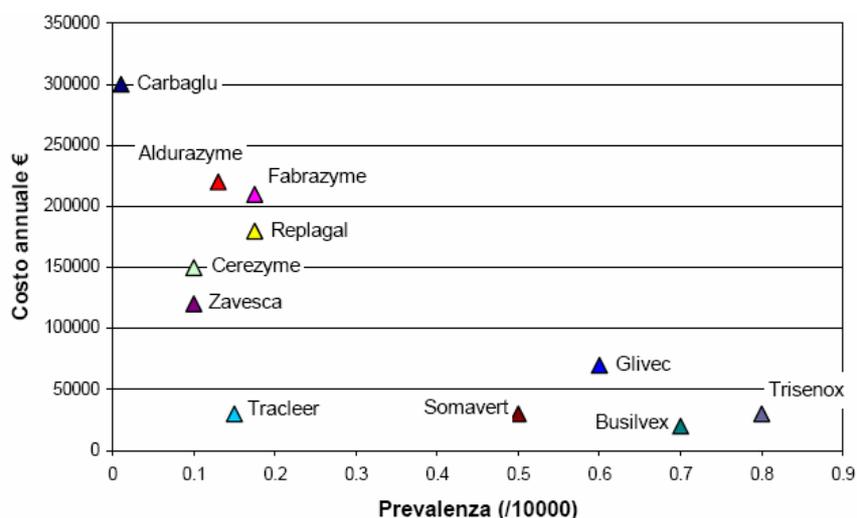
- ricerche cliniche su farmaci orfani disponibili da parte del SSN per migliorarne le conoscenze di efficacia e sicurezza;
- ricerche cliniche su farmaci orfani non ancora approvati e commercializzati per migliorarne le conoscenze di efficacia e sicurezza.

### 1.9. I farmaci orfani: questioni etiche ed economiche

A livello mondiale, alcuni farmaci orfani forniscono un ritorno economico alle aziende produttrici paragonabile a quello di un farmaco “convenzionale”.

Tale elevata redditività, pur in presenza di una limitata domanda, è dovuta al regime di monopolio in cui si trovano ad operare molte aziende che hanno sviluppato un farmaco per il trattamento di una patologia orfana. Il periodo di esclusività fa in modo che per determinate patologie non esistano alternative di cura. In questi casi i prezzi dei trattamenti sono a totale discrezione delle aziende produttrici degli stessi. Ne consegue che più è rara una certa patologia, maggiore è il costo per paziente del trattamento (studio Alcimed, 2005<sup>41</sup>), come riportato nella figura 1 sottostante.

Figura 1. Correlazione fra costo annuale per paziente del trattamento e prevalenza della patologia trattata (Fonte: Alcimed, 2005)



La decisione di quanto una società debba spendere nella ricerca sulle malattie rare, e sui farmaci destinati a curarle, rappresenta un dilemma morale. Da una parte, ogni patologia rara rappresenta solo un piccolo numero di individui che rappresentano entro termini

legali e politici una particolare società. L'investimento di una sostanziale quantità di risorse per le patologie rare potrebbe quindi essere considerata non etica da un punto di vista utilitaristico, poiché non vengono massimizzati i benefici per la collettività. D'altra parte, molti sostengono che la società abbia, come obbligo morale, quello di non abbandonare gli individui che sono affetti da una malattia grave ma rara per la quale non esistono cure. Tutti questi obblighi morali, a cui si aggiunge quello professionale della medicina di progredire nella conoscenza scientifica alla ricerca di nuove terapie, risultano tra loro contrastanti e definiscono così livelli diversi in termini di finanziamenti per la ricerca e lo sviluppo di farmaci orfani.

Tuttavia, è attraverso un approccio di tipo utilitaristico che ad oggi sono gettate le basi nell'ambito delle valutazioni economiche, che sempre più spesso sono usate per la definizione di decisioni prioritarie in politica sanitaria. L'approccio più comune è basato sulla massimizzazione dei benefici sanitari in termini di un singolo indice, che tenga in considerazione l'aumentata aspettativa di vita e, contemporaneamente, la qualità della vita (Quality Adjusted Life Years, QALY o Disability Adjusted Life Years, DALY). Nessun farmaco orfano risulterebbe valido in termini di costo-efficacia con l'applicazione di tali tecniche di valutazione a causa:

- della rarità delle patologie per le quali sono prodotti (i costi di sviluppo devono essere recuperati dalla vendita ad un numero limitato di pazienti);
- della scarsità di dati disponibili dagli studi clinici.

La massimizzazione dei suddetti indici potrà essere raggiunta solo nel momento in cui i pazienti con malattie rare potranno accedere a terapie approvate, per le quali saranno previsti rimborsi puntuali: attualmente, come già detto, le decisioni in merito all'accesso alla terapia e al rimborso sono di carattere nazionale, statale, e regionale. Diversi sono i fattori che influenzano l'accesso alla terapia, inclusi la natura del budget (locale o nazionale, ospedaliero o non ospedaliero), il rimborso, l'allestimento (presso centri ospedalieri o meno, presso centri ospedalieri referenti o meno) ed il valore della terapia secondo un'analisi di costo-efficacia. In questi termini, la valutazione in materia sanitaria e tecnologica si basa sulla comparazione del rapporto ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio) con il valore che esprime la disponibilità di una società a pagare per una nuova tecnologia (Willingness-to-pay). Tale rapporto considera l'analisi costo-efficacia della nuova terapia rispetto all'analisi costo-efficacia dei trattamenti già

disponibili per la patologia in questione. Poiché nel 40% delle malattie per cui sono stati approvati farmaci orfani nell'Unione Europea non sono presenti trattamenti alternativi accettabili, ci si chiede quanto con queste tecniche di valutazione si rappresentino le preferenze della società, dal momento che un simile approccio prevede la comparazione dell'incremento di costo-efficacia di un nuovo farmaco, per il quale è disponibile uno standard di cura, contro quello per un farmaco nuovo per cui tale cura, attualmente, non esiste<sup>42</sup>.

Da un punto di vista solidale è quindi facile giustificare gli investimenti in ricerca e sviluppo di farmaci orfani, ma i crescenti tagli nella spesa farmaceutica e la disponibilità di budget sempre più limitati pongono l'accento sulla legittimità di tali sovvenzionamenti poiché, in base al principio economico di costo-opportunità, un finanziamento speciale per i farmaci orfani sottrae risorse ad altre patologie croniche che affliggono un numero maggiore di pazienti.

Secondo alcuni Autori, tralasciando la definizione, i farmaci orfani non sembrano essere poi tanto orfani, come evidenzia il crescente interesse delle industrie farmaceutiche verso questi prodotti. Le domande di assegnazione della denominazione di "Orphan Drug" che l'EMA ha valutato sono passate da 72 nel 2000 a 430 nel 2004, di cui rispettivamente 26 e 262 si sono concluse con un parere positivo. Tra i molti fattori associati al successo commerciale dei farmaci orfani si ipotizzano i seguenti:

- prezzo di vendita, spesso elevato vista l'innovatività riconosciuta a tali principi attivi;
- il crescente rilascio di AIC a farmaci orfani in un numero sempre crescente di paesi;
- la possibilità di individuare stadi o manifestazioni di una malattia come entità distinte per le quali richiedere la designazione di farmaco orfano.

In altre parole, le medie e grandi aziende farmaceutiche avrebbero interesse a segmentare gli usi terapeutici di un farmaco in sotto-segmenti in modo da ottenere la designazione di farmaco orfano ed, in tal modo, accelerare l'accesso al mercato.

A questo aspetto si aggiunge spesso il fatto che la validità dei dati di efficacia e sicurezza clinica di questi prodotti, all'atto dell'immissione in commercio, può non essere soddisfacente e sufficiente. Pertanto, i servizi sanitari nazionali possono trovarsi nella situazione di "pagare per un bene il cui profilo rischio-beneficio è presunto, ma non ancora dimostrato".

## **1. 10. Le politiche per le malattie rare in Italia**

### ***1.10.1. Il Decreto Ministeriale n. 279/2001***

La disciplina in materia di esenzione dalla partecipazione alla spesa per i soggetti affetti da malattia rara è contenuta nel Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279 (allegato 1) che, oltre ad individuare le malattie rare che danno diritto all'esenzione, definisce le procedure per il riconoscimento del diritto, prevede l'istituzione di una rete assistenziale dedicata e l'istituzione del Registro nazionale delle malattie rare presso l'Istituto Superiore di Sanità. Ai fini dell'individuazione delle malattie il Decreto ha fatto riferimento alle indicazioni del Programma d'azione comunitario sulle malattie rare 1999-2003 che definisce "rare" le malattie che hanno una prevalenza inferiore 5 per 10.000 abitanti nell'insieme della popolazione comunitaria.

Ciascuna malattia o gruppo individuato è identificato da un codice alfanumerico. Considerato che i sistemi di classificazione delle malattie attualmente disponibili risultano insufficienti per le malattie rare, a causa della frequente mancanza di univocità tra codice e malattia, è stata sviluppata ex novo una specifica codifica all'interno di ciascuno dei settori previsti dalla Classificazione internazionale delle malattie (*International Classification of Diseases-Clinical Modification, ICD-9-CM*), rispettandone l'ordine progressivo per gli eventuali confronti ed aggiornamenti. Il codice alfanumerico si compone, quindi, di sei caratteri (Rxxxxx). La lettera "R" è fissa ed indica che la malattia è individuata come rara; il secondo carattere indica il settore della Classificazione internazionale cui appartiene la malattia o il gruppo di malattie; il terzo carattere è costituito dal numero 0 nel caso di una malattia singola o dalla lettera "G" quando il codice si riferisce ad un gruppo di malattie; in tal caso, lo stesso codice identifica tutte le malattie afferenti allo stesso gruppo; i successivi caratteri indicano la numerazione progressiva interna a ciascun settore della Classificazione. I gruppi sono "aperti" e il Decreto riporta alcune malattie contenute in ciascun gruppo solo a titolo di esempio.

A causa della varietà e della complessità delle manifestazioni cliniche di ciascuna malattia e di quelle eventualmente associate, l'esenzione riguarda tutte le prestazioni efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia rara accertata e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti, incluse nei livelli essenziali di

assistenza e previste dai protocolli, ove esistenti, definiti dai presidi di riferimento. Inoltre, sono previste in esenzione le prestazioni volte all'accertamento della malattia rara, erogate presso i presidi della rete, a condizione che vi sia un sospetto diagnostico formulato da uno specialista del Servizio sanitario nazionale.

Il Decreto dispone, ancora, che siano erogate in esenzione le indagini genetiche sui familiari dell'assistito, eseguite dai presidi della rete, qualora si rendano necessarie per la diagnosi, allo stesso assistito, di malattia rara di origine ereditaria. La selezione delle prestazioni erogabili in regime di esenzione per ciascuna delle specifiche malattie è affidata al medico di fiducia in collaborazione con il presidio competente della Rete. In sede di prescrizione sono resi obbligatori l'utilizzo della codifica della malattia e la compilazione di ricette distinte per prestazioni esenti e non esenti. La Rete è costituita da presidi accreditati del Sistema Sanitario Nazionale, in possesso di specifici requisiti di esperienza e competenza, appositamente individuati dalle Regioni quali centri abilitati a rilasciare la certificazione ai fini dell'esenzione e ad erogare prestazioni finalizzate alla diagnosi ed al trattamento delle malattie rare. Il regolamento definisce espressamente i criteri per l'individuazione dei presidi della rete sulla base delle esigenze assistenziali peculiari di tali malattie. In particolare, la documentata esperienza di attività diagnostica o terapeutica, specifica per i gruppi di malattie o per le singole malattie rare, e l'idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico- molecolare. Al fine di ottenere a livello nazionale un quadro complessivo della diffusione delle malattie rare e della loro distribuzione spaziale e temporale, ottimizzare gli interventi assistenziali volti alla tutela dei soggetti affetti e cooperare alle iniziative di livello internazionale, il Decreto stabilisce anche la creazione di Registri Regionali, i quali sono titolari di un debito informativo verso il Ministero e verso l'Istituto Superiore di Sanità, sede del Registro Nazionale, i cui contenuti sono stati stabiliti dall'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007<sup>43</sup>.

### **1.11. Sistemi di sorveglianza sulle malattie rare**

In epidemiologia il termine Registro si applica alla raccolta di dati riguardanti tutti i casi di una determinata malattia, o altre condizioni rilevanti per la salute, in una popolazione definita, in modo tale che i casi possano essere in relazione con la popolazione di base<sup>44</sup>.

I registri rappresentano una eccellente opportunità per raccogliere informazioni sulle malattie rare. Una delle criticità maggiormente avvertita in questo campo è la scarsa conoscenza, sia per quel che concerne l'epidemiologia, sia relativamente agli aspetti specifici della diagnosi, della terapia o degli esiti a distanza. Solo recentemente si sta affrontando il tema dell'istituzione di registri che raccolgano dati su un gran numero di malattie rare contemporaneamente. Nel passato l'attenzione dei ricercatori si è concentrata piuttosto sulla creazione e tenuta a regime di registri di singole patologie rare o gruppi di patologie rare simili. La necessità di avvalersi di tali registri deriva dal fatto che l'informazione disponibile su forme morbose poco diffuse è generalmente dispersa, dal momento che gli stessi specialisti che se ne occupano possono vedere nel corso della loro attività professionale un numero limitato di casi. D'altra parte, mai come nel caso delle malattie rare si è assistito al fenomeno naturale della concentrazione dei pazienti in centri di riconosciuta esperienza, i quali, proprio perché esercitano una notevole capacità attrattiva, nel tempo tendono ad acquisire sempre maggiore specializzazione. Generalmente questi centri, seguendo spesso i pazienti per lungo tempo, si sono avvalsi di sistemi per la raccolta di dati clinici. Col tempo alcuni gruppi di ricerca, sviluppando reti di collaborazione con centri simili, localizzati spesso in aree distanti, hanno intravisto nell'istituzione di registri un'opportunità preziosa per confrontarsi non solo sulla base di elementi di esperienza, ma anche di dati raccolti in modo sistematico su più ampia scala e secondo criteri condivisi. Lo scopo ultimo è generalmente l'identificazione di quali siano le migliori prassi da adottare per la più corretta ed appropriata assistenza dei pazienti.

## 2. OBIETTIVI

Gli obiettivi dei vari lavori che ho condotto nell'ambito delle attività del Registro Regionale per le Malattie Rare del Veneto si possono riassumere come segue: analizzare i dati epidemiologici a fini di programmazione e valutazione, contribuire alla definizione delle linee guida diagnostico-terapeutiche per i vari gruppi di patologie rare.

In particolare ho curato in questi anni la gestione dei gruppi dei Centri di Riferimento per la definizione dei protocolli terapeutici per specifica malattia rara, la meta-analisi della letteratura riguardante l'utilizzo dei farmaci, parafarmaci, dietetici nel trattamento di specifiche malattie rare; ho tenuto altresì i rapporti con i Servizi farmaceutici delle ULSS e degli ospedali della rete regionale per quanto riguarda il trattamento farmacologico dei malati rari.

Oltre a dedicarmi alle attività di manutenzione conservativa del sistema informativo regionale delle malattie rare, il progetto di una innovazione, di una espansione evolutiva dell'attuale sistema, allo scopo di migliorare l'assistenza sanitaria a favore di questi pazienti, ha guidato tutte le attività che ho svolto nell'ambito del Coordinamento Regionale delle Malattie Rare del Veneto.

Nello specifico, mi sono dedicata al rifacimento dell'attuale gestione informatica dei piani terapeutici personalizzati, ideando un percorso completamente nuovo per la gestione dei farmaci orfani con specifiche schede di monitoraggio per ciascun farmaco ed il collegamento diretto con i lavori della commissione del prontuario terapeutico regionale, ed un percorso specifico per la gestione della prescrizione e della erogazione di preparati galenici ospedalieri.

Il percorso per la gestione ed il monitoraggio dei farmaci orfani verrà utilizzato come un modello per implementare nel futuro nel sistema informatico delle malattie rare la gestione specifica dell'ormone della crescita nelle patologie che ne prevedono l'uso (non solo rare), all'interno di un programma regionale di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dell'ormone della crescita che prevede la creazione di un Registro del GH, che utilizzerà lo stesso sistema informatico del Registro Regionale Malattie Rare (DGRV N. 2170 del 08 agosto 2008<sup>45</sup>).

Sempre in un'ottica di sviluppo e razionalizzazione dell'assistenza sanitaria fornita ai pazienti con malattie rare, si pone anche il progetto di studiare una proposta per una rinnovata gestione delle modalità organizzative di erogazione in ambito regionale dei prodotti dietetici riconosciuti come Livello Essenziale di Assistenza ai soggetti affetti da malattie metaboliche congenite con DM 8 giugno 2001<sup>46</sup> ed inclusi nel Registro Nazionale di cui all'art. 7 del suddetto decreto ministeriale, nell'intento sia di migliorare e potenziare i servizi esistenti a favore di questi pazienti sia di contenere i costi per il Servizio Sanitario Regionale.

Il sistema informatizzato regionale per le malattie rare è basato su una rete intranet che collega tutti gli ospedali ed i vari servizi del sistema sanitario regionale. L'applicativo oggi disponibile collega tutti i Centri Regionali accreditati per le Malattie Rare, gli altri ospedali, i Distretti, le Farmacie Ospedaliere, i Servizi Farmaceutici delle ULSS.

L'idea centrale attorno alla quale si è sviluppato il Registro è quella di creare un vero sistema informativo modulare che consenta ai Centri di riferimento di prendere in carico totalmente il paziente disponendo e monitorando a distanza trattamenti, dieto-terapie e quant'altro abbisogna.

Lo stesso sistema informativo permette di erogare servizi direttamente a domicilio del paziente o nella sede più vicina al suo luogo di vita con viste in tempo reale e quindi senza dilazioni, né perdite di tempo amministrative da parte della persona malata e della sua famiglia.

Tutta l'informazione raccolta viene organizzata intorno al paziente venendo a costituire progressivamente una sorta di cartella clinica in linea che è stata nel tempo, e potrà essere anche in futuro, oggetto di continui ampliamenti secondo una logica modulare.

A seguito della certificazione del paziente nel sistema informativo deriva la possibilità di attivare tutta una serie di moduli di presa in carico del paziente tra cui il piano terapeutico, l'epicrisi della cartella clinica, la gestione dei farmaci orfani e dei farmaci concessi in integrazione ai LEA, la gestione dei dietetici, la gestione delle situazioni di compenso ed emergenza (modulo in via di realizzazione). Tali moduli possono essere oggetto di revisione nel tempo.

E' quindi in una più ampia ottica di innovazione clinica-assistenziale ed organizzativa-gestionale del sistema informativo che si pone il progetto di rinnovare la gestione dei piani terapeutici per la prescrizione di farmaci, parafarmaci, dietetici, presidi, protesi e

ausili, con la realizzazione di percorsi specifici per la gestione dei farmaci orfani e dei galenici magistrali allestiti dalle farmacie ospedaliere.

La pregressa gestione della prescrizione di farmaci viene in tal modo ad essere completamente sostituita da una funzione che gestisce le strutture di prescrizione, dispensazione e somministrazione di tutti i farmaci, parafarmaci, dietetici, presidi, protesi e ausili. In particolare, sarà possibile gestire le prescrizioni secondo tre livelli, di cui il primo legato ai LEA nazionali, il secondo ad eventuali integrazioni regionali dipendenti dalla definizione di protocolli specifici per patologia e il terzo ad una eventuale richiesta individuale da sottoporre alla valutazione della ASL di residenza del paziente basata su un criterio di essenzialità ed in relazione alla specificità del caso.

La gestione dei farmaci orfani consente di realizzare attraverso il sistema informatico delle malattie rare un monitoraggio clinico e di spesa di questi farmaci nel territorio di area vasta.

La disponibilità di dati epidemiologici provenienti da monitoraggi area-based è essenziale per prevedere il numero di pazienti realmente eleggibili ai medicinali orfani e conseguentemente fare previsioni di spesa. Un sistema di monitoraggio delle malattie rare che collega la registrazione dei casi di malattia rara con l'erogazione dell'assistenza sanitaria prevista per legge rappresenta uno strumento importante a supporto della programmazione sanitaria regionale. Poiché l'immissione in commercio di molecole orfane avviene anche in "circostanze eccezionali", anche quando il numero dei pazienti sottoposti ai trial clinici registrativi è limitato a causa della rarità stessa della malattia ed è impossibile compararne l'efficacia con altri trattamenti esistenti, è quanto mai necessario che la ricerca clinica continui anche nella fase di post-marketing. L'implementazione di sistemi di monitoraggio post-marketing è fortemente richiesta non solo per un maggiore controllo dei prezzi di mercato di questi farmaci in funzione della loro diffusione reale e del loro utilizzo nella pratica clinica ma anche per un monitoraggio della loro reale efficacia clinica.



### 3. MATERIALI E METODI

#### 3.1. Registro Malattie Rare Regione del Veneto

Il sistema informatizzato di monitoraggio delle malattie rare attivo nella Regione Veneto, unificando i processi di certificazione dei pazienti, rilascio dell'assenso ed accesso ai benefici previsti dal DM 279/2001, costituisce uno strumento importante per valutare l'impatto in popolazione e nei servizi sanitari che il complesso delle malattie rare comporta. Attraverso il sistema avviene la registrazione dei casi e dei flussi dei pazienti all'interno della rete di assistenza, sono implementate funzioni per la gestione clinico-assistenziale del paziente da parte di tutti i differenti attori che in fasi diverse e con differenti ruoli sono coinvolti nel processo di *presa in carico*, attraverso il collegamento in rete dei Centri di Riferimento per le malattie rare, le Aziende ULSS, Distretti Socio-Sanitari e Servizi Farmaceutici. Il sistema che lega il monitoraggio delle malattie rare all'erogazione dell'assistenza sanitaria ai pazienti affetti, costituisce nel contempo un utile strumento a supporto della programmazione sanitaria regionale per la gestione e il controllo della spesa farmaceutica nell'ambito delle malattie rare, come la spesa per i medicinali orfani.

#### 3.2. Obiettivi del Registro delle Malattie Rare

Il Registro si pone i seguenti obiettivi:

- generazione di informazioni epidemiologiche essenziali per attività di programmazione e controllo sia a livello regionale sia aziendale;
- annullamento dei tempi di attesa per l'ottenimento di benefici e prescrizioni, annullamento della necessità di recarsi in sportelli amministrativi per ottenere benefici e prescrizioni;
- creazione di protocolli omogenei per tutta l'area monitorata, definizione di linee-guida in base alla valutazione aggiornata delle evidenze derivanti dalla letteratura scientifica;
- definizione della storia naturale ed assistenziale del malato attraverso la stratificazione di un'informazione essenziale sempre disponibile in linea per i centri ai quali il malato si rivolge;

- creazione di una banca informativa comune a tutta la rete dei centri accreditati per malattie rare, base essenziale per lo sviluppo di ricerca clinica avanzata nel settore;
- monitoraggio in tempo reale delle attività intraprese, delle prestazioni erogate e dei relativi costi per ciascun paziente, controllo dell'utilizzo delle risorse e della spesa, sia per il governo locale che per quello regionale.

### **3.3. Struttura del sistema**

Il sistema di certificazione attivo dal 2002 risulta essere molto complesso nella sua struttura. Alla base di tutto il sistema è stato pensato, testato ed implementato un database relazionale, che collega logicamente archivi diversi, fisicamente distribuiti in più *server* situati in sedi differenti. In questo modo si è potuto razionalizzare l'uso delle risorse e delle informazioni disponibili necessarie in più macroambiti, mantenendo sincronizzato l'aggiornamento, pur garantendo la separazione degli accessi per ovvi motivi di sicurezza. Il sistema di certificazione ed esenzione è stato concepito fin dall'inizio per permettere di gestire in modo centralizzato il flusso di informazioni che riguarda ciascun paziente e coinvolge sia il Centro di riferimento abilitato a certificare, sia l'ULSS di residenza dei pazienti, collegati tramite la rete Intranet della Regione Veneto.

La nuova configurazione del flusso ha richiesto l'attivazione di numerosi nodi della rete Intranet della Regione, per permettere l'accesso al sistema presso:

1. i presidi e centri accreditati (PA), i quali inseriscono i dati relativi ai pazienti e rilasciano il certificato di malattia rara;
2. le ULSS cui compete il rilascio degli attestati di esenzione per i propri assistiti, certificati all'interno della Regione Veneto ed il caricamento dei dati dei propri assistiti in base ai certificati emessi dai presidi accreditati di altre regioni, per la conseguente emissione degli attestati di esenzione;
3. i Centri Elaborazione Dati (CED) di tutte le ULSS, per il recupero dei file con le informazioni utili all'aggiornamento degli archivi;
4. la sede del Registro Regionale, cui afferiscono i dati di tutti i pazienti certificati per malattia rara.

### 3.4. Descrizione funzionale del sistema

Attualmente il Registro collega tramite un sistema *web browse* accessibile dalla Intranet della Regione Veneto i Centri accreditati afferenti a nove Presidi Ospedalieri, i Distretti socio-sanitari ed i servizi farmaceutici territoriali. Il sistema sarebbe già predisposto per il collegamento con gli ambulatori dei medici e pediatri di famiglia, qualora essi fossero collegati alla rete Intranet regionale. Tutti gli utenti del sistema alimentano ed interrogano via *web* un unico *database* relazionale che permette, attraverso differenti livelli di accesso, di gestire tutte le attività della rete, dalla certificazione del paziente all'erogazione di trattamenti, quali prodotti dietetici specifici o farmaci, specificamente previsti nei piani terapeutici individualizzati. Questo sistema, semplificando il percorso assistenziale delle persone, evita l'accesso ripetuto a differenti servizi regionali per ottenere i benefici previsti per legge.

Contemporaneamente, lo stesso sistema genera e alimenta una banca dati che permette, da un lato, di monitorare le attività dei servizi, i costi sostenuti, i percorsi assistenziali seguiti dai pazienti evidenziando eventuali disfunzioni della rete, dall'altro di ricostruire le storie naturali delle malattie e un notevole patrimonio di conoscenze utilizzabili anche per la ricerca clinica. Lo stesso sistema di monitoraggio e registrazione descritto sopra succintamente è la base delle procedure che hanno portato ad erogare prodotti dietetici specifici ai pazienti affetti da malattie rare del gruppo delle malattie metaboliche congenite e, ad altri pazienti affetti da altri generi di malattie rare, farmaci non compresi negli attuali livelli essenziali di assistenza (LEA). Per rispondere a tale necessità, sono stati implementati due sistemi di sorveglianza; uno per i trattamenti dietetici, rivolti ai pazienti con malattie metaboliche congenite, ed uno per i trattamenti farmacologici, per tutti i pazienti che necessitino di farmaci a totale carico dell'assistito (farmaci di fascia C), in commercio con altra indicazione o non in commercio in Italia. Il sistema di sorveglianza dei trattamenti dietetici è strutturato in modo da inviare a casa del paziente con malattia metabolica congenita e con necessità di assumere una dieta specifica, ogni trimestre, un modulo con i prodotti specifici per la sua malattia, utile per acquistare i prodotti in tutte le farmacie territoriali. Dopo che il paziente ha scelto i prodotti e li ha ritirati nelle farmacie, i Servizi Farmaceutici territoriali imputano attraverso il sistema informatizzato, i prodotti acquistati, rendendo possibile il monitoraggio, in tempo reale, dei consumi dei prodotti e dei costi.

Il sistema di sorveglianza dei trattamenti farmacologici si è strutturato in più fasi di lavoro. Inizialmente è stato necessario identificare quali fossero i principi attivi efficaci ed essenziali per il trattamento di ogni specifica patologia. Tale lavoro, visto il numero notevole di malattie rare e la necessità di procedere secondo i metodi dell'Evidence Based Medicine, adattandoli alla peculiarità delle malattie rare, sta procedendo per gruppi nosologici e si compone di più fasi operative: l'indicazione, da parte dei centri accreditati, dei farmaci utili, la ricerca delle evidenze in letteratura e l'integrazione delle due fasi di lavoro con la definizione, da parte del tavolo tecnico interregionale, dei farmaci utili da dare ai pazienti senza partecipazione al costo. La prescrizione dei farmaci, il monitoraggio dei consumi e della spesa avviene attraverso il sistema informatizzato, con la predisposizione del piano terapeutico personalizzato (PTP) da parte dello specialista del Centro accreditato ed il caricamento dei consumi e dei costi da parte del servizio farmaceutico territoriale.

Sono state osservate due importanti criticità proprie delle reti di assistenza che si occupano dei pazienti affetti da queste malattie:

- il paziente si riferisce a molti centri diversi perché le patologie in questione spesso sono multisistemiche e disabilitanti e quindi necessitano di risposte molteplici
- spesso le risposte che si danno nell'occuparsi di tali malattie, sia di tipo clinico che farmacologico, faticano a basarsi su forti evidenze scientifiche, proprio per la rarità e la complessità della malattia.

Ad esempio, i clinici si trovano spesso nella necessità di prescrivere dei farmaci che non hanno l'indicazione clinica specifica per la malattia in esame.

Per favorire l'integrazione dei diversi centri che si occupano dello stesso paziente e quindi stimolare la produzione di un unico piano assistenziale integrato, è stata predisposta dal Registro una cartella clinica informatizzata, dove tutte le informazioni e le attività svolte in favore di quel paziente (diagnosi, trattamenti dietetici e farmacologici, eventuali effetti collaterali, epicrisi cliniche) possono essere visionate da tutti i Centri accreditati.

In nome del principio secondo cui il titolare dell'informazione clinica è il paziente, si è provveduto ad identificare per ciascun paziente un codice personale che lui stesso può decidere o meno di rivelare allo specialista che lo ha in carico permettendo di accedere a tutta la sua storia clinica.

Per favorire la stratificazione e condivisione delle esperienze sui trattamenti ai malati rari, è disponibile un sistema di ricerca testuale indicizzata, applicabile anche per le parti di testo libero presenti sia nell'epicrisi paziente, sia a commento del piano terapeutico individuale, attraverso il quale gli specialisti dei centri accreditati possono analizzare l'efficacia e/o gli effetti collaterali di determinati trattamenti, naturalmente senza poter risalire ai dati specifici del paziente.

### **3.5. La gestione dell'erogazione dei prodotti dietoterapici ai pazienti con malattie metaboliche congenite**

Nel corso del 2003<sup>47</sup>, il Registro Regionale delle Malattie Rare in collaborazione con la Regione Veneto, ha provveduto all'ideazione, alla realizzazione, all'implementazione e alla messa a regime di una nuova procedura per l'erogazione dei prodotti dietetici ai soggetti affetti da malattie metaboliche congenite. Per tali malattie, i prodotti dietetici vengono erogati in regime di esenzione così come stabilito dal Decreto Ministeriale dell'8 giugno 2001, fino ad un tetto di spesa mensile definito con apposita Deliberazione di Giunta Regionale.

Un tipico percorso di un paziente per l'ottenimento di quanto previsto in esenzione prima della messa a punto del nuovo sistema, può essere riassunto come segue:

- il paziente si recava dallo specialista per il rilascio di una documentazione contenente la diagnosi di patologia ed il fabbisogno dietetico;
- il paziente presentava al proprio distretto socio-sanitario la certificazione rilasciata dallo specialista, per ricevere l'autorizzazione al rilascio dei moduli da parte del servizio farmaceutico territoriale;
- il paziente si recava al servizio farmaceutico territoriale per ricevere i moduli da presentare alle farmacie convenzionate per il ritiro dei dietetici;
- il paziente si presentava in una delle farmacie convenzionate per la scelta ed il ritiro dei prodotti dietetici.

Appare evidente come tale percorso sia in forte contrasto con l'invocato miglioramento della qualità assistenziale e con la semplificazione delle pratiche amministrative: in ognuno dei sopraelencati momenti infatti il soggetto affetto, o i suoi familiari, dovevano affrontare lunghi tempi di attesa agli sportelli, oltre alla possibilità di incorrere in qualche imprevisto e purtroppo frequente intoppo burocratico. Va notato inoltre che il

modulo ricevuto dal servizio farmaceutico territoriale, non conteneva i prodotti specifici per patologia; si trattava semplicemente di un “documento di credito” di cui beneficiare limitatamente ai prodotti contenuti in un apposito Registro Nazionale di alimenti dietetici. Ne deriva il possibile rischio per il paziente di scegliere dei prodotti potenzialmente nocivi per la sua condizione patologica. Le farmacie territoriali erano inoltre costrette a procurarsi ed a consultare i Listini Regionali contenenti i prezzi dei singoli prodotti poiché i programmi informatici di supporto normalmente utilizzati per l’aggiornamento dei prezzi dei farmaci, non aggiornano i prezzi dei prodotti inseriti nel Registro Nazionale degli alimenti dietetici o li aggiornano in ritardo.

Altra criticità da non sottovalutare era rappresentata dal fatto che ogni singola Azienda Territoriale seguiva iter differenti, per cui ad esempio mentre in un’Azienda ULSS i moduli potevano essere ritirati esclusivamente presso il distretto socio-sanitario, in un’altra gli stessi moduli potevano essere disponibili solamente presso i servizi farmaceutici territoriali.

Da un punto di vista strategico, il controllo della spesa sanitaria sostenuta per i pazienti affetti da malattie metaboliche poteva essere effettuato solamente dopo che i dati relativi ai moduli consegnati nelle farmacie venivano inputati dai servizi farmaceutici territoriali con apposita fase di *data-entry*. La regione poteva pertanto conoscere la spesa sostenuta, solo dopo che tutti i singoli servizi farmaceutici avevano effettuato la fase di *data-entry*. Considerando che le malattie metaboliche congenite che necessitano di prodotti dietetici sono sostanzialmente comprese fra quelle elencate nel Decreto Ministeriale del 15 maggio 2001 relativo alle malattie rare, si è ipotizzato di semplificare il percorso dei pazienti per l’ottenimento di quanto previsto per legge.

I soggetti affetti da queste malattie metaboliche sono generalmente in possesso dell’esenzione per malattia rara, ovvero hanno diritto a ricevere in regime di esenzione tutte le prestazioni incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza, oltre a tutti i farmaci in fascia A. Con il quasi contemporaneo Decreto Ministeriale dell’8 giugno 2001, i prodotti dietetici vengono riconosciuti nei livelli essenziali di assistenza, limitatamente ai soggetti affetti da malattie metaboliche congenite, oltre ai soggetti affetti da fibrosi cistica e malattia celiaca. Con il progetto elaborato ed attuato dal Registro, si è voluto contribuire a realizzare delle strategie programmatiche volte a facilitare e ad agevolare il percorso assistenziale dei pazienti affetti da patologie fortemente invalidanti quali le

malattie metaboliche congenite. Il filo conduttore di tutta la fase progettuale è stato essenzialmente la focalizzazione dell'attenzione sull'individuo malato, considerato con i suoi propri bisogni espressi ed inespressi, tentando di riportare su di esso il baricentro dei servizi sanitari.

La fase preliminare alla realizzazione del progetto, ha reso necessario identificare in modo quanto più preciso possibile quali fossero gli aventi diritto, ovvero l'esatto elenco delle malattie che rispondessero ai criteri di inclusione dettati dalla normativa sulle malattie rare e da quella sulle malattie metaboliche congenite. Si è cercato successivamente di informatizzare le procedure prima gravate da inutili passaggi cartacei, partendo dal presupposto che fosse l'informazione a dover "circolare" intorno al paziente, troppo spesso considerato come "vettore" delle informazioni da lui stesso generate.

Le nuove modalità con cui vengono erogati i dietetici a partire dal secondo semestre del 2003, risultano le seguenti:

- il paziente viene visitato presso uno dei Centri Accreditati costituenti la rete regionale di assistenza per le malattie rare, dove lo specialista rilascia la certificazione di diagnosi per malattia rara e relaziona sui prodotti dietetici da assumere e sulla relativa posologia;
- l'Azienda Socio-Sanitaria Locale di residenza dell'assistito, tramite il personale del distretto socio-sanitario, si collega al sistema regionale di monitoraggio-certificazione-esenzione per le malattie rare e, visualizzando i dati del paziente con una semplice procedura descritta nella sezione dedicata alla piattaforma tecnologico-informatica, stampa i moduli per il trimestre di riferimento validi per il ritiro dei dietetici presso una qualsiasi farmacia presente nel territorio veneto;
- l'Azienda Socio-Sanitaria Locale spedisce direttamente al domicilio dell'assistito i moduli sopradescritti;
- il paziente si reca in una delle farmacie territoriali per il ritiro dei prodotti desiderati fino al raggiungimento del tetto di spesa mensile;
- il servizio farmaceutico territoriale dell'Azienda Socio-Sanitaria Locale, riceve i moduli dalle farmacie territoriali e ne imputa i relativi dati

connettendosi all'applicativo regionale di monitoraggio-certificazione-esenzione per le malattie rare.

I moduli rilasciati dal distretto e spediti al domicilio del paziente sono specifici per patologia, ovvero presentano il tetto di spesa massimo raggiungibile per la patologia in oggetto e riportano l'elenco di tutti i prodotti che possono essere distribuiti per quella malattia metabolica, dando al paziente la possibilità di scelta. Tale progetto può essere considerato come prototipo di un modello di gestione e di controllo della spesa farmaceutica, applicabile in un futuro non solo all'erogazione dei prodotti dietetici, ma anche a categorie farmacologiche di più largo utilizzo, permettendo il controllo della spesa sostenuta e la gestione dei farmaci in tempo reale, sia a livello locale che regionale.

### **3.6. La gestione dei piani terapeutici personalizzati**

Il modulo è dedicato alla gestione dei piani terapeutici formulati per i pazienti con malattia rara, attraverso la funzione di prescrizione predisposta nel sistema informatizzato ad uso dei Centri autorizzati.

Il Piano Terapeutico Personalizzato (PTP), oltre alle terapie erogabili in regime di esenzione dalla partecipazione al costo, può contenere anche le prescrizioni di altri farmaci e/o presidi terapeutici, o di altri trattamenti di cui abbisognano i pazienti. In tal modo è possibile un monitoraggio prescrittivo a cui si lega un monitoraggio di spesa grazie al caricamento dei consumi da parte dei Servizi Farmaceutici Territoriali regionali collegati al sistema informatizzato, in particolare per farmaci essenziali in integrazione ai LEA e per i dietetici erogati ai pazienti con malattie metaboliche congenite.

Il PTP vuole essere uno strumento adatto alla prescrizione e all'erogazione dei trattamenti ai pazienti affetti da malattia rara. Tale strumento consente in definitiva di effettuare un monitoraggio delle prescrizioni grazie al collegamento con il sistema di certificazione-esenzione gestito dal Registro Regionale per le Malattie Rare.

Per tutti questi motivi il PTP è pensato come documento unico (è infatti identificato con un codice esclusivo): per un determinato paziente può esistere ed è valido un solo PTP alla volta, la registrazione di un nuovo PTP annulla automaticamente l'eventuale PTP già esistente. Esso potrà essere redatto al momento della definizione diagnostica e

certificazione del paziente o in qualsiasi altro momento successivo, quando esso si renderà clinicamente necessario.

Il PTP ha una durata limitata, fino ad un massimo di 12 mesi, considerando che generalmente pazienti con questo grado di complessità sono sottoposti a follow-up frequenti. Il sistema informatizzato prevede che il PTP possa essere aggiornato (confermando la terapia prescritta), oppure modificato in alcune o tutte le sue parti, o infine interrotto, per esempio nel caso in cui insorgano effetti collaterali impreveduti (che possono essere annotati in un campo apposito).

Il PTP potrà essere redatto unicamente attraverso il sistema informatizzato prodotto per la Regione e gestito dal Registro Regionale Malattie Rare.

All'interno della scheda di certificazione del paziente è inserita la funzione Gestione piani terapeutici personalizzati: segnala se ci sono già dei PTP per il paziente ed il loro stato (attivo, scaduto, interrotto, annullato) e presenta la funzione per inserire un nuovo piano.

La funzione "Piano terapeutico" è dedicata infatti alla gestione della terapia, comprendente sia quella farmacologica, sia le altre possibili forme come quella chirurgica, riabilitativa, ecc. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, il Centro accreditato prescrive attraverso il sistema anche i farmaci che per ciascuna specifica malattia sono stati considerati essenziali ed efficaci con accettabile livello di evidenza scientifica, in base ad istruttorie condotte dai Centri regionali accreditati per lo specifico gruppo di patologie, assieme al Registro Malattie Rare ed al Servizio Farmaceutico Regionale. A seguito di tali istruttorie sono state previste per alcune patologie o gruppi di patologie integrazioni ai LEA supportate da Deliberazioni di Giunta. Nel caso di altri farmaci extra-LEA, questi possono riportati nel Piano terapeutico, ed erogati in esenzione dalle ULSS di residenza, unicamente secondo le modalità previste dalla Circolare Regionale del 11/06/2008 prot. N. 305255/50.07.02.02<sup>48</sup>.

Il Piano terapeutico, oltre alle terapie erogabili in regime di esenzione dalla partecipazione al costo, può contenere anche le prescrizioni di altri farmaci e/o presidi terapeutici, o di altri trattamenti, assumendo quindi una funzione di strumento di raccordo tra il Centro di riferimento e gli altri professionisti coinvolti nella presa in carico dei pazienti, ad esempio medico di medicina generale e pediatra di libera scelta.

In breve, l'attuale schermata del PTP è divisa in 4 parti, di cui alcune presenti o assenti a seconda della patologia certificata:

- la prima “Trattamenti prescrivibili in regime di esenzione dalla partecipazione al costo” per l’inserimento dei farmaci essenziali in integrazione ai LEA prescrivibili con onere completamente a carico del Servizio Sanitario Regionale unicamente per le patologie rare per le quali sono stati identificati dei protocolli terapeutici regionali;
- la seconda sezione “Altri farmaci e/o presidi terapeutici (Fascia A, Fascia C, parafarmaci, etc.), sottostante la precedente, è dedicata all’inserimento, a completamento del PTP, degli eventuali altri trattamenti prescritti dallo specialista del Centro;
- una terza sezione “Prescrizione Dietetici” che compare solo per i pazienti con patologie metaboliche che possono usufruire di prodotti dietetici;
- una quarta sezione “Trattamenti” nella quale è possibile indicare eventuali altre terapie, anche non farmacologiche, prescritte al paziente, come trattamenti chirurgici, riabilitativi, ecc. ).

### **3.7. Fonti di dati**

Il Registro ha sede presso l’Unità di Epidemiologia e Medicina di Comunità del Dipartimento di Pediatria dell’Università di Padova. Il Registro è stato istituito dal 2000, mentre il sistema informativo regionale ha avuto inizio nel maggio 2002. L’area dello studio è rappresentata dall’intero territorio della Regione Veneto. Il sistema informativo collega tutti i Centri regionali accreditati per le malattie rare, deputati alla diagnosi e registrazione dei casi attraverso il sistema informatizzato, il personale dei Distretti Sanitari e dei Servizi Farmaceutici territoriali delle 21 Aziende ULSS regionali.

Nel sistema informativo vengono registrati i pazienti diagnosticati affetti da una delle malattie rare della lista globale, derivante da quella del Decreto. La registrazione avviene ad opera di medici dei Centri accreditati abilitati alla certificazione, i quali accedono al sistema attraverso *login* e *password* personali. Nel sistema vengono registrati sia i pazienti residenti in Veneto, certificati in uno dei Centri della Regione, sia i pazienti residenti in Veneto, certificati fuori Regione. In questo caso l’inserimento

avviene ad opera degli utenti dei Distretti Sanitari delle ULSS di residenza, attraverso un'apposita funzione del sistema informativo ed a seguito di certificato emesso in forma cartacea da un centro extra-regionale, purchè accreditato.

Per ciascun paziente i dati raccolti sono: nome, cognome, codice fiscale, data di nascita, luogo di nascita, luogo di residenza, data della diagnosi, nome di malattia diagnosticata, gruppo nosologico di appartenenza secondo le categorie del Decreto, nome della malattia di riferimento del Decreto, se trattasi di malattia compresa o sinonimo, codici ICD e MIM assegnati automaticamente dal sistema, nome del medico che ha redatto il certificato. Per i pazienti certificati fuori Regione vengono richiesti i seguenti campi aggiuntivi: nome del medico che ha effettuato la diagnosi, data di compilazione del certificato, nome ed indirizzo del Centro presso il quale è stata effettuata la diagnosi. I Distretti e/o i Centri Elaborazione dati CED provvedono all'aggiornamento degli elenchi degli esenti, comunicando attraverso una apposita funzione di segnalazione presente nel sistema i nominativi dei deceduti e la data del decesso. Altri dati raccolti a partire dal 2006 sono: utilizzo di farmaci orfani, data di esordio della sintomatologia, con la necessità di specificare se questa informazione è desunta dalla documentazione clinica o riferita dal paziente. Il Registro inoltre permette di gestire la prescrizione di prodotti dietetici e farmaci, attraverso apposite funzioni e quindi raccoglie anche i dati che si riferiscono ai trattamenti, laddove inseriti dai Centri. A partire dal 2006 è stata anche predisposta la funzione "epicrisi", che funge da cartella clinica sintetica compilabile *on-line*, dove è possibile registrare in campi di testo liberi i principali eventi clinici.

### **3.8. Il Compendio Farmaceutico Telematico (CFT) del Farmaco e del Parafarmaco - Farmadati**

Un ausilio di lavoro fondamentale nelle attività del Registro Malattie Rare è rappresentato dal Compendio Farmaceutico Telematico (CFT) che contiene l'anagrafe dettagliata dei farmaci, parafarmaci e dei dispositivi medici in commercio in Italia, aggiornata ogni giorno. Si tratta di una banca dati con 800.000 prodotti referenziati, che permette la ricostruzione storica del percorso amministrativo e commerciale di ogni prodotto: variazioni di prezzo, modifiche del regime di dispensazione, revoche di AIC, sospensioni dal commercio. Le informazioni sono articolate per Regione e per ASL, al

fine di consentire il reperimento dei prezzi massimi di rimborso dei medicinali non coperti da brevetto, degli elenchi dei medicinali in Distribuzione Diretta e per Conto del SSR e degli elenchi dei prodotti di assistenza integrativa erogati gratuitamente dal Servizio Sanitario.

Attraverso tale strumento è possibile tenere aggiornati gli archivi di monitoraggio delle specialità medicinali in commercio che contengono i principi attivi dei protocolli terapeutici regionali, conoscere informazioni sui farmaci come prezzo, forma farmaceutica, classe di rimborsabilità, monografia, codice ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), il codice GMP nel caso dei parafarmaci (indica l'appartenenza dei prodotti parafarmaceutici alle diverse categorie merceologiche). Tali informazioni sono utili nei casi di valutazione delle prescrizioni di farmaci, parafarmaci, dispositivi sanitari per pazienti specifici su richiesta da parte delle stesse Aziende U.L.S.S. di residenza dei pazienti, ad esempio per conoscere le alternative in commercio ad un farmaco costoso prescritto dal Centro di Riferimento al paziente. Nel contesto della formulazione dei protocolli regionali, si è reso necessario conoscere esattamente tutto un bagaglio di informazioni in merito a ciascun trattamento proposto allo scopo di valutare la fattibilità della proposta stessa, le eventuali limitazioni prescrittive, il regime di rimborsabilità e di dispensazione, la disponibilità dei medicinali in Italia, ecc.

Si anticipa in questa sezione che in vista di rinnovare la gestione informatica dei PTP nel sistema, si è deciso di alimentare la base dati ORACLE con i prodotti contenuti nella banca dati del CFT, in tal modo tutti i prodotti prescritti nei PTP dai medici dei Centri accreditati sono codificati secondo il CFT, ossia i farmaci in base al codice ATC e i parafarmaci in base al codice GMP: in definitiva, ciò migliorerà il monitoraggio prescrittivo e dell'appropriatezza prescrittiva.

### **3.9. La classificazione ATC**

La classificazione ATC è un sistema di Classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico usato per la classificazione sistematica dei medicinali e controllato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Nel sistema di classificazione ATC, i farmaci sono suddivisi in gruppi sulla base degli organi o apparati su cui agiscono e delle loro proprietà chimiche, farmacologiche e terapeutiche. La classificazione è

articolata in cinque livelli gerarchici. Al primo livello, i farmaci sono divisi in quattordici gruppi anatomici principali e, all'interno di questi, in gruppi terapeutici principali (II livello). I livelli III e IV sono sottogruppi chimici/farmacologici/terapeutici, mentre al V e ultimo livello sono classificati i singoli principi attivi.

I prodotti farmaceutici sono classificati sulla base dell'uso terapeutico (indicazione) principale, seguendo il principio che tutti i prodotti con formulazione analoga, cioè paragonabili per ingredienti, dose unitaria e via di somministrazione, possono avere un solo codice ATC. Tuttavia, uno stesso principio attivo può ricevere più di un codice ATC nel caso siano presenti prodotti chiaramente diversi per indicazione terapeutica, dosaggio e via di somministrazione: per esempio, le preparazioni di etinilestradiolo a dosaggio più basso utilizzate nella terapia ormonale sostitutiva sono classificate nel gruppo G03 (apparato genito-urinario – ormoni sessuali), mentre le preparazioni a dosaggio più alto si trovano nel gruppo L02 (antineoplastici – terapia endocrina); vari farmaci, come antibiotici, antistaminici o corticosteroidi, sono classificati in gruppi diversi a seconda che le preparazioni siano per uso sistemico, dermatologico, oftalmico, ecc.

Il GMP è una classificazione, studiata e realizzata da Farmadati, per i prodotti parafarmaceutici, dietetici, erboristici ed omeopatici che replica la struttura ad albero del codice ATC utilizzando i numeri dove il codice ATC prevede le lettere e viceversa. Ogni prodotto può avere solo l'ATC o il GMP.

### **3.10. La definizione dei protocolli terapeutici: analisi della letteratura medica con il metodo EBM**

Le banche dati tradizionali elettroniche (Medline, Embase) forniscono una buona base di partenza, almeno per argomenti farmacologici, per il reperimento degli studi pubblicati. È, però, fin troppo noto come le riviste scientifiche tendano a prediligere la pubblicazione di studi con risultati positivi e come anche i ricercatori non siano immuni da tale *bias* nel produrre articoli scientifici. Per argomenti non farmacologici (in materia di parafarmaci, dispositivi medici) la ricerca si rivela sicuramente meno agevole, considerata la minor disponibilità di pubblicazioni in generale e la più difficile reperibilità in banche dati “generaliste”<sup>49</sup>.

Particolarmente utili in tal senso si possono rivelare i database bibliografici specialistici, i siti web di società scientifiche, gli atti di congressi, bibliografie e documenti ufficiali.

Ai fini di una revisione sistematica degli studi clinici su un determinato argomento, dopo aver preso visione del materiale raccolto, bisogna operarne una selezione in base a criteri di inclusione ed esclusione che assicurino la coerenza del disegno di ciascuno studio con gli obiettivi proposti dalla revisione. Benché i trial clinici randomizzati controllati rimangano la pietra miliare dell'evidence-based medicine, non sempre l'analisi può essere limitata a questi soli trial, soprattutto nel campo delle malattie rare, in cui fra l'altro esiste il problema di reperire trial clinici controllati e randomizzati con un buon disegno. L'inclusione di studi non randomizzati controllati è considerata accettabile in carenza od assenza di trial clinici di questo tipo o nel caso di studi che stiano influenzando pesantemente il comportamento clinico corrente. Alcune ricerche, come le osservazionali, possono rilevare *outcome* non valutati dai trial clinici randomizzati controllati, verificare gli effetti di un trattamento sul lungo periodo o chiarire il profilo di tollerabilità di un trattamento. L'analisi degli studi selezionati deve consistere innanzitutto nella valutazione della qualità e della applicabilità dei risultati degli studi vagliati alla "vita di tutti i giorni" (validità esterna). Da qui la necessità di circoscrivere le popolazioni in cui i dati sono carenti, i limiti dei follow up e, come nel caso dei *device* e delle procedure chirurgiche, il grado di sofisticazione dei contesti in cui gli studi sono stati svolti. Non sempre la mole dei dati e la complessità degli argomenti consente di eseguire l'operazione di sintesi dei risultati con agilità nell'ambito di una revisione sistematica. La sintesi qualitativa è uno degli approcci possibili: consiste nel descrivere gli studi nel dettaglio, anche attraverso tabelle, organizzandoli in gruppi a seconda delle caratteristiche e riportando i risultati di maggior rilevanza. Accade, e non così di rado, che una revisione sistematica concluda per l'impossibilità di dare una risposta alle proprie domande di fondo per carenza di evidenze. La scoperta di "zone grigie" e "l'evidenza di mancanza di evidenze" può comunque informare decisioni clinicamente, politicamente ed economicamente più consapevoli. Senza contare che delineare aree in cui la conoscenza è carente rappresenta uno degli strumenti più validi per indirizzare la ricerca e porre quindi le basi per il raggiungimento di nuove evidenze.

Si riporta di seguito, attraverso uno schema, il metodo di classificazione ed analisi delle evidenze scientifiche e della forza delle raccomandazioni, applicato nell'ambito delle ricerche bibliografiche svolte per la definizione dei protocolli terapeutici regionali ma anche in merito a quesiti specifici posti da pazienti affetti da malattie rare che hanno contattato direttamente il Centro Informazioni del Registro. Il Centro Informazioni è costituito da una linea telefonica dedicata e da un indirizzo di posta elettronica: le richieste che provengono da medici, della rete ospedaliera e territoriale, da altro personale dei servizi sanitari, e da pazienti e loro familiari, riguardano sia aspetti specifici di diagnosi, trattamento e gestione delle malattie rare, sia aspetti inerenti i benefici previsti dalla normativa e le modalità per usufruirne.

#### Schema dei Livelli di Prova e Forza delle Raccomandazioni

<b>Livelli di prova</b>	
<b>I</b>	Prove ottenute da più studi clinici controllati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati
<b>II</b>	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
<b>III</b>	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
<b>IV</b>	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi
<b>V</b>	Prove ottenute da studi di casistica "serie di casi" senza gruppo di controllo
<b>VI</b>	Prove basate sull'opinione di esperti, o comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference
<b>Forza delle Raccomandazioni:</b>	
<b>A</b>	Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
<b>B</b>	Si nutrono dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandato ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
<b>C</b>	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura od intervento
<b>D</b>	L'esecuzione della procedura non è raccomandabile
<b>E</b>	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Il livello di prova si riferisce al tipo di studio dal quale è derivata l'informazione utilizzata e conseguentemente alla validità dell'informazione possibilmente priva di errori sistematici e metodologici. La forza della raccomandazione si riferisce alla probabilità che l'applicazione alla pratica clinica determini un miglioramento dello stato di salute.

### **3.11. Il centro informazioni del Registro Malattie Rare del Veneto**

Poco dopo la creazione della pagina web, a partire dal 2002, il Registro Malattie Rare della Regione Veneto ha attivato un centro informazioni gestito direttamente dal personale medico del Registro. Il servizio viene realizzato attraverso una linea telefonica dedicata attiva tutti i giorni dal lunedì al venerdì, con turni di risposta programmati. Il servizio ha lo scopo di fornire consulenza in linea sia a pazienti e loro familiari sia ai professionisti dei Centri accreditati e della rete territoriale dei servizi. Tale servizio è pensato per rispondere a quesiti riguardanti il funzionamento del sistema di certificazione-esenzione-monitoraggio, l'organizzazione della rete di assistenza per i pazienti con malattie rare, i diritti previsti dalla normativa, sia nella fase di accertamento diagnostico sia dopo la diagnosi di malattia. Svolge inoltre, in risposta a richieste specifiche, ricerche bibliografiche mirate relative all'epidemiologia, alla storia naturale, alle possibilità terapeutiche riguardanti particolari malattie rare. Gli utenti del servizio sono pazienti o loro familiari, associazioni di utenza, medici dei Centri accreditati costituenti la rete regionale, professionisti dei Distretti socio-sanitari, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Il servizio dispone inoltre di un indirizzo di posta elettronica dedicato ([malattierare@pediatria.unipd.it](mailto:malattierare@pediatria.unipd.it)). Nel corso del 2009 il Registro ha ricevuto circa 7371 mail (40% da parte dei pazienti e 60% da parte di operatori sanitari) con una media di 20 e-mail al giorno riguardanti quesiti specifici sulle malattie rare.

Per quanto riguarda la linea telefonica, ogni chiamata ricevuta viene registrata attraverso un Database Access predisposto ad hoc contenente le seguenti informazioni: data della telefonata, nominativo della persona che chiama e del medico che risponde, oggetto della richiesta, modalità del contatto, eventuale materiale spedito, contenuto nel dettaglio della risposta fornita, richiesta dell'utente di essere ricontattato in caso di ulteriori informazioni disponibili. Il Database permette di effettuare vari tipi di ricerca

per contenuti e provenienza delle richieste. Vengono effettuate riunioni periodiche tra i medici coinvolti nelle attività del servizio allo scopo di analizzare e discutere le problematiche emerse dalle telefonate ricevute e per redigere protocolli di risposta in caso di richieste ricorrenti.

Nell'anno 2009 il Servizio di help line ha ricevuto circa 600 telefonate. Le telefonate hanno una durata media di 20 minuti ciascuna. Nel 2009 c'è stato un aumento complessivo del 10% delle telefonate rispetto al 2008. Nel 40% dei casi si tratta di richieste di informazioni generiche sulle malattie rare, nel 25% dei casi sulla procedura per ottenere la certificazione, le restanti richieste riguardano le novità terapeutiche, i diritti dei pazienti e la normativa in merito, e le associazioni d'utenza.

Nel solo mese di dicembre ci sono stati circa 25991 accessi all'applicativo malattie rare da parte di utenti abilitati dell'Area Vasta. Tra gli accessi hanno portato alla formulazione di una certificato di malattia rara 2147 casi.

### 3.12. Analisi Statistica

Le analisi statistiche si sono svolte mediante ampie analisi descrittive, effettuate con l'uso di fogli elettronici Microsoft Office Excel per l'informatizzazione dei dati e il package statistico SAS Versione 9.1<sup>50</sup> per le elaborazioni.

L'analisi descrittiva è avvenuta mediante distribuzioni di frequenze, assolute e relative, e calcolo di opportuni indicatori<sup>51</sup> quali:

- media: indice di tendenza centrale, dato dalla somma dei valori della distribuzione divisa per il numero di unità della stessa distribuzione;

$$\bar{x} = \mu = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

- varianza: indice di variabilità, data dalla media del quadrato degli scarti dalla media;

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}$$

- deviazione standard: indice di variabilità, radice quadrata della varianza;

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

- minimo: il valore minimo della distribuzione;
- mediana: valore che lascia il 50% dei casi sotto di sé ed il 50% sopra di sé;
- massimo: il valore massimo della distribuzione.

Oltre a riportare le tabelle, si sono graficati i risultati mediante diagrammi a barre (alcuni riportando sul grafico il valore medio della distribuzione  $\pm$  la deviazione standard), areogrammi (diagrammi a torta e di composizione) e cartogrammi.

Le analisi statistiche sono state effettuate mediante le procedure MEANS, UNIVARIATE e FREQ del package statistico SAS.

Per l'unione di più file provenienti da fonti diverse ma relativi alle stesse unità statistiche si sono effettuate complesse operazioni di *record linkage* mediante la procedura MERGE del package statistico SAS.

## 4. RISULTATI

### 4.1. La rete dei Centri di Riferimento interregionali di area vasta per le malattie rare

Il Decreto Ministeriale n. 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'art. 5, comma 1, lettera b) del D.Lgs. 29 aprile 1998 n. 124" ha avviato la politica nazionale sulle malattie rare comprendente la realizzazione di una rete nazionale di monitoraggio ed assistenza dedicata specificamente a quest'area di patologie, l'erogazione di particolari benefici ai malati che ne siano affetti, il supporto a soggetti pubblici e privati attivi nel campo della ricerca e della realizzazione di nuove tecnologie e prodotti utili per migliorare il decorso delle patologie, nonché l'attivazione di programmi di formazione dei professionisti ed informazione dell'opinione pubblica.

Il Regolamento ha previsto, dunque, una serie di interventi, fra i quali l'istituzione di una rete assistenziale dedicata, costituita dai Presidi accreditati dalle Regioni, mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia.

Fin dall'inizio delle sue attività, obiettivo prioritario del Registro Malattie Rare della Regione Veneto è stato quello di costituire, come stabilito dalla normativa nazionale, una rete di assistenza ai pazienti affetti da malattie rare. Con Delibera n. 204 del 8/02/2002<sup>52</sup> sono stati individuati, per gruppi di patologia, i Presidi accreditati della rete regionale per le malattie rare abilitati alla certificazione dello stato di malattia rara, adempimento al quale segue il rilascio del relativo attestato di esenzione da parte delle rispettive Aziende ULSS di residenza, che consente all'assistito di ricevere le prestazioni sanitarie in regime di esenzione dalla partecipazione alla spesa.

Un Centro di Riferimento è individuato all'interno del Presidio ospedaliero ed è composto da una o più unità operative che concorrono nel definire diagnosi e trattamento del paziente per gruppo di malattia rara.

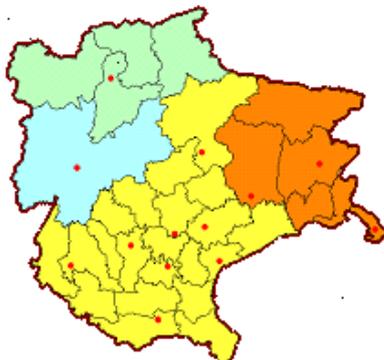
I Centri di Riferimento per le malattie rare sono stati individuati sulla base di criteri quali esperienza clinica consolidata, elevato potenziale di ricerca e collegamenti con altre strutture di eccellenza, in modo da garantire la possibilità per i pazienti di accedere davvero al meglio delle cure disponibili per la loro condizione.

Dopo aver creato il network regionale di Centri per ciascun gruppo di malattie, il Registro Regionale per le malattie rare ha unificato i processi di certificazione dei pazienti, esenzione, allocazione dei benefici e registrazione dei casi. Un unico sistema computerizzato collega tutti i Centri accreditati, tutti i Distretti sanitari e i Servizi Farmaceutici. Il paziente si rivolge allo specifico Centro accreditato per avere la determinazione diagnostica, e contestualmente il certificato di malattia. Con la stesura del certificato il paziente viene iscritto nel sistema e automaticamente viene attivata l'erogazione dell'esenzione da parte del Distretto dell'Azienda ULSS di residenza, e la dotazione di benefici particolari, come ad esempio dietetici o farmaci particolari contenuti nel piano terapeutico definito dal Centro accreditato. Contemporaneamente la storia clinica del paziente si arricchisce delle informazioni desumibili da tutti i flussi correnti, come le schede di dimissione ospedaliera, i dati delle attività di riabilitazione, la scheda di nascita, di morte, ecc.

Il sistema informativo connette strettamente sia la rete verticale basata sul meccanismo dell'accreditamento, e quindi sulla selezione di eccellenze clinico-assistenziali, sia la rete orizzontale centrata sul luogo di vita della persona, collegante tutte le professionalità, i servizi e le istituzioni che concorrono a realizzare un percorso multidimensionale complesso di presa in carico globale del malato e della sua famiglia. Nel 2004 è stata congiuntamente istituita dai governi delle Regioni Veneto, Friuli Venezia-Giulia, Province Autonome. di Trento e Bolzano, un'area comune detta area vasta per le malattie rare, trasparente ai pazienti con un'unica rete di Centri di Riferimento e con un unico sistema di monitoraggio, quello già utilizzato dalla Regione Veneto.

L'accordo stipulato tra le quattro Amministrazioni (formalizzato dalla Regione Veneto con deliberazione n. 2706 del 10/09/2004<sup>53</sup>) prevede la creazione di un ambito territoriale omogeneo per l'assistenza alle persone affette da malattie rare, basato su uno stesso sistema informativo, al fine di omogeneizzare approcci assistenziali, modalità di accesso ai benefici e procedure per l'utenza, eliminando disparità e disuguaglianze tra i malati presenti nell'area territoriale (figura 1).

Figura 1. Ambito territoriale dell'accordo di area vasta



L' accordo impegna le quattro Amministrazioni dell'area vasta al raggiungimento di specifici obiettivi, di seguito riportati:

1. condividere le differenti esperienze programmatiche già utilizzate nel passato sul tema delle malattie rare e concordare linee comuni da seguire per l'identificazione dei Presidi di Riferimento per specifici gruppi di patologie rare;
2. predisporre un medesimo sistema di monitoraggio delle attività e delle storie assistenziali dei pazienti, al fine di facilitare la valutazione di efficacia ed efficienza delle azioni intraprese e la libera scelta dei pazienti dei luoghi di diagnosi e cura nell'area, nonché al fine di snellire gli adempimenti amministrativi;
3. produrre concordate linee guida assistenziali che possano supportare i piani diagnostici e terapeutici e definire l'estensione delle esenzioni e dei benefici cui i pazienti hanno diritto;
4. predisporre, per quanto di loro competenza, azioni comuni favorevoli allo sviluppo di interventi di formazione e aggiornamento, informazione e ricerca nel campo delle malattie rare, approfittando di tutte le opportunità offerte dalla creazione di reti internazionali, per partecipare ai progetti di sanità pubblica e di ricerca finanziati dalla Commissione Europea, dagli Stati Membri, dalle Regioni, o da altre istituzioni sanitarie.

A seguito dell'accordo è stato istituito un Gruppo Tecnico di Coordinamento, formato da due rappresentanti per ciascuna Amministrazione, con il compito di definire le linee di programmazione dirette ad attuare concretamente le azioni comprese nel suddetto accordo.

Una delle prime attività svolte nell'ambito dell'area vasta è stata la costruzione di una rete di Centri di Riferimento per le malattie rare a valenza interregionale, identificando i Centri di Riferimento comuni tra le succitate Regioni e Province Autonome, Centri che ciascuna Amministrazione Provinciale e Regionale ha riconosciuto con proprio provvedimento (per la Regione del Veneto con DGR n. 2046 del 3.7.2007<sup>54</sup>).

La rete dei Centri di Riferimento di area vasta per le malattie rare, è costituita dall'insieme dei Centri di Riferimento selezionati, ognuno per uno specifico gruppo di malattie rare, a partire dagli Ospedali, Università e IRCSS facenti parte dei Servizi Sanitari delle Regioni e Province Autonome firmatarie del succitato accordo, in base alla loro esperienza e competenza scientifico-assistenziale.

I compiti dei Centri di Riferimento di area vasta includono:

1. la definizione della diagnosi e la relativa certificazione;
2. il trattamento del paziente attraverso la definizione delle terapie, degli interventi di riabilitazione e quanto utile al miglioramento delle condizioni cliniche, della qualità di vita e dell'evoluzione del quadro sintomatologico della patologia rara di cui egli è affetto;
3. la stesura del piano assistenziale e per ciascun controllo delle epicrisi del paziente preso in carico;
4. la partecipazione alla definizione delle linee guida diagnostico-terapeutiche per gruppo di malattia rara di propria competenza.

## **4.2. I protocolli farmacologici**

### **4.2.1. Premessa**

A livello nazionale il succitato DM n. 279/2001, così come specificato dalla Circolare Ministeriale applicativa n. 13/2001 "Indicazioni per l'applicazione dei regolamenti relativi all'esenzione per malattie croniche e rare"<sup>55</sup>, a causa della varietà e della complessità delle manifestazioni cliniche di ciascuna malattia rara, non definisce puntualmente le prestazioni erogabili in regime di esenzione, ma prevede che siano erogate in tale regime tutte le prestazioni appropriate ed efficaci per il trattamento e il monitoraggio della malattia rara accertata e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti, stabilendo che l'individuazione di tali prestazioni avvenga sulla base di

protocolli, ove esistenti, definiti dai Centri di Riferimento ed in collaborazione con i Presidi della Rete.

Relativamente alle prestazioni di assistenza farmaceutica, il comma 3 dell'art. 6 del succitato Decreto stabilisce, che "le Regioni, sulla base del fabbisogno della propria popolazione, predispongano modalità di acquisizione e di distribuzione agli interessati dei farmaci specifici". L'obiettivo è favorire l'accesso ai medicinali essenziali ai pazienti affetti da malattie rare, in applicazione del principio di equità nelle cure sanitarie secondo il quale "i pazienti affetti da malattie rare hanno il diritto di avere la stessa qualità di trattamento offerta agli altri pazienti, in termini di terapie efficaci e sicure".

La cura o almeno il controllo clinico delle malattie rare pone tuttavia problemi del tutto particolari in quanto:

- trattasi di malattie il più delle volte genetiche che pongono pertanto difficoltà diagnostiche e che attendono i principali risultati terapeutici dallo sviluppo di nuovi farmaci ottenuti attraverso l'impiego di metodologie avanzate (biotecnologie, terapia genica, cellulare, ecc.) non sempre immediatamente disponibili;
- trattasi di malattie croniche ed invalidanti, con conseguenti specifiche esigenze assistenziali ed alti costi sanitari e sociali;
- sono tuttora spesso prive di trattamento (malattie orfane) perché, in assenza di incentivi, le aziende farmaceutiche non sono stimolate a investire in funzione di un mercato che resterebbe comunque molto limitato.

Le malattie rare sono penalizzate dalla scarsa disponibilità di farmaci per il loro trattamento e per questo definite orfane. Ciò si verifica a causa del ridotto impegno di risorse messe a disposizione dall'industria per la ricerca e lo sviluppo di molecole efficaci, stante la scarsa remunerazione derivante dal basso numero di pazienti da trattare.

Tale circostanza ha dato forza propulsiva ad iniziative per incoraggiare e facilitare la ricerca e lo sviluppo di farmaci per le malattie rare in diversi Paesi, concretizzatesi in ambito europeo, nell'emanazione del Regolamento n. 141/2000 di definizione di incentivi e agevolazioni per le imprese farmaceutiche impegnate nella ricerca e messa a punto dei farmaci *orfani*. Il farmaco orfano è quel prodotto che potenzialmente è utile

per trattare una malattia rara, ma non ha un mercato sufficiente per ripagare le spese del suo sviluppo. Si definisce, quindi, "farmaco orfano" perché manca l'interesse da parte delle industrie farmaceutiche ad investire su un farmaco destinato a pochi pazienti nonostante il farmaco risponda ad un bisogno di salute pubblica.

Nonostante siano stati autorizzati al commercio nel corso di questi anni diversi farmaci orfani, la risposta alle necessità terapeutiche delle malattie rare è tuttora purtroppo insufficiente.

In considerazione, pertanto, dell'esigua offerta di medicinali disponibili in regime di esenzione per il trattamento delle malattie rare e/o delle loro complicanze, ed in applicazione della normativa nazionale, è stato pertanto programmato e messo in atto a livello regionale un percorso finalizzato alla definizione di protocolli terapeutici, che comprendano i medicinali ritenuti essenziali per il trattamento specifico di tali patologie. La logica seguita per la formulazione dei protocolli, è stata quella di arrivare ad individuare i principi attivi specifici efficaci ed essenziali per il trattamento, sia eziologico che sintomatico, di patologie comprese nel Decreto Ministeriale, come tali o come comprese di gruppi.

Durante l'anno 2004, il Registro Malattie Rare, in collaborazione con il Servizio Farmaceutico Regionale ed i Centri accreditati, ha provveduto all'avvio della formulazione di protocolli terapeutici per il gruppo di patologie rare neurologiche.

Infatti, in ragione dell'elevato numero e dell'afferenza a gruppi nosologici diversi delle patologie rare individuate dal DM n. 279/2001, si è stabilito di procedere per gruppi di patologie, insediando per ciascun gruppo un tavolo tecnico di lavoro costituito come appunto dal Registro Malattie Rare del Veneto, dai clinici responsabili (o loro delegati nominati) dei Centri accreditati per le patologie o gruppi di patologie oggetto, di volta in volta, di studio e dal Servizio Farmaceutico Regionale.

Obiettivo finale è garantire ai pazienti affetti da malattie rare l'accesso ai trattamenti essenziali disponibili in base al principio di equità e di omogeneità assistenziale in tutto il territorio regionale, attraverso la fornitura a carico del Servizio Sanitario di medicinali oltre a quelli inclusi nel Prontuario Farmaceutico Nazionale.

A partire dall'anno 2004, il lavoro svolto a livello regionale sui protocolli farmacologici ha interessato il gruppo delle malattie rare neurologiche e metaboliche ad interessamento neurologico e quello delle malattie rare dermatologiche.

Il primo tavolo tecnico istituito ha affrontato le necessità di trattamento farmacologico delle malattie rare neurologiche. A conclusione di un percorso di disamina e verifica scientifica, è stato individuato un elenco di trattamenti farmacologici per tali patologie, riuniti in due tabelle (Tabella 1a e Tabella 1b), approvati con Delibera Regionale n. 2135 del 16.7.2004<sup>56</sup> per l'erogazione con onere a carico del Servizio Sanitario ai soggetti affetti, prevedendone la possibilità di aggiornamento futuro, qualora nuove acquisizioni scientifiche, successivamente intervenute, avessero reso necessario un intervento di modifica/integrazione di quanto inizialmente approvato.

Il metodo di lavoro si è basato sulla ricerca di evidenze pubblicate in letteratura e, laddove non disponibili, sul consenso basato sull'esperienza espresso dai Centri. Nell'ambito delle malattie rare è comune infatti che le prove di efficacia riguardanti un determinato trattamento siano limitate per il fatto che è difficile condurre trial clinici per la mancanza spesso di casistiche rilevanti da studiare, anche in studi multicentrici.

Tabella 1a. Principi attivi in fascia C proposti dai centri accreditati, approvati dal tavolo tecnico - anno 2004

<b>FARMACO</b>	<b>UTILIZZO PROPOSTO dai Centri Accreditati 2004</b>	<b>UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO 2004</b>
Amantadina	Corea di Huntington Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski	Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski
Baclofene 10mg (25 mg in fascia A)	Adrenoleucodistrofia Ceroido-lipofuscinosi Distonia di torsione idiopatica Gangliosidosi Leucodistrofie Sclerosi laterale amiotrofica Sclerosi laterale primaria Epilessia mioclonica progressiva Mioclono essenziale ereditario	<b>Per il sintomo spasticità in:</b> Adrenoleucodistrofia Ceroido-lipofuscinosi Distonia di torsione idiopatica Gangliosidosi Leucodistrofie Sclerosi laterale amiotrofica Sclerosi laterale primaria Epilessia mioclonica progressiva Mioclono essenziale ereditario
Clobazam	Ceroido-lipofuscinosi Epilessia mioclonica progressiva Gangliosidosi Malattia di Alpers Mioclono essenziale ereditario	<b>Per le Epilessie farmaco-resistenti in:</b> Ceroido-lipofuscinosi Epilessia mioclonica progressiva Gangliosidosi Malattia di Alpers Mioclono essenziale ereditario
Vitamina E	Ceroido-lipofuscinosi Corea di Huntington Malattie spinocerebellari (degenerazione spinocerebellare da carenza di vit.E) Sclerosi laterale amiotrofica	Atassia da deficit di vit E (AVED)
Piracetam	Epilessia Mioclonica Progressiva	Epilessia Mioclonica Progressiva
CoQ10	Corea di Huntington Malattia di Leigh Sindrome di Kearns-Sayre Malattie spinocerebellari	Acidosi lattiche primitive Malattia di Leigh Sindrome di Kearns-Sayre MERFF MELAS
Levocarnitina (in fascia A con nota 8 limitatamente alla carenza primaria di carnitina)	Sindrome di Kearns-Sayre Malattia di Leigh	Acidosi lattiche primitive Sindrome di Kearns-Sayre Malattia di Leigh MERFF MELAS
Quetiapina (in fascia A con piano terapeutico)	Corea di Huntington	Corea di Huntington

Tabella 1b. Principi attivi non in commercio in Italia proposti dai Centri Accreditati, approvati dal tavolo tecnico - anno 2004

<b>FARMACO</b>	<b>UTILIZZO PROPOSTO dai Centri Accreditati</b>	<b>UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO 2004</b>
Dicloroacetato	Sindrome di Kearns-Sayre Malattia di Leigh	Acidosi lattiche primitive Sindrome di Kearns-Sayre Malattia di Leigh MERFF MELAS
3,4 Diaminopiridina	Sindrome di Eaton-Lambert	Sindrome di Eaton-Lambert

#### ***4.2.2. Il protocollo terapeutico per le malattie rare neurologiche condiviso dai Centri di Riferimento dell'area vasta***

Il tavolo tecnico per le malattie rare neurologiche istituito a livello regionale nel 2004, ha continuato il suo lavoro nel corso dell'anno 2007, al fine di effettuare una revisione della lista dei farmaci concedibili in esenzione ai pazienti affetti da malattie rare neurologiche e metaboliche ad interessamento neurologico. Il lavoro svolto ha tenuto conto delle richieste specifiche avanzate dai pazienti o da associazioni di utenza che li rappresentano al Servizio Farmaceutico Regionale o direttamente al Registro Malattie Rare. Oltre a queste richieste, il lavoro si è basato sulle segnalazioni raccolte, analogamente a quanto avvenuto nel 2004, dai Centri accreditati per queste patologie.

Il tavolo tecnico ha visto la partecipazione dei nuovi Centri regionali accreditati nel luglio 2007 per questi gruppi di patologie (DGR n. 2046/2007).

La metodologia seguita è stata quella già sperimentata nel primo lavoro di definizione del protocollo farmacologico, risalente al 2004.

Nell'anno 2008 è stato istituito il primo gruppo di lavoro di area vasta per le malattie rare neurologiche, costituito dai Responsabili dei Centri di Riferimento per le malattie rare neurologiche della rete di area vasta, con il mandato di elaborare un documento recante i percorsi diagnostici e terapeutici per questo gruppo di patologie all'interno dell'area vasta.

Obiettivo del lavoro è stato quello di individuare i principi attivi specifici efficaci ed essenziali per il trattamento, sia eziologico che sintomatico, delle patologie neurologiche rare comprese nel Decreto Ministeriale n. 279/2001, che siano oggetto di proposta di integrazione ai LEA per questi pazienti, attraverso specifici Atti Deliberativi delle Regioni e Province Autonome dell'area vasta. I trattamenti così individuati ed approvati rappresentano un livello assistenziale aggiuntivo rispetto ai LEA, garantito ai pazienti affetti da malattie rare neurologiche di tutto il territorio dell'area vasta.

Contestualmente è stato insediato anche il gruppo di lavoro costituito dai Responsabili dei Servizi Farmaceutici delle Amministrazioni costituenti l'area vasta, con il mandato di procedere ad una rilevazione dei livelli assistenziali esistenti nelle Amministrazioni interessate.

Pertanto il lavoro di revisione avviato a livello regionale è stato ripreso dal gruppo allargato dei neurologi di area vasta. L'attività iniziale del tavolo tecnico interregionale

si è infatti focalizzata sulla lista dei trattamenti farmacologici proposta come base di lavoro dal Registro Malattie Rare della Regione Veneto in collaborazione con i propri Centri regionali accreditati.

#### **4.2.3. La metodologia di lavoro**

Allo scopo di identificare i farmaci ritenuti essenziali per il trattamento dei pazienti con malattie rare neurologiche e metaboliche ad interessamento neurologico ex DM 279/2001, nell'ipotesi di estendere l'esenzione a tali farmaci, si è strutturato il lavoro in più fasi con la partecipazione appunto di attori istituzionali diversi.

Innanzitutto, è stato chiesto ai Responsabili dei Centri Accreditati di compilare un questionario dove indicare il trattamento farmacologico ritenuto essenziale o utile per il trattamento delle patologie in oggetto, in base alla loro esperienza clinica.

A partire da tale proposta, il Registro Malattie Rare del Veneto, avendo dapprima escluso i principi attivi già in esenzione per i malati, ha condotto uno studio articolato in 3 fasi, al fine di avere una panoramica esaustiva sullo stato dell'arte dei trattamenti:

1. analisi dei principi attivi proposti, utilizzando le più importanti fonti bibliografiche medico-scientifiche e producendo monografie su ciascuna delle sostanze oggetto di studio (indicazione terapeutica, posologia, controindicazioni, effetti avversi, farmacocinetica, foglietto illustrativo), corredate di articoli della bibliografia specifica relativi alle malattie prese in esame;
2. analisi dei trattamenti relativi alle malattie prese in esame, secondo il metodo dell'EBM, attribuendo la massima evidenza alle revisioni sistematiche e a trial clinici randomizzati controllati e la minima ai *case-report*. Sono state condotte una serie di ricerche bibliografiche, utilizzando le banche dati di riviste medico-scientifiche e le parole chiave "nome della malattia" AND "therapy", "nome della malattia" AND "treatment" "nome della malattia" AND "farmaco proposto", "nome della malattia" AND "management".

Il metodo di valutazione ha riguardato sia la qualità che l'applicabilità dei risultati degli studi sperimentali di efficacia nella pratica clinica. L'efficacia del trattamento si riferisce infatti al suo impatto in condizioni ideali; tuttavia allo scopo di prendere delle decisioni di politica sanitaria è essenziale valutare l'efficacia reale, e quindi l'impatto del trattamento nelle condizioni routinarie di assistenza.

A partire dagli articoli selezionati, sono state poi predisposte delle tabelle riassuntive descrittive gli studi condotti negli ultimi 10 anni, la loro tipologia, la casistica ed i risultati. Tali tabelle sono state prodotte per ciascuna malattia analizzata.

Si sono infine stimati i costi potenziali per ciascuno dei trattamenti proposti, utilizzando i dati del Registro relativi al numero di pazienti presenti in Regione che avrebbero potuto usufruire delle terapie.

L'analisi dei risultati del lavoro ha condotto alla formulazione di una proposta, che è stata oggetto di disamina del gruppo di lavoro dei neurologi di Area Vasta.

Nelle tabelle 2a, 2b e 2c sottostanti si riporta una sintesi del lavoro svolto dal gruppo dei neurologi di area vasta, con la collaborazione del Registro Malattie Rare per la parte della ricerca delle evidenze scientifiche di ciascun principio attivo.

Nelle tabelle sono riportati i principi attivi esaminati, le evidenze scientifiche disponibili, e i pareri espressi dal tavolo tecnico per ciascun principio attivo. Nel campo "Note" sono indicati i regimi di rimborsabilità e di fornitura dei farmaci ed eventuali limitazioni esistenti alla prescrivibilità: tali caratteristiche dei farmaci sono state oggetto di valutazione da parte dei farmacisti dell'area vasta nella fase successiva per la definizione dei percorsi per erogare i farmaci approvati quali livelli aggiuntivi di assistenza..

Il Registro Malattie Rare del Veneto, allo scopo di mettere a disposizione dei clinici dei Centri di Riferimento dell'area vasta la letteratura scientifica utilizzata o da loro direttamente segnalata, ha creato contestualmente alle attività di questo gruppo di lavoro un sito web predisposto ad hoc, utilizzabile in seguito anche dagli altri gruppi di lavoro per malattie rare che verranno attivati.

Il sito web è accessibile ai clinici dei Centri di Riferimento della rete di area vasta, già abilitati ad accedere al sistema informatizzato di certificazione-esenzione delle malattie rare, direttamente dalla pagina di accesso del sistema utilizzando la stessa password già in uso. All'interno del sito, gli utenti hanno la possibilità di consultare le schede delle malattie oggetto di disamina del gruppo di lavoro, con la possibilità di leggere e scaricare il materiale bibliografico messo a disposizione dal Registro Malattie Rare del Veneto, segnalare direttamente altra letteratura scientifica inerente i lavori del gruppo, inserire eventuali commenti, nonché visualizzare quelli inseriti dagli altri partecipanti. Il

sistema permette di facilitare il lavoro a distanza e di rendere tutti partecipi in tempo reale del proseguo dei lavori.

Lo stesso sito web è stato reso accessibile anche ai farmacisti del gruppo di lavoro sulle malattie rare neurologiche e metaboliche ad interessamento neurologico, per la parte di loro competenza.

Questo strumento informatico ha consentito sicuramente di accelerare i tempi richiesti per la terminazione dei lavori e di ottimizzare i risultati, riducendo il numero di incontri previsti del gruppo di lavoro interregionale e facendo viaggiare l'informazione via web.

Il tavolo tecnico dei neurologici ha elaborato una proposta finale di una lista di medicinali ritenuti essenziali da erogare in esenzione ai pazienti affetti dalle patologie in esame, ad integrazione dei LEA, che è stata successivamente vagliata dal gruppo di lavoro dei farmacisti, allo scopo di mettere in luce eventuali criticità legate alla reperibilità, all'allestimento di preparati galenici magistrali in particolari situazioni, alla erogazione dei medicinali proposti in tutta l'area di competenza.

Più precisamente, i farmaci oggetto di proposta da parte del tavolo tecnico, rientrano nelle seguenti tipologie:

- medicinali attualmente a totale carico dell'assistito in quanto classificati in *fascia C* di rimborsabilità;
- medicinali in commercio in Italia con indicazioni di impiego diverse;
- medicinali non in commercio in Italia.

Tale proposta scaturisce pertanto dal confronto tra le proposte di trattamento avanzate dai clinici dei Centri di Riferimento, la verifica delle evidenze di efficacia di tali proposte, attraverso l'analisi della letteratura medica effettuata con il metodo dell'EBM, o, laddove non possibile a causa della rarità stessa delle patologie, attraverso il raggiungimento di un consenso finale.

Tabella 2a. Malattie del sistema nervoso centrale

Malattia SNC	Farmaco	Note	Bibliografia essenziale	Proposta
<b>Leucodistrofie</b>	nessun farmaco segnalato			
<b>Ceroido-lipofuscinosi</b>	Quetiapina	Fascia A. Prescrizione: continuità H-T con piano terapeutico. (psichiatra o NPI ospedale o CSM)	Backman et al, 2001	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
	olanzapina	Fascia A. Prescrizione: continuità H-T con piano terapeutico. (psichiatra o NPI ospedale o CSM)	Backman et al, 2001	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
	<b>L-DOPA</b>	fascia A altra indicazione	Alberg LE et al, 2001 <sup>57</sup>	<b>parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro</b>
<b>Sindrome di Kearns-Sayre</b>	acido folinico	Calcio folinato: Farm in classe C/ M.P.	M. Pineda et al., 2006 <i>Citazio in:</i> S.DiMauro et al.,2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
<b>MELAS</b>	<b>L-arginina</b>	Fascia C	Koga et al., 2007 <sup>58</sup>	<b>parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro: per trattamento acuto e a lungo termine degli episodi stroke-like, somministrazione endovenosa ed orale rispettivamente</b>
			Koga et al., 2006 <sup>59</sup>	
			Toribe et al., 2004 <sup>60</sup>	
			Koga et al., 2005 <sup>61</sup>	
Succinato (orale)	M.P. come succinato sodico	Oguro et al,2004. <i>Citato da:</i> J.Finsterer, 2006; P.Chinnery et al, Cochrane Review; S. DiMauro et al,2006	parere non favorevole espresso dal gruppo di lavoro	
DCA (DGR 2135/04)	M.P. non reperibile in Italia	Kaufmann et al., 2006 Sprujit et al., 2001	Indice terapeutico sfavorevole, causa insorgenza neuropatia periferica associata all'uso a lungo termine del DCA. Casi segnalati di tossicità a lungo termine. Parere espresso dal gruppo di lavoro: esclusione	

Malattia SNC	Farmaco	Note	Bibliografia essenziale	Proposta
<b>Sindrome di Rett</b>	Sultiame	farmaco non più in commercio in Italia dal 1995. Motivazione: revoca su rinuncia GU 172/1994	Huppke et al., 2007	parere non favorevole espresso dal gruppo di lavoro
<b>Sindrome di Lennox-Gastaut</b>	<b>Rufinamide</b>	Farmaco orfano non in commercio in Italia	2007, Arroyo; 2006, Deeks	<b>parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro. Specificare modalità di reperimento farmaco.</b>
<b>Mioclono essenziale ereditario</b>	tossina botulinica A	fascia H (Osp 1) altra indicazione/fascia C monitoraggio intensivo, uso specialistico		parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro (tuttavia da non inserire in quanto già in esenzione la somministrazione in ambiente ospedaliero)
<b>Sindrome di West</b>	<b>clobazam</b>	fascia C	Silva et al., 2006 <sup>62</sup>	<b>parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro</b>
	desametasone palmitato	fuori indicazione, in commercio in Germania con il nome commerciale di Lipotalon	Yamamoto et al. 2006	parere non favorevole espresso dal gruppo di lavoro
<b>Corea di Huntington</b>	<b>olanzapina</b>	Fascia A. Prescrizione: continuità H-T con piano terapeutico. (psichiatra o NPI ospedale o CSM)	Bonelli et al., 2006 <sup>63</sup>	<b>Questi farmaci prevedono la formulazione di un PT da parte dello psichiatra. Proposta: specificare che il piano terapeutico per questi pazienti può essere redatto anche dagli specialisti neurologi dei Centri accreditati per la patologia.</b>
	<b>aloperidolo</b>	fascia C (alcune formulazioni)	Bonelli et al., 2006	

Malattia SNC	Farmaco	Note	Bibliografia essenziale	Proposta
<b>Distonia di torsione idiopatica</b>	tossina botulinica A e B	tox B fascia H (Osp 1) indicazione distonia cervicale torcicollo;	Costa J. et al., 2006	parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro (tuttavia da non inserire in quanto già in esenzione la somministrazione in ambiente ospedaliero)
		tox A fascia H (Osp 1), indicazioni per blefarospasmo, spasmo emifacciale e distonie focali, distonia cervicale, piede equino e spasticità da ictus, spasticità focale, iperidrosi; e fascia C uso specialistico con monitoraggio intensivo		
<b>Narcolessia</b>	<b>Sodio Ossibato</b>	Farmaco orfano non in commercio in Italia con questa indicazione. Lo stesso principio attivo è in commercio in fascia H con altra indicazione e costo di molto inferiore (disassuefazione da alcool).	2006, Weaver; 2006, Black; 2005, U.S. Xyrem Multicenter Study Group	<b>A seguito anche di consultazione AIFA in merito alla questione, si esprime parere favorevole unicamente per il farmaco orfano con l'indicazione.</b>
<b>Atrofie muscolari spinali</b>	Gabapentin	fascia A altra indicazione	Miller et al 2001;Merlini et al. 2003	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
	Valproato	fascia A altra indicazione	Weihl CC et al. 2006; Brichta et al. 2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
	Sodio fenilbutirrato	fascia H/farmaco orfano altra indicazione	Mercuri et al. 2004;Brahe C et al. 2005; Mercuri et al. 2007	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
<b>Sclerosi laterale amiotrofica</b>	CoQ10	materia prima/fascia C	Traynor BJ et al., 2006 Levy G. et al., 2006 Ferrante et al., 2005	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione; parere non favorevole del gruppo di lavoro
	terapia sintomatica	si veda tabella SLA		si veda tabella SLA

<b>Malattia SNC</b>	<b>Farmaco</b>	<b>Note</b>	<b>Bibliografia essenziale</b>	<b>Proposta</b>
<b>Sclerosi laterale primaria</b>	terapia sintomatica	si veda terapia sintomatica SLA		
<b>Gangliosidosi</b>	nessun farmaco segnalato			
<b>Adrenoleucodistrofia</b>	nessun farmaco segnalato			
<b>Malattia di Alpers</b>	nessun farmaco segnalato			
<b>MERRF</b>	nessun farmaco segnalato			
<b>Malattia di Leigh</b>	nessun farmaco segnalato			
<b>Atrofia ottica di Leber</b>	nessun farmaco segnalato			
<b>Epilessia mioclonica progressiva</b>	nessun farmaco segnalato			
<b>Malattie spinocerebellari</b>	nessun farmaco segnalato			
<b>Sindrome di Gerstmann</b>	nessun farmaco segnalato			

Tabella 2b. Malattie del sistema nervoso periferico

Malattie SNP	Farmaco	Indicazioni/fascia	Bibliografia essenziale	Proposta
<b>Sindrome di Melkersson-Rosenthal</b>	clofazimina	non in commercio in Italia (nome commerciale LAMPREN)	Fdez-Freire et al., 2005	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
	triamcinolone	solo in compresse o come MP in fascia C	Mignogna et al., 2004	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
<b>Neuropatie ereditarie</b>	ac. ascorbico	materia prima/fascia C/parafarmaco	Grandi set al., 2005 Pareyson et al., 2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
<b>Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski</b>	<b>L-dopa</b>	fascia A, altra indicazione	Tomoyoshi Kondo, 2006; Rampello, 2005 <sup>64</sup> ; Burn, 2002	<b>parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro</b>
<b>Sindrome di Lambert-Eaton</b>	3,4 diaminopiridina	non in commercio in Italia		già inserito precedente DGR
<b>Miopatie congenite ereditarie</b>	L-tirosina	Case-report; solo per miopatia nemalinica	Wallgren-Pettersson et al., 2003	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
<b>Distrofie muscolari</b>	<b>Prednisone</b>	fascia A, altra indicazione	Balaban et al., 2005 <sup>65</sup> ; Parreira et al., 2007; Daftary et al., 2007 <sup>66</sup>	<b>parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro, è stato rimandato ai farmacisti il compito di valutare la possibilità di concedere gratuitamente anche gastroprotettori calcio e vitamina D</b>
	<b>Deflazacort</b>	fascia C	Balaban et al., 2005; Parreira et al., 2007 <sup>67</sup> ; Daftary et al., 2007	

Malattie SNP	Farmaco	Indicazioni/fascia	Bibliografia essenziale	Proposta
<b>Distrofie miotoniche</b>	clomipramina	fascia A, altra indicazione	Trip et al., 2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
	imipramina	fascia A, altra indicazione	Trip et al., 2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
	<b>fenitoina</b>	fascia H e a	Kurihara et al., 2005	<b>parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro limitatamente a pazienti con distrofia di Thomsen</b>
	taurina	MP	Trip et al., 2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione parere non favorevole del gruppo di lavoro
	carbamazepina	fascia A. Indicazione: epilessia	Kurihara et al. 2005 <sup>68</sup> ; Udd et al., 2006 <sup>69</sup>	parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro
<b>Polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (PICD)</b>	nessun pr. attivo segnalato			
<b>Paralisi ipo-normo-iper K</b>	nessun pr. attivo segnalato			
<b>Neuropatie ereditarie</b>	acido ascorbico		Pareyson D. et al. 2006	non evidenze sufficienti a supporto dell'inclusione ; parere non favorevole del gruppo di lavoro, in attesa di studi clinici in corso
<b>Distonia di torsione idiopatica</b>	tossina botulinica B e A	fascia H	Costa et al., 2005; Jankovic et al., 2006	parere favorevole espresso dal gruppo di lavoro (tuttavia da non inserire in quanto già in esenzione la somministrazione in ambiente ospedaliero)

Tabella 2c. Terapia sintomatologica Sclerosi laterale amiotrofica

SINTOMI	Principi attivi	Fascia	Proposta
<b>FASCICOLAZIONI E CRAMPI MUSCOLARI</b>	<b>Chinina solfato</b>	C	parere favorevole
	<i>Magnesio</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
	<i>Vitamina E</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
	<i>Carbamazepina</i>	A	già concesso precedente DGR
	<i>Fenitoina</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Verapamil</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Gabapentin</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
<b>SPASTICITÀ</b>	<b>Baclofene</b>	C	già concesso precedente DGR
	<b>Tizanidina</b>	C	parere favorevole
	<i>Memantina</i>	C	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Tetrazepam</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
	<i>Diazepam</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
	<i>Dantrolene</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
<b>SCIALORREA</b>	<b>Amitriptilina</b>	A/C	parere favorevole
	<b>Imipramina</b>	A/C	parere favorevole
	<b>Scopolamina (cerotti transdermici)</b>	C	parere favorevole
	Glicopirrolato	non in commercio in Italia	<i>parere non favorevole</i>
	<b>Atropina</b>	C	parere favorevole
	<b>Benzotropina</b>	non in commercio in Italia	parere favorevole
	Clonidina	A	<i>già concedibile esente</i>
	Triesifenidilididrocloride	A	<i>già concedibile esente</i>
	<b>Levosulpiride</b>	C, limitatamente alla categoria farmacoterapeutica dei procinetici	parere favorevole

SINTOMI	Principi attivi	Fascia	Proposta
<b>SECREZIONI BRONCHIALI</b>	<b>N-acetilcisteina</b>	C	parere favorevole
	<i>Propranololo</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Metoprololo</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>ipratropium</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>teofillina</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Furosemide</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<b>Guaifenesina</b>	C	parere favorevole
<b>LABILITÀ EMOZIONALE</b>	<i>Amitriptilina</i>	A/C	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Fluoxamina</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Citalopram</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
<b>DEPRESSIONE</b>	<i>Amitriptilina</i>	A/C	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Sertralina</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>fluoxetina</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
	<i>paroxetina</i>	A	<i>già concedibile esente</i>
<b>INSONNIA</b>	<i>Amitriptilina</i>	A/C	<i>già concedibile esente</i>
	<i>Zolpidem</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
<b>ANSIA</b>	<i>Bupropion</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
	<i>Diazepam</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
	<i>Lorazepam</i>	C	<i>parere non favorevole</i>
<b>SENSO DI SOFFOCAMENTO NOTTURNO</b>	<b>Flurazepam</b>	C	parere favorevole
	<b>Promazina</b>	C	parere favorevole
<b>ALTRO</b>	Levo-acetilcarnitina	C	<i>parere non favorevole</i>

#### ***4.2.4 Descrizione della proposta formulata e delle criticità incontrate***

La proposta finale formulata dai neurologi di area vasta ha aggiornato e modificato l'elenco dei medicinali già approvati per l'erogazione in esenzione ai pazienti affetti da malattie rare neurologiche e metaboliche ad interessamento neurologico con atto deliberatorio della Regione Veneto n. 2135 del 2004.

Anzitutto il gruppo tecnico ha proposto di eliminare il dicloroacetato approvato nel 2004 per il gruppo delle seguenti malattie mitocondriali: Acidosi lattiche primitive, Sindrome di Kearns-Sayre, Malattia di Leigh, Sindrome di Merrf, Sindrome di Melas. La revisione della letteratura relativa al periodo 2004-2007 ha permesso infatti di registrare la pubblicazione di studi riguardanti la tossicità a lungo termine di questo medicinale non reperibile in Italia ma importato come materia prima, particolarmente in pazienti con sindrome MELAS<sup>70,71,72</sup>. La tossicità si è manifestata con insorgenza di gravi neuropatie periferiche. Pur non avendo registrato casi analoghi in Regione, dove comunque solo un paziente risultava in terapia, sulla base di queste osservazioni si è deciso all'unanimità di escludere il dicloroacetato dai trattamenti erogabili in esenzione. Per le malattie del sistema nervoso centrale e periferico sono stati individuati in letteratura dal 2004 studi riguardanti i principi attivi riportati rispettivamente nelle tabelle precedenti 2a e 2b. Il risultato della discussione all'interno del gruppo di lavoro è riportato nel campo "Proposta" delle suddette tabelle. Molte delle richieste di farmaci derivanti da segnalazioni dirette dei pazienti o loro familiari hanno riguardato la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), malattia altamente invalidante, associata ad un decorso progressivo e sopravvivenza limitata. Per questa malattia, meno rara rispetto alle altre malattie neurologiche, sono stati condotti negli ultimi anni molti studi clinici, spesso multicentrici, che mirano a testare l'efficacia terapeutica di molti diversi principi attivi, generalmente ad azione neuroprotettiva. Il gruppo di lavoro ha esaminato anche alcune revisioni prodotte a riguardo. Il lavoro si è articolato nell'analisi dapprima degli studi relativi alle terapie eziologiche e successivamente quelli più focalizzati sul *management*, con particolare riguardo alla gestione farmacologica della sintomatologia. In particolare ci si è avvalsi di documenti e linee-guida prodotti da gruppi di lavoro di società scientifiche internazionali (si veda tabella 2c). Per quanto riguarda i primi tipi di trattamenti, come già detto, sono stati esaminati gli studi riguardanti principi attivi

agenti potenzialmente sui meccanismi patogenetici della malattia. A parte il riluzolo, farmaco peraltro già da qualche tempo in esenzione perché in fascia H, per gli altri principi attivi analizzati il gruppo tecnico ha ritenuto che non fossero state raggiunte, al momento dell'esame, prove di efficacia di consistenza tale da supportare un parere favorevole per l'erogazione in esenzione. Il gruppo di lavoro si è impegnato a rivedere questa decisione, non appena venissero pubblicati dati derivanti da studi clinici conclusi.

In particolare, sulla base delle decisioni prese dal gruppo tecnico dei neurologi, al gruppo di lavoro dei farmacisti di area vasta, è stato assegnato il mandato di individuare le modalità per erogare ai pazienti i trattamenti ad integrazione dei LEA e le modalità per la compensazione tra Aziende sanitarie.

In relazione ai trattamenti proposti, i farmacisti hanno analizzato gli aspetti del percorso di erogazione ed hanno indagato la reale reperibilità delle materie prime per l'allestimento delle preparazioni galeniche magistrali sia nei casi in cui non siano disponibili in commercio i medicinali contenenti il principio attivo proposto sia nei casi in cui non si trovino i medicinali con composizione, formulazione o dosaggio richiesti dagli specialisti in specifici casi (ad esempio richieste personalizzate di dosaggio, come le riduzioni di dosaggio per i pazienti pediatrici).

Un esempio di principio attivo non in commercio in Italia è l'idrocortisone orale al dosaggio di 10 mg proposto dai neurologici per la Sindrome di West: in questo caso specifico, è stato valutato quale possibile percorso per l'erogazione ai pazienti affetti da questa patologia l'allestimento galenico da parte delle farmacie ospedaliere, in alternativa all'importazione della specialità medicinale in compresse da 10 mg dai Paesi dell'Unione Europea, dove risulta commercializzata.

Inoltre, al fine di consentire ai clinici dei Centri di Riferimento per le malattie rare neurologiche la prescrizione di tutti i medicinali proposti nelle tabelle, il gruppo di lavoro dei farmacisti ha richiesto di estendere la possibilità di stesura del piano terapeutico dei farmaci antipsicotici presenti nelle tabelle ai neurologi dei Centri di Riferimento per le malattie rare, dato che la normativa vigente limita la prescrizione di questi farmaci a carico del Servizio Sanitario ai soli specialistici psichiatri. Sono state inoltre programmate azioni condivise di sorveglianza delle reazioni avverse ai farmaci proposti in tutto il territorio di area vasta.

Nel mese di marzo 2009, con Deliberazione Regionale n. 740/2009 è stato approvato l'elenco aggiornato dei medicinali erogabili con onere a carico del Servizio Sanitario Regionale a soggetti affetti da malattie rare neurologiche e metaboliche ad interessamento neurologico di cui al Decreto Ministero della Salute 18 maggio 2001, n. 279, a modifica della DGR n. 2135 del 16 luglio 2004, di cui si riporta la Tabella allegata al provvedimento<sup>73</sup>.



*Elenco medicinali (come principi attivi) concedibili a carico del Servizio Sanitario Regionale nelle malattie rare neurologiche e metaboliche ad interessamento neurologico*

FARMACO	UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO	NOTE
Amantadina	Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski	
Baclofene 10mg (La formulazione da 25 mg è classificata in fascia A di rimborsabilità)	<b>Per il sintomo spasticità in:</b>	
	Adrenoleucodistrofia	
	Ceroido-lipofuscinosi	
	Distonia di torsione idiopatica	
	Gangliosidosi	
	Leucodistrofie	
	Sclerosi laterale amiotrofica	
	Sclerosi laterale primaria	
	Epilessia mioclonica progressiva	
Mioclono essenziale ereditario		
Clobazam	<b>Per le Epilessie farmaco-resistenti in:</b>	
	Ceroido-lipofuscinosi	
	Epilessia mioclonica progressiva	
	Gangliosidosi	
	Malattia di Alpers	
	Mioclono essenziale ereditario	
Sindrome di West		
Vitamina E	Atassia da deficit di vit E (AVED)	
Piracetam	Epilessia Mioclonica Progressiva	
CoQ10	Acidosi lattiche primitive	
	Malattia di Leigh	
	Sindrome di Kearns-Sayre	
	MERFF	
	MELAS	
Levocarnitina (già in fascia A di rimborsabilità con nota Aifa 8 limitatamente alla carenza primaria di carnitina)	Acidosi lattiche primitive	
	Sindrome di Kearns-Sayre	
	Malattia di Leigh	
	MERFF	
	MELAS	
Quetiapina	Corea di Huntington	
3,4 Diaminopiridina	Sindrome di Eaton-Lambert	
L-DOPA	Ceroido-lipofuscinosi	
	Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski	
Levoarginina	MELAS	
Idrocortisone	Sindrome di West	
Olanzapina	Corea di Huntington	
Aloperidolo	Corea di Huntington	
Prednisone	Distrofie muscolari	Sono concedibili ai pz in trattamento anche gastroprotettori, calcio e vit. D.
Deflazacort	Distrofie muscolari	Sono concedibili ai pz in trattamento anche gastroprotettori, calcio e vit. D.

*Elenco medicinali (come principi attivi) concedibili a carico del Servizio Sanitario Regionale nelle malattie rare neurologiche e metaboliche ad interessamento neurologico*

FARMACO	UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO	NOTE
Carbamazepina	Distrofie miotoniche	
Fenitoina	Distrofie miotoniche	
Mexiletina	Distrofie miotoniche	
Chinino solfato	Distrofie miotoniche	
Sodio oxibato (in commercio medicinale <i>orfano</i> per narcolessia)	Narcolessia	
Rufinamide (in commercio medicinale <i>orfano</i> per Sindrome di Lennox-Gastaut)	Sindrome di Lennox-Gastaut	
Chinina solfato	Terapia sintomatica dei crampi muscolari in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	
Tizanidina	Terapia sintomatica della spasticità in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	
Amitriptilina	Terapia sintomatica della scialorrea in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	
Imipramina	Terapia sintomatica della scialorrea in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	
Scopolamina	Terapia sintomatica della scialorrea in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	
Atropina	Terapia sintomatica della scialorrea in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	
Levosulpiride	Terapia sintomatica della scialorrea in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	
N-acetilcisteina	Terapia sintomatica delle secrezioni bronchiali in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	
Guaifenesina	Terapia sintomatica delle secrezioni bronchiali in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	
Propranololo	Terapia sintomatica delle secrezioni bronchiali in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	
Metoprololo	Terapia sintomatica delle secrezioni bronchiali in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	
Flurazepam	Terapia sintomatica del senso di soffocamento notturno in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	
Promazina	Terapia sintomatica del senso di soffocamento notturno in tutte le malattie neurologiche del DM 279/2001. Esempi: SLA, sclerosi laterale primaria	

#### ***4.2.5. Il protocollo terapeutico per le malattie rare metaboliche ex DM n.279/2001***

Il gruppo di lavoro di area vasta istituito per le malattie rare neurologiche ha affrontato le necessità di trattamento farmacologico delle malattie rare neurologiche e metaboliche ad interessamento neurologico. Analogo procedimento è stato avviato relativamente alle malattie rare metaboliche attraverso l'insediamento del gruppo di lavoro costituito dai Responsabili dei Centri di Riferimento della rete interregionale e dai Responsabili dei Servizi Farmaceutici dell'area vasta, con il mandato di elaborare un documento recante i percorsi diagnostici e terapeutici per il gruppo di patologie in esame all'interno della rete di assistenza interregionale. Questo tavolo tecnico di lavoro è stato istituito contestualmente alle attività del tavolo tecnico per le malattie rare neurologiche, che ha individuato dei trattamenti sintomatici riguardanti anche alcune malattie metaboliche ad interessamento neurologico. Si è pertanto deciso di procedere allo stesso modo includendo nell'istruttoria tutte le malattie del metabolismo così come elencate nel DM 279/2001.

L'attività del gruppo dei clinici si è focalizzata sull'individuazione, per le patologie in esame, dei trattamenti ritenuti efficaci ed essenziali, sia di tipo eziologico che sintomatico, da garantire gratuitamente ai soggetti affetti quale livello assistenziale aggiuntivo rispetto ai LEA.

I trattamenti oggetto di proposta da parte dei clinici, rientrano nelle seguenti tipologie:

- medicinali attualmente a totale carico dell'assistito in quanto classificati in fascia C di rimborsabilità
- medicinali in commercio in Italia con indicazioni di impiego diverse
- medicinali non in commercio in Italia.
- preparazioni galeniche magistrali da allestire sia nei casi in cui non siano disponibili in commercio i medicinali con composizione, formulazione o dosaggio richiesti sia nei casi di intolleranza soggettiva verso alcuni componenti/eccipienti dei medicinali in commercio con lo stesso principio attivo.
- prodotti per l'integrazione di vitamine e/o minerali.

#### ***4.2.6. Applicazione del metodo EBM nelle malattie rare metaboliche***

Anche la metodologia usata per la definizione del protocollo terapeutico per le malattie rare metaboliche si è basata sulla ricerca delle prove di efficacia, attraverso una valutazione critica delle informazioni scientifiche disponibili, e della loro trasferibilità nella pratica dei servizi, e sul confronto diretto dell'esperienza clinica dei Centri di Riferimento.

È giudizio generale che il *golden standard* degli studi terapeutici sia rappresentato dai trial clinici randomizzati controllati e dalle revisioni sistematiche che ne cumulano i risultati.

La “medicina delle prove” a livello clinico è anche definita come “l’uso coscienzioso esplicito e giudizioso delle migliori evidenze aggiornate dalla letteratura per prendere decisioni riguardo alla cura dei pazienti individuali”. Si riconosce poi la necessità di integrare le evidenze scientifiche con la competenza clinica individuale (*expertise*).

In altre parole si intende un approccio alle decisioni cliniche basato sull’uso da parte dei medici delle migliori informazioni scientifiche disponibili, integrate dalle preferenze dei pazienti, al fine di scegliere le opzioni diagnostico-terapeutiche più appropriate.

Applicare il metodo dell’EBM nella pratica clinica significa pertanto basare le decisioni su una valutazione sistematica delle migliori prove scientifiche disponibili.

Ricerca nella letteratura articoli che riportano risultati di trial clinici sui trattamenti nelle malattie rare metaboliche, non è stato semplice non soltanto perchè l’esiguità stessa dei pazienti che ne sono affetti, la loro eterogeneità clinica, costituiscono dei fattori limitanti per la stessa ricerca clinica, ma anche a causa della difficoltà di reperirli attraverso le banche dati bibliografiche elettroniche disponibili come MEDLINE e EMBASE, come dimostrato anche da uno studio condotto da Steiner nel 2005<sup>74</sup> in merito all’applicazione dell’EBM al settore delle malattie metaboliche ereditarie.

A causa della inadeguata indicizzazione degli articoli scientifici molti articoli sono difficili da rintracciare anche attraverso le banche dati elettroniche. Per risolvere questo problema, che va ad aggiungersi alla già scarsa disponibilità di trial clinici randomizzati controllati ben pianificati nelle patologie rare metaboliche, è stata fatta ricerca nella Cochrane Library, in database bibliografici specialistici nonché attraverso l’uso di testi di recente pubblicazione nel campo delle malattie rare metaboliche<sup>75, 76</sup>.

Si riportano di seguito i risultati della ricerca di trial clinici condotta da Steiner per nove selezionate malattie rare metaboliche (tabella 3) incrociando fonti diverse come banche dati bibliografiche elettroniche, riviste specifiche, come “Journal of Inherited Metabolic Disease”, e proceedings di conferenze. In conclusione, soltanto 14 trial clinici randomizzati controllati e 33 trial clinici controllati sono stati recuperati dall'autore complessivamente per il gruppo delle malattie in esame.

Tabella 3. Numero dei trial clinici in alcune selezionate malattie metaboliche congenite

<b>Malattia rara metabolica</b>	<b>Trial randomizzati controllati (RCTs)</b>	<b>Trial clinici controllati (CCTs)</b>
Fenilchetonuria	12	21
Sindrome di Menkes	0	2
Malattia di Fabry	0	1
Galattosemia	0	2
Glicogenosi tipo Ia	0	1
Iperornitinemia	0	1
Omocistinuria	2	3
Totale	14	33

E' stato altresì rilevato che il razionale d'uso di gran parte dei trattamenti impiegati tradizionalmente nella pratica medica per le malattie rare metaboliche è legato al meccanismo patogenetico e biochimico della malattia, inoltre in questo settore specifico delle malattie rare l'esperienza del medico ha un peso rilevante nelle decisioni terapeutiche per i singoli pazienti affetti.

Il lavoro di ricerca delle evidenze scientifiche è stato oggetto di discussione del gruppo di lavoro dei clinici, i quali hanno formulato una proposta di trattamenti essenziali da erogare in gratuità ai pazienti affetti da malattie rare metaboliche, approvata a conclusione dei lavori attraverso un atto deliberatorio regionale.

Si riportano di seguito i passaggi fondamentali di questo percorso che ha portato alla formulazione del protocollo terapeutico per le malattie rare metaboliche.

Innanzitutto, il Registro Malattie Rare del Veneto ha individuato tutte le patologie oggetto del lavoro, includendo sia i nomi di riferimento del DM n.279/2001 sia tutti i nomi delle malattie comprese e dei sinonimi: il gruppo delle malattie rare metaboliche comprende 563 malattie che coinvolgono una o più vie metaboliche.

Il numero, la complessità e la variabilità clinica con cui tali quadri si presentano, rendono le malattie metaboliche ereditarie una vera sfida per i professionisti sanitari e per i decisori di politiche sanitarie a favore di questi pazienti.

Complessivamente sono 75 i trattamenti presi in esame, una parte dei quali è stata proposta direttamente dai Centri accreditati, sulla base della loro esperienza clinica, i rimanenti sono stati individuati dal Registro Malattie Rare del Veneto che ha indagato stato dell'arte dei trattamenti per ciascuna malattia rara metabolica.

Nella proposta conclusiva formulata dal tavolo tecnico dei clinici sono inclusi sia singoli trattamenti sia categorie di trattamento (come gli alcalinizzanti delle urine oppure i complessi di vitamine e minerali) per un numero totale di 41. Sono compresi farmaci di fascia C, farmaci in commercio con altra indicazione, farmaci non in commercio in Italia, principi attivi reperibili solo come materie prime, per cui sono da prevedere allestimenti di preparati galenici magistrali su richiesta dello specialista.

Il gruppo di lavoro dei farmacisti, avvalendosi della collaborazione del Registro Malattie Rare del Veneto, ha proseguito i lavori definendo i percorsi per l'erogazione di alcuni trattamenti proposti che presentavano problematiche legate agli aspetti di approvvigionamento, allestimento galenico, distribuzione, e limitazioni di prescrizione.

Nella tabella 4 si riporta una sintesi del lavoro complessivo svolto dal gruppo di lavoro di area vasta per le malattie rare metaboliche.

Nella tabella sono riportati i trattamenti ritenuti essenziali ed efficaci dai Centri di Riferimento e proposti quali livelli aggiuntivi di assistenza farmaceutica da garantire ai pazienti affetti dalle patologie rare metaboliche dell'intero territorio di area vasta.

Il Registro Malattie Rare del Veneto ha approfondito per alcuni specifici trattamenti già erogati ai pazienti le modalità attuate di erogazione, di allestimento galenico, attraverso un'indagine che ha coinvolto principalmente le farmacie ospedaliere di residenza di questi pazienti. La farmacia ospedaliera è il punto di distribuzione dei preparati galenici magistrali per questi pazienti, e di altre categorie di trattamenti particolari (ad esempio farmaci della legge 648/96<sup>77</sup>, farmaci esteri).

Nel campo “Note” della tabella sono riportati anche eventuali indicazioni sul metodo di calcolo usato per stimare il costo medio annuale di ciascun trattamento, sulla base del numero di pazienti certificati nel sistema informativo, in modo da stimare l’impatto di spesa complessivo del provvedimento sul Servizio Sanitario Regionale.

Tabella 4. Elenco medicinali approvati per l'erogazione con onere a carico del Servizio Sanitario Regionale a soggetti affetti da malattie metaboliche rare di cui al Decreto Ministero della Salute 18 maggio 2001, n. 279

TRATTAMENTI	UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO	eventuali NOTE
<b>Acido alfa-lipoico</b>	Deficit del complesso piruvato deidrogenasi	Trattamento attualmente erogato a pazienti attraverso l'allestimento in farmacia ospedaliera di capsule di acido alfa-lipoico 70 mg , secondo la posologia prescritta di 70 mg/3 volte/die
<b>Acido chenodesossicolico</b>	Xantomatosi cerebrotendinea	Trattamento attualmente erogato a pazienti attraverso l'allestimento in farmacia ospedaliera di capsule di acido chenodesossicolico 250mg , secondo la posologia prescritta di 3 cps/die
<b>Acido folico/Acido folinico</b>	Deficit di glutammato formimino transferasi	
	Deficit di metionina sintetasi	
	Deficit di Metilentetraidrofolato reductasi	
	Omocistinuria classica	
	Deficit di transcobalamina II	
	Acidemia metilmalonica e omocistinuria, tipo cbl F	
	Acidemia metilmalonica e omocistinuria, tipo cbl C	
	Acidemia metilmalonica e omocistinuria, tipo cbl D	
<b>Acido folinico</b>	Deficit di diidropteridina reductasi	
	Iperglicinemia non chetotica	

TRATTAMENTI	UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO	eventuali NOTE
<b>Alcalinizzanti delle urine</b>	Cistinuria	Pazienti affetti da cistinuria attualmente in trattamento con alcalinizzanti delle urine (sodio bicarbonato o potassio citrato), sono inclusi farmaci ed inoltre integratori come il Citrak (contiene potassio citrato), prescritto secondo posologia di 1 o più bustine/die a seconda del PH urinario rilevato
	Iperattività di fosforibosil-pirofosfato sintetasi	
<b>Bromocriptina mesilato</b>	Deficit di decarbossilasi degli aminoacidi L-aromatici	
<b>Cisteamina (collirio)</b>	Cistinosi	Trattamento attualmente erogato a pazienti attraverso la preparazione del galenico magistrale in farmacia ospedaliera, in mancanza della formulazione collirio in commercio: trattasi di galenico estemporaneo preparato a partire dalla materia prima in condizioni di sterilità, mediamente 2 flaconi ogni 15 giorni per paziente
<b>Creatina monoidrato</b>	Deficit di guanidinoacetato metiltransferasi (GAMT)	La stima di spesa è stata calcolata nell'ipotesi di allestimento del preparato galenico magistrale in forma di capsule/cartine in farmacia ospedaliera, secondo la posologia riportata in letteratura
	Deficit di argininaglicina amidinotransferasi (AGAT)	
	Ipermetioninemia	
<b>Destrometorfano</b>	Iperglicinemia non chetotica	
<b>Entacapone</b>	Deficit di di 6-piruviltetraidropterina sintetasi	
	Deficit di diidropteridina reductasi	
	Deficit di GTP cicloidrolasi I	
<b>Ezetimibe</b>	Ipercolesterolemia familiare omozigote	
<b>Filgrastim</b>	Glicogenosi tipo Ib	L'erogazione del farmaco per questa indicazione terapeutica ha posto criticità legate al percorso prescrittivo, come segnalato dalla struttura erogante coinvolta

TRATTAMENTI	UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO	eventuali NOTE
<b>Glicina</b>	Acidemia Isovalerica	Trattamento attualmente erogato a pazienti attraverso l'allestimento in farmacia ospedaliera di capsule di glicina 500 mg
	Deficit di 3-fosfoglicerato deidrogenasi	
<b>Idrossicobalamina (vitamina B12)</b>	Acidemia Metilmalonica	
	Deficit di Metilene-tetraidrofolato reductasi	
	Deficit di metionina sintasi	
	Omocistinuria classica	
	Deficit di transcobalamina II	
	Acidemia metilmalonica e omocistinuria, tipo cbl F	
	Acidemia metilmalonica e omocistinuria, tipo cbl C Acidemia metilmalonica e omocistinuria, tipo cbl D	
	Acidemia metilmalonica, tipo cbl A Acidemia metilmalonica, tipo cbl B	
	Deficit di Metilcobalamina, tipo cbl E Deficit di Metilcobalamina, tipo cbl G	
<b>5-idrossitriptofano</b>	Deficit di 6-piruviltetraidropterina sintetasi	La stima di spesa è stata calcolata nell'ipotesi di allestimento del preparato galenico magistrale in forma di capsule/cartine in farmacia ospedaliera, secondo la posologia riportata in letteratura
	Deficit di diidropteridina reductasi	
	Deficit di GTP cicloidrolasi I	

TRATTAMENTI	UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO	eventuali NOTE
<b>Inibitori recettori leucotrieni (Montelukast; Zafirlukast)</b>	Mevalonico Aciduria	E' un trattamento di emergenza
<b>Isoleucina</b>	Malattia delle urine a sciroppo d'acero Acidemia Isovalerica Acidemia Propionica Acidemia Metilmalonica	Trattamento attualmente erogato attraverso l'allestimento in farmacia ospedaliera di capsule di isoleucina 50 mg, a pazienti affetti da Malattia delle urine a sciroppo d'acero, come supplementazione occasionale.
<b>L-alanina</b>	Glicogenosi tipo II	La stima di spesa è stata calcolata nell'ipotesi di allestimento del preparato galenico magistrale in forma di capsule/cartine in farmacia ospedaliera, secondo la posologia riportata in letteratura
<b>L-citrullina</b>	Deficit di carbamilfosfato sintetasi (CPS) Deficit di ornitina transcarbamilasi (OTC) Intolleranza alle proteine con lisinuria	La stima di spesa è stata calcolata nell'ipotesi di allestimento del preparato galenico magistrale in forma di capsule/cartine in farmacia ospedaliera, secondo la posologia riportata in letteratura
<b>L-dopa (in combinazione con carbidopa)</b>	Deficit di 6-piruviltetraidropterina sintetasi Deficit di diidropteridina reductasi Deficit di GTP cicloidrolasi I Deficit di tirosina idrossilasi	

TRATTAMENTI	UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO	eventuali NOTE
<b>Levocarnitina</b>	Deficit del trasportatore della carnitina	A dicembre 2008 viene esclusa dall'elenco dei Medicinali a totale carico del SSN ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione terapeutica Acidurie organiche (non per motivi di efficacia e sicurezza del farmaco, ma per carenza di dati di spesa trasmessi). La cifra relativamente elevata di spesa è condizionata dal gruppo più numeroso delle Acidemie organiche. Già in erogazione a pazienti affetti da varie Acidemie organiche
	Acidemie organiche	
	Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCAD)	
<b>L-lisina-HCL</b>	Intolleranza alle proteine con lisinuria	
<b>L-serina</b>	Deficit di 3-fosfoglicerato deidrogenasi	
<b>L-triptofano</b>	Iperglicinemia non chetotica	La stima di spesa è stata calcolata nell'ipotesi di allestimento del preparato galenico magistrale in forma di capsule/cartine, secondo posologia riportata in letteratura
<b>Metronidazolo</b>	Acidemia Propionica	
	Acidemia Metilmalonica	
<b>Miglustat</b>	Malattia di Niemann-Pick tipo C	Si tratta del farmaco orfano Zavesca in commercio in Italia e già erogato fuori indicazione a pazienti residenti in Regione affetti da Malattia di Niemann-Pick tipo C. In attesa della conclusione della procedura in corso a livello centralizzato europeo per l'estensione dell'indicazione terapeutica, attualmente limitata alla malattia di Gaucher di tipo 1
<b>Nicotinamide</b>	Tryptofanemia	
	Idrossichinureninuria	
	Malattia di Hartnup	

TRATTAMENTI	UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO	eventuali NOTE
<b>Piridossina (vitamina B6)</b>	Omocistinuria classica	
	Atrofia girata della coroide e della retina	
	Iperossaluria primaria tipo I	
<b>Riboflavina</b>	Aciduria glutarica tipo I	La stima di spesa è stata calcolata nell'ipotesi di allestimento del preparato galenico magistrale in forma di capsule/cartine in farmacia ospedaliera, tuttavia segnalazione dell'erogazione in corso e dell'avvenuta erogazione del farmaco a pazienti affetti da Aciduria glutarica tipo II
	Aciduria glutarica tipo II	
	Deficienza del complesso I mitocondriale	
<b>Selegilina cloridrato (L-deprenil)</b>	Deficit di di 6-piruviltetraidropterina sintetasi	
	Deficit di diidropteridina reductasi	
	Deficit di GTP cicloidrolasi I	
<b>Supplementi di Fosfato</b>	Rachitismo Iposfosfatemico Vitamina D-Resistente	Sono specialità medicinali attualmente acquistate all'estero e fornite a pazienti affetti: esempi PHOSPHATE SANDOZ, REDUCTO SPEZIAL
<b>Supplementi di vitamine/minerali</b>	Fenilchetonuria	Sono elencate le patologie metaboliche con dietoterapia che potrebbero necessitare di tale integrazione. La supplementazione di vitamine/minerali è richiesta soltanto in casi di squilibri e/o deficit nutrizionali accertati dallo specialista in corso di follow up. I prodotti in commercio prescrivibili dipendono dalla specifica deficienza in micronutrienti secondaria all'intervento dietoterapico necessario per trattare la patologia metabolica di base, sono integratori multivitaminici con minerali oppure integratori di specifiche vitamine e/o minerali
	Difetti del ciclo dell'urea	
	Tirosinemia	
	Malattia delle urine a sciroppo d'acero	
	Acidemie organiche	

TRATTAMENTI	UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO	eventuali NOTE
<b>Tetraidrobiopterina</b>	Iperfenilalaninemia moderata	Il trattamento viene attualmente erogato a pazienti rispondenti al cofattore BH4 attraverso l'acquisto di specialità estere. In attesa della effettiva commercializzazione in Italia del farmaco orfano approvato con procedura centralizzata europea per il trattamento dell'iperfenilalaninemia nei pazienti con fenilchetonuria e con carenza di BH4 responsivi a questa terapia.
	Deficit di pterina-4-alfa-carbinolamina deidratasi	
	Deficit di GTP cicloidrolasi I	
<b>Tiamina</b>	Malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD) tiamino-sensibile	
	Deficit del complesso piruvato deidrogenasi	
<b>Triesifenidile cloridrato</b>	Deficit di decarbossilasi degli aminoacidi L-aromatici	
<b>Ubidecarenone</b>	Mevalonico Aciduria	
<b>Uridina</b>	Orotico aciduria ereditaria	
<b>Vitamina A</b>	Abetalipoproteinemia	
<b>Vitamina C</b>	Tirosinemia tipo III	Trattamento già in erogazione ad alcuni dei pazienti affetti dalle patologie indicate. Si precisa che esiste in commercio il farmaco in classe C, tuttavia può talora essere richiesto a giudizio dello specialista l'allestimento galenico del prodotto a causa delle restrizioni imposte dalla patologia di base nell'uso degli eccipienti, in indicazioni particolari come Glicogenosi tipo I, Intolleranza ereditaria al fruttosio e Deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi.
	Hawkinsinuria	
	Deficit di glutazione sintetasi	
	Intolleranza ereditaria al fruttosio	
	Deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi	
	Glicogenosi tipo I	
	Mevalonico Aciduria	

TRATTAMENTI	UTILIZZO APPROVATO DAL TAVOLO TECNICO	eventuali NOTE
<b>Vitamina D e calcio</b>	Galattosemia	Ci sono in commercio varie preparazioni classificate in A, C, da concedere nella indicazione di malattia rara Galattosemia e inoltre criticità legate alla presenza di certi eccipienti
<b>Vitamina E</b>	Deficit di glutazione sintetasi	
	Mevalonico Aciduria	
	Abetalipoproteinemia	

#### ***4.2.7. Descrizione della proposta formulata e delle criticità incontrate***

Il gruppo di lavoro dei farmacisti ha proposto che i trattamenti approvati siano dispensabili su prescrizione medica attraverso le farmacie, se disponibili per la vendita al pubblico, oppure distribuiti direttamente dalle Aziende ULSS, preferibilmente di residenza del paziente, negli altri casi, nel rispetto delle vigenti disposizioni in materia di prescrizione e dispensazione, anche per quanto concerne l'importazione di medicinali non registrati e/o non in commercio in Italia. In particolare, l'erogazione avverrà attraverso le farmacie ospedaliere nei casi in cui la mancata disponibilità di medicinali preparati industrialmente, oppure nei casi di intolleranza verso alcuni componenti/eccipienti dei medicinali in commercio, renda necessario l'allestimento di preparazioni galeniche magistrali di alcuni principi attivi approvati (per il secondo caso si veda ad esempio la vitamina C per i pazienti affetti da Intolleranza ereditaria al fruttosio, Deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi, Glicogenosi tipo I, ed i preparati a base di vitamina D e calcio per i pazienti affetti da Galattosemia).

Questo punto è stato anche formalizzato nella Delibera per la Regione Veneto n. 3135/09<sup>78</sup>.

Il protocollo terapeutico include come già accennato anche la categoria dei complessi vitaminici e di minerali per le seguenti malattie metaboliche congenite o gruppi di patologie:

- Fenilchetonuria;
- Difetti ciclo dell'urea;
- Glicogenosi tipo I;
- Acidemie organiche

Queste patologie sono da considerarsi piuttosto come degli esempi di patologie in cui può essere necessaria una severa restrizione nella dieta di uno o più particolari componenti nutrizionali a seconda della via metabolica compromessa e del particolare difetto enzimatico: il trattamento dietoterapico è trattamento indispensabile per il controllo metabolico di queste patologie.

La necessità di restrizione della dieta può talora esitare in deficienze secondarie di altri micronutrienti, rilevabile attraverso il periodico monitoraggio richiesto in questi

pazienti, in tali casi vitamine e minerali dovrebbero essere aggiunti alla dieta per assicurare una appropriata crescita e sviluppo.

La validità dell'intervento terapeutico viene in genere valutata mediante un monitoraggio costante dell'equilibrio metabolico ed un controllo clinico dei parametri auxometrici e dello sviluppo psicomotorio. Gli indici nutrizionali devono a loro volta essere costantemente monitorati per non invalidare la terapia intrapresa e individuare eventuali squilibri e/o deficit secondari, completando in tal modo il programma di follow-up.

I clinici hanno deciso per l'integrazione delle vitamine nelle patologie o gruppi di patologie metaboliche congenite che più delle altre potrebbero richiedere una supplementazione di tali micronutrienti in risposta a possibili carenze secondarie ad una severa restrizione della dieta, in quanto possono inficiare il beneficio apportato dal trattamento dietoterapico.

Tuttavia la proposta è stata quella di non escludere in maniera rigorosa anche le altre malattie metaboliche congenite incluse nel Decreto Ministeriale 279/2001 dalla possibilità di ricevere in esenzione questo tipo di trattamento, qualora lo specialista ne riconosca la necessità all'interno di un programma di dietoterapia, motivando la richiesta in relazione alle specificità del caso, attraverso la formulazione del piano terapeutico personalizzato nel sistema informatico del Registro Malattie Rare.

Il protocollo terapeutico per le malattie rare metaboliche include diversi tipi di prodotto, farmaci, parafarmaci, una varietà di preparati galenici magistrali, dalle semplice pesate di aminoacidi alla preparazione più complessa in condizioni di sterilità della cisteamina collirio. Ciò ha richiesto un lavoro importante di ricognizione da parte del Registro Malattie Rare del Veneto in collaborazione con il gruppo di lavoro dei farmacisti di quanto già attualmente erogato ai pazienti affetti nel territorio di area vasta, in particolare dei percorsi per l'erogazione attuati, talora diversi anche tra Aziende ULSS regionali. Inoltre, per le categorie degli alcalinizzanti delle urine e delle miscele vitaminiche, è stato esplorato il mercato attuale disponibile attraverso la banca dati CFT, un mercato in rapida e continua evoluzione.

Si precisa che per entrambe le categorie di prodotti i clinici hanno indicato di prescrivere anche prodotti classificati tra i farmaci, come nel caso delle preparazioni

multivitaminiche in associazione e non con minerali, con ATC del tipo A11, B05XC, B03AE.

Nel mese di ottobre 2009, con Deliberazione Regionale n. 3135/2009 è stato approvato l'elenco aggiornato dei medicinali erogabili con onere a carico del Servizio Sanitario Regionale a soggetti affetti da malattie rare metaboliche di cui al Decreto Ministero della Salute 18 maggio 2001, n. 279. In allegato al provvedimento è l'elenco dei trattamenti approvati dal Tavolo Tecnico: l'elenco è stato già riportato in precedenza nella tabella 4 presentata come sintesi dei lavori del gruppo dei clinici per le malattie rare metaboliche.

#### **4.3. Prossimo obiettivo: la definizione del protocollo terapeutico per le malattie rare dermatologiche**

Nell'anno 2006 la Regione Veneto ha avviato anche i lavori per la definizione del protocollo terapeutico per le malattie rare dermatologiche e malformative con prevalente interessamento dermatologico incluse nel DM n. 279/2001.

Il tavolo tecnico regionale, costituito dai Centri di Riferimento regionali per questo gruppo di patologie, dal Registro Malattie Rare del Veneto e dal Servizio Farmaceutico Regionale, a conclusione di un percorso di disamina e verifica delle evidenze scientifiche disponibili e di confronto sulla base dell'esperienza clinica dei Centri, aveva in tal modo identificato un elenco di trattamenti ritenuti essenziali ed efficaci proponibili per l'erogazione in regime di esenzione ai pazienti affetti, ad integrazione dei LEA.

Tale elenco includeva non solo farmaci di fascia C, farmaci in commercio in Italia con altra indicazione e farmaci non in commercio come il dapsons, ma anche presidi medici e prodotti parafarmaceutici di igiene e cosmesi. I pazienti affetti da queste patologie rare necessitano infatti non solo di farmaci ma anche di altre tipologie di dispositivi sanitari, un esempio emblematico in tal senso è rappresentato dalla Epidermolisi bollosa, la terapia della quale si compone non solo di specifiche categorie di farmaci come i cortisonici topici, gli antimicotici topici in fascia C, quindi a pagamento dell'assistito, ma anche di materiale per la medicazione per ulcere, di prodotti di igiene e cosmesi tipo emollienti, detergenti, fotoprotettori.

Il lavoro svolto dai clinici ha incontrato degli ostacoli alla approvazione finale nella fase successiva di definizione di un percorso unico per l'erogazione dei prodotti proposti ad integrazione dei LEA, in quanto l'elenco riunisce prodotti che seguono diversi canali di distribuzione: la distribuzione diretta del materiale di medicazione delle ulcere da parte del distretto di residenza e delle preparazioni di galenici magistrali oppure di farmaci importati dall'estero da parte della farmacia ospedaliera di residenza, la distribuzione sul territorio di farmaci reperibili presso le farmacie aperte al pubblico, la distribuzione dei parafarmaci di igiene e cosmesi anche da parte del canale delle parafarmacie (indipendenti e corner).

Nel corso dell'anno 2008, il Registro Malattie Rare del Veneto ha ripreso il lavoro sospeso e aggiornato l'elenco dei trattamenti proposti in base alle nuove acquisizioni scientifiche disponibili discusse con i Centri accreditati già coinvolti nel 2006. In questa fase sono state fatte anche nuove proposte dai clinici: ad esempio all'interno della categoria degli articoli sanitari, è stato proposto di concedere ai pazienti pediatrici affetti da Epidermolisi bollosa anche tutine di tessuto speciale.

La tabella 5 di seguito riporta la sintesi di questo lavoro di revisione, il quale sarà proposto come punto di partenza per i lavori del gruppo di area vasta per le malattie rare dermatologiche di prossima attivazione.

Tabella 5a. Principi attivi in fascia C proposti dai Centri Accreditati, approvati dal tavolo tecnico per gli utilizzi indicati

<b>Farmaco</b>	<b>Malattie</b>	<b>Caratteristiche prodotti</b>	<b>Attuale canale di distribuzione</b>
Cortisonici topici (e loro associazioni con antisettici ed antibiotici)	RL0020 Dermatite erpetiforme RL0030 Pemfigo RL0040 Pemfigoide bolloso RL0050 Pemfigoide benigno delle mucosa RL0060 Lichen sclerosus et atrophicus RNG070 Ittiosi congenite RN0570 Epidermolisi bollosa	Fascia C	Farmacie territoriali (acquisto diretto sistema PTP)
Antibiotici topici	RL0030 Pemfigo RL0040 Pemfigoide RN0510 Incontinentia pigmenti RN0550 Malattia di Darier RN0570 Epidermolisi bollosa RN0600 Ipercheratosi epidermolitica RN0610 Ipoplasia focale dermica RN0640 Aplasia congenita della cute RNG070 Ittiosi congenite	Fascia C	Farmacie territoriali (acquisto diretto sistema PTP)
Antimicotici topici	RL0050 Pemfigoide benigno delle mucose RN0550 Malattia di Darier RNG070 Ittiosi congenite RN0570 Epidermolisi bollosa	Fascia C	Farmacie territoriali (acquisto diretto sistema PTP)

Tabella 5b. Principi attivi con diversa indicazione proposti dai Centri Accreditati, approvati dal tavolo tecnico per gli utilizzi indicati

<b>Farmaco</b>	<b>Malattie</b>	<b>Caratteristiche prodotti</b>	<b>Attuale canale di distribuzione</b>
Retinoidi topici	RL0030 Pemfigo RL0040 Pemfigoide bolloso RL0050 Pemfigoide benigno delle mucose RN0520 Xeroderma Pigmentoso RN0550 Malattia di Darier RN0580 Eritrocheratodermia simmetrica progressiva RN0590 Eritrocheratodermia variabile RN0600 Ipercheratosi epidermolitica (valutare se sono più efficaci i retinoidi sistemici)	Fuori indicazione (consenso informato e responsabilità del medico)	Farmacie territoriali (acquisto diretto sistema PTP)

<b>Farmaco</b>	<b>Malattie</b>	<b>Caratteristiche prodotti</b>	<b>Attuale canale di distribuzione</b>
Tacrolimus topico	RL0030 Pemfigo RL0040 Pemfigoide bolloso RL0050 Pemfigoide benigno delle mucose RL0060 Lichen sclerosus et atrophicus RN0550 Malattia di Darier	Fuori indicazione (consenso informato e responsabilità del medico)	Farmacie territoriali
Imiquimod	RN0520 Xeroderma pigmentoso RN0610 Ipoplasia focale dermica	Fuori indicazione (consenso informato e responsabilità del medico)	Farmacie territoriali (acquisto diretto sistema PTP)
Retinoidi sistemici	RN0600 Ipercheratosi epidermolitica RN0580 Eritrocheratodermia simmetrica progressiva RN0590 Eritrocheratodermia variabile RNG070 Ittiosi congenite RN0520 Xeroderma Pigmentoso	Sono tutti in fascia A Fuori indicazione (consenso informato e responsabilità del medico)	N.B.Prescrizione, dispensazione, nell'ambito del Programma di prevenzione del rischio teratogeno approvato dall'AIFA per l'isotretinoina

Tabella 5c. Principi attivi non in commercio in Italia proposti dai Centri Accreditati, approvati dal tavolo tecnico per gli utilizzi indicati

<b>Farmaco/presidio</b>	<b>Malattie</b>	<b>Caratteristiche prodotti</b>	<b>Attuale canale di distribuzione</b>
Dapsone	RL0020 Dermatite erpetiforme RL0030 Pemfigo RL0040 Pemfigoide bolloso RL0050 Pemfigoide benigno delle mucose RL0040 Pemfigoide bolloso (Ig-A lineare)	Farmaco non in commercio in Italia Fuori indicazione (consenso informato e responsabilità del medico). N.B. Interrogazione AIFA	Farmacie ospedaliere

Tabella 5d. Presidi proposti dai Centri Accreditati, approvati dal tavolo tecnico per gli utilizzi indicati

<b>Presidio</b>	<b>Definizione</b>	<b>Malattie</b>	<b>Caratteristiche prodotti</b>	<b>Attuale canale di distribuzione</b>
Emollienti	Prodotti che non contengano: conservanti (metil-cloro-isotiazolinone, parabeni, fenossietanolo e dibromoglutaronitrile, etc); profumi; coloranti; metalli pesanti (nichel, ev. cromo e cobalto); avena o altri estratti vegetali e derivati del latte; disinfettanti (piroctoneolamina, triclosan etc), lanolina o alcoli derivati	RN0550 Malattia di Darier RN0570 Epidermolisi bollosa RN0580 Eritrocheratodermia simmetrica progressiva RN0590 Eritrocheratodermia variabile RN0600 Ipercheratosi peidermolitica RN0640 Aplasia congenita della cute RNG070 Ittiosi congenite	Prodotti in crema O/A o A/O ad elevata capacità idratante. Fluidi e disponibili in confezioni da 200 ml o maggiori, da applicare su vaste aree di superficie corporea. Con formulazione semplice per ridurre al minimo il rischio di sensibilizzazione da contatto	Farmacie aperte al pubblico Canale parafarmacie (indipendenti e corner)
Cheratolitici	Prodotti con specifiche caratteristiche di composizione	RN0580 Eritrocheratodermia simmetrica progressiva RN0590 Eritrocheratodermia variabile RN0600 Ipercheratosi epidermolitica RNG070 Ittiosi congenite	Vaselina salicilica (5, 10, 20 %) Crema all'Urea (10, 20%)	Farmacie aperte al pubblico Canale parafarmacie (indipendenti e corner) Farmacie ospedaliere per la preparazione della vaselina salicilca al 20%
Fotoprotettori	Prodotti che non contengano: Conservanti (metil-cloro-isotiazolinone, parabeni, dibromoglutaronitrile); profumi; coloranti; metalli pesanti (nichel, ev. cromo e cobalto); avena o altri estratti vegetali e derivati del latte; disinfettanti (piroctoneolamina, triclosan etc); Lanolina o alcoli derivati; filtri chimici	RCG040 Albinismo RN0520 Xeroderma pigmentoso RN0550 Malattia di Darier RN0560 Discheratosi congenita RNG070 Ittiosi congenite RN0570 Epidermolisi bollosa	Prodotti in crema O/A o A/O con formulazione semplice per ridurre al minimo il rischio di sensibilizzazione da contatto. Contenenti solo schermi fisici (biossido di titanio, ossido di zinco)	Farmacie aperte al pubblico Canale parafarmacie (indipendenti e corner)

<b>Presidio</b>	<b>Definizione</b>	<b>Malattie</b>	<b>Caratteristiche prodotti</b>	<b>Attuale canale di distribuzione</b>
Detergenti	Prodotti che non contengano: conservanti (metil-cloro-isotiazolinone, parabeni, fenossietanolo e dibromoglutaronitrile, etc); profumi; coloranti; metalli pesanti (nichel, ev. cromo e cobalto); avena o altri estratti vegetali e derivati del latte; disinfettanti (piroctoneolamina, triclosan etc); lanolina o alcoli derivati	RN0550 Malattia di Darier RN0570 Epidermolisi bollosa RN0580 Eritrocheratodermia simmetrica progressiva RN0590 Eritrocheratodermia variabile RN0600 Ipercheratosi peidermolitica RN0640 Aplasia congenita della cute RNG070 Ittiosi congenite	Prodotti in crema O/A o A/O ad elevata capacità idratante. Fluidi e disponibili in confezioni da 200 ml o maggiori, da applicare su vaste aree di superficie corporea. Con formulazione semplice per ridurre al minimo il rischio di sensibilizzazione da contatto	Farmacie aperte al pubblico Canale parafarmacie (indipendenti e corner)
Medicazioni per ulcere	Prodotti con specifiche caratteristiche di composizione	RN0510 Incontinentia pigmenti RN0570 Epidermolisi bollosa RN0600 Ipercheratosi epidermolitica RN0640 Aplasia congenita della cute RNG070 Ittiosi congenite RL0040 Pemfigoide bolloso (Ig-A lineare)	Medicazioni avanzate preferibili a quelle tradizionali: medicazioni per ulcere avanzate (es. garze di silicone) sono più efficaci di quelle tradizionali (garze grasse), alla fine il costo per quelle tradizionali è superiore in quanto danno più problemi, comportano maggiori costi di gestione.	Distretti
Garze medicate	Prodotti con specifiche caratteristiche di composizione ...	RL0030 Pemfigo RL0040 Pemfigoide bolloso RN0570 Epidermolisi bollosa	Dispositivi medici, categoria articoli sanitari (vedi commento sopra per le medicazioni per ulcere)	Distretti
Garze di cotone (o di tessuto/non tessuto)	Prodotti con specifiche caratteristiche di composizione ...	RL0030 Pemfigo RL0040 Pemfigoide bolloso RN0570 Epidermolisi bollosa	Dispositivi medici, categoria articoli sanitari	Distretti
Fasciature e retine elastiche per medicazione		RN0570 Epidermolisi bollosa RL0030 Pemfigo RL0040 Pemfigoide bolloso	Dispositivi medici, categoria articoli sanitari	Distretti

Si precisa che in sede di tavolo tecnico, non sono stati specificati nomi commerciali nelle categorie dei prodotti di igiene e cosmesi che includono gli emollienti, i detergenti, ecc., e delle medicazioni per ulcere, ma piuttosto sono state definite delle caratteristiche limite di composizione, condivise da tutti i Centri accreditati..

Durante l'anno 2008, il Servizio Farmaceutico Regionale in collaborazione con il Registro delle Malattie Rare del Veneto, ha organizzato un incontro con tutti i Servizi Farmaceutici territoriali ed ospedalieri delle ULSS regionali, per discutere e pianificare un percorso omogeneo in tutto il territorio per l'erogazione di questi trattamenti essenziali, una volta che saranno approvati con apposita deliberazione regionale.

E' stata anche vagliata la possibilità di erogare i prodotti fino ad un tetto massimo di spesa mensile stabilito per ciascuna patologia: la proposta non ha trovato d'accordo i clinici i quali hanno sottolineato che ci sono bisogni profondamente diversi anche all'interno della stessa patologia a seconda del caso specifico, in particolare in relazione all'età del soggetto, alla severità della condizione, in taluni casi anche a seconda del periodo dell'anno considerato.

Con il nuovo collegamento delle farmacie ospedaliere al sistema informatico delle malattie rare, si è deciso che l'erogazione di questi trattamenti oggetto di proposta ad integrazione dei LEA e di quelli già autorizzati con i protocolli regionali per le malattie rare neurologiche e metaboliche avviene attraverso il canale della farmacia ospedaliera, con l'intento non solo di un contenimento della spesa per il Servizio Sanitario Regionale ma anche per agevolare i pazienti, i quali possono ritirare tali prodotti in un unico punto distributivo vicino al proprio domicilio.

Il lavoro così preparato dalla Regione Veneto sarà presentato al tavolo tecnico interregionale di area vasta per le malattie rare dermatologiche che sarà a breve insediato

#### **4.4. Descrizione del sistema regionale di erogazione dei prodotti dietetici ai pazienti con malattie metaboliche congenite: anni 2003-2007**

A partire dal 2003 il Registro Regionale delle Malattie Rare, in collaborazione con la Regione Veneto, ha provveduto all'ideazione e alla realizzazione di una nuova procedura per l'erogazione dei prodotti dietetici ai soggetti affetti da malattie metaboliche congenite. Tale sistema è stato progressivamente implementato e mantenuto a regime negli anni successivi. Per i pazienti affetti da malattie metaboliche congenite è previsto che i prodotti dietetici vengano erogati in regime di esenzione, così come stabilito dal Decreto Ministeriale dell'8 giugno 2001, fino ad un tetto di spesa mensile, specifico per patologia, definito con apposita Delibera di Giunta Regionale. Le modalità con cui vengono erogati i prodotti dietetici secondo il sistema collegato alle attività del Registro sono state descritte nella sezione "Materiali e metodi". La relazione esistente tra le malattie metaboliche congenite citate nel Listino regionale dei dietetici e le malattie rare elencate nel Decreto Ministeriale 279/2001 è riportata nella tabella 6.

Tabella 6. Corrispondenza tra il Listino regionale dei Dietetici e il D.M. 279/2001

<b>DEFINIZIONE DELLE MALATTIE METABOLICHE ELENCAE NEI LISTINI REGIONALI DEI DIETETICI</b>	<b>DEFINIZIONE MALATTIA E/O GRUPPO SECONDO IL D.M. 279/2001</b>
FENILCHETONURIA OMOCISTINURIA LEUCINOSI TIROSINEMIA ISTIDINEMIA DEFICIT SOLFITO OSSIDASI IPERGLICINEMIA NON CHETOTICA	DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI
ACIDURIE ORGANICHE GLUTARICO ACIDURIA TIPO I	ACIDEMIE ORGANICHE E ACIDOSI LATTICHE ( <i>MALATTIE AFFERENTI AL GRUPPO “DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI”</i> )
MALATTIE DEL CICLO DELL'UREA	DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA
GALATTOSEMIA INTOLLERANZA EREDITARIA AL FRUTTOSIO GLICOGENOSI	DISTURBI DEL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI
DIFETTI DI OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI	DISTURBI DEL METABOLISMO INTERMEDIO DEGLI ACIDI GRASSI E DEI MITOCONDRI ( <i>MALATTIE AFFERENTI AL GRUPPO “ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE”</i> )
IPERLIPIDEMIE TIPO I E V	ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE

Al fine di erogare in esenzione i prodotti dietetici ai pazienti affetti dalle patologie elencate nel Listino Regionale, sono state considerate anche tutte le malattie afferenti o sinonimi di queste. A ciascun nome è stato attribuito lo stesso “pacchetto dietetico” ed il tetto di spesa della patologia di riferimento. Si è così giunti ad un elenco di 117 nomi di malattie comprese e sinonimi.

#### 4.4.1. Attività relativa agli anni 2003-2007

La tabella 7 presenta la distribuzione dei pazienti con diagnosi di malattia metabolica ereditaria secondo la tipologia di regime dietetico.

I pazienti affetti da malattie metaboliche congenite in possesso di esenzione per malattia rara inseriti nel Registro Regionale al 31 dicembre 2007 risultano essere complessivamente 341, di cui 231, pari al 67% circa, usufruiscono dell'erogazione di prodotti dietetici. La patologia maggiormente rappresentata è la fenilchetonuria, la quale, insieme alla variante iperfenilalaninemia, si riscontra come diagnosi in 94 pazienti, pari a poco più di un quarto del totale (27,6%). Nel complesso le patologie che raccolgono il maggior numero di pazienti sono i disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi; a tale gruppo nosologico del Decreto afferiscono 139 pazienti, pari al 40% circa del totale dei pazienti con malattie metaboliche ereditarie. Seguono il gruppo delle glicogenosi con 37 pazienti (10,8% del totale), i disturbi del ciclo dell'urea, con 40 pazienti, le acidurie organiche con 38 pazienti e l'intolleranza al fruttosio con 33 soggetti diagnosticati.

Tabella 7. Distribuzione dei pazienti affetti da malattie metaboliche congenite per regime dietetico

MALATTIA DA DECRETO	NOME MALATTIA RARA	DIETA NO		DIETA SI		TOTALE	
		N	%	N	%	N	%
<b>ACIDEMIE ORGANICHE E ACIDOSI LATTICHE PRIMITIVE</b>		16	14,5	22	9,5	38	11,1
<b>ADRENOLEUCODISTROFIA</b>		4	3,6	9	3,9	13	3,8
<b>ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE</b>	IPERLIPIDEMIA TIPO I		0,0	2	0,9	2	0,6
	IPERLIPIDEMIA TIPO V		0,0	2	0,9	2	0,6
	IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE	10	9,1		0,0	10	2,9
	IPERCHILOMICRONEMIA FAMILIARE	2	1,8	1	0,4	3	0,9
<b>DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA</b>	ACIDURIA ARGINSUCCINICA		0,0	1	0,4	1	0,3
	DEFICIT DI ARGININSUCCINATO LIASI		0,0	1	0,4	1	0,3
	DEFICIT DI OTC		0,0	1	0,4	1	0,3
	DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	13	11,8	16	6,9	29	8,5
	CITRULLINEMIA		0,0	2	0,9	2	0,6
	SINDROME HHH		0,0	3	1,3	3	0,9
	IPERAMMONIEMIA EREDITARIA	1	0,9	2	0,9	3	0,9

<b>DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI</b>	DEFICIT DI METILENTETRAIDROFOLATO REDUTTASI	2	1,8		5	2,2		7	2,1
	DEFICIT ISOLATO DI 3 METILCROTONIL CoA CARBOSSILASI		0,0		1	0,4		1	0,3
	DIFETTI NELLA FORMAZIONE DI METILCOBALAMINA	1	0,9			0,0		1	0,3
	FENILCHETONURIA	24	21,8		55	23,8		79	23,2
	IPERFENILALANINEMIA	3	2,7		12	5,2		15	4,4
	IPERGLICINEMIA NON CHETOTICA	1	0,9		4	1,7		5	1,5
	OMOCISTINURIA	6	5,5		8	3,5		14	4,1
	TIROSINEMIA TIPO I		0,0		2	0,9		2	0,6
	IPERISTIDINEMIA	1	0,9			0,0		1	0,3
	LEUCINOSI	1	0,9		13	5,6		14	4,1
<b>FRUTTOSEMIA</b>	FRUTTOSEMIA	6	5,5		27	11,7		33	9,7
<b>GALATTOSEMIA</b>	GALATTOSEMIA	5	4,5		12	5,2		17	5,0
<b>GLICOGENOSI</b>	GLICOGENOSI	1	0,9		3	1,3		4	1,2
	GLICOGENOSI TIPO 0		0,0		2	0,9		2	0,6
	GLICOGENOSI TIPO IA	3	2,7		15	6,5		18	5,3
	GLICOGENOSI TIPO III	4	3,6		2	0,9		6	1,8
	GLICOGENOSI TIPO IX		0,0		1	0,4		1	0,3
	GLICOGENOSI TIPO V	3	2,7		1	0,4		4	1,2
	GLICOGENOSI TIPO VI		0,0		2	0,9		2	0,6
<b>DISTURBI DEL METABOLISMO INTERMEDIO DEGLI ACIDI GRASSI E DEI MITOCONDRI</b>	DEFICIT DI ACIL COA DEIDROGENASI A CATENA MEDIA		0,0		1	0,4		1	0,3
	DEFICIT DI CARNITINA PALMITOILTRANSFERASI II	2	1,8		1	0,4		3	0,9
	DISTURBI DELL'OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI	1	0,9		2	0,9		3	0,9
<b>TOTALE</b>		<b>110</b>	<b>100</b>		<b>231</b>	<b>100</b>		<b>341</b>	<b>100</b>

La tabella 8 illustra il rapporto tra pazienti che attualmente usufruiscono dell'erogazione dei prodotti dietetici ed il totale dei pazienti che, in base alla loro diagnosi, risultano avere diritto alla dietoterapia in esenzione. Se si escludono le patologie per le quali le numerosità dei pazienti affetti sono estremamente basse, si osserva che il rapporto più elevato riguarda i pazienti affetti da fruttosemia, malattia per la quale risulta che più del 80% dei soggetti assuma i prodotti dietetici. Seguono soggetti affetti da glicogenosi ed i pazienti appartenenti al gruppo dei disturbi del metabolismo degli aminoacidi, dei quali, rispettivamente, il 78% ed il 71% risultano essere in dietoterapia. Nel secondo gruppo si

distinguono i pazienti con diagnosi di leucinosi, i quali assumono tutti prodotti dietetici. Al contrario risultano usufruire dei dietetici appena il 30% dei pazienti con una delle patologie afferenti al gruppo delle alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine. I soggetti con altre patologie non si discostano molto dalla media del totale dei pazienti in dietoterapia sul totale dei pazienti affetti da malattie metaboliche congenite, valore pari al 67% circa. Tale valore risulta essere in leggero aumento rispetto ai primi tempi di avvio del sistema, in cui era pari al 61%.

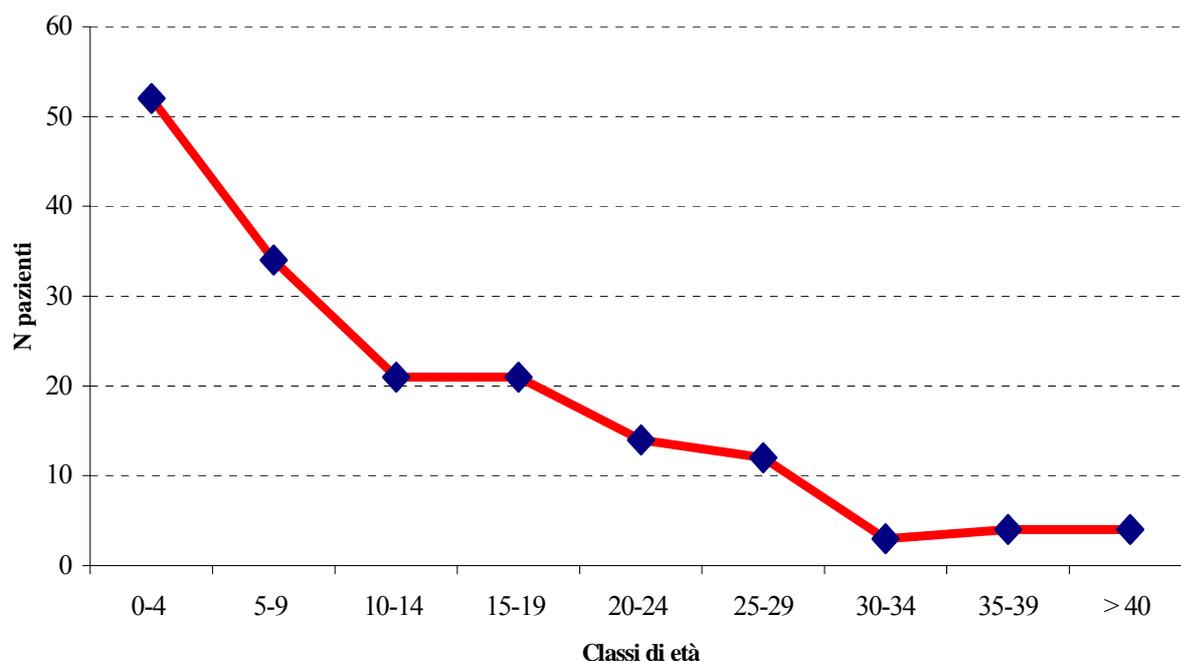
Tabella 8. Percentuale di pazienti in dietoterapia per malattia metabolica congenita

MALATTIE METABOLICHE CONGENITE	DIETA		TOTALE		DIETA /TOTALE PZ
	N	%	N	%	%
ACIDEMIE ORGANICHE E ACIDOSI LATTICHE PRIMITIVE	22	9,5	38	11,1	<b>57,9</b>
ADRENOLEUCODISTROFIA	9	3,9	13	3,8	<b>69,2</b>
ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE	5	2,2	17	5,0	<b>29,4</b>
DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	26	11,3	40	11,7	<b>65,0</b>
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	100	43,3	139	40,8	<b>71,9</b>
FRUTTOSEMIA	27	11,7	33	9,7	<b>81,8</b>
GALATTOSEMIA	12	5,2	17	5,0	<b>70,6</b>
GLICOGENOSI	39	16,9	50	14,7	<b>78,0</b>
DISTURBI DEL METABOLISMO INTERMEDIO DEGLI ACIDI GRASSI E DEI MITOCONDRI	4	1,7	7	2,1	<b>57,1</b>
<b>TOTALE</b>	<b>231</b>		<b>341</b>		<b>67,7</b>

La figura 2 rappresenta la distribuzione per età dei pazienti con malattie metaboliche congenite che assumono dietetici. Come si può osservare la numerosità dei soggetti diminuisce all'aumentare dell'età. Il maggiore arruolamento di pazienti avviene alla

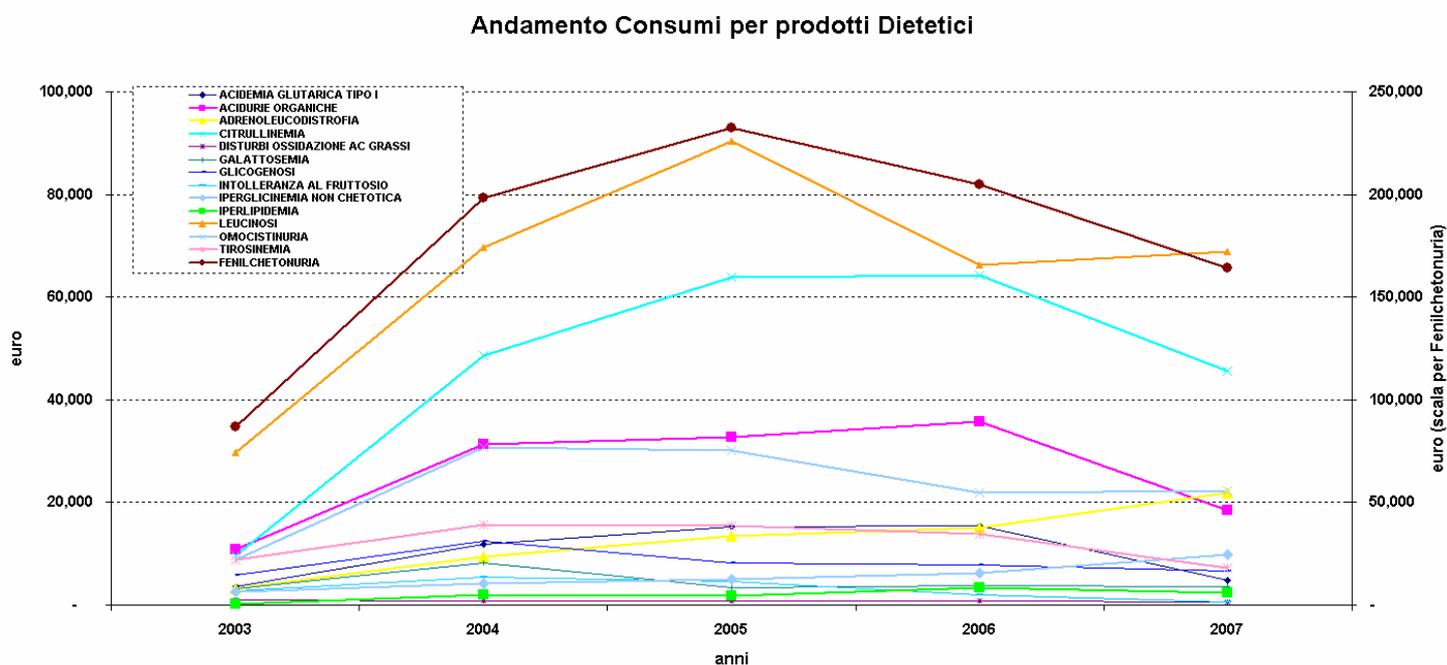
nascita, la diminuzione nelle classi di età successive è spiegata dal fatto che alcune di queste malattie sono caratterizzate da una speranza di vita limitata.

Figura 2. distribuzione dei pazienti con malattie metaboliche congenite che assumono dietetici per classi di età



A partire dal luglio 2003 fino al 31 dicembre 2007 sono stati stampati complessivamente nelle varie ULSS più di 5.000 moduli per l'erogazione dei prodotti dietetici. La spesa complessiva sostenuta per il periodo compreso tra luglio 2003, data di avvio del sistema, e 31 dicembre 2007, è di poco inferiore ai 2 milioni di euro. Il 45% dell'intera spesa sostenuta è riferibile alla fenilchetonuria, malattia di cui sono affetti circa il 27% di tutti i pazienti in dietoterapia. La seconda voce di spesa per entità risulta quella attribuibile ai pazienti con leucinosi, pari a circa 300.000 euro, corrispondenti al 16% del totale della spesa sostenuta. Nella figura 3 è riportato per il periodo 2003-2007 l'andamento dei consumi dei prodotti dietetici per le principali patologie metaboliche congenite.

Figura 3. Andamento dei consumi dei prodotti dietetici per malattia metabolica congenita.  
Anni 2003-2007



Il Registro svolge un servizio di consulenza telefonica per tutti gli operatori dei Distretti abilitati alla stampa ed all'invio a domicilio dei pazienti dei moduli dei prodotti dietetici e per il personale dei Servizi Farmaceutici deputato all'inserimento attraverso il sistema informatizzato dei consumi per paziente. A partire dai dati disponibili il Registro svolge attività di supporto alle decisioni programmatiche del Servizio Farmaceutico Regionale, fornendo statistiche aggiornate sui consumi dei pazienti, sul tipo di prodotti erogati, sulle modificazioni di prezzo avvenute nel tempo.

#### ***4.4.2. Proposta di una nuova gestione del sistema regionale di erogazione dei prodotti dietetici: anni 2008-2009***

Dal 2003, è attiva la procedura informatizzata descritta per l'erogazione dei prodotti dietetici ai soggetti affetti da malattie metaboliche congenite realizzata attraverso il sistema regionale di monitoraggio delle malattie rare gestito dal Registro Regionale delle Malattie Rare. Per tali malattie, i prodotti dietetici vengono erogati in regime di esenzione così come stabilito dal Decreto Ministeriale dell'8 giugno 2001, fino ad un tetto di spesa mensile definito con apposita Deliberazione di Giunta Regionale.

Con il Decreto Ministeriale dell'8 giugno 2001, i prodotti dietetici vengono riconosciuti come Livello Essenziale di Assistenza limitatamente ai soggetti affetti da malattie metaboliche congenite (oltre ai soggetti affetti da fibrosi cistica e malattia celiaca).

Il Decreto istituisce il Registro Nazionale dei prodotti destinati ad un'alimentazione particolare erogabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale secondo le modalità di erogazione scelte dalle singole Regioni. L'art. 7 dispone inoltre che "le Regioni e le Aziende Unità Sanitarie Locali sono chiamate ad attivare adeguati sistemi di controllo sull'appropriatezza delle prescrizioni dei prodotti destinati ad un'alimentazione particolare erogati sul proprio territorio e sul conseguente andamento della spesa".

Nell'anno 2008, anche a seguito di varie segnalazioni pervenute sia al Registro Malattie Rare sia al Servizio Farmaceutico Regionale di casi di pazienti con problemi di superamento del limite massimo mensile di spesa consentito, si è ritenuto necessario, nell'intento in ultimo di un contenimento dei costi per il Servizio Sanitario regionale, avviare un percorso di disamina e studio di una nuova gestione del sistema di erogazione dei dietetici ai pazienti aventi diritto.

La Regione del Veneto peraltro, al fine di razionalizzare tale assistenza, con la DGR n. 543/2000 aveva provveduto a fissare tetti di spesa mensili per patologia e precise modalità per l'erogazione dei relativi prodotti dietetici. Si ricorda che tali prodotti sono prelevati dai pazienti presso le farmacie aperte al pubblico, limitatamente a quelli inseriti nel relativo listino elaborato e aggiornato trimestralmente.

D'altra parte, l'erogazione dei dietetici a soggetti affetti da malattie metaboliche congenite ha richiesto negli anni un ricorrente adattamento dei tetti mensili di spesa

stabiliti ed aggiornati con apposite Deliberazioni Regionali, l'ultima deliberazione in tal senso risale all'anno 2007 (Deliberazione n. 4533 del 28 dicembre 2007).

La proposta che si è andata delineando consiste nel mantenere il sistema vigente per l'erogazione dei prodotti dietetici, diversificando tuttavia le modalità specifiche di prescrizione e di distribuzione delle diverse categorie di prodotti che possono essere presenti nei moduli dei dietetici per ciascuna delle patologie metaboliche congenite che usufruisce di tale assistenza integrativa.

Attualmente i pazienti con malattia metabolica congenita aventi diritto – in possesso di diagnosi rilasciata da uno dei Presidi regionali abilitati a tal fine- e conseguentemente inseriti nel sistema informatico del Registro Malattie Rare, a seguito dell'attivazione nel sistema informativo della dietoterapia da parte del medico del Centro accreditato, ne otterranno la dispensazione in farmacia aperta al pubblico, su presentazione dei moduli stampati dal distretto dell'Azienda ULSS di appartenenza del soggetto attraverso il sistema informatico regionale del Registro Malattie Rare.

I moduli aggiornati trimestralmente recano stampati i prodotti dietetici –inclusi nel Listino Regionale Dietetici- erogabili in base alla patologia e all'età del soggetto. Sono inclusi nella stampa i prodotti complementari erogabili in età superiore ai 3 anni nel limite del 10% del corrispondente tetto di spesa, ai soggetti che, per effetto della rilevazione automatica dell'età effettuata dal sistema, risulteranno in tale condizione.

I prodotti del Listino Nazionale vengono preliminarmente inseriti nel Listino Regionale aggiornato trimestralmente a cura del Servizio Farmaceutico Regionale, passaggio preliminare alla costituzione delle diete personalizzate per paziente di cui si è appena detto da parte del Registro Malattie Rare nel sistema informatico.

Si evidenzia che per i soggetti affetti da malattie metaboliche congenite i dietetici assumono in molti casi la valenza di un trattamento farmacologico, alla stregua di terapia salvavita, in quanto la dieta speciale ha la funzione non solo di supportare il fabbisogno nutrizionale quotidiano, ma anche di evitare lo scompenso metabolico derivante da un insufficiente apporto di nutrienti essenziali alla crescita del soggetto. L'aspettativa di vita di tali soggetti, in passato drammaticamente ridotta rispetto alla media, negli ultimi anni grazie alla maggiore disponibilità di dietetici specificatamente formulati per le peculiari necessità di ciascuna malattia metabolica congenita, è

fortunatamente cresciuta. Conseguentemente il numero di soggetti affetti da tali patologie che raggiungono l'età adulta è aumentato.

Inoltre, nell'impostazione del trattamento dietoterapico il medico può contare ora sull'impiego di nuovi prodotti, più mirati ed efficaci, il cui costo è peraltro maggiore rispetto alla media dei prodotti usati in precedenza. Si cita ad esempio l'introduzione nel mercato delle miscele speciali di aminoacidi anche nella formulazione in compresse, che hanno affiancato i prodotti in polvere, adattandosi maggiormente alle esigenze degli adulti, ma con costo maggiore.

Occorre anche evidenziare che queste patologie si possono manifestare in forme cliniche diverse (ne sono d'esempio la forma classica e la forma rara di fenilchetonuria) alcune delle quali richiedono un ridotto apporto dietetico speciale, in quanto traggono giovamento prevalentemente da trattamenti farmacologici specifici. Altre manifestazioni invece richiedono un apporto dietetico più consistente e articolato, che comporta un conseguente diverso onere economico.

In particolare l'esigenza di rivedere in generale il sistema regionale di erogazione dei dietetici è legata alla rilevazione di fattori come: il maggior numero di soggetti in età adulta, per i quali è necessario garantire un apporto proteico maggiore, l'aumentata disponibilità di prodotti più efficaci e più adattabili all'età, ma più costosi, a cui va ad aggiungersi l'incremento del costo dei prodotti, soggetti ad aumenti periodici, ancorché rimborsati dal Servizio Sanitario ad un prezzo scontato contrattato con le Associazioni dei Farmacisti.

Alcune specifiche patologie (fenilchetonuria, leucinosi, omocistinuria, tirosinemia) hanno richiesto negli anni passati un adeguamento più consistente del tetto mensile di spesa- fino ad incrementi del 30% rispettivamente- in ragione del maggior fabbisogno di prodotti in dipendenza dell'età e dell'offerta di prodotti più efficaci, ma più costosi. Le restanti patologie hanno necessitato di un adeguamento più contenuto, fino al 10%, che compensa l'aumento medio subito dai prodotti negli ultimi anni.

Inoltre, nel corso dell'anno 2009 sono stati inseriti nel Listino Regionale, in quanto richiesti dai clinici che seguono questi pazienti, alcuni prodotti di recente commercializzazione (per fenilchetonuria, glicogenosi) la cui dispensazione, attraverso la modulistica mensile personalizzata per paziente rilasciata dal sistema informatizzato del Registro Malattie Rare del Veneto, ha comportato uno sfioramento del limite di spesa

mensile, a causa dei costi elevati (nell'esempio della glicogenosi, il costo del prodotto di nuovo inserimento, ossia il Glycosade, una nuova formula di amido mais, supera lo stesso budget mensile di spesa disponibile per questa patologia), impedendo al paziente un completo approvvigionamento del quantitativo di dietetici congruo al suo fabbisogno mensile.

In attesa della ridefinizione generale dei limiti di spesa mensile, e per ovviare, a quanto sopra, il Servizio Farmaceutico Regionale ha ritenuto necessario inviare una comunicazione a tutte le Aziende ULSS regionali degli assistiti informando della possibilità di dispensare, in deroga al limite di spesa mensile, per alcuni specifici casi, i prodotti di cui il paziente necessita, sulla base del piano terapeutico redatto dallo specialista attraverso il sistema informatico del Registro Malattie Rare.

Attraverso il sistema informatizzato del Registro Malattie Rare che espleta anche il monitoraggio delle diete effettivamente erogate per paziente, si sono potuti dunque rilevare i dati relativi ai pazienti e ai loro consumi avvenuti nell'anno 2008 e nel primo trimestre del 2009, ripartiti per patologia.

Di seguito si riporta una tabella riassuntiva (tabella 9) riguardante la spesa complessiva per gli acquisti di dietetici per ciascuna patologia o gruppo di patologie nel periodo considerato da gennaio 2008 a marzo 2009, il numero totale di moduli dietetici caricati nel sistema di monitoraggio dai Servizi Farmaceutici territoriali degli assistiti, e la spesa totale regionale per l'assistenza integrativa a favore di questi pazienti.

Tabella 9. Analisi dei costi per malattia metabolica nel periodo da gennaio 2008 a marzo 2009

Patologia	Tetto mensile attuale (euro)	N° pazienti con acquisto dietetici	Totale schede mensili caricate	Spesa totale erogata (euro)
FENILCHETONURIA	1950	48	397	500.828,53
OMOCISTINURIA	1000	7	60	42.848,72
GLICOGENOSI	180,0	21	126	9.301,19
TIROSINEMIA	1000	2	16	12.880,47
DISTURBI CICLO DELL'UREA	750	23	162	68.949,05
IPERLIPIDEMIA	825	3	13	5.650,26
DISTURBI OSSIDAZIONE AC GRA	860	4	12	2.194,55
IPERGLICINEMIA NON CHETOTIC	775	4	24	12.287,82
ADRENOLEUCODISTROFIA	775	9	47	23.254,03
GALATTOSEMIA	180	8	54	5.992,28
ACIDEMIA GLUTARICA TIPO I	860	2	13	9.980,22
ACIDURIE ORGANICHE	860	12	75	34.376,76
LEUCINOSI	1560	10	100	137.856,51
INTOLLERANZA EREDITARIA AL FRUTTOSIO	90	22	118	3.025,80
IPERMETIONINEMIA	1000	1	6	2.156,62
<b>Totale</b>		<b>176</b>	<b>1223</b>	<b>871.582,81</b>

Sono 176 i pazienti per i quali sono stati registrati acquisti mensili di prodotti dietetici nel periodo considerato, avendo cioè fruito dei moduli mensili dei dietetici in tale periodo, sebbene siano in realtà 276 i pazienti certificati nel sistema informatico ai quali è stata attivata la dietoterapia dal Centro accreditato e per i quali sono stati registrati nel tempo consumi di dietetici a partire dalla data di attivazione della dieta.

Come si può notare, la spesa complessiva sostenuta a livello regionale per questa forma di assistenza integrativa è di oltre 870 mila euro soltanto per il periodo che va da gennaio 2008 a marzo 2009.

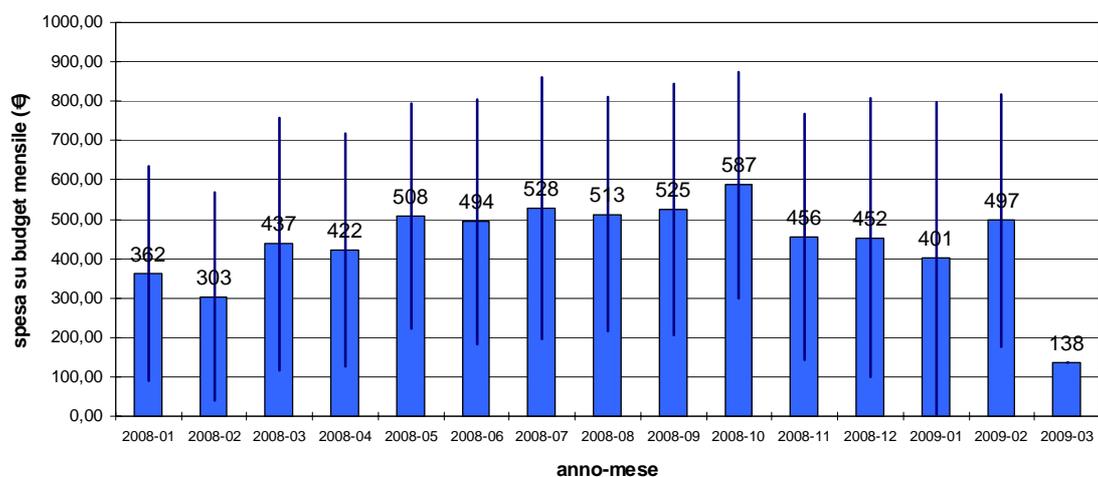
La Fenilchetonuria e la Leucinosi determinano da sole oltre il 70% della spesa totale sostenuta a livello regionale nel periodo considerato.

Di seguito si riportano i grafici e le tabelle relativi all'analisi dell'andamento dei consumi dei dietetici per ciascuna patologia o gruppo di patologie nel periodo considerato da gennaio 2008 a marzo 2009, elaborati allo scopo di individuare eventuali criticità legate ai limiti massimi mensili di spesa per patologia, ed utilizzati come base di lavoro per la formulazione della proposta di una nuova gestione di erogazione dei dietetici ai pazienti aventi diritto a supporto della richiesta del Servizio Farmaceutico Regionale

**1. ACIDURIE ORGANICHE**

anno-mese (2008-2009)	N° pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa media per paziente al mese (euro)	Deviazione Standard tra i paz di ogni mese
2008-01	12	12	5	41,7	1 808,01	4 300	42,0	860	361,60	271,85
2008-02		12	5	41,7	1 517,22	4 300	35,3	860	303,44	264,41
2008-03		12	7	58,3	3 061,73	6 020	50,9	860	437,39	320,10
2008-04		12	9	75,0	3 798,95	7 740	49,1	860	422,11	294,95
2008-05		12	6	50,0	3 049,97	5 160	59,1	860	508,33	286,66
2008-06		12	7	58,3	3 459,36	6 020	57,5	860	494,19	311,19
2008-07		12	6	50,0	3 167,20	5 160	61,4	860	527,87	333,42
2008-08		12	5	41,7	2 565,01	4 300	59,7	860	513,00	298,58
2008-09		12	4	33,3	2 100,14	3 440	61,1	860	525,04	318,14
2008-10		12	5	41,7	2 932,60	4 300	68,2	860	586,52	287,29
2008-11		12	5	41,7	2 278,29	4 300	53,0	860	455,66	311,63
2008-12		12	4	33,3	1 807,58	3 440	52,5	860	451,90	353,78
2009-01		12	3	25,0	1 203,04	2 580	46,6	860	401,01	396,05
2009-02		12	3	25,0	1 490,05	2 580	57,8	860	496,68	321,46
2009-03		12	1	8,3	137,61	860	16,0	860	137,61	
<b>Totale</b>	<b>12</b>		<b>75</b>		<b>34 376,76</b>	<b>64 500</b>	<b>53,30</b>		<b>458,36</b>	<b>288,88</b>

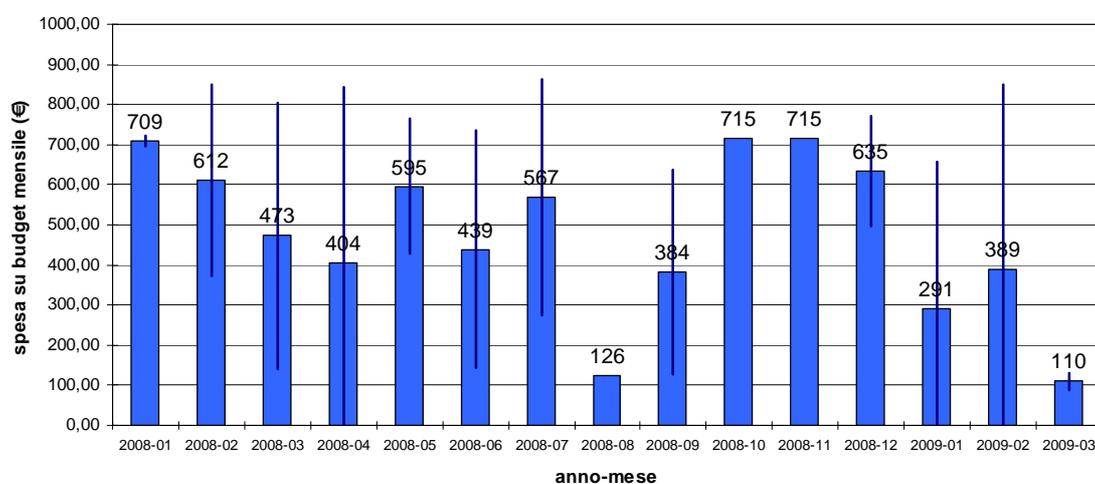
**Spesa media su budget mensile per pz con Aciduria organica (±1ds)**  
**(tetto di spesa mensile è di 860 euro)**



## 2. ADRENOLEUCODISTROFIA

annomese (2008-2009)	N° pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa media per paziente al mese (euro)	Deviazione Standard tra i paz di ogni mese
2008-01	6	6	5	83,3	3 545,13	3 875	91,5	775	709,03	12,26
2008-02		6	6	100,0	3 670,93	4 650	78,9	775	611,82	238,35
2008-03	1	7	5	71,4	2 363,68	3 875	61,0	775	472,74	331,25
2008-04		7	2	28,6	808,86	1 550	52,2	775	404,43	438,52
2008-05	1	8	2	25,0	1 190,85	1 550	76,8	775	595,43	168,41
2008-06		8	3	37,5	1 316,65	2 325	56,6	775	438,88	296,14
2008-07		8	4	50,0	2 269,33	3 100	73,2	775	567,33	294,36
2008-08		8	2	25,0	251,60	1 550	16,2	775	125,80	0,00
2008-09	1	9	5	55,6	1 918,79	3 875	49,5	775	383,76	254,77
2008-10		9	1	11,1	714,51	775	92,2	775	714,51	
2008-11		9	2	22,2	1 429,02	1 550	92,2	775	714,51	0,00
2008-12		9	3	33,3	1 905,36	2 325	82,0	775	635,12	137,51
2009-01		9	3	33,3	871,76	2 325	37,5	775	290,59	367,46
2009-02		9	2	22,2	777,41	1 550	50,2	775	388,71	460,76
2009-03		9	2	22,2	220,15	1 550	14,2	775	110,08	22,24
<b>Totale</b>	<b>9</b>		<b>47</b>		<b>23 254,03</b>	<b>36 425</b>	<b>63,84</b>		<b>494,77</b>	<b>276,72</b>

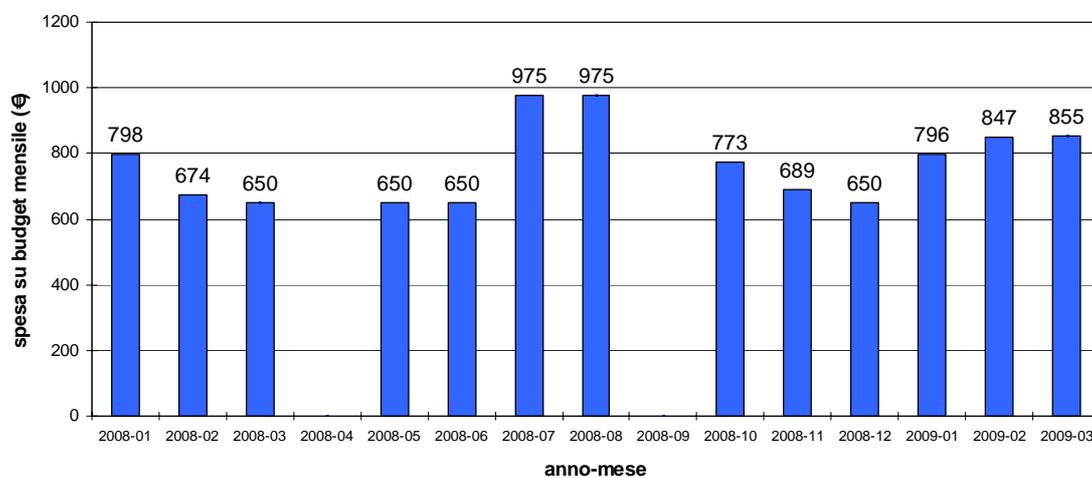
Spesa media su budget mensile per pz con Adrenoleucodistrofia ( ±1ds)  
(tetto di spesa mensile è di 775 euro)



## 3. ACIDURIA GLUTARICA TIPO 1

anno-mese (2008-2009)	N° pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa per paziente al mese (euro)
2008-01	2	2	1	50,0	797,53	860	92,7	860	797,53
2008-02		2	1	50,0	673,64	860	78,3	860	673,64
2008-03		2	1	50,0	649,88	860	75,6	860	649,88
2008-04								860	
2008-05		2	1	50,0	649,88	860	75,6	860	649,88
2008-06		2	1	50,0	649,88	860	75,6	860	649,88
2008-07		2	1	50,0	974,82	860	113,4	860	974,82
2008-08		2	1	50,0	974,82	860	113,4	860	974,82
2008-09								860	
2008-10		2	1	50,0	773,02	860	89,9	860	773,02
2008-11		2	1	50,0	688,63	860	80,1	860	688,63
2008-12		2	1	50,0	649,88	860	75,6	860	649,88
2009-01		2	1	50,0	796,29	860	92,6	860	796,29
2009-02		2	1	50,0	847,36	860	98,5	860	847,36
2009-03		2	1	50,0	854,59	860	99,4	860	854,59
<b>Totale</b>	<b>2</b>		<b>13</b>		<b>9.980,22</b>	<b>11.180</b>	<b>89,27</b>		<b>767,71</b>

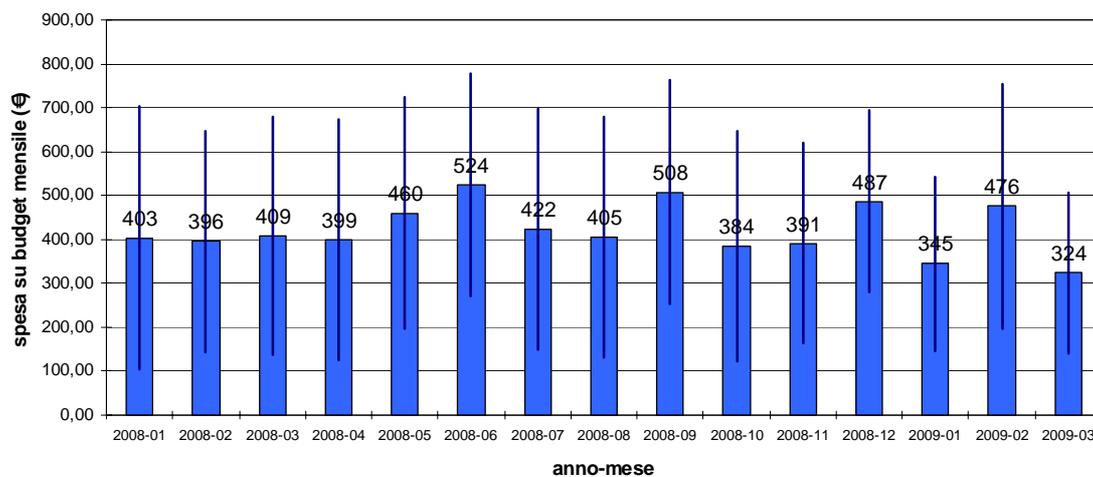
Spesa media su budget mensile per pz con Ac Glutarica di tipo 1  
(tetto di spesa mensile è di 860 euro)



**4. DISTURBI CICLO DELL'UREA**

annomese (2008-2009)	N° pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa media per paziente al mese (euro)	Deviazione Standard tra i paz di ogni mese
2008-01	22	22	11	50,0	4 434,02	8 250	53,7	750	403,09	298,90
2008-02		22	13	59,1	5 147,28	9 750	52,8	750	395,94	252,01
2008-03		22	11	50,0	4 496,06	8 250	54,5	750	408,73	270,62
2008-04		22	12	54,5	4 787,30	9 000	53,2	750	398,94	275,25
2008-05	1	23	15	65,2	6 895,95	11 250	61,3	750	459,73	263,40
2008-06		23	12	52,2	6 290,76	9 000	69,9	750	524,23	252,78
2008-07		23	9	39,1	3 798,62	6 750	56,3	750	422,07	273,83
2008-08		23	10	43,5	4 048,99	7 500	54,0	750	404,90	274,79
2008-09		23	8	34,8	4 064,71	6 000	67,7	750	508,09	253,53
2008-10		23	10	43,5	3 839,81	7 500	51,2	750	383,98	262,37
2008-11		23	14	60,9	5 480,92	10 500	52,2	750	391,49	228,14
2008-12		23	13	56,5	6 331,59	9 750	64,9	750	487,05	206,37
2009-01		23	9	39,1	3 102,78	6 750	46,0	750	344,75	197,57
2009-02		23	9	39,1	4 283,49	6 750	63,5	750	475,94	278,69
2009-03		23	6	26,1	1 946,77	4 500	43,3	750	324,46	183,28
<b>Totale</b>	<b>23</b>		<b>162</b>		<b>68 949,05</b>	<b>121 500</b>	<b>56,75</b>		<b>425,61</b>	<b>248,99</b>

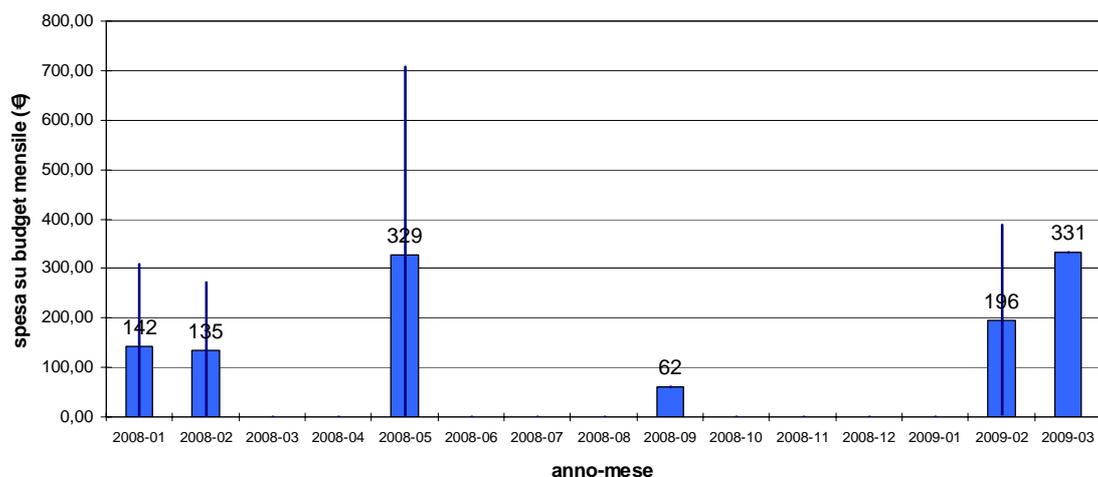
**Spesa media su budget mensile per pz con Disturbo ciclo dell'urea ( ±1ds)**  
 (tetto di spesa mensile è di 750 euro)



### 5. DISTURBI OSSIDAZIONE ACIDI GRASSI

annomese (2008-2009)	N°pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa media per paziente al mese (euro)	Deviazione Standard tra i paz di ogni mese
2008-01	3	3	2	66,7	283,54	1 720	16,5	860	141,77	167,17
2008-02		3	3	100,0	406,33	2 580	15,7	860	135,44	137,05
2008-03								860		
2008-04								860		
2008-05		3	2	66,7	657,22	1 720	38,2	860	328,61	377,75
2008-06								860		
2008-07								860		
2008-08								860		
2008-09		3	2	66,7	123,00	1 720	7,2	860	61,50	0,00
2008-10								860		
2008-11								860		
2008-12								860		
2009-01								860		
2009-02	1	4	2	50,0	392,98	1 720	22,8	860	196,49	190,90
2009-03		4	1	25,0	331,48	860	38,5	860	331,48	
<b>Totale</b>	<b>4</b>		<b>12</b>		<b>2 194,55</b>	<b>10 320</b>	<b>21,27</b>		<b>182,88</b>	<b>178,17</b>

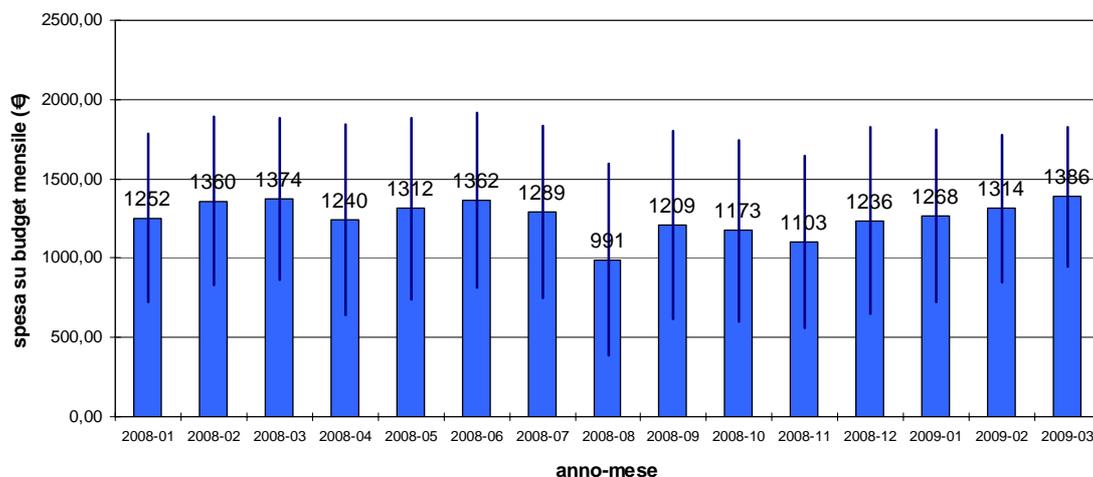
Spesa media su budget mensile per pz con Disturbi ossidazione ac. grassi ( $\pm 1ds$ )  
(tetto di spesa mensile è di 860 euro)



**6. FENILCHETONURIA**

annomese (2008-2009)	N. Pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa media per paziente al mese (euro)	Deviazione Standard tra i paz di ogni mese
2008-01	45	45	34	75,6	42 557,88	66 300	64,2	1950	1251,70	531,55
2008-02		45	32	71,1	43 519,52	62 400	69,7	1950	1359,99	528,24
2008-03		45	32	71,1	43 969,02	62 400	70,5	1950	1374,03	510,56
2008-04	1	46	30	65,2	37 190,55	58 500	63,6	1950	1239,69	601,72
2008-05		46	32	69,6	41 986,65	62 400	67,3	1950	1312,08	570,32
2008-06		46	30	65,2	40 853,50	58 500	69,8	1950	1361,78	550,56
2008-07		46	28	60,9	36 097,10	54 600	66,1	1950	1289,18	542,64
2008-08		46	24	52,2	23 775,55	46 800	50,8	1950	990,65	605,97
2008-09		46	24	52,2	29 012,28	46 800	62,0	1950	1208,85	591,31
2008-10		46	23	50,0	26 984,44	44 850	60,2	1950	1173,24	571,34
2008-11		46	23	50,0	25 379,19	44 850	56,6	1950	1103,44	544,98
2008-12	2	48	25	52,1	30 911,83	48 750	63,4	1950	1236,47	590,81
2009-01		48	27	56,3	34 222,70	52 650	65,0	1950	1267,51	543,55
2009-02		48	19	39,6	24 959,47	37 050	67,4	1950	1313,66	463,75
2009-03		48	14	29,2	19 408,85	27 300	71,1	1950	1386,35	437,46
<b>Totale</b>	<b>48</b>		<b>397</b>		<b>500 828,53</b>	<b>774 150</b>	<b>64,69</b>		<b>1261,53</b>	<b>550,49</b>

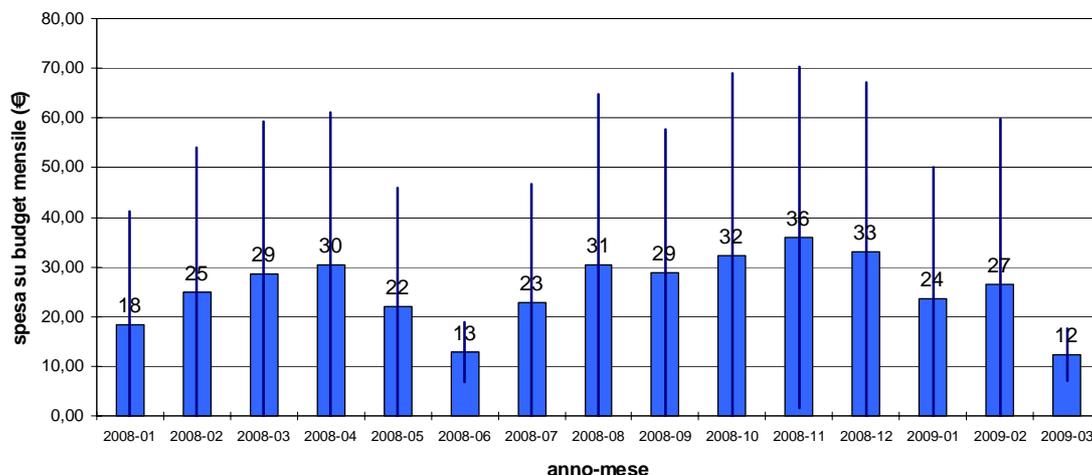
**Spesa media su budget mensile per pz con Fenilchetonuria ( ±1ds)**  
**(tetto di spesa mensile è di 1950 euro)**



**7. FRUTTOSEMIA**

annomese (2008-2009)	N° pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa media per paziente al mese (euro)	Deviazione Standard tra i paz di ogni mese
2008-01	21	21	9	42,9	166,08	810	20,5	90	18,45	22,72
2008-02	1	22	11	50,0	273,00	990	27,6	90	24,82	29,15
2008-03		22	8	36,4	228,48	720	31,7	90	28,56	30,78
2008-04		22	9	40,9	273,00	810	33,7	90	30,33	30,82
2008-05		22	10	45,5	220,68	900	24,5	90	22,07	23,72
2008-06		22	8	36,4	103,68	720	14,4	90	12,96	6,02
2008-07		22	10	45,5	228,48	900	25,4	90	22,85	23,89
2008-08		22	8	36,4	244,08	720	33,9	90	30,51	34,36
2008-09		22	6	27,3	173,88	540	32,2	90	28,98	28,86
2008-10		22	7	31,8	226,20	630	35,9	90	32,31	36,70
2008-11		22	7	31,8	251,88	630	40,0	90	35,98	34,34
2008-12		22	8	36,4	265,20	720	36,8	90	33,15	34,06
2009-01		22	8	36,4	189,48	720	26,3	90	23,69	26,28
2009-02		22	5	22,7	132,60	450	29,5	90	26,52	33,37
2009-03		22	4	18,2	49,08	360	13,6	90	12,27	5,24
<b>Totale</b>	<b>22</b>		<b>118</b>		<b>3 025,80</b>	<b>10 620</b>	<b>28,49</b>		<b>25,64</b>	<b>27,29</b>

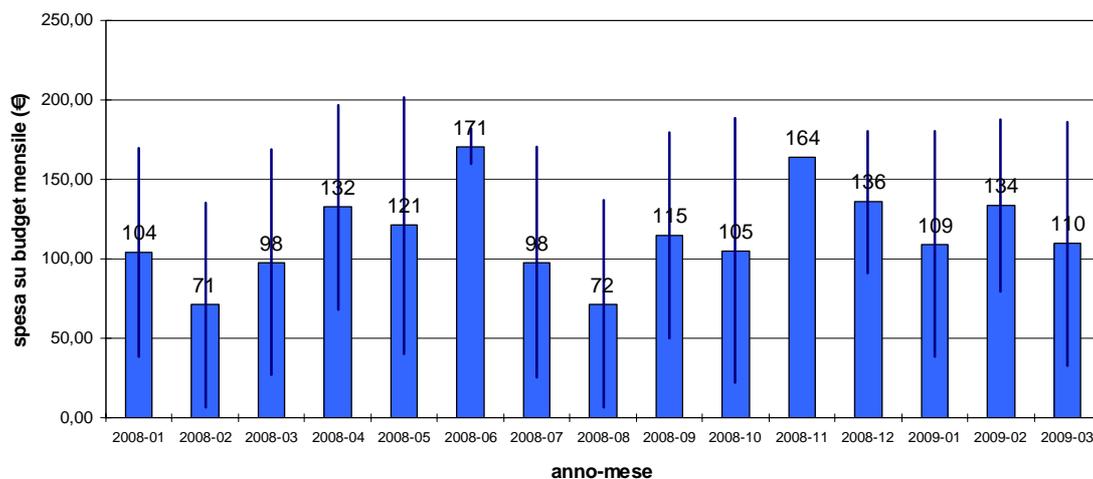
**Spesa media su budget mensile per pz con Intolleranza ereditaria al fruttosio ( ±1ds)**  
 (da genn 2008 il tetto di spesa mensile è di 90 euro)



8. GALATTOSEMIA

annomese (2008-2009)	N° Pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa media per paziente al mese (euro)	Deviazione Standard tra i paz di ogni mese
2008-01	8	8	6	75,0	625,48	1 080	57,9	180	104,25	65,50
2008-02		8	4	50,0	284,99	720	39,6	180	71,25	64,35
2008-03		8	4	50,0	390,78	720	54,3	180	97,70	70,82
2008-04		8	4	50,0	529,97	720	73,6	180	132,49	64,38
2008-05		8	3	37,5	362,93	540	67,2	180	120,98	80,73
2008-06		8	2	25,0	341,40	360	94,8	180	170,70	10,97
2008-07		8	4	50,0	391,25	720	54,3	180	97,81	72,58
2008-08		8	4	50,0	286,59	720	39,8	180	71,65	64,88
2008-09		8	7	87,5	803,57	1 260	63,8	180	114,80	64,91
2008-10		8	2	25,0	210,43	360	58,5	180	105,22	82,99
2008-11		8	1	12,5	163,90	180	91,1	180	163,90	
2008-12		8	3	37,5	408,05	540	75,6	180	136,02	44,62
2009-01		8	4	50,0	437,50	720	60,8	180	109,38	71,10
2009-02		8	4	50,0	535,97	720	74,4	180	133,99	54,12
2009-03		8	2	25,0	219,47	360	61,0	180	109,74	76,60
<b>Totale</b>	<b>8</b>		<b>54</b>		<b>5 992,28</b>	<b>9 720</b>	<b>61,65</b>		<b>110,97</b>	<b>61,33</b>

Spesa media su budget mensile per pz con Galattosemia ( ±1ds)  
(il tetto di spesa mensile è di 180 euro da gennaio 2008)

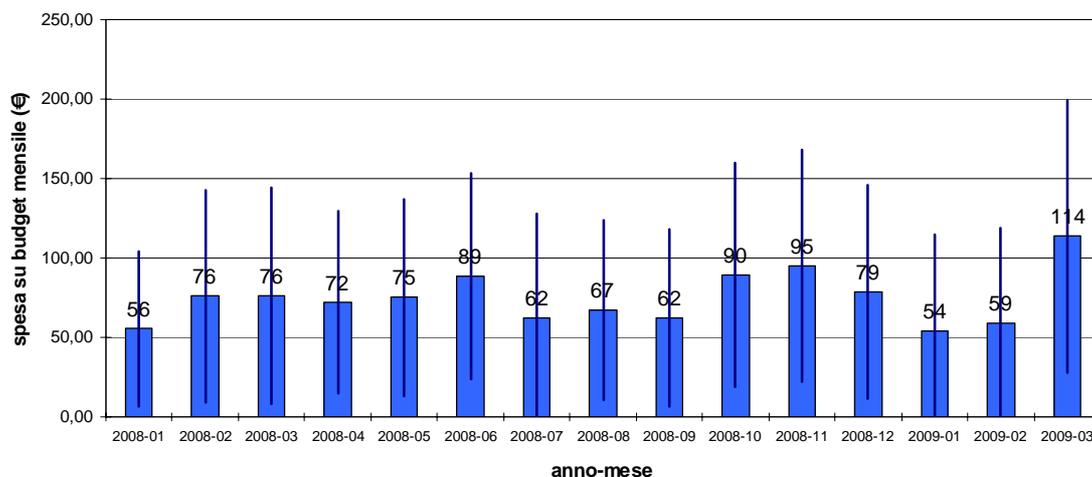


## 9. GLICOGENOSI

Anno mese (2008-2009)	N° pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa media per paziente al mese (euro)	Deviazione Standard tra i paz di ogni mese
2008-01	21	21	10	47,6	556,84	1 800	30,9	180,0	55,68	48,72
2008-02		21	8	38,1	607,27	1 440	42,2	180,0	75,91	66,59
2008-03		21	8	38,1	609,17	1 440	42,3	180,0	76,15	67,74
2008-04		21	11	52,4	790,19	1 980	39,9	180,0	71,84	57,39
2008-05		21	10	47,6	752,07	1 800	41,8	180,0	75,21	61,80
2008-06		21	7	33,3	619,54	1 260	49,2	180,0	88,51	64,94
2008-07		21	10	47,6	624,40	1 800	34,7	180,0	62,44	65,30
2008-08		21	8	38,1	539,18	1 440	37,4	180,0	67,40	56,45
2008-09		21	8	38,1	499,18	1 440	34,7	180,0	62,40	55,48
2008-10		21	11	52,4	985,05	1 980	49,8	180,0	89,55	70,48
2008-11		21	10	47,6	947,84	1 800	52,7	180,0	94,78	72,97
2008-12		21	11	52,4	863,62	1 980	43,6	180,0	78,51	67,15
2009-01		21	6	28,6	326,17	1 080	30,2	180,0	54,36	60,47
2009-02		21	6	28,6	353,41	1 080	32,7	180,0	58,90	59,78
2009-03		21	2	9,5	227,26	360	63,1	180,0	113,63	85,73
<b>Totale</b>	<b>21</b>		<b>126</b>		<b>9 301,19</b>	<b>22 680</b>	<b>41,7</b>		<b>73,82</b>	<b>61,14</b>

Spesa media su budget mensile per pz con Glicogenosi ( $\pm 1ds$ )

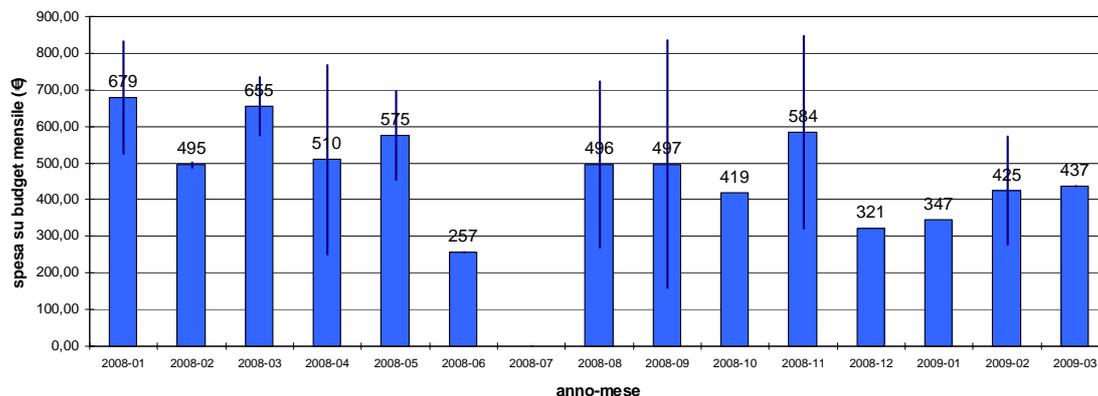
(tetto di spesa mensile di 180 euro da genn 2008)



**10. IPERGLICINEMIA NON CHETOTICA**

anno mese (2008-2009)	N° pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa media per paziente al mese (euro)	Deviazione Standard tra i paz di ogni mese
2008-01	4	4	3	75,0	2 036,22	2 325	87,6	775	678,74	153,30
2008-02		4	2	50,0	989,26	1 550	63,8	775	494,63	6,60
2008-03		4	2	50,0	1 309,87	1 550	84,5	775	654,94	80,31
2008-04		4	2	50,0	1 019,04	1 550	65,7	775	509,52	258,04
2008-05		4	2	50,0	1 150,36	1 550	74,2	775	575,18	121,92
2008-06		4	1	25,0	256,55	775	33,1	775	256,55	
2008-07										
2008-08		4	2	50,0	992,25	1 550	64,0	775	496,13	226,83
2008-09		4	2	50,0	993,81	1 550	64,1	775	496,91	338,07
2008-10		4	1	25,0	419,02	775	54,1	775	419,02	
2008-11		4	2	50,0	1 168,12	1 550	75,4	775	584,06	262,83
2008-12		4	1	25,0	321,03	775	41,4	775	321,03	
2009-01		4	1	25,0	346,67	775	44,7	775	346,67	
2009-02		4	2	50,0	849,08	1 550	54,8	775	424,54	146,68
2009-03		4	1	25,0	436,54	775	56,3	775	436,54	
<b>Totale</b>	<b>4</b>		<b>24</b>		<b>12 287,82</b>	<b>18 600</b>	<b>66,06</b>		<b>511,99</b>	<b>173,73</b>

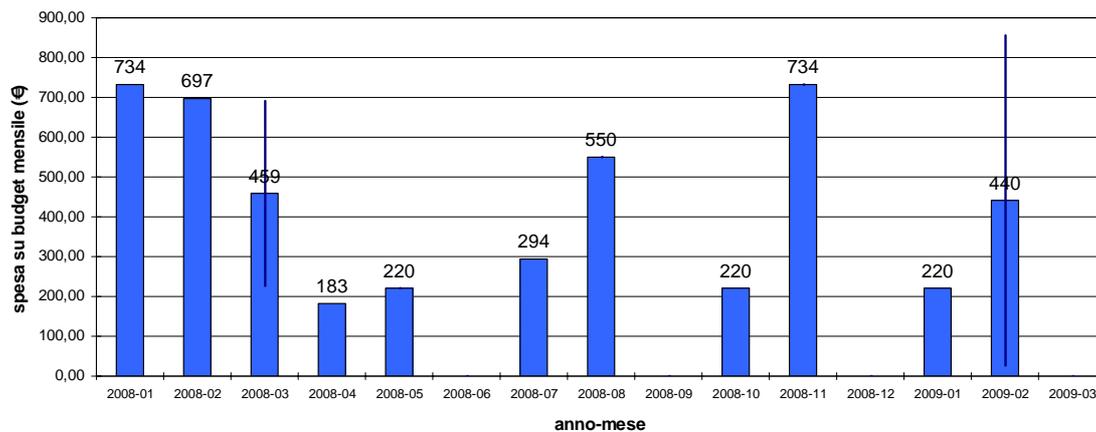
Spesa media su budget mensile per pz con Iperglicinemia non chetotica ( ±1ds)  
 (il tetto di spesa mensile è di 775 euro da gennaio 2008)



## 11. IPERLIPIDEMIA

anno mese (2008-2009)	N° pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa media per paziente al mese (euro)	Deviazione Standard tra i paz di ogni mese
2008-01	3	3	1	33,3	733,80	825	88,9	825	733,80	
2008-02		3	1	33,3	697,11	825	84,5	825	697,11	
2008-03		3	2	66,7	917,25	1 650	55,6	825	458,63	233,49
2008-04		3	1	33,3	183,45	825	22,2	825	183,45	
2008-05		3	1	33,3	220,14	825	26,7	825	220,14	
2008-06										
2008-07		3	1	33,3	293,52	825	35,6	825	293,52	
2008-08		3	1	33,3	550,35	825	66,7	825	550,35	
2008-09										
2008-10		3	1	33,3	220,14	825	26,7	825	220,14	
2008-11		3	1	33,3	733,80	825	88,9	825	733,80	
2008-12										
2009-01		3	1	33,3	220,14	825	26,7	825	220,14	
2009-02		3	2	66,7	880,56	1 650	53,4	825	440,28	415,10
2009-03										
<b>Totale</b>	<b>3</b>		<b>13</b>		<b>5 650,26</b>	<b>10 725</b>	<b>52,68</b>		<b>434,64</b>	<b>243,30</b>

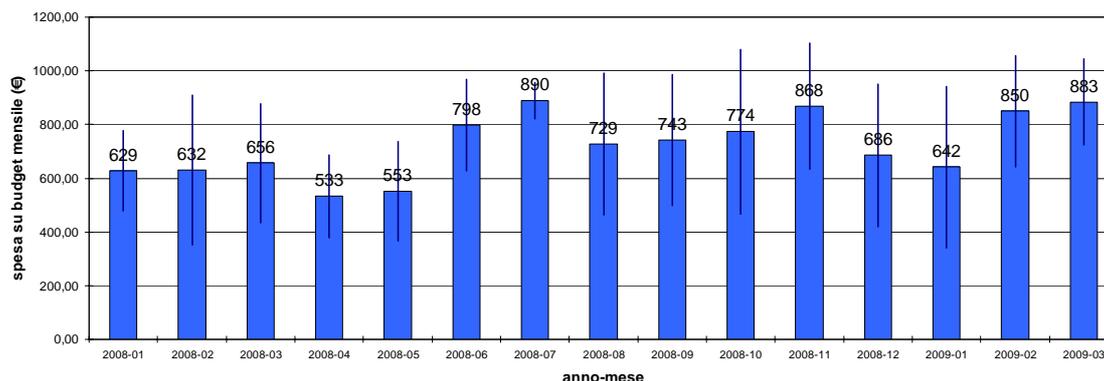
Spesa media su budget mensile per pz con Iperlipidemie ( ±1ds)  
 (il tetto di spesa mensile è di 825 euro da gennaio 2008)



**12. OMOCISTINURIA**

anno mese (2008-2009)	N° pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa media per paziente al mese (euro)	Deviazione Standard tra i paz di ogni mese
2008-01	7	7	5	71,4	3 142,56	5 000	62,9	1000	628,51	150,02
2008-02		7	4	57,1	2 526,48	4 000	63,2	1000	631,62	278,73
2008-03		7	4	57,1	2 623,59	4 000	65,6	1000	655,90	221,39
2008-04		7	3	42,9	1 598,17	3 000	53,3	1000	532,72	154,61
2008-05		7	5	71,4	2 764,36	5 000	55,3	1000	552,87	184,80
2008-06		7	3	42,9	2 393,55	3 000	79,8	1000	797,85	170,64
2008-07		7	3	42,9	2 669,72	3 000	89,0	1000	889,91	67,05
2008-08		7	5	71,4	3 643,78	5 000	72,9	1000	728,76	264,29
2008-09		7	4	57,1	2 970,25	4 000	74,3	1000	742,56	244,08
2008-10		7	3	42,9	2 322,74	3 000	77,4	1000	774,25	306,48
2008-11		7	4	57,1	3 473,28	4 000	86,8	1000	868,32	234,22
2008-12		7	5	71,4	3 429,22	5 000	68,6	1000	685,84	265,21
2009-01		7	5	71,4	3 207,80	5 000	64,2	1000	641,56	299,89
2009-02		7	3	42,9	2 549,64	3 000	85,0	1000	849,88	206,62
2009-03		7	4	57,1	3 533,58	4 000	88,3	1000	883,40	159,72
<b>Totale</b>	<b>7</b>		<b>60</b>		<b>42 848,72</b>	<b>60 000</b>	<b>71,41</b>		<b>714,15</b>	<b>227,95</b>

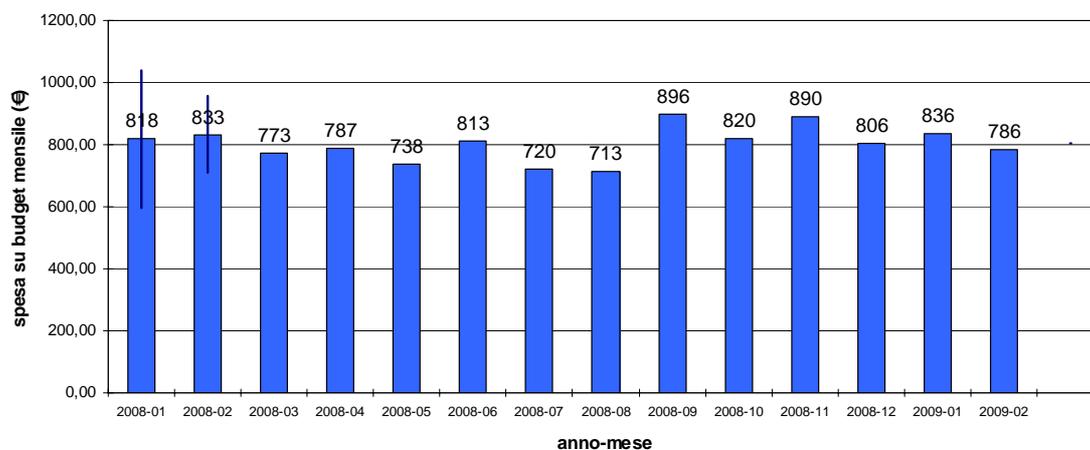
Spesa media su budget mensile per pz con Omocistinuria ( ±1ds)  
 (il tetto di spesa mensile è di 1000 euro da gennaio 2008)



### 13. TIROSINEMIA

annomese (2008-2009)	N°pazienti con acquisto dietetici	Schede potenziali	Sch. Diet. Usate	% schede usate	Spesa erogata (euro)	Budget max mensile Schede usate	% spesa su budget	tetto mensile (euro)	Spesa media per paziente al mese (euro)	Deviazione Standard tra i paz di ogni mese
2008-01	2	2	2	100,0	1 635,58	2 000	81,8	1000	817,79	222,36
2008-02		2	2	100,0	1 666,25	2 000	83,3	1000	833,13	124,02
2008-03		2	1	50,0	772,94	1 000	77,3	1000	772,94	
2008-04		2	1	50,0	786,92	1 000	78,7	1000	786,92	
2008-05		2	1	50,0	738,23	1 000	73,8	1000	738,23	
2008-06		2	1	50,0	813,22	1 000	81,3	1000	813,22	
2008-07		2	1	50,0	720,22	1 000	72,0	1000	720,22	
2008-08		2	1	50,0	713,13	1 000	71,3	1000	713,13	
2008-09		2	1	50,0	896,26	1 000	89,6	1000	896,26	
2008-10		2	1	50,0	820,06	1 000	82,0	1000	820,06	
2008-11		2	1	50,0	890,40	1 000	89,0	1000	890,40	
2008-12		2	1	50,0	805,77	1 000	80,6	1000	805,77	
2009-01		2	1	50,0	835,86	1 000	83,6	1000	835,86	
2009-02		2	1	50,0	785,63	1 000	78,6	1000	785,63	
<b>Totale</b>	<b>2</b>		<b>16</b>		<b>12 880,47</b>	<b>16 000</b>	<b>80,503</b>		<b>805,03</b>	<b>83,83</b>

Spesa media su budget mensile per pz con Tirosinemia ( ±1ds)  
 (il tetto di spesa mensile è di 1000 euro da gennaio 2008)



E' stata altresì fatta una ricognizione dei consumi per tipologia di prodotti, distinguendo tra dietetici ipoproteici/aproteici e dietetici speciali, una verifica dei fabbisogni nutrizionali/calorici per le diverse malattie metaboliche congenite oggetto di dietoterapia e per età, allo scopo di definire una proposta adeguata alle esigenze dei pazienti e al tempo stesso alla necessità di razionalizzare la spesa e contenere i costi aggiuntivi.

I prodotti dietetici contenuti nei moduli mensili distinti per patologia sono classificabili in due macrocategorie:

- gli alimenti speciali costituiti da miscele di aminoacidi ed integratori dietetici, i cui costi risultano elevati ma i cui fabbisogni devono rigorosamente seguire la prescrizione medica;
- i prodotti aproteici, i cui costi e bisogni possono essere determinati sia da esigenze dietetiche sia dal gusto stesso del prodotto stesso.

Per soddisfare entrambi i postulati sono stati fino ad oggi stabiliti dei limiti massimi di spesa mensile variabili per patologia ed età, al di sotto dei quali si articolano i diversi fabbisogni dei pazienti.

La proposta presentata ad ottobre 2009 al Servizio Farmaceutico Regionale prevede che la prescrizione degli alimenti speciali venga dissociata da quella dei prodotti aproteici, e che avvenga secondo modalità analoghe alla prescrizione dei farmaci: in apposita sezione del piano terapeutico personalizzato, il medici dei Centri accreditati indicano le tipologie di alimenti speciali e posologie, la distribuzione dei quali avverrà direttamente da parte delle farmacie ospedaliere di residenza degli assistiti. L'intento finale non è solo un contenimento dei costi per il Servizio Sanitario, ma nel contempo uno stretto monitoraggio della spesa correlata e dell'appropriatezza prescrittiva.

Si ritiene invece necessario mantenere il percorso di erogazione vigente nel caso dei prodotti aproteici, assoggettando la spesa di questi prodotti ad un limite massimo mensile. E' stato altresì valutata la possibilità di distribuzione di questi prodotti anche in esercizi commerciali diversi dalle farmacie aperte al pubblico.

Con questa misura si vogliono evitare tetti massimi di spesa mensile pro-capite necessariamente elevati per compensare gli alti costi di prodotti come le miscele speciali di aminoacidi che possono essere inclusi nella dieta, consentendo in alcuni casi ad un

abuso dei prodotti aproteici, tipo pasta, pane ed alimenti affini, farina, come rilevato dai dati raccolti nel sistema informativo.

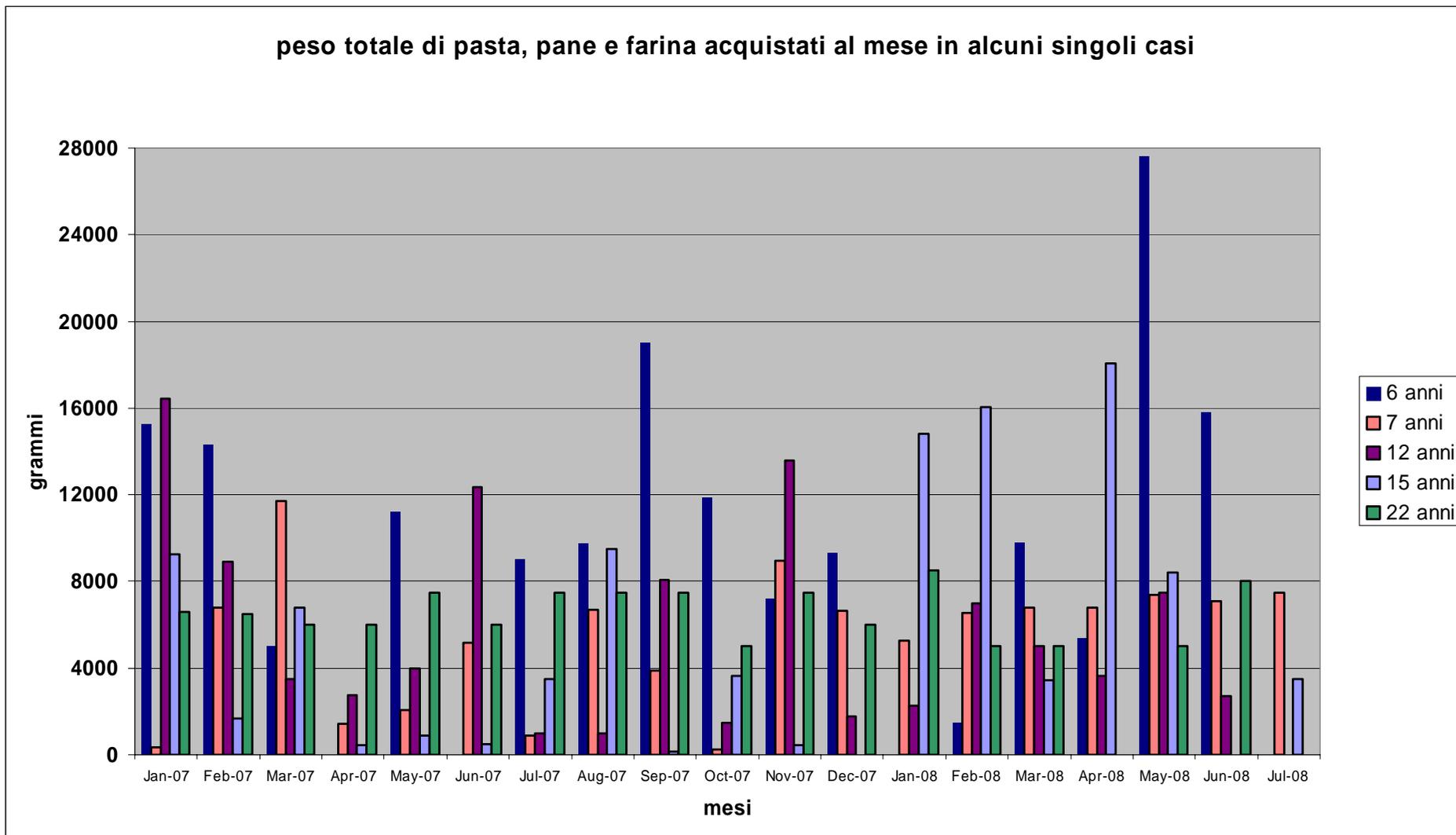
In particolare, a seguito anche di richieste pervenute al Registro Malattie Rare ed al Servizio Farmaceutico Regionale di adeguamento dell'attuale tetto di spesa mensile fissato per la Leucinosi, in quanto ritenuto insufficiente a garantire la fornitura del fabbisogno mensile di prodotti dietetici dei pazienti affetti, è stata condotta un'analisi dettagliata dei dati di consumo dei dietetici relativi a tutti i pazienti con Leucinosi nel periodo da gennaio 2007 a luglio 2008.

Attraverso questa analisi si è voluto definire l'andamento nel periodo precisato dell'acquisto di prodotti aproteici, tipo pasta, pane e alimenti affini, farina, biscotti: l'analisi ha permesso di rilevare degli acquisti mensili di prodotti di pasta, di pane ed alimenti affini e di farina, che abbiamo espresso in peso, che si discostano notevolmente dal fabbisogno nutrizionale in considerazione anche delle età dei soggetti affetti.

Si riporta l'esempio di un paziente di 6 anni che nei mesi di marzo, aprile, maggio, giugno dell'anno 2008 ha ricevuto rispettivamente i seguenti quantitativi in peso di prodotti di pasta: 7,5 kg, 4 kg, 12,5 kg, 11,5 Kg, senza considerare gli altri prodotti aproteici pane e farina ricevuti negli stessi mesi (per esempio nel mese di maggio 2008 riceve oltre a 12,5 Kg di pasta anche 11 kg di farina e 4,1 kg di pane e sostituti).

Nella figura 4 sottostante si riportano i dati espressi come somma in peso dei prodotti aproteici pasta, pane e sostituti e farina, acquistati mensilmente da alcuni pazienti con Leucinosi nel periodo da gennaio 2007 a luglio 2008.

Figura 4



La proposta finale presentata al Servizio Farmaceutico Regionale prevede in definitiva di separare il percorso di prescrizione ed erogazione delle due macrocategorie di prodotti dietetici: i prodotti ipoproteici/apoproteici continuano a far parte dei moduli stampabili dal sistema informatizzato regionale differenziati per patologia ed età, con specificati i nuovi tetti di spesa mensile; si prevede una distribuzione ospedaliera dei prodotti dietetici speciali, la prescrizione dei quali deve avvenire unicamente attraverso il sistema informatizzato nella sezione dedicata del Piano Terapeutico Personalizzato, al fine dell'erogazione in gratuità ai pazienti.

Si propone inoltre di adottare direttamente il Listino Nazionale dei dietetici, evitando di lasciare fuori dal Listino Regionale eventuali nuovi prodotti dietetici di cui potrebbero abbisognare i pazienti sulla base della prescrizione specialistica nel sistema informatizzato delle malattie rare, talora come accaduto nuovi prodotti erogabili gratuitamente ai pazienti aventi diritto più efficaci, maneggevoli, che apportano un miglioramento della qualità di vita del paziente, ritardandone l'accesso e provocando disagi quando la prescrizione del prodotto da parte dello Specialista del Centro Accreditato precede l'inserimento nel Listino Regionale.

#### **4.5. I dati del Registro Malattie Rare del Veneto**

La legislazione italiana in tema di malattie rare risale al 18 maggio 2001, data di entrata in vigore del Decreto n.279 del 18 maggio 2001, "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie". L'allegato 1, parte integrante del Decreto, individua una lista di nomi di malattie o gruppi di malattie rare, che danno diritto all'esenzione. La struttura del Decreto si articola secondo la logica della Classificazione ICD9-CM. I nomi di malattia sono suddivisi in 13 categorie nosologiche, ciascuna identificata con due lettere corrispondenti alla parte iniziale del codice alfanumerico di esenzione che identifica le malattie all'interno di quel gruppo (tabella 10).

I codici di esenzione complessivamente contenuti nel Decreto sono 331, suddivisi in nomi principali di malattia o gruppi es. "anemie ereditarie". A questi possono essere collegati delle malattie afferenti o esempi es. "sferocitosi". È possibile poi che per alcuni nomi di malattia rara vengano riportati nel Decreto dei sinonimi dei nomi

principali o degli esempi, individuanti una stessa entità nosologica. In particolare le malattie rare si caratterizzano per il fatto che ad una stessa forma morbosa possono corrispondere molti nomi diversi, a seconda che questi descrivano il meccanismo patogenetico o rappresentino degli eponimi. Complessivamente nel Decreto sono presenti 331 codici di esenzione corrispondenti ad altrettanti nomi principali di malattia, 165 nomi di malattie afferenti o esempi e 85 sinonimi. Nel Decreto sono elencati 331 codici di esenzione contrassegnati dalla lettera G in terza posizione, i quali identificano altrettanti gruppi di patologie.

Nella tabella 10 sono elencate le categorie nosologiche, mutate dalla Classificazione ICD9-CM, alle quali afferiscono le malattie del D.M. 279/2001.

Tabella 10. Categorie nosologiche e codici di esenzione ex Decreto Ministeriale 279/2001

<b>Codice</b>	<b>Categoria nosologica</b>
RA****	Malattie infettive e parassitarie
RB****	Tumori
RC****	Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari
RD****	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
RF****	Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso
RG****	Malattie del sistema circolatorio
RI****	Malattie dell'apparato digerente
RJ****	Malattie dell'apparato genito-urinario
RL****	Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo
RM****	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
RN****	Malformazioni congenite
RP****	Alcune condizioni morbose di origine perinatale
RQ****	Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti

I nomi citati nel Decreto come malattie afferenti o esempi non esauriscono la lista di malattie effettivamente comprese nei gruppi. Allo stesso modo non sono riportati esplicitamente tutti i possibili sinonimi delle malattie elencate, siano esse malattie principali o malattie comprese.

Un primo lavoro condotto dal Registro Malattie Rare del Veneto è stato quello di definire, a partire dalla lista del Decreto, tutti i possibili nomi di malattie effettivamente comprese nell'elenco. A tale scopo si è consultata la letteratura per definire le

sottoforme di alcune malattie, per ricercare le malattie comprese in grandi gruppi, per rendere disponibili tutti i possibili sinonimi in uso per le patologie del Decreto. Si sono utilizzati sia banche dati generali quali *PubMed*, sia motori di ricerca più specifici per le malattie rare quali *Omim* od *Orphanet*. Si sono anche consultati i principali testi di riferimento ed i manuali, specifici per le diverse discipline ed ambiti clinici. A partire dalla lista del Decreto, contenente 331 nomi principali di malattia, 165 malattie afferenti ed 85 sinonimi, si è giunti ad un elenco complessivo costituito da 1.361 malattie comprese e 733 sinonimi, per un totale di 2.094 nomi.

#### ***4.5.1 I pazienti***

I dati presentati si riferiscono al periodo compreso tra il 14 maggio 2002, data di avvio del sistema informatizzato gestito dal Registro, ed il 31 dicembre 2009.

In questi anni di attività, i pazienti certificati sono stati complessivamente 17.111, di cui il 51% di sesso femminile ed il 49% maschi.

Nella tabella 11 è riportata la distribuzione della totalità dei pazienti per gruppi di patologie. Rispetto al Decreto si sono suddivisi alcuni macrogruppi in gruppi più specifici, per esempio il gruppo “Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari” è stato distinto nei seguenti sottogruppi: “Malattie delle ghiandole endocrine, Malattie del metabolismo, disturbi immunitari”. Allo stesso modo all’interno del gruppo “Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso” si sono considerate le “Malattie del sistema nervoso” da una parte e le “Malattie dell’apparato visivo” dall’altra. All’interno delle “Malattie del sistema nervoso” sono state ulteriormente distinte quelle di natura periferica e centrale. La suddivisione è stata effettuata considerando la collocazione delle malattie appartenenti ai gruppi più ampi del Decreto nella Classificazione Internazionale delle Malattie versione ICD9-CM.

Tabella 11. Distribuzione dei pazienti certificati per gruppo nosologico e per sesso

MACRODIAGNOSI	SESSO		Totale	%
	Femmina	Maschio		
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	8	8	16	0,1
Disturbi immunitari	287	327	614	3,6
Malattie del metabolismo	534	952	1486	8,7
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	1010	1269	2279	13,3
Malattie del sistema circolatorio	288	248	536	3,1
Malattie del sistema digerente	642	419	1061	6,2
Malattie del sistema nervoso-SNC	449	571	1020	6,0
Malattie del sistema nervoso-SNP	388	564	952	5,6
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	1125	204	1329	7,8
Malattie dell'apparato genito-urinario	54	25	79	0,5
Malattie dell'apparato visivo	987	1602	2589	15,1
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	286	220	506	3,0
Malattie delle ghiandole endocrine	743	200	943	5,5
Malattie infettive e parassitarie	17	7	24	0,1
Malformazioni congenite	1487	1423	2910	17,0
Tumori	420	347	767	4,5
<b>Totale</b>	<b>8725</b>	<b>8386</b>	<b>17111</b>	<b>100</b>

Come si può osservare i gruppi più numerosi sono rappresentati dalle malformazioni congenite globalmente considerate (17% del totale dei pazienti certificati) e dalle malattie dell'apparato visivo, cui corrispondono il 15,1% dei pazienti presenti nel Registro. Altri gruppi numericamente molto consistenti sono quelli delle malattie del sangue e degli organi ematopoietici (13,3%) e delle malattie neurologiche globalmente considerate (11,6%). I gruppi con minor numero di certificati sono quelli che hanno un numero inferiore di malattie certificabili corrispondenti, per esempio le malattie infettive e parassitarie e le malattie dell'apparato genito-urinario. Si segnala comunque che il gruppo dei tumori, a fronte di sole 7 patologie comprese, raccoglie comunque il 4,5% di tutti i pazienti certificati.

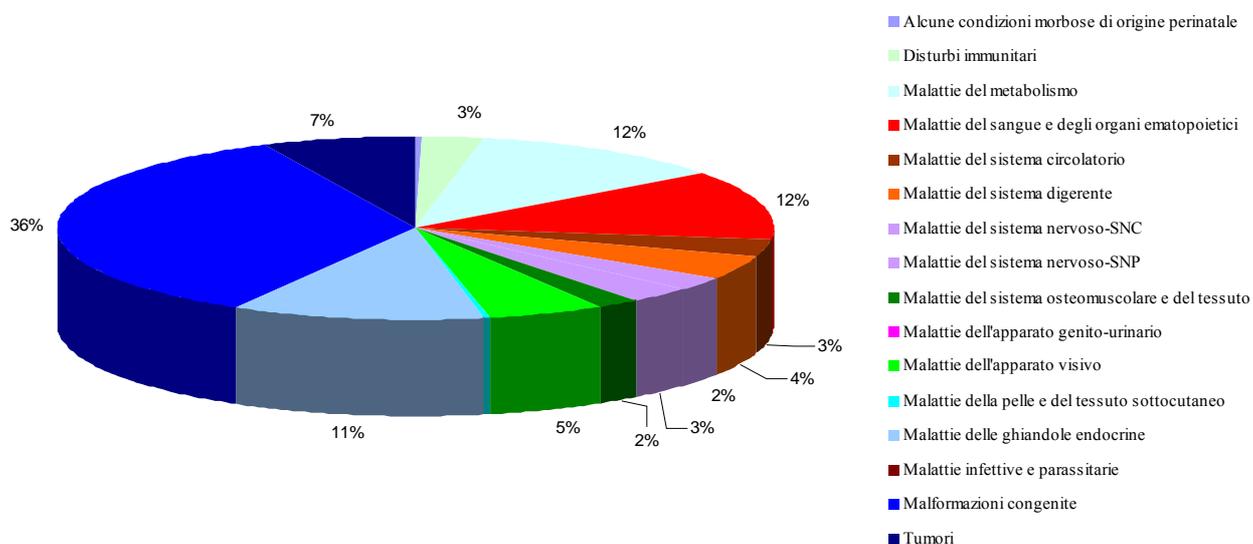
I pazienti in età pediatrica (0-18 anni) rappresentano il 32% del totale dei pazienti certificati nel Registro. Analizzando la distribuzione dei pazienti pediatrici certificati per macrogruppo di diagnosi (si vedano tabella 12 e la figura 5 ) il gruppo più rappresentato è costituito dalle malformazioni congenite, che raccoglie da solo il 35,6%

del totale dei soggetti in età pediatrica certificati. Seguono il gruppo delle Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (12,6%) e delle malattie del metabolismo (12%).

Tabella 12. Distribuzione delle diagnosi per sesso ed età 00-18 anni

MACRODIAGNOSI DI DIAGNOSI	SESSO		TOT	%
	F	M		
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	6	7	13	0,2
Disturbi immunitari	62	98	160	2,9
Malattie del metabolismo	305	359	664	12,0
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	225	474	699	12,6
Malattie del sistema circolatorio	53	118	171	3,1
Malattie del sistema digerente	150	96	246	4,4
Malattie del sistema nervoso-SNC	65	75	140	2,5
Malattie del sistema nervoso-SNP	41	120	161	2,9
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	65	36	101	1,8
Malattie dell'apparato genito-urinario	0	2	2	0,0
Malattie dell'apparato visivo	94	206	300	5,4
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	8	8	16	0,3
Malattie delle ghiandole endocrine	557	95	652	11,8
Malattie infettive e parassitarie	0	0	0	0,0
Malformazioni congenite	980	992	1972	35,6
Tumori	200	200	400	7,2
<b>Totale</b>	<b>2749</b>	<b>2788</b>	<b>5537</b>	<b>100</b>

Figura 5. Distribuzione % delle diagnosi/età 0-18 anni



Nella fascia pediatrica, si osserva un picco di certificazione nella classe di età 5-9 anni. I pazienti di età compresa tra i 5 ed i 9 anni, al momento della certificazione, sono i più numerosi, pari a circa il 10% della totalità dei pazienti certificati per patologie rare nel Veneto e circa il 30,3% dei soggetti sino ai 18 anni di età compresi (tabella 13).

La distribuzione per età dei pazienti al momento della certificazione varia da pochi giorni di vita a 101 anni di età, con un'età media alla certificazione pari a 31,73 anni (tabella 13).

Analizzando più specificatamente i certificati emessi, l'età minima media di certificazione riguarda il gruppo dei disordini del metabolismo degli aminoacidi, pari a 10 anni e 4 mesi. Nel gruppo delle malattie del metabolismo delle proteine si osserva un'età media alla certificazione molto più alta, pari a circa 65 anni, dovuta alla presenza dei pazienti con crioglobulinemia mista, patologia diagnosticata in età più tarda (figura 6).

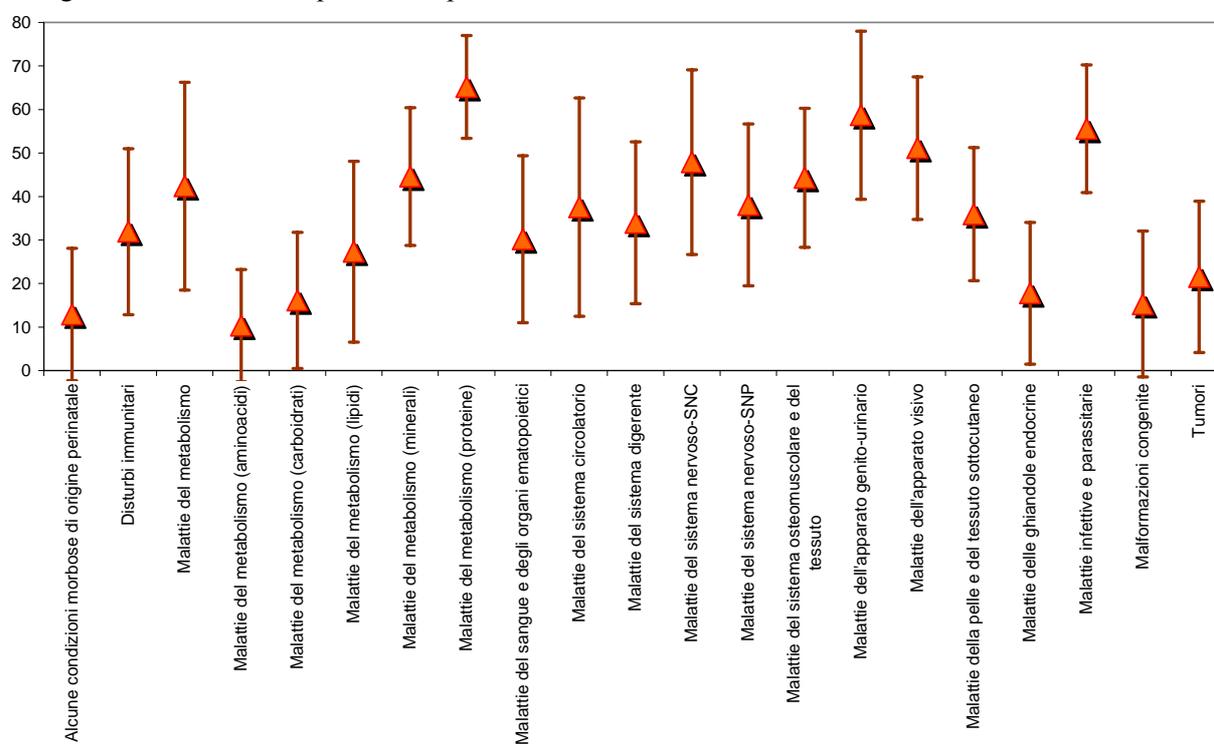
È interessante notare come per alcune condizioni, caratterizzate per definizione da esordio precoce, si osservi un'età di certificazione che si discosta in misura significativa da quella di insorgenza. Probabilmente questo è dovuto da una parte al ritardo diagnostico che caratterizza queste condizioni, dall'altra ad un possibile ritardo nella certificazione di questi pazienti. Considerata la relativamente recente istituzione del sistema di monitoraggio è probabile che si verifichi, soprattutto per alcune patologie, un ritardo nella registrazione di pazienti già noti e diagnosticati, ma che, non accedendo frequentemente ai servizi, possono in qualche modo sfuggire alla certificazione.

Tabella 13. Distribuzione per età dei pazienti al momento della certificazione

MACRODIAGNOSI	ETA' ALLA CERTIFICAZIONE				
	N°	media	Dev. Std.	Minimo	Massimo
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	16	12,88	15,22	0	57
Disturbi immunitari	614	31,93	19,09	0	87
Malattie del metabolismo	90	42,38	23,89	0	82
Malattie del metabolismo (aminoacidi)	383	10,32	12,86	0	64
Malattie del metabolismo (carboidrati)	115	16,11	15,62	0	75
Malattie del metabolismo (lipidi)	113	27,32	20,79	0	81
Malattie del metabolismo (minerali)	753	44,58	15,81	0	77
Malattie del metabolismo (proteine)	32	65,19	11,82	35	88

Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	2279	30,18	19,22	0	87
Malattie del sistema circolatorio	536	37,57	25,09	0	85
Malattie del sistema digerente	1061	33,96	18,62	1	82
Malattie del sistema nervoso-SNC	1020	47,90	21,22	0	87
Malattie del sistema nervoso-SNP	952	38,09	18,58	0	81
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto	1329	44,29	15,97	2	90
Malattie dell'apparato genito-urinario	506	58,69	19,33	3	97
Malattie dell'apparato visivo	79	51,14	16,37	5	79
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	2589	35,96	15,31	0	101
Malattie delle ghiandole endocrine	943	17,77	16,28	0	78
Malattie infettive e parassitarie	24	55,58	14,69	21	89
Malformazioni congenite	2910	15,28	16,75	0	91
Tumori	767	21,52	17,40	0	74
<b>totale</b>	<b>17111</b>	<b>31,73</b>	<b>21,40</b>	<b>0</b>	<b>101</b>

Figura 6. Distribuzione per età dei pazienti al momento della certificazione



#### ***4.5.2 Analisi delle prescrizioni nei piani terapeutici personalizzati***

Le malattie rare si caratterizzano non solo per la bassa prevalenza nella popolazione, ma anche per le difficoltà di cura. Non sempre esiste una terapia farmacologica specifica per la patologia; i medicinali spesso sono utilizzati per trattare la sintomatologia, quindi a scopo coadiuvante o palliativo-conservativo.

Le malattie rare proprio per la loro rarità sono poco conosciute, poco studiate e spesso mancanti di una terapia adeguata. Dal momento che risultano scarsamente interessanti per la ricerca sperimentale e clinica sono state chiamate anche malattie "orfane", private cioè di attenzione e di risorse. Appare evidente il minor interesse per la ricerca eziologica e patogenetica, la difficoltà nel descrivere la loro storia naturale, nel realizzare ricerche cliniche, un minor mercato capace di ammortizzare i costi di una ricerca farmacologica specifica con una scarsa o nulla diffusione delle conoscenze disponibili nella pratica corrente.

Le politiche internazionali sui farmaci orfani, con l'obiettivo di stimolare ed incentivare la ricerca e lo sviluppo dei farmaci orfani destinati alle malattie rare, sono di fatto una risposta a questo bisogno di sanità pubblica.

A causa delle scarse possibilità di cura, la prescrizione ad esempio di farmaci off-label è una pratica clinica diffusa nelle malattie rare. Si definisce *off-label* l'impiego, nella pratica clinica, di farmaci già registrati, ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute (prescrizione di farmaci per indicazioni, modalità di somministrazione, dosaggi differenti da quelli indicati nel foglio illustrativo). La prescrizione di farmaci off-label, che pure rappresenta un'importante opportunità che può portare a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di patologie, specie nel campo delle patologie rare, d'altra parte può esporre i pazienti a rischi di sicurezza potenziali, quando la scelta terapeutica di un uso off-label da parte del medico non è sufficientemente supportata da evidenze in letteratura di efficacia e sicurezza nella particolare condizione clinica del singolo paziente.

L'obiettivo di individuare dei protocolli terapeutici per gruppi di patologie rare condivisi tra i Centri di Riferimento è quello di definire i trattamenti essenziali ed efficaci per queste patologie, includendo fra questi anche gli utilizzi off-label di farmaci che abbiano ottenuto il consenso dei Centri di Riferimento sulla base di una

documentata evidenza di efficacia e sicurezza dalla letteratura medica nelle patologie in esame.

Molte patologie rare necessitano di farmaci autorizzati all'estero, ma non in Italia, in particolare autorizzati dall'FDA americana e dall'EMA, e dei farmaci off-label garantiti a livello nazionale attraverso le disposizioni della Legge 648/96, che consente di erogare a carico del S.S.N., quando non vi è alternativa terapeutica valida, medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale, medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica, medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata (è il caso ad esempio della L-arginina nei Difetti del ciclo dell'urea, l'idebenone nel trattamento della miocardiopatia nei pazienti affetti da Atassia di Friedreich, la tetraidrobiopterina nella iperfenilalaninemia da carenza congenita di 6-piruviltetraidrobiopterina sintetasi).

Parlare di trattamento delle patologie rare non significa riferirsi solamente ai farmaci, ma ad una realtà più complessa. Può infatti prevedere interventi riabilitativi, può avvalersi dell'uso di protesi o ausili, oppure dei cosiddetti parafarmaci, talora come elementi complementari della terapia farmacologica.

Come già detto, il sistema informatizzato regionale di monitoraggio delle malattie rare prevede che sia possibile la formulazione di Piani Terapeutici personalizzati per i pazienti con diagnosi di malattia rara da parte dei Centri di Riferimento, contestualmente alla certificazione di malattia rara o successivamente.

Il Piano Terapeutico, oltre alle terapie erogabili in regime di esenzione dalla partecipazione al costo, può contenere anche le prescrizioni di altri farmaci e/o presidi terapeutici, o di altri trattamenti di cui abbisognano i pazienti. In tal modo è possibile un monitoraggio prescrittivo a cui si lega un monitoraggio di spesa grazie al caricamento dei consumi da parte dei Servizi Farmaceutici Territoriali regionali collegati al sistema informatizzato, in particolare per i farmaci extra-LEA e per i dietetici erogati ai pazienti con malattie metaboliche ereditarie.

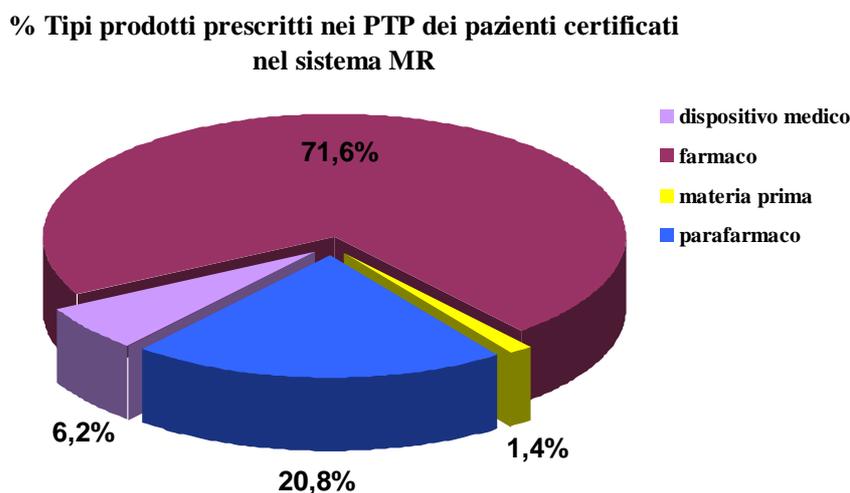
Dal sistema informativo si sono dunque ricavati i dati relativi a tutti i piani terapeutici personalizzati redatti dai Centri di Riferimento dall'avvio del sistema informatizzato gestito dal Registro fino al 31 ottobre 2009. Sono state raccolte tutte le prescrizioni contenute in ciascun Piano Terapeutico Personalizzato presente nel Registro Malattie

Rare, ed è stato utilizzato il Compendio Farmaceutico Telematico di Farmadati per classificare e descrivere la tipologia di tutti i prodotti prescritti.

In definitiva i prodotti prescritti nel complesso ai malati rari certificati nel Registro Malattie Rare sono riconducibili a 3 macrocategorie: i farmaci, i parafarmaci e i dispositivi medici. E' stata inoltre esplicitata una ulteriore categoria, la materia prima, per identificare nel dettaglio le prescrizioni galeniche magistrali, anche se i medicinali allestiti su richiesta dello specialista potrebbero afferire alla categoria dei farmaci. Tuttavia ricavare questa informazione aggiuntiva si rivela utile anche per evidenziare l'entità del fenomeno al ricorso a preparazioni galeniche orfane, soprattutto richieste di dosaggi personalizzati e di composizione di eccipienti diversi da quelli dei medicinali in commercio, in considerazione di un uso off-label di farmaci per età, della presenza di patologie tra le malattie metaboliche congenite come la Galattosemia, l'Intolleranza ereditaria il fruttosio, con intolleranza a determinati eccipienti.

Nella figura 7 è riportata la distribuzione percentuale delle tipologie di tutti i prodotti prescritti (per un totale di 1422 prescrizioni) indipendentemente dalle patologie di cui sono affetti i pazienti che possono aver ricevuto una o più prescrizioni.

Figura 7. Distribuzione percentuale delle tipologie di prodotti prescritti nel Registro MR



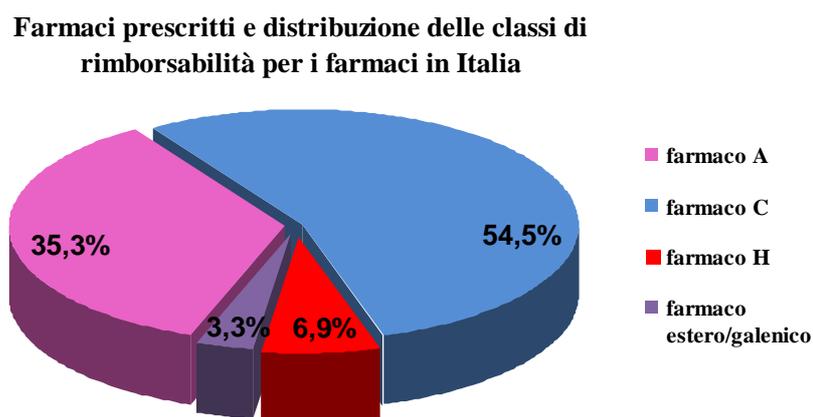
Come si può notare la categoria di prodotti più rappresentata è il farmaco, tuttavia il trattamento delle malattie rare si avvale in maniera consistente di parafarmaci (20,8%) e

in misura minore di dispositivi medici (6,2%). Per quanto riguarda la categoria parafarmaci, quelli più utilizzati hanno a che fare con l'alimentazione (integratori dietetici, alimenti speciali), seguono poi i dermocosmetici (creme e pomate) e le lacrime artificiali. Per quanto riguarda il dato relativo alla materia prima, è probabile che il medico del Centro accreditato che prescriveva un galenico magistrale per un paziente optava più probabilmente per la ricetta magistrale cartacea data la genericità della sezione prevista dal Piano Terapeutico per le prescrizioni libere diverse dai farmaci extra-LEA.

Uno degli obiettivi del rifacimento del modulo informatico del PTP è stato proprio quello di implementare un modulo specifico per la prescrizione del galenico magistrale, ricostruendo una sorta di ricetta magistrale informatizzata per agevolare la prescrizione di questi prodotti e monitorare strettamente anche queste prescrizioni, anche dal punto di vista della spesa attraverso il collegamento del sistema alle farmacie ospedaliere, chiamate ad allestire i preparati galenici dei malati rari ed a caricare le dispensazioni effettuate e il costo.

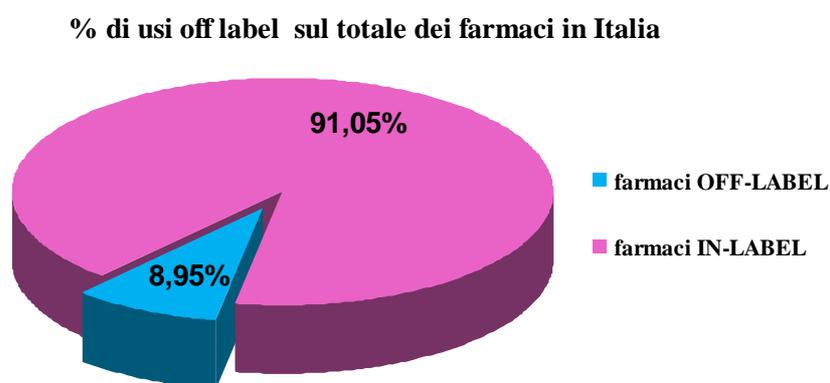
Come mostrato in figura 8, la terapia farmacologica delle malattie rare si compone in prevalenza da farmaci di fascia C (54,5%), quindi a totale carico dell'assistito, di fascia A (35,3%), quindi a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, di fascia H (6,9%), erogati dal SSN da aziende sanitarie o ospedaliere.

Figura 8. Distribuzione dei farmaci prescritti per classe di rimborsabilità



Va precisato che abbiamo fatto rientrare nella classe di rimborsabilità C, quindi a pagamento dell'assistito, anche i farmaci di altra fascia prescritti off-label per indicazione terapeutica, età o dosaggio impiegato. Ciò è stato possibile analizzando per ciascuna prescrizione i dati rilevanti del paziente come patologia diagnosticata ed età. Circa il 10% delle prescrizioni dei farmaci in commercio in Italia fatte nel sistema dai Centri accreditati risultano prescrizioni off-label (figura 9)

Figura 9. Distribuzione dei farmaci prescritti per classe di rimborsabilità



Nelle malattie rare, l'aspetto economico rappresenta un ulteriore fattore di ostacolo di accesso alle cure. Con la Circolare Regionale del 11 giugno 2008 si è cercato di tutelare da questo punto di vista i pazienti con diagnosi di malattia rara, ovvero di assicurare l'accesso alle cure essenziali. In attesa che siano individuati i protocolli regionali di trattamento, specifici per patologia o gruppi di patologie, da garantire in esenzione, agli assistiti con diagnosi di malattia rara, la Circolare indica alle Aziende ULSS di residenza di garantire agli assistiti con diagnosi di malattia rara, formulata da un Centro di Riferimento a tal fine autorizzato, oltre ai farmaci di fascia C, anche eventuali dispositivi e prodotti sanitari, compresi i prodotti dietetici, previsti dal Piano Terapeutico del Centro di Riferimento, quando ritenuti essenziali ed indispensabili per trattare la patologia rara e/o le sue complicanze. Il criterio pertanto di valutazione si basa sulla essenzialità e in relazione alle specificità del caso.

In riferimento a questa Circolare, nel nuovo modulo informatico del PTP è stata predisposta una sezione specifica per la prescrizione da parte del medico prescrittore del

Centro di Riferimento di trattamenti a carico dell'assistito con richiesta di autorizzazione all'erogazione in regime di esenzione in quanto ritenuti essenziali ed insostituibili, che viene inoltrata direttamente all'Azienda ULSS di residenza del paziente per la valutazione. Il medico è tenuto a motivare la richiesta in relazione alle specificità del singolo caso attraverso una relazione clinica.

Nella figura 10 si mettono infine a confronto le prescrizioni dei due gruppi di malattie che hanno ricevuto nel tempo il maggiore numero di prescrizioni: le malformazioni congenite e le malattie del sistema nervoso e degli organi di senso.

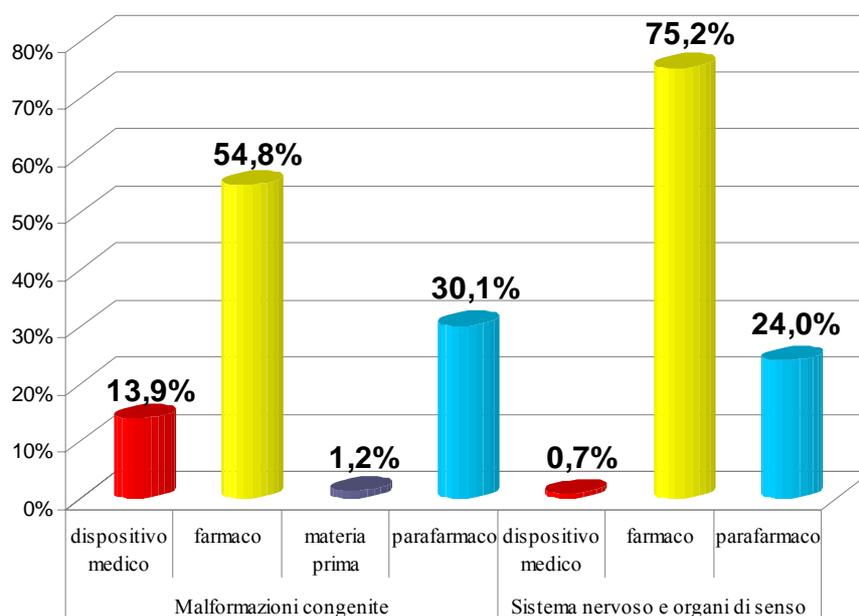
E' giusto precisare che questi due gruppi, come già evidenziato precedentemente, sono anche quelli più numerosi, ossia con il numero maggiore di certificati: il 17% del totale dei pazienti certificati nel Registro Malattie Rare hanno una diagnosi che rientra fra le malformazioni congenite, il 15,1% appartengono alle malattie dell'apparato visivo, il 11,6% alle malattie neurologiche globalmente considerate.

E' interessante notare che nelle malattie del sistema nervoso e degli organi di senso, il 24% delle prescrizioni di parafarmaco riguarda per la quasi totalità parafarmaci della categoria alimentazione e dietetica, inoltre oltre l'80% di queste prescrizioni riguarda l'integrazione di DHA (acido docosaesanoico) nelle Distrofie retiniche ereditarie e nella Retinite pigmentosa (in letteratura sono pubblicati diversi studi che hanno valutato l'efficacia della integrazione della dieta con DHA in queste patologie, alcuni di essi confermerebbero un ruolo del DHA nel rallentare la progressione di queste patologie).

Per quanto riguarda invece il gruppo delle malformazioni congenite, il 13,9% delle prescrizioni è rappresentato da dispositivi medici destinati nella quasi totalità dei casi alle patologie dell'Ano imperforato (ad esempio sonde, cateteri rettali) e della Epidermolisi bollosa (come garze medicate ed altro materiale di medicazione).

Il 30,1 % dei parafarmaci prescritti riguarda specialmente prodotti di igiene e cosmesi (nelle Ittiosi congenite, nella Epidermolisi bollosa, nello Xeroderma pigmentoso, nella Ectrodattilia Displasia Ectodermica Palatoschisi) ma anche prodotti vari di alimentazione e dietetica ed articoli sanitari.

Figura 10. Confronto tra i due gruppi di malattie con il maggior numero di prescrizioni



#### 4.6. Indagine regionale sulla spesa per farmaci acquistati all'estero e farmaci usati off-label nelle malattie rare negli anni 2006 e 2007

Il Registro Malattie Rare ha svolto per la Regione Veneto una ricognizione dei farmaci acquistati all'estero e dei farmaci utilizzati fuori indicazione nelle malattie rare relativamente agli anni 2006 e 2007, in collaborazione con il Servizio Farmaceutico Regionale e il Centro Regionale UVEF (Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco).

L'Agenzia Italiana del Farmaco, per consentire l'accesso al Fondo Nazionale per i farmaci di cui all' art. 48, comma 19 della Legge 326/03, ha richiesto formalmente agli Assessorati di tutte le Regioni di comunicare entro termine perentorio del 30 luglio 2008- pena l'esclusione dall'accesso al Fondo - la spesa sostenuta rispettivamente negli anni 2006 e 2007 per i seguenti farmaci:

- farmaci acquistati all'estero e non registrati in Italia (a prescindere dall'impiego);
- farmaci registrati in Italia, impiegati off-label nelle malattie rare (ad esclusione degli usi previsti dalla Legge 648/96).

#### **4.6.1. L'uso off-label dei farmaci e la normativa**

Per uso “off-label” di farmaci si intende correntemente l'impiego di farmaci non conforme a quanto previsto in scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute e, quindi, una prescrizione di farmaci per indicazioni, modalità di somministrazione e dosaggi differenti da quelli indicati nel foglio illustrativo. Si tratta spesso di molecole ampiamente conosciute, ma per le quali nuove evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non previste nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo di farmaci, autorizzati all'immissione in commercio dal Ministero della Salute o dall'EMA.

In Italia, la prescrizione *off label* è disciplinata dall'art. 3 (*Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate*) del Decreto Legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, nella Legge 8 aprile 1998, n. 94. In Italia l'uso off-label è normato anche attraverso la Legge 648/96 che prevede l'erogazione a totale carico del SSN di un elenco di medicinali per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata in mancanza di una valida alternativa terapeutica, che viene aggiornato periodicamente.

La prescrizione di farmaci *off-label* che pure rappresenta un'importante opportunità che può portare a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di patologie, specie nel campo delle patologie rare, d'altra parte espone il paziente a rischi potenziali, considerato che l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sono state valutate in popolazioni diverse da quelle oggetto della prescrizione *off label*.

L'impiego off-label dei farmaci, è divenuto un tema ricorrente nel dibattito scientifico ed è stato recentemente oggetto di interventi normativi che ne sanciscono l'importanza nel determinare la salute della popolazione esposta ai farmaci. La rinnovata attenzione alla tematica dell'impiego off-label dei medicinali è, in buona parte, conseguenza di un provvedimento di carattere finanziario (la Legge Finanziaria per il 2007) che escludeva, nelle strutture del Servizio sanitario, l'uso routinario, diffuso e sistematico, di farmaci al di fuori delle condizioni di registrazione.

In particolare, l'art. 1, comma 796 (z) prescrive che l'uso di terapie farmacologiche con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del SSN è vietato nelle strutture sanitarie pubbliche se assume carattere diffuso e sistematico e si configura come alternativa terapeutica per pazienti affetti da patologie per le quali risultino autorizzati farmaci ad hoc.

L'art. 2, comma 348 prevede che in nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio, quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda.

La necessità di prescrivere medicinali al di fuori delle autorizzazioni ministeriali è abbastanza diffusa soprattutto in particolari aree cliniche critiche (oncologica, pediatrica, chirurgia dei trapianti, ecc.). Molto spesso negli ambiti “più innovativi” della terapia oncologica e della terapia immunosoppressiva nei trapianti d'organo, la prescrizione di off-label avviene principalmente per indicazione terapeutica o per modalità di somministrazione diverse da quelle approvate.

L'uso off-label riguarda, molto spesso, farmaci conosciuti e utilizzati da tempo, per le quali le evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non approvate da un punto di vista regolatorio. Questa pratica è largamente diffusa in vari ambiti della medicina, quali, ad esempio, oncologia, reumatologia, neurologia e psichiatria e riguarda la popolazione adulta e quella pediatrica soprattutto quest'ultimi in campo neonatale. La normativa che regola l'uso off-label dei medicinali indica che il medico, nel prescrivere un farmaco, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio, in quanto tali modalità sono state valutate nella fase di sperimentazione del medicinale. Tuttavia la legge permette un uso “diverso” del farmaco qualora il medico curante, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate, nell'intento di ricercare il massimo beneficio a fronte del minimo rischio per il paziente, senza dimenticare la compatibilità economica delle sue scelte.

La prescrizione di farmaci off-label è dunque consentita e disciplinata da un punto di vista normativo e rappresenta un'importante opportunità che può portare a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di alcune patologie,

#### ***4.6.2. Descrizione del lavoro di indagine***

E' stata pertanto avviata un'indagine che si è articolata in più fasi per la raccolta dei dati e la successiva elaborazione che ha coinvolto il Servizio Farmaceutico Regionale, il Registro Regionale Malattie Rare e il Centro UVEF. L'indagine ha riguardato i dati di spesa di tutte le Aziende ULSS ed Ospedaliere ed IRCCS della Regione relativi agli anni 2006 e 2007 per:

- farmaci acquistati all'estero
- farmaci off-label, sia di uso singolo che diffuso e sistematico, come precisato nella DGR n. 449 del 27/02/2007.

La Regione del Veneto con DGR n. 449 del 27/02/2007 ha regolamentato l'uso off-label dei farmaci sia per uso diffuso e consolidato che per uso singolo.

Con la Nota I/ i.6.b.a/1/P/60039 datata 8 maggio 2008, l'AIFA ha precisato agli Assessorati Regionali alla Sanità, le modalità di raccolta dei dati vincolando ogni Regione ad inviare entro il termine perentorio del 30 luglio 2008 due richieste distinte, una per l'anno 2006 ed una per l'anno 2007, distinguendo la spesa per i farmaci esteri e la spesa per i farmaci impiegati off-label per le malattie rare per ciascun anno.

E' stata svolta un'indagine preliminare presso sei Aziende ULSS ed Ospedaliere campione, selezionate sulla base del numero dei Centri Accreditati per le malattie rare che vi operano, con l'obiettivo di individuare i principali usi off-label nelle malattie rare.

Sono state scelte come campione le Aziende Ospedaliere di Padova e Verona e le Aziende ULSS di Vicenza, Asolo, Treviso e Rovigo, nelle quali vi operano il maggior numero di Centri Accreditati per le malattie rare in riferimento alla DGR n. 2046 del 3/07/2007 -Accordo tra Regione Veneto, Regione Friuli Venezia Giulia, Provincia Autonoma di Bolzano e Provincia Autonoma di Trento per la realizzazione dell'area vasta nel campo delle malattie rare. Individuazione dei Centri Interregionali di Riferimento dell'area vasta per le Malattie Rare- .

L'indagine preliminare ha previsto la raccolta dei dati sui farmaci acquistati all'estero nell'anno 2007 e sui farmaci off-label sia per uso singolo che per uso diffuso e sistematico nelle malattie rare dal momento dell'applicazione della DGR n. 449 del 27/02/2007.

A ciascun Servizio di Farmacia e Commissione Terapeutica è stato chiesto di indicare i farmaci esteri acquistati per l'anno 2007, di riferire richieste di usi off-label per singolo paziente pervenute, segnalazioni di usi off-label diffusi e sistematici da parte delle Unità Operative individuate come Centri di Riferimento per le malattie rare, e di comunicare le valutazioni della Commissione Terapeutica stessa, ove disponibili, successivamente all'applicazione della Delibera Regionale n. 449 sopraccitata.

Nella fase successiva di elaborazione dei dati, il Registro Malattie Rare ha identificato gli usi off-label nelle patologie rare ex DM 279/2001.

Alla luce dei risultati emersi dall'indagine preliminare e sulla base degli elenchi dei farmaci trasmessi dall'AIFA agli Assessorati Regionali per i quali veniva previsto l'accesso al fondo in oggetto, sono state predisposte le tabelle definitive per la raccolta dati ed inviate a tutte le Aziende ULSS/Ospedaliere e IRCCS della Regione Veneto per la compilazione.

In particolare, per i farmaci esteri è stato chiesto di fornire l'elenco di tutti i farmaci acquistati all'estero (a prescindere dall'impiego) negli anni 2006 e 2007, separatamente per ciascun anno, specificando anche per ognuno l'importo di spesa relativo per singola indicazione di utilizzo.

Per i farmaci off-label per le malattie rare, è stata compilata una lista di farmaci, integrando i farmaci dell'elenco AIFA con i farmaci off-label evidenziati dall'indagine preliminare e dall'analisi delle prescrizioni delle terapie farmacologiche che gli Specialisti dei Centri Accreditati hanno compilato per i pazienti affetti da malattie rare nel sistema informatizzato regionale attraverso la funzione del Piano Terapeutico Personalizzato (PTP). Nella tabella inviata sono state specificate le indicazioni off-label dei farmaci per facilitare la compilazione da parte delle Aziende e IRCCS.

Anche in questo caso la compilazione è stata richiesta separatamente per gli anni 2006 e 2007, richiedendo per ogni farmaco la spesa sostenuta per singola indicazione di utilizzo e numero dei pazienti trattati. E' stato inoltre richiesto formalmente alle Aziende ULSS/Ospedaliere e IRCCS di segnalare qualsiasi altro uso off-label registrato, incluso l'uso off-label di farmaci nella popolazione pediatrica. Si riporta la lista inviata dei farmaci con specificate le indicazioni off-label come guida per la raccolta dei dati sui farmaci usati fuori indicazione per pazienti affetti da malattie rare.

Oltre a quanto comunicato dalle Aziende ULSS, Ospedaliere ed IRCCS si sono considerati i dati di spesa ricavati dal sistema di monitoraggio, parte integrante del sistema informatizzato regionale per le malattie rare facente capo al Registro Malattie Rare. Da tale fonte informativa si sono ricavati i dati relativi ai piani terapeutici personalizzati formulati dai medici specialisti dei centri accreditati per le malattie rare, comprendenti le prescrizioni di farmaci acquistati all'estero e di farmaci utilizzati off-label in pazienti con malattia rara, accompagnati da relazione clinica sui singoli casi.

#### 4.6.3. I dati di spesa

Dalla somma di tutti i dati inviati dalle Aziende ULSS ed Ospedaliere e IRCCS della Regione Veneto è risultata la seguente spesa complessiva per i farmaci riconducibili agli elenchi trasmessi dall'AIFA divisi per farmaci esteri e farmaci impiegati off-label per le malattie rare per gli anni 2006 e 2007:

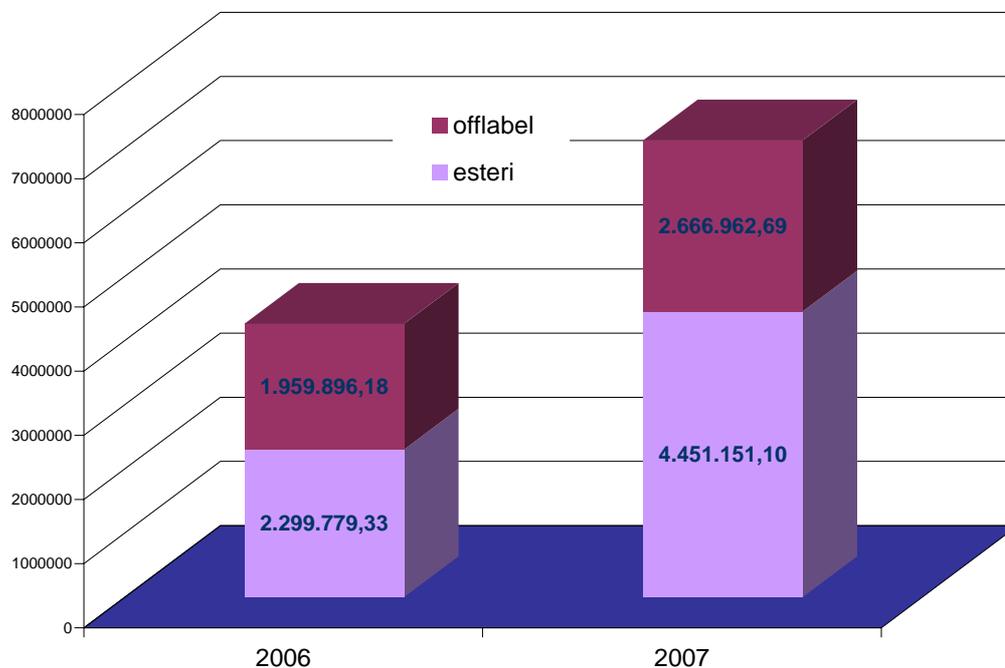
	<b>SPESA FARMACI OFF LABEL-ELENCHI AIFA</b>	<b>SPESA FARMACI ESTERI-ELENCHI AIFA</b>	<b>TOTALE</b>
<b>anno 2006</b>	€ 1.904.942,48	€ 1.119.021,25	€ 3.023.963,73
<b>anno 2007</b>	€ 2.113.025,16	€ 1.742.472,16	€ 3.855.497,32
<b>TOTALE</b>	€ 4.017.967,64	€ 2.861.493,41	€ 6.879.461,05

Si riporta anche la spesa complessiva ottenuta per gli altri farmaci acquistati all'estero e impiegati off-label per le malattie rare (non inclusi negli elenchi AIFA) per gli stessi anni 2006 e 2007:

	<b>SPESA ALTRI FARMACI ESTERI</b>	<b>SPESA ALTRI FARMACI OFF LABEL</b>	<b>TOTALE</b>
<b>anno 2006</b>	€ 1.180.758,08	€ 61.419,82	€ 1.242.177,90
<b>anno 2007</b>	€ 2.708.678,94	€ 585.516,23	€ 3.294.195,17
<b>TOTALE</b>	€ 3.889.437,02	€ 646.936,05	€ 4.536.373,07

Nella figura 11 sottostante si riassume la spesa complessiva regionale distinta per anno e per farmaci esteri e farmaci off-label.

Figura 11. Spesa della Regione Veneto per l'acquisto di farmaci esteri e per farmaci impiegati off-label nelle malattie rare-anni 2006-2007



È da sottolineare come la cifra complessiva ottenuta rappresenti tuttavia una sottostima della reale cifra di spesa sostenuta per gli impieghi previsti per l'accesso al fondo nazionale, a causa della difficoltà di raccogliere i dati richiesti, in particolare per l'anno 2006, dal momento che il monitoraggio degli usi off-label è stato normato nel 2007.

In particolare, per gli usi off label diffusi e sistematici è stato possibile raccogliere dati qualitativi relativamente alla loro esistenza, al loro stato di approvazione, ma non i corrispettivi dati quantitativi di spesa, si pensi agli usi off-label dei farmaci che sono la norma nella popolazione pediatrica.

Come conseguenza, la spesa dichiarata è sicuramente inferiore a quella realmente sostenuta dalla Regione Veneto, a causa delle difficoltà descritte di raccolta dei dati per gli usi off-label, collegate anche ai contenuti e alle specifiche della richiesta.

#### ***4.6.4. Alcune considerazioni sugli usi off-label registrati***

Dall'elenco totale dei farmaci impiegati off-label nelle malattie rare negli anni 2006 e 2007 è stato estratto il gruppo dei farmaci a maggior impatto economico (figura 12).

E' interessante notare che ben quattro farmaci orfani rientrano nella classifica dei primi dieci farmaci off-label con il maggior costo: miglustat (Zavesca), bosentan (Tracleer), sorafenib (Nexavar) e sunitinib (Sutent).

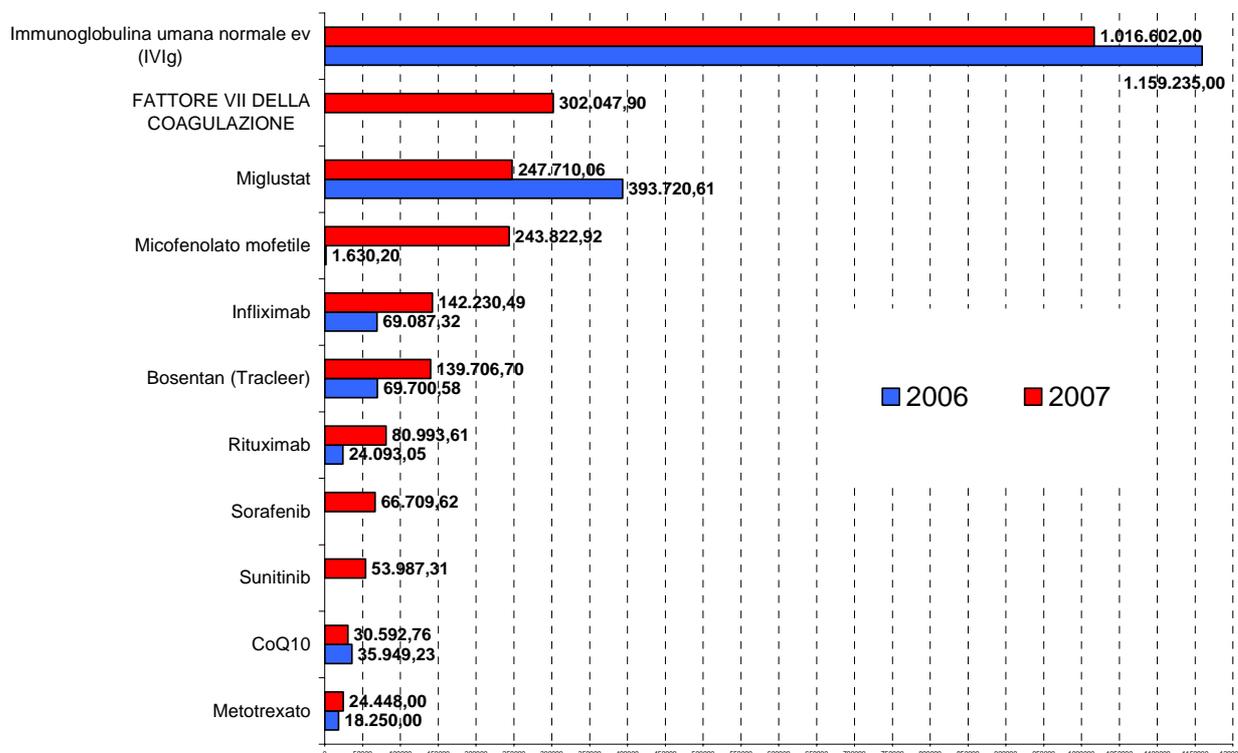
Il miglustat, approvato con procedura centralizzata dall'EMEA per la malattia di Gaucher, è stato impiegato off-label in un totale di tre pazienti sia nel 2006 che nel 2007: due pazienti affetti dalla malattia di Niemann Pick tipo C, ed un paziente affetto da Gangliosidosi tipo I. La spesa regionale per l'uso off-label di questo farmaco orfano è di circa 400 mila euro nel 2006 e di circa 250 mila euro nel 2007, a causa dell'elevato costo del farmaco orfano. Si fa notare che è già stata avviata la procedura a livello europeo per il riconoscimento dell'estensione della indicazione di questo farmaco alla malattia di Niemann Pick tipo C. Nel frattempo l'uso di questo farmaco nella malattia di Niemann Pick tipo C è stato approvato con il protocollo terapeutico regionale per le malattie rare metaboliche (si veda nella sezione corrispondente).

Il bosentan, farmaco orfano indicato per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare in classe III, sia primaria sia causata da sclerodermia oppure da deficienza cardiaca congenita con shunt, trova impiego off-label nella pratica clinica in altre forme secondarie di ipertensione arteriosa polmonare, non contemplate dal riassunto delle caratteristiche del prodotto, come nel caso dei 4 pazienti trattati nel 2006 e dei 5 pazienti trattati nel 2007.

Per quanto riguarda l'immunoglobulina umana per uso endovenoso, va precisato che il dato consistente di spesa sia per l'anno 2006 che per l'anno 2007, trasmesso da U.O. di reumatologia, si riferisce all'uso off-label principalmente nel gruppo delle malattie del tessuto connettivo e delle vasculiti. Altri dati di impieghi off-label come nel caso dei farmaci immunomodulatori rituximab, infliximab, sono in linea con i dati ritrovati nella letteratura, il primo specialmente nel trattamento di disordini ematologici autoimmuni, nelle malattie bollose autoimmuni, il secondo nel trattamento delle malattie bollose autoimmuni, in malattie del tessuto connettivo come la Dermatomiositee e in disturbi immunitari come la malattia di Behçet.

Figura 12

. I farmaci off-label a maggior impatto economico



L'indagine svolta, oltre alla funzione di tipo amministrativo, ha avuto il valore di identificare all'interno del gruppo numeroso di malattie rare, quelle con una più diffusa pratica dell'uso off-label dei farmaci, contribuendo ad indirizzare la ricerca clinica e di fare valutazioni anche in merito all'appropriatezza di certe prescrizioni off-label anche in relazione ad un adeguato utilizzo delle risorse sanitarie.

Si fa presente che nel nuovo modulo informatico del PTP si richiede al medico di specificare quando prescrive un farmaco off-label, dal sistema informativo è poi possibile scaricare il modulo dell'acquisizione del consenso informato del paziente e quello dell'assunzione di responsabilità da parte del medico da compilare all'atto della prescrizione di un farmaco off-label come previsto dalla normativa nazionale. In tal modo sarà possibile monitorare attraverso il sistema informativo le prescrizioni off-label per questi pazienti su tutto il territorio regionale.

## 4.7. I farmaci orfani

### 4.7.1. I farmaci orfani approvati nell'Unione europea e disponibili in Italia

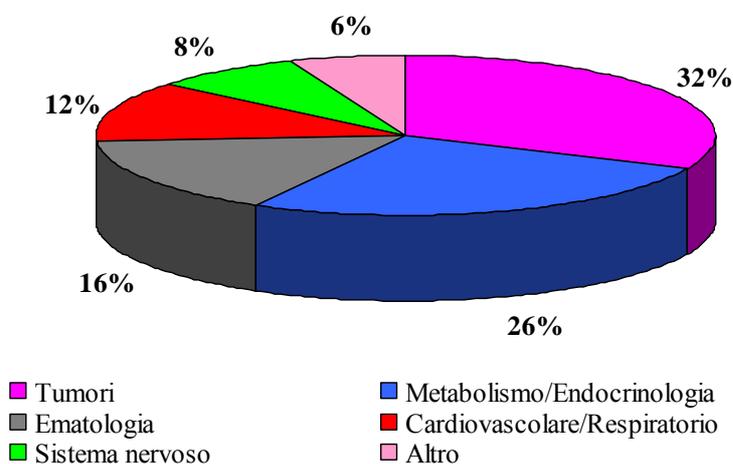
I farmaci orfani sono il frutto della ricerca e dello sviluppo di trattamenti indirizzati alla cura delle malattie rare.

Al 31 ottobre 2009 i farmaci che hanno ottenuto dall'EMA la designazione di farmaco orfano sono 602, di questi 49 hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE, come si ricava consultando il Registro Comunitario dei medicinali orfani nel sito web della Commissione Europea<sup>79</sup>.

La maggior parte dei medicinali orfani è destinata al trattamento di rare forme tumorali (32%). I farmaci per i disordini metabolici rappresentano il secondo gruppo per importanza (circa l'11%). Circa il 50% dei prodotti orfani che hanno ottenuto l'approvazione sono per uso pediatrico.

Nella figura 13 si riporta la distribuzione dei farmaci orfani approvati dall'EMA per area terapeutica.

Figura 13. Distribuzione area terapeutica dei farmaci orfani approvati dall'EMA



L'80% delle malattie rare ha un'origine genetica, di conseguenza è dalla ricerca biotecnologica che possono derivare i maggiori contributi per la cura. Non a caso più del 20% dei prodotti che hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano sono prodotti biotecnologici e più del 50% sono prodotti innovativi. I medicinali con designazione di farmaco orfano comprendono vari esempi di terapie avanzate, come

prodotti di terapia genica per le malattie ereditarie, ad esempio per la Distrofia muscolare di Duchenne, le Immunodeficienze Severe Combinate (SCID) e i tumori rari (come il carcinoma a cellule renali, il glioma).

Nonostante il successo degli incentivi forniti dal Regolamento europeo n. 141/2000 allo sviluppo e alla registrazione dei medicinali orfani, l'accesso dei cittadini a terapie salvavita è fortemente limitato da due fattori: in primo luogo, alcune aziende non commercializzano in tutti gli Stati membri i prodotti per i quali hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, a causa dei vincoli di autorizzazione a livello di ciascun Stato membro; in secondo luogo, si sono rilevati ritardi di carattere amministrativo (ben oltre il limite legale di 180 giorni) nella disponibilità dei medicinali orfani autorizzati. Tutto ciò determina grandi differenze nel numero di farmaci disponibili nei diversi Stati membri, e quindi di accesso alle cure disponibili fra i cittadini della Comunità europea.

I farmaci orfani in commercio in Italia sono in totale 39: di questi 15 sono quelli approvati per le malattie rare incluse nel DM 279/2001 e, quindi monitorate dal Registro Malattie Rare della Regione Veneto (tabella 14).

Tabella 14. I farmaci orfani approvati dall'EMA in commercio in Italia

<b>Farmaco Orfano</b>	<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazione per la designazione di farmaco orfano</b>	<b>Ditta produttrice</b>
Aldurazyme	Laronidasi	Mucopolisaccaridosi di tipo I	Genzyme
Atriance	Nelarabina	Leucemia linfoblastica acuta	Glaxosmithkline
Busilvex	Busulfan	Trattamento di condizionamento precedente al convenzionale trapianto di cellule emopoietiche progenitrici - HPCT	Pierre Fabre pharma
Carbaglu	Acido carginico	Iperammonemia dovuta alla deficienza di Nacetilglutammato sintasi	Orphan Europe
Cystadane	Betaina anidra	Omocistinuria	Orphan Europe
Evoltra	Clofarabina	Leucemia linfoblastica acuta	Genzyme
Exjade	Deferasirox	Trattamento del sovraccarico cronico di ferro in pazienti con beta talassemia major	Novartis farma
Fabrazyme	Agalsidasi beta	Malattia di Fabry	Genzyme

<b>Farmaco Orfano</b>	<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazione per la designazione di farmaco orfano</b>	<b>Ditta produttrice</b>
Glivec	Imatinib	Leucemia mieloide cronica	Novartis farma
Increlex	Mecasermin	Deficit di IGF-1	Ipsen
Inovelon	Rufinamide	Sindrome di Lennox-Gastaut	Eisai
Lysodren	Mitotano	Carcinoma corticosurrenalico (corticosurrenale)	Laboratoire hra phar
Myozyme	Alglucosidasi alfa	Malattia di Pompe (deficit di a-glucosidasi acida)	Genzyme
Naglazyme	Galsulfase	Mucopolisaccaridosi di tipo VI	Biomarin europe
Nexavar	Sorafenib tisolato	Carcinoma a cellule renali	Bayer
Pedea	Ibuprofene	Dotto arterioso pervio	Orphan Europe
Prialt	Ziconotide	Dolore cronico in pazienti che richiedono analgesia intratecale	Eisai
Replagal	Algasidase alfa	Malattia di Fabry	Shire Italia
Revatio	Sildenafil	Ipertensione arteriosa polmonare	Pfizer Italia
Revlimid	Lenalidomide	Mieloma multiplo	Celgene
Savene	Dexraroxano	Extravasazione dell'antraciclina	Adienne
Soliris	Eculizumab	Emoglobinuria parossitica notturna	Alexion pharma
Somavert	Pegvisomant	Acromegalia	Pfizer
Sprycel	Dasatinib	Leucemia mieloide cronica	Bristol-myers squibb
Sutent	Sunitinib malato	Tumori stromali del tratto gastrointestinale	Pfizer
Tasigna	Nilotinib	Leucemia Mieloide Cronica	Novartis farma
Thelin	Sitaxentan sodico	Ipertensione arteriosa polmonare	Encysive
Torisel	Temsilorumus	Carcinoma delle cellule renali	Wyeth lederle

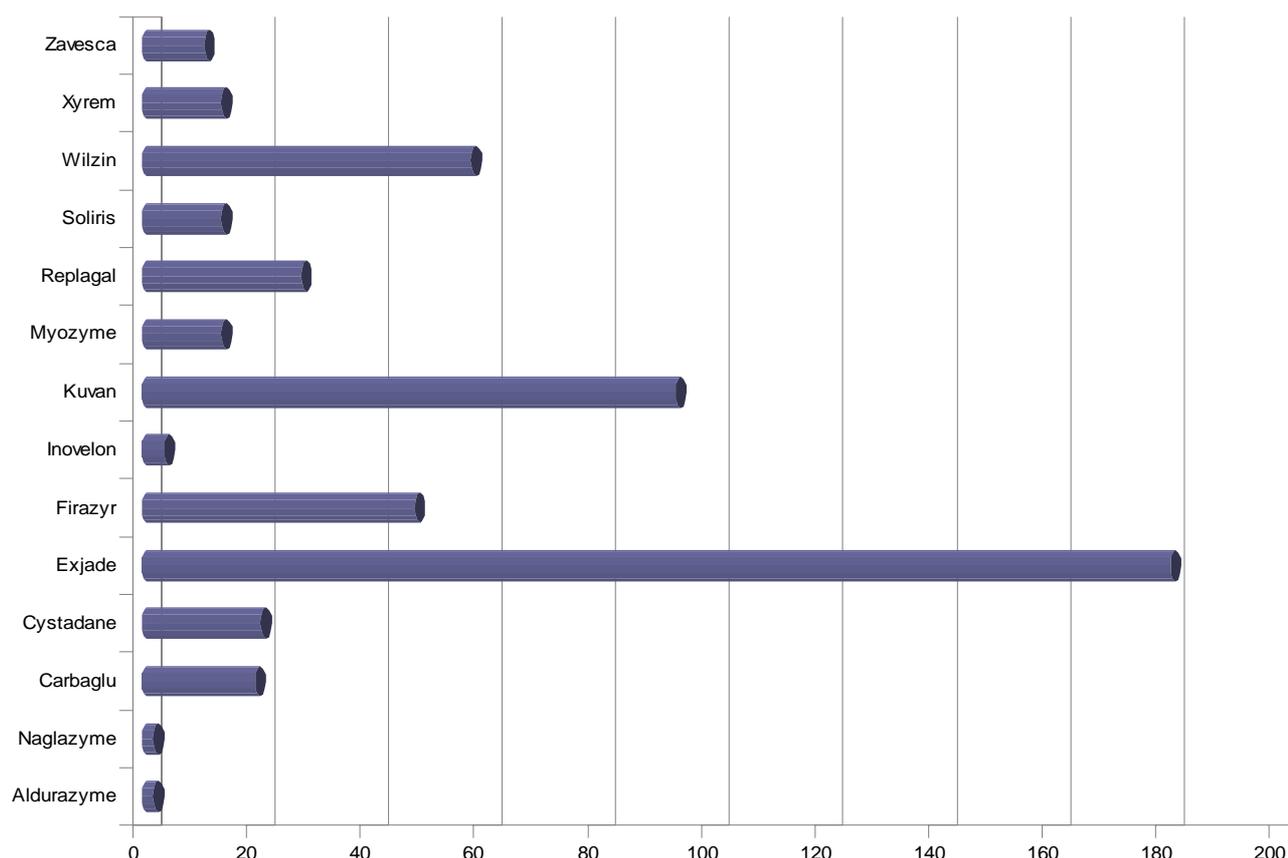
<b>Farmaco Orfano</b>	<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazione per la designazione di farmaco orfano</b>	<b>Ditta produttrice</b>
Tracleer	Bosentan	Ipertensione arteriosa polmonare	Actelion Pharmaceuticals
Trisenox	Triossido di arsenico	Leucemia promielocitica acuta	Cephalon
Ventavis	Iloprost	Ipertensione polmonare primaria	Italfarmaco
Wilzin	Zinco acetato diidrato	Morbo di Wilson	Orphan Europe
Xagrid	Anagrelide	Trombocitemia essenziale	Shire
Xyrem	Sodio oxibato	Narcolessia	Ucb pharma
Yondelis	Trabectedina	Sarcoma dei Tessuti Molli	Pharmamar
Volibris	ambrisentan	Ipertensione polmonare arteriosa	Glaxosmithkline
Zavesca	Miglustat	Malattia di Gaucher	Actelion Pharmaceuticals
Firazyr	icatibant acetato	Angioedema ereditario	Shire
Kuvan	sapropterina dicloridrato	Iperfenilalaninemia	Merck serono

Dati aggiornati al 31 ottobre 2009 (fonte EMEA)

Nel corso dell'anno 2008, il Registro Malattie Rare Regione Veneto ha stimato l'impatto di spesa dei farmaci orfani disponibili in Italia per le malattie rare del DM 279/2001 sul Servizio Sanitario Regionale, sulla base dei dati epidemiologici disponibili dal sistema informatico: si è stimato che l'impatto di questi farmaci ad alto costo sulla spesa farmaceutica complessiva regionale si aggira intorno al 4,7%, per l'anno considerato 2007<sup>80</sup>. Sebbene rilevante, il dato di spesa calcolato non include la spesa riguardante gli altri medicinali orfani in commercio in Italia approvati per altre malattie rare non incluse nell'elenco del DM n. 279/2001, ad esempio l'ipertensione polmonare arteriosa e molte forme rare tumorali.

Nella figura 14 si riporta il numero di certificati presenti nel sistema informativo al 31 dicembre 2009 dei pazienti affetti da malattie rare ex DM n. 279/2001 per le quali sono disponibili in Italia uno o più farmaci orfani.

Figura 14. Numero dei pazienti certificati nel Registro Malattie Rare per ciascun farmaco orfano



La disponibilità di dati epidemiologici provenienti da monitoraggi area-based è essenziale per prevedere il numero di pazienti realmente eleggibili ai medicinali orfani e conseguentemente fare previsioni di spesa. Un sistema di monitoraggio delle malattie rare che collega la registrazione dei casi di malattia rara con l'erogazione dell'assistenza sanitaria prevista per legge rappresenta uno strumento importante a supporto della programmazione sanitaria regionale. Poiché l'immissione in commercio di molecole orfane avviene anche in "circostanze eccezionali", anche quando il numero dei pazienti sottoposti ai trial clinici registrativi è limitato a causa della rarità stessa della malattia ed è impossibile compararne l'efficacia con altri trattamenti esistenti, è necessario che la ricerca clinica continui anche nella fase di post-marketing.

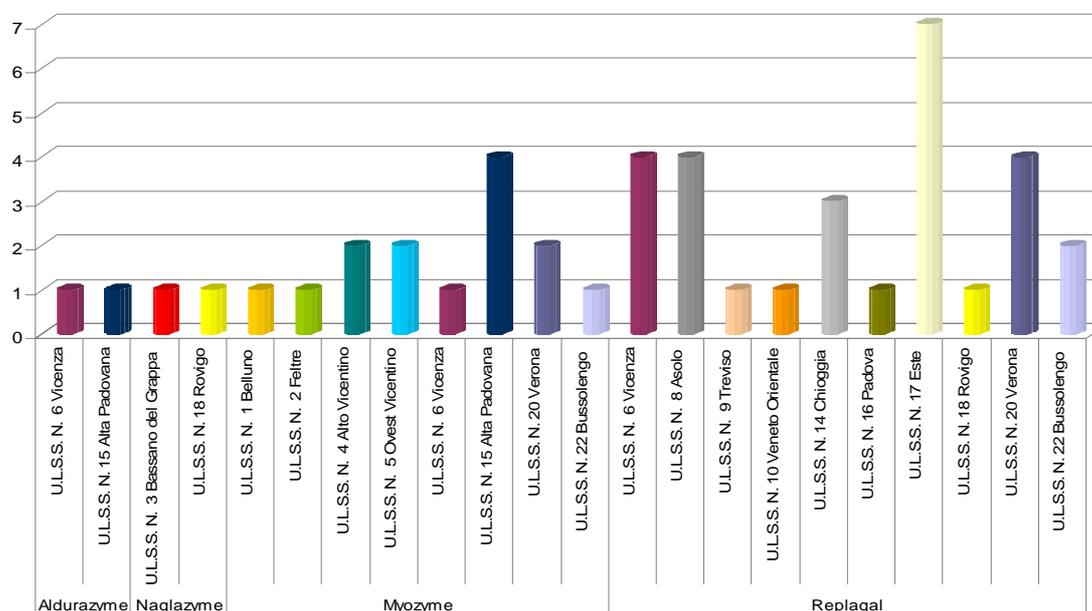
L'implementazione di sistemi di monitoraggio post-marketing permetterebbe un maggiore controllo dei prezzi di mercato di questi farmaci in funzione della loro diffusione reale e del loro utilizzo nella pratica clinica ma anche in vista di un monitoraggio della reale efficacia clinica..

Il problema dell'accesso alle cure disponibili, nel caso particolare di alcuni farmaci orfani a somministrazione ospedaliera, può essere influenzato anche dalla distanza dei Centri di Riferimento dal luogo in cui è domiciliato il paziente che riceve la prescrizione del farmaco orfano.

La questione riguarda particolarmente farmaci come l'Aldurayme, il Naglazyme che prevedono un accesso ospedaliero alla settimana per la somministrazione infusioneale, oppure i farmaci Myozyme, Replagal, Fabrazyme, per i quali è previsto un accesso ospedaliero quindicinale. La frequenza elevata di somministrazioni di questi farmaci orfani in ambiente ospedaliero può comportare seri disagi per quei pazienti che risiedono o sono domiciliati in zone distanti dai Centri di Riferimento per le loro malattie (si veda la figura 15): i Centri di Riferimento regionali per le malattie rare a cui sono destinati i farmaci orfani sopra elencati, si trovano presso l'Azienda Ospedaliera di Padova e l'Azienda Ospedaliera di Verona (soltanto nel caso della malattia di Fabry, un ulteriore Centro accreditato è situato a Venezia).

Il principio di equità di accesso alle cure disponibili non può pertanto prescindere anche da questo aspetto, motivo per cui si è deciso attraverso la realizzazione del modulo per la gestione dei farmaci orfani di consentire al medico che prescrive nel sistema informatico un farmaco orfano di scegliere al momento della prescrizione le strutture per l'erogazione e la somministrazione del farmaco, potendo scegliere di inviare al paziente presso un ospedale di residenza, fermo restando che il medico responsabile della prescrizione e del monitoraggio clinico del farmaco è il medico del centro di Riferimento. Nella figura 15 si riporta la distribuzione dei pazienti potenziali/effettivi utilizzatori dei farmaci orfani sopra descritti.

Figura 15. Distribuzione dei pazienti per farmaco orfano nelle ASL regionali



Come è già in parte emerso, presso l’Azienda Ospedaliera di Padova si trovano i Centri di Riferimento regionali per molti gruppi di patologie rare: per tale motivo l’Azienda Ospedaliera di Padova rappresenta un polo attrattivo per pazienti affetti da malattie rare provenienti da ogni parte della Regione oltre che dal resto d’Italia. Il problema della sostenibilità diventa allora una vera e propria sfida: si riporta di seguito la spesa sostenuta dall’Azienda negli ultimi due anni soltanto in relazione all’impiego di farmaci orfani per pazienti affetti da malattie rare ex DM n. 279/2001 in carico a medici dei Centri di Riferimento dell’Azienda (tabella 15).

Tabella 15. Dati di spesa per farmaci orfani per malattie rare ex DM n. 279/2001 forniti dall'Azienda Ospedaliera di Padova per gli anni 2008-2009

<b>Farmaco orfano</b>	<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazione terapeutica approvata</b>	<b>N° pazienti trattati negli ultimi 2 anni</b>	<b>N° pazienti in età pediatrica trattati negli ultimi 2 anni</b>	<b>N° pazienti con uso off-label del farmaco negli ultimi 2 anni</b>	<b>Totale spesa (euro)</b>	<b>Modalità somministrazione</b>
Replagal	Algasidasi alfa	Malattia di Fabry	2	1	0	<b>24.069</b>	DIRETTA
Fabrazyme	Agalsidasi beta	Malattia di Fabry					
Zavesca	Miglustat	Malattia di Gaucher Tipo 1	1	1	0	<b>324.781</b>	DIRETTA in REPARTO
Carbaglu	Acido carglumico	Iperammonemia dovuta alla deficienza di N-acetilglutammato sintetasi	2	2	0	<b>2.437</b>	REPARTO
Orfadin	Nitisinone	Tirosinemia ereditaria di tipo 1					
Myozyme	Alglucosidasi alfa	Malattia di Pompe	6	3	0	<b>263.964</b>	DIRETTA in REPARTO
Aldurazyme	Laronidasi	Mucopolisaccaridosi di tipo I	2	2	0	<b>348.850</b>	DIRETTA in REPARTO
Naglazyme	Galsulfase	Mucopolisaccaridosi di tipo VI	3	3	0	<b>1.738.573</b>	DIRETTA in REPARTO
Cystadane	Betaina anidra	Omocistinuria					
Wilzin	Zinco acetato diidrato	Morbo di Wilson	2	0	0	<b>3.039</b>	DIRETTA
Onsenal	Celecoxib	Poliposi adenomatosa familiare					
Diacomit	Stiripentolo	Epilessia mioclonica severa dell'infanzia	2	2		<b>3.366</b>	ESTERO
Elaprased	Idursulfase	Mucopolisaccaridosi di tipo II (Sindrome di Hunter)	5	4	0	<b>2.934.988</b>	ESTERO

Farmaco orfano	Principio attivo	Indicazione terapeutica approvata	N° pazienti trattati negli ultimi 2 anni	N° pazienti in età pediatrica trattati negli ultimi 2 anni	N° pazienti con uso off-label del farmaco negli ultimi 2 anni	Totale spesa (euro)	Modalità somministrazione
Exjade	Deferasirox	Trattamento del sovraccarico cronico di ferro in pazienti con beta talassemia major	12	2	0	<b>124.076</b>	DIRETTA
Xyrem	Sodio oxibato	Narcolessia					
Firazyr	Icatibant acetato	Angioedema ereditario					
Siklos	Idrossicarbamide	Anemia a cellule falciformi					
Soliris	Eculizumab	Emoglobinuria parossitica notturna	1	0	0	<b>410.999</b>	DIRETTA
Kuvan	sapropterina dicloridrato	Iperfenilalaninemia					
Inovelon	Rufinamide	Sindrome di Lennox-Gastaut					
Revatio	Sildenafil	Ipertensione arteriosa polmonare*	20 + **	19	1 PAZIENTE ipertensione polmonare in classe III/IV nonostante terapia con bosentan	<b>70.646 + SPESA VIAGRA</b>	DIRETTA in REPARTO
Thelin	Sitaxentan sodico	Ipertensione arteriosa polmonare*					

Farmaco orfano	Principio attivo	Indicazione terapeutica approvata	N° pazienti trattati negli ultimi 2 anni	N° pazienti in età pediatrica trattati negli ultimi 2 anni	N° pazienti con uso off-label del farmaco negli ultimi 2 anni	Totale spesa (euro)	Modalità somministrazione
Tracleer	Bosentan	Ipertensione arteriosa polmonare*	96 + **	3	9 PAZIENTI_ LES_ Ipertensione polmonare in polimiosite_ Enteropatia proteinodisperdente ed ipertensione polmonare_ Ipertensione polmonare primitiva(pz pediatrico)_ Ipertensione polmonare e shunt portocavale (pz pediatrico)_ Sindrome portopolmonare severa in trombosi della vena porta severa_ Ulcere ischemiche digitali inferiori poco responsive ai trattamenti settimanali con ilprost_ cardiopatia in scompenso cardiaco paziente pediatrico_ ipertensione polmonare in paziente pediatrico.	<b>3.376.801</b>	DIRETTA in REPARTO
Ventavis	Iloprost	Ipertensione polmonare primaria*	**	**	0	<b>919</b>	REPARTO
Volibris	ambrisentan	Ipertensione polmonare arteriosa*					
Cerezyme	Imiglucerasi	Malattia di Gaucher Tipo 1 o Tipo 3	3	2	0	<b>553.999</b>	DIRETTA

**TOTALE SPESA****10.181.506**

\* Malattia rara proposta per essere inserita nell'elenco ministeriale

\*\* pazienti trattati in regime di ricovero/day hospital

SPESA VIAGRA=9524,00

I dati sono stati ottenuti con il sistema gestionale QLIK.

Per paziente pediatrico si intende il paziente di età pari o inferiore a 16 anni

#### **4.8. Il nuovo piano terapeutico personalizzato**

Per favorire la rapida applicazione dei protocolli terapeutici condivisi dai Centri di Riferimento interregionali, garantendo nel contempo equità di accesso ai nuovi farmaci disponibili in esenzione per i pazienti seguiti dai Centri, si è collegata la loro erogazione alla prescrizione di un piano terapeutico personalizzato (PTP), che deve essere redatto da un medico specialista di un Centro accreditato per la patologia. La formulazione di detto piano terapeutico avviene utilizzando un'apposita funzione predisposta all'interno del sistema informatizzato, utilizzato anche per la certificazione. Tale funzione permette nel contempo anche di monitorare l'uso ed il consumo dei farmaci inseriti nei protocolli farmacologici per le persone con malattia rara. Il piano terapeutico, pensato come unico, può essere redatto sia al momento della definizione diagnostica e certificazione del paziente, sia in qualsiasi altro momento successivo. Il piano terapeutico non è pensato per prescrivere unicamente i farmaci extra-LEA, ma consente di annotare qualsiasi altra prescrizione relativa ad un determinato paziente, sia farmacologica che di altro tipo. Nel tempo si è inoltre sviluppata una funzione ulteriore denominata "epicrisi", che consente di riportare informazioni cliniche sintetiche in campi di testo liberi, che vengono archiviate, potendo essere consultate dal clinico in qualsiasi momento. Il senso di questa funzione è quello di registrare quelle informazioni, siano esse valori di esami di laboratorio, sintesi di referti, avvenute complicanze, in generale qualsiasi dato che, a giudizio del medico, può essere utile per decidere nell'immediato e nel programma futuro relativo a quel determinato paziente.

Per ritornare al modulo del piano terapeutico, in virtù del principio di libertà di scelta delle cure da parte del paziente, questo può essere redatto anche da un medico specialista appartenente ad una Unità Operativa diversa da quella in cui è stata emessa la certificazione di malattia rara. In questo caso è il paziente a fornire la chiave di accesso (costituita da cognome, nome, data di nascita, luogo di nascita, codice di esenzione e codice personalizzato) ai propri dati clinici presenti nel Registro. Al fine di rendere condivisa ed immediatamente disponibile l'informazione che si genera a partire dal sistema, è stata realizzata una funzione di ricerca che consente di accedere ai dati del singolo paziente, se seguito dal Centro, o di visualizzare parte del piano, per esempio eventuali segnalazioni di tossicità ai trattamenti, se si tratta di pazienti seguiti presso

altri Centri. Il piano terapeutico ha una durata limitata, fino ad un massimo di 12 mesi, considerando che generalmente pazienti con questo grado di complessità sono sottoposti ad almeno un *follow-up* annuale. Il sistema informatizzato prevede che il piano terapeutico possa essere in qualsiasi momento aggiornato, confermando la terapia prescritta, oppure modificato in alcune o tutte le sue parti, o infine interrotto. Una ulteriore funzione del sistema rende disponibile per i medici dei Centri accreditati la storicizzazione di tutti i piani terapeutici stilati dalla propria Unità Operativa, che possono essere facilmente visualizzati, per esempio nel corso di *follow-up* successivi.

I servizi farmaceutici territoriali, da parte loro, secondo il tipo di abilitazione, vedono i piani terapeutici dei pazienti residenti ed i farmaci loro prescritti, caricano i dati dei consumi a partire dalle ricette che pervengono dalle farmacie territoriali, e possono produrre, in tempo reale, valutazioni di consumi e costi, per tipologia di diagnosi e di paziente.

Nell'ultimo anno, il modulo informatico per la gestione dei piani terapeutici formulati per i pazienti con malattia rara, attraverso la funzione di prescrizione predisposta nel sistema informatizzato ad uso dei Centri autorizzati, è stato completamente rinnovato nella sua architettura di base e nei suoi contenuti.

In particolare si è deciso per la parte di prescrizione di alimentare la base dati ORACLE con la banca dati del Compendio Farmaceutico Telematico (CFT). Tale implementazione si è resa necessaria sia per facilitare i medici che prescrivono, offrendo loro uno strumento di ricerca dei farmaci sia per principio attivo che per nome commerciale, sia per consentire uno stretto monitoraggio dei vari prodotti che possono essere prescritti nei piani terapeutici personalizzati dei pazienti affetti da malattie rare, in quanto codificati in maniera definita nel sistema CFT.

La pregressa gestione della prescrizione di farmaci viene ad essere completamente sostituita da un modulo che gestisce le strutture di prescrizione, dispensazione e somministrazione di tutti i farmaci, parafarmaci, dietetici, presidi, protesi e ausili. In particolare, sarà possibile gestire le prescrizioni secondo tre livelli, di cui il primo legato ai LEA nazionali, il secondo ad eventuali integrazioni regionali dipendenti dalla definizione di protocolli specifici per patologia e il terzo ad una eventuale richiesta individuale da sottoporre alla valutazione della ASL di residenza del paziente basata su un criterio di essenzialità ed in relazione alla specificità del caso.

Un'altra importante novità è rappresentata dall'attivazione del collegamento del sistema informatizzato di monitoraggio delle malattie rare alle farmacie ospedaliere, già coinvolte nell'erogazione ai pazienti affetti da malattie rare di farmaci esteri, farmaci orfani, una varietà di preparazioni galeniche magistrali, farmaci della legge 648/96.

Le farmacie ospedaliere rappresentano un punto distributivo cruciale per questa particolare popolazione di pazienti, anche in relazione alla fornitura diretta di trattamenti particolari che includono presidi medici, dispositivi sanitari in generale, inclusi dietetici, che vengono autorizzati ad hoc per l'erogazione in gratuità per casi singoli dalle Aziende U.L.S.S. di residenza dietro presentazione di un piano terapeutico personalizzato redatto da un Centro accreditato, con richiesta motivata in relazione alle specificità del caso.

Alle farmacie ospedaliere è data la vista sui piani terapeutici personalizzati dei pazienti con richieste ad esempio di preparazioni galeniche magistrali e farmaci di ambito ospedaliero, e assegnate le funzioni di caricamento delle dispensazioni effettuate, per realizzare attraverso il sistema informatico delle malattie rare un monitoraggio della spesa sostenuta a livello dell'assistenza farmaceutica fornita.

In particolare, in vista di tale collegamento, è stato implementato un modulo specifico per la prescrizione e l'erogazione delle preparazioni galeniche magistrali di competenza ospedaliera: il medico del Centro accreditato compila una ricetta magistrale informatizzata, all'atto della formulazione di un piano terapeutico personalizzato per uno specifico paziente, e inoltra la richiesta direttamente alla farmacia ospedaliera prescelta per l'allestimento, notificando la richiesta anche mediante l'invio di un fax stampabile dal sistema informatico. La farmacia ospedaliera collegandosi al sistema informatico può visualizzare la richiesta per il paziente specifico, ossia prendere visione del piano terapeutico redatto dallo specialista che contiene la prescrizione del galenico magistrale, e in seguito caricare le quantità dispensate al paziente attraverso apposita funzione.

La gestione dei farmaci orfani si inserisce nel modulo esistente per la gestione dei piani terapeutici formulati per i pazienti con malattia rara attraverso la funzione di prescrizione predisposta nel sistema informatizzato ad uso dei Centri autorizzati. Il modulo è dedicato alla gestione della terapia in senso lato, comprendente sia quella farmacologica, sia le altre possibili forme come quella chirurgica, riabilitativa, ecc. Il

modulo connette i Centri prescrittori, le farmacie ospedaliere e territoriali eventualmente erogatori, e i distretti territoriali, permettendo ai medici di famiglia di avere dirette indicazioni dai clinici dei centri di riferimento circa la terapia, il suo monitoraggio e gli elementi di allarme clinico da seguire.

La gestione dei farmaci orfani prevede per i Centri autorizzati la prescrizione dei farmaci orfani approvati con procedura centralizzata europea per le malattie rare di cui al DM 279/2001 e in commercio in Italia e la raccolta dei dati clinici quali endpoints, per realizzare attraverso il sistema un monitoraggio di questi farmaci e supportare la ricerca clinica. La prescrizione del farmaco orfano potrà avvenire contestualmente alla compilazione del certificato e quindi all'inserimento del paziente nel Registro Malattie Rare, o successivamente, secondo le necessità, da parte del medico specialista del Centro di riferimento, al quale sarà richiesto di compilare la scheda di prescrizione del farmaco orfano riportando gli elementi clinici essenziali che motivino l'inserimento in terapia del paziente e di compilare successivamente nella scheda di follow-up farmaco-specifica alcuni specifici parametri di efficacia e sicurezza. La matrice della scheda sarà mantenuta per i tutti i farmaci orfani che verranno man mano inseriti nel sistema, mentre saranno modificati i contenuti tecnici.

Il modulo predisposto collega la struttura di prescrizione del farmaco con le strutture di erogazione e somministrazione del farmaco. Contestualmente alla prescrizione del farmaco, il medico prescrittore sceglie una farmacia ospedaliera per l'erogazione del farmaco (alla quale viene indirizzata automaticamente la richiesta del farmaco ed autorizzata la vista sul particolare paziente), e può impostare direttamente all'interno dell'applicativo il percorso più adeguato per la somministrazione del farmaco per il particolare paziente, potendo scegliere se la somministrazione del farmaco deve avvenire in ambiente ospedaliero (nello stesso Centro di Riferimento oppure in altra struttura ospedaliera di residenza) oppure a livello territoriale, con il coinvolgimento del Distretto di residenza del paziente, anche nell'eventualità di una erogazione del farmaco nel contesto di una assistenza domiciliare.

E' prevista altresì la compilazione di una breve scheda di somministrazione disponibile attraverso il sistema informatizzato del Registro mirata a registrare alcune informazioni su dosaggio, eventuali reazioni avverse durante la somministrazione o tra le somministrazioni. La scheda verrà predisposta e resa disponibile per gli utilizzatori

abilitati dei centri di riferimenti o di altri ospedali incaricati del controllo clinico del paziente attraverso il sistema informatizzato del Registro Malattie Rare e permetterà anche la raccolta di alcuni dati di laboratorio, strumentali e clinici relativi all'efficacia del farmaco.

Si riportano di seguito le schermate del sistema informatico di monitoraggio delle malattie rare gestito dal Registro Malattie Rare Regione Veneto relative a:

- scheda per la certificazione dei pazienti con diagnosi di malattia rara
- il PTP nella nuova versione che include una sezione per la prescrizione dei farmaci extra-LEA concedibili in regime di esenzione in base ai protocolli terapeutici specifici patologia; una sezione per la prescrizione libera di farmaci, parafarmaci e presidi medici (con la possibilità di specificare da parte del medico l'eventuale prescrizione di un farmaco in modalità off-label), in questa sezione è prevista la prescrizione anche dei farmaci orfani che vincola il medico a compilare una scheda di monitoraggio clinico del farmaco e di scegliere le strutture di erogazione e somministrazione del farmaco); una sezione per richieste individuali motivate da sottoporre alla ULSS di residenza del paziente per l'autorizzazione all'erogazione in regime di esenzione (il medico è tenuto a compilare dei campi in cui descrivere la motivazione della richiesta in relazione alle specificità del caso, riportando anche della bibliografia a supporto della richiesta); la sezione per la prescrizione specifica di galenici che rimanda il medico prescrittore alla compilazione di una ricetta magistrale informatizzata; una sezione per la prescrizione dei farmaci esteri che richiede al medico di giustificare la richiesta di un farmaco nel caso non sia registrato in Italia; la sezione per altri trattamenti di cui potrebbe abbisognare il paziente di tipo chirurgico, riabilitativo, ecc. Infine la sezione per la prescrizione dei prodotti dietetici compare soltanto per le malattie metaboliche congenite che prevedono una dietoterapia ai sensi del DM del 8 giugno 2001.
- la schermata per il caricamento delle dispensazioni effettuate dai farmacisti ospedalieri dei farmaci o preparati galenici richiesti nei PTP dai medici dei Centri di Riferimento.

### 1. Scheda informatica per la certificazione del paziente con diagnosi di malattia rara

**Registro Malattie Rare**

Malattie Rare

Utente connesso: **utente2**

**Dati del Paziente**

**Assistito - DATI PROVVISORI**

Cognome:  Nome:   
 Detto:

Data di nascita:  Sesso:  Maschile  Femminile  
 (gg/mm/aaaa)  
 Comune di nascita:  ? Prov:   
 Stato estero di Nascita:  ?

Codice fiscale:  Codice sanitario:

**Indirizzo di residenza**

Indirizzo:  Cap:   
 Comune di residenza:  ? Prov:   
 Regione di residenza:  Azienda ULSS di residenza:   
 Stato estero di residenza:  ?

**Indirizzo di domicilio**

Domicilio diverso dalla residenza:  Si  No  
 Indirizzo:  Cap:   
 Comune di domicilio:  ? Prov:   
 Regione di domicilio:  Azienda ULSS di domicilio:   
 Stato estero di domicilio:  ?

Assistenza fornita da:  Azienda ULSS di domicilio  Azienda ULSS di residenza

**Malattia**

Malattia:  ? [Vedi scheda sul sito](#)  
 Malattia di riferim.:   
 Codice esenzione:  Codice ICD9CM:

Medico certificatore:

Usa Dietetici:

Usa farmaco orfano:  Si  No Nome farmaco:

**Dati Esordio Malattia**

Primo centro che ha effettuato la diagnosi:   
 Data diagnosi:  Data esordio malattia (mm/aaaa):   
 Fonte dati esordio:  Riferiti da paziente  Da documentazione

**Dati Utente Certificatore**

Centro che certifica:   
 Presidio che certifica:   
 Azienda che certifica:   
 Data certificato:

**2. Piano Terapeutico Personalizzato**

**Registro Malattie Rare**

Malattie Rare

**Piano Terapeutico Personalizzato** Utente connesso: uutente2

**Inserimento / Modifica Prescrizione**

**1. Trattamenti extra-LEA prescrivibili gratuitamente in base a specifici protocolli regionali**

LEVOALANINA [mostra](#)

**Farmacia Ospedaliera che eroga:**  
 Farmacia del Centro  Farmacia di Residenza

**2. Farmaci e parafarmaci**

Principio Attivo	Nome Commerciale	Posologia	Fuori indicazione
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

Aggiungi farmaco

**Farmacia Ospedaliera che eroga:**  
 Farmacia del Centro  Farmacia di Residenza

**3. Trattamenti da autorizzare in regime di esenzione in base alla Circolare Ruscitti**

Principio Attivo	Nome Commerciale	Posologia	Esenzione
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<a href="#">Relazione</a>

Aggiungi farmaco in esenzione

**Farmacia Ospedaliera che eroga:**  
 Farmacia del Centro  Farmacia di Residenza

**4. Galenici**

Principio Attivo	Nome Commerciale	Posologia	Altro
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Altro

P. attivo:

Aggiungi galenico

**5. Trattamenti esteri da autorizzare**

Principio Attivo	Nome prodotto	Posologia	Esenzione
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<a href="#">Relazione</a>

Aggiungi farmaco estero

**Farmacia Ospedaliera che eroga:**  
 Farmacia del Centro  Farmacia di Residenza

**7. Trattamenti chirurgici o altri trattamenti.**

Trattamento	Data
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Aggiungi trattamento

[Elenco PTP](#)

### 3. Ricetta informatizzata galenica magistrale

Piano Terapeutico Personalizzato Utente connesso: **utente2**

---

Al paziente sono prescritti i seguenti galenici magistrali

Trattamenti prescrivibili in regime di esenzione dalla partecipazione al costo

**LEVOALANINA - Preparazione galenica magistrale**

**Posologia:** 2 mg/kg/day os

**Forma Farmaceutica:** CAPSULE  **Sterile:**

**Via di somministrazione:** Orale

**Dosaggio:** 70mg

**Quantità:** 90 unità

**Note Formulazione Galenico:**

**Urgente:**

**Farmacia Ospedaliera che allestisce/fornisce:**

Farmacia del Centro  Farmacia di Residenza

**4. Sezione 3 del PT: richiesta motivata di trattamento da autorizzare in regime di esenzione in base alla Circolare Regionale 11/06/2008<sup>81</sup>**

**3. Trattamenti da autorizzare in regime di esenzione in base alla Circolare Ruscitti**

Principio Attivo	Nome Commerciale	Posologia	Esenzione
<input type="text"/>	FRILIVER ENERGY 24BUST 1	1 bs al bisogno	<a href="#">nascondi</a>

già autorizzato

Tipologia del prodotto:

Specificità della condizione del paziente:

Definizione della Richiesta:

Bibliografia:

Aggiungi farmaco in esenzione

**Farmacia Ospedaliera che eroga:**

Farmacia del Centro  Farmacia di Residenza

5. Scheda di monitoraggio clinico specifica per farmaco orfano legata alla prescrizione del farmaco nella malattia rara per la quale è designato

**Gestione Farmaci Orfani** Utente connesso: uutente

---

Al paziente sono prescritti i seguenti farmaci orfani

**ALGLUCOSIDASI ACIDA UMANA RICOMBINANTE**

MYOZYME\*1F 50MG/F 20ML 20mg/Kg ogni 15gg ev

Data Prima Somministrazione:

Massa ventricolare sinistra (LVM)	<input type="text" value="120"/>
Capacità vitale forzata (FVC)	<input type="text" value="67"/>
Peso/età	<input type="text" value="5"/>
Altezza/età	<input type="text" value="5"/>
Circonferenza cranica/età	<input type="text" value="50"/>

---

**Farmacia Ospedaliera:**

Farmacia del Centro  Farmacia di Residenza

---

**Centro che Somministra:**

Questo Centro  Distretto  Ospedale di Residenza

---

**Note orfani:**

## 6. Scheda di somministrazione del farmaco orfano

Nuova Somministrazione		Utente connesso: <b>uuten</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dati salvati correttamente in modalità definitiva.</li> </ul>		
Nuova somministrazione del piano 10875 valido dal 29/01/2010 al 29/01/2011		
<b>Farmaco Orfano:</b>	MYOZYME*1F 50MG/F 20ML	
<b>Parametri di Efficacia:</b>		
Massa ventricolare sinistra (LVM)	<input type="text"/>	
Capacità vitale forzata (FVC)	<input type="text"/>	
Peso/età	<input type="text"/>	
Altezza/età	<input type="text"/>	
Circonferenza cranica/età	<input type="text"/>	
Data Somministrazione:	<input type="text"/>	
Dosaggio:	<input type="text"/>	
Premedicazioni:	<input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> No Se si quali: <input type="text"/>	
<b>Eventuali effetti avversi a distanza</b>		<b>Eventuali effetti avversi alla somministrazione</b>
<input type="checkbox"/> Piressia lieve		<input type="checkbox"/> Ridotta saturazione ossigeno lieve
<input type="checkbox"/> Piressia moderata		<input type="checkbox"/> Ridotta saturazione ossigeno moderata
<input type="checkbox"/> Piressia grave		<input type="checkbox"/> Ridotta saturazione ossigeno grave
<input type="checkbox"/> Ridotta saturazione ossigeno lieve		<input type="checkbox"/> Orticaria lieve
<input type="checkbox"/> Ridotta saturazione ossigeno moderata		<input type="checkbox"/> Orticaria moderata
<input type="checkbox"/> Ridotta saturazione ossigeno grave		<input type="checkbox"/> Orticaria grave
<input type="checkbox"/> Orticaria lieve		<input type="checkbox"/> Tachipnea lieve
<input type="checkbox"/> Orticaria moderata		<input type="checkbox"/> Tachipnea moderata
<input type="checkbox"/> Orticaria grave		<input type="checkbox"/> Tachipnea grave
<input type="checkbox"/> Rash lieve		<input type="checkbox"/> Tachicardia lieve
<input type="checkbox"/> Rash moderato		<input type="checkbox"/> Tachicardia moderata
<input type="checkbox"/> Rash grave		<input type="checkbox"/> Tachicardia grave
<input type="checkbox"/> Vampate lievi		<input type="checkbox"/> Ipertensione lieve
<input type="checkbox"/> Vampate moderate		<input type="checkbox"/> Ipertensione moderata
<input type="checkbox"/> Vampate gravi		<input type="checkbox"/> Ipertensione grave
<input type="checkbox"/> Tosse lieve		<input type="checkbox"/> Rantoli lievi
<input type="checkbox"/> Tosse moderata		<input type="checkbox"/> Rantoli moderati
<input type="checkbox"/> Tosse grave		<input type="checkbox"/> Rantoli gravi
<input type="checkbox"/> Tachipnea lieve		<input type="checkbox"/> Broncospasma lieve

**7. Richiesta di erogazione di farmaco orfano contenuta nel PTP per la farmacia ospedaliera, e la schermata per il caricamento delle dispensazioni effettuate dalla farmacia ospedaliera**

**Piano Terapeutico Personalizzato** Utente connesso: mr\_farm\_h\_pd

Prescrizione rilasciata il 29/01/2010 da Prof. utente2 utente2 e valida fino al 29/01/2011

**2.Farmaci e parafarmaci**

Principio Attivo	Nome Commerciale	Posologia	Fuori indicazione
ALGLUCOSIDASI ACIDA UMANA RICOMBINANTE	MYOZYME*1F 50MG/F 20ML	20mg/Kg ogni 15gg ev <a href="#">mostra</a>	<input type="checkbox"/>

**Farmacia Ospedaliera che eroga:**

Elenco PTP Elenco Dispensazioni

**Dispensazione** Utente connesso: mr\_farm\_h\_pd

Dispensazione del piano 10875 valido dal 29/01/2010 al 29/01/2011

Data dispensazione:

**Prodotti nel PTP:**

P.Attivo	Prodotto	Forma Farm.	Prodotto Dispensato	Prezzo Unit.	Qtà
ALGLUCOSIDASI ACIDA UMANA RICOMBINANTE	MYOZYME*1F 50MG/F 20ML		<input type="text" value="MYOZYME*1F 50MG/F 20ML"/>	<input type="text" value="531"/>	<input type="text" value="1"/>



## 5. DISCUSSIONE

### **Disponibilità ed accesso ai farmaci per malattie rare**

#### **Accesso ai medicinali orfani**

Nel loro insieme le malattie rare gravano pesantemente, benché ognuna di esse colpisca un numero relativamente limitato di pazienti e di famiglie, sulla sanità pubblica.

Le malattie rare sono stimate nel mondo in un numero che varia da 5.000 a 6.000. La cura o almeno il controllo clinico delle malattie rare pone problemi del tutto particolari in quanto:

- trattasi di malattie il più delle volte genetiche che pongono pertanto difficoltà diagnostiche e che attendono i principali risultati terapeutici dallo sviluppo di nuovi farmaci ottenuti attraverso l'impiego di metodologie avanzate (biotecnologie, terapia genica, cellulare, ecc.) non sempre immediatamente disponibili;
- trattasi di malattie croniche ed invalidanti, con conseguenti specifiche esigenze assistenziali ed alti costi sanitari e sociali;
- sono tuttora spesso prive di trattamento (malattie orfane) nonostante gli incentivi forniti dalle politiche sui farmaci orfani alle aziende per promuovere la ricerca e lo sviluppo dei farmaci destinati alla cura delle malattie rare.

L'individuazione di terapie nel campo delle malattie rare ha dunque incontrato alcuni principali ostacoli: l'insufficiente comprensione dei meccanismi patofisiologici che ne sono all'origine, la mancanza di sostegno nelle prime fasi dello sviluppo clinico e l'assenza di interesse da parte dell'industria farmaceutica. Sono proprio gli elevati costi del processo di sviluppo di nuovi farmaci, insieme alla bassa redditività degli investimenti (dovuta al ristretto numero di pazienti), i fattori che più hanno frenato l'industria farmaceutica, nonostante l'enorme bisogno di farmaci per le malattie rare.

L'esperienza degli Stati Uniti attraverso l'emanazione dell'Orphan Drug Act nel 1983, ha dimostrato che è possibile ottenere importanti risultati fornendo ai ricercatori ed alle aziende assistenza nei percorsi di sviluppo di farmaci per le malattie rare e della successiva autorizzazione alla commercializzazione.

L'UE è intervenuta nel settore dei farmaci per le malattie rare in ritardo rispetto agli Stati Uniti e, successivamente, al Giappone.

Il Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani stabilisce i criteri per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani e prevede incentivi (per esempio esclusiva di mercato per 10 anni, assistenza nell'elaborazione di protocolli, accesso alla procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio) al fine di stimolare la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci per la profilassi, la diagnosi o la terapia delle malattie rare. Il primo passo per lo sviluppo di un farmaco orfano, ai sensi del Regolamento, è rappresentato dalla designazione, a cui è preposto il COMP che ha sede presso l'EMA. Al momento sono stati designati 602 farmaci orfani.

Gli Stati membri, tuttavia, non garantiscono ancora il pieno accesso a tutti i medicinali orfani approvati. Purtroppo, mentre la procedura di registrazione è unica per tutto il territorio europeo (procedura centralizzata), la reale disponibilità dei prodotti medicinali orfani agli ammalati passa attraverso diverse procedure nazionali atte a definire il prezzo e la rimborsabilità. Può quindi capitare che l'accesso al farmaco venga ritardato facendo venir meno l'obiettivo principale del Regolamento (CE) n. 141/2000, ossia la contemporaneità della disponibilità delle cure e livelli omogenei di tutela della salute per tutti i cittadini europei. Ciò anche in considerazione del fatto che i «nuovi» farmaci, ed in particolare quelli derivati da biotecnologie, hanno un costo elevato che contrasta con le esigenze di contenimento della spesa farmaceutica a cui tutti gli Stati sono tenuti a prestare attenzione.

Mentre processi come la designazione dei farmaci orfani e l'autorizzazione alla commercializzazione sono processi centralizzati, la valutazione del valore terapeutico, la politica dei prezzi e il rimborso di questi prodotti restano di competenza di ciascuno Stato. Ciascuno Stato negozia il prezzo separatamente con le industrie farmaceutiche, che tendono ad avviare le negoziazioni con gli Stati che possono accordare loro il prezzo più alto; questo prezzo è poi utilizzato come valore di riferimento nelle loro negoziazioni con altri Stati. I Paesi europei ritardano il più possibile le negoziazioni per evitare di rendere disponibile il farmaco e, quindi, di subirne i costi.

Nell'UE i medicinali orfani autorizzati sono 49 e alcuni di essi riguardano le stesse malattie, mentre numerose malattie rimangono ancora orfane di trattamenti.

Per le persone affette da malattie rare, un buon medicinale è quel farmaco che è disponibile nello Stato in cui si vive ed è rimborsato. Se uno di questi due fattori viene meno, il farmaco è poco utile e sfortunatamente, per ragioni economiche.

I malati necessitano di un accesso rapido ed ampio ai medicinali innovativi. Bisogna ricordare che le autorità nazionali sono spesso restie ad accettare di rimborsare farmaci orfani che sono di solito molto costosi, per i quali esistono talvolta estensioni di indicazioni e per i quali esiste spesso un bisogno costante di trattamento. Nonostante ciò, entrano in gioco altri fattori, come la priorità data alle malattie rare e ai farmaci orfani nel bilancio sanitario e il limite entro il quale le autorità sono in grado di monitorare e gestire l'utilizzo, per controllare i bilanci sanitari malgrado i prezzi alti. Questa è la ragione per la quale alcuni Stati membri stanno già organizzando l'utilizzo controllato dei medicinali orfani attraverso i centri di eccellenza dedicati, ai quali vengono indirizzati tutti i pazienti con una specifica malattia orfana. Pertanto, va detto che i network europei di riferimento tra i centri di eccellenza sono un modo ottimale per controllare l'utilizzo dei farmaci, facendo un uso migliore dei limitati bilanci sanitari e in definitiva riducendo le differenze di accesso nell'Unione Europea.

### **Accesso alle cure essenziali**

Può succedere che i pazienti non abbiano accesso ai trattamenti essenziali per varie ragioni che comprendono:

- alto costo e non disponibilità del farmaco nel mercato nazionale;
- farmaco escluso dalle liste di rimborsabilità perché generalmente non essenziale ma essenziale per quella specifica patologia;
- trattamento non farmacologico a pagamento (è il caso di alcuni parafarmaci, presidi sanitari);
- farmaco disponibile solo in forma galenica ma assenza di farmacie ospedaliere con competenze locali che possano produrlo.

Un'altra priorità nell'ambito delle strategie di programmazione sanitaria a favore dei pazienti affetti da malattie rare è migliorare la possibilità per questi pazienti di utilizzare nuovi medicinali prima che siano autorizzati e/o rimborsati.

Le principali criticità relative al trattamento per le persone con malattia rara sono legate alle possibilità di ottenere ad esempio farmaci in fascia C ed altri prodotti di cui possono

abbisognare come dietetici, parafarmaci, presidi medici, in definitiva trattamenti essenziali ed efficaci per la cura delle patologie rare e/o delle loro complicanze, tuttavia non inclusi nei LEA e quindi a pagamento dell'assistito. La definizione dei protocolli terapeutici per gruppi di patologie rappresenta una soluzione al problema dell'accesso alle cure essenziali disponibili per questi pazienti ed un esempio di programmazione dell'assistenza sanitaria basata sulle prove di efficacia.

Inoltre, l'erogazione dei farmaci spesso avviene lontana dalla casa del paziente.

Una soluzione possibile consiste nell'identificare una rete assistenziale costruita dagli ospedali vicino al domicilio del paziente che collabora con la rete dei Centri di Riferimento per le malattie rare ad esempio nell'erogazione e somministrazione dei farmaci orfani prescritti dai Centri accreditati.

### **Registri e basi di dati**

I registri e le basi di dati sono strumenti essenziali per ampliare le conoscenze sulle malattie rare e sviluppare la ricerca clinica. Sono infatti l'unico modo per raccogliere un numero di dati e campioni sufficienti per la ricerca epidemiologica e/o clinica.

Numerosi sono gli esempi di Registri dedicati a singole patologie rare. Un esempio di registro di malattia rara è rappresentato dal registro internazionale del gruppo di collaborazione per la malattia di Gaucher (ICGG), sponsorizzato dalla ditta farmaceutica Genzyme, istituito nel 1991<sup>82</sup>. Questo registro risulta il più completo al mondo relativo a questa patologia e contiene dati relativi a circa 4.585 pazienti con malattia di Gaucher, provenienti da 56 diversi Paesi e segnalati volontariamente da più di 700 medici. Più recentemente, *Genzyme* ha sponsorizzato anche il registro della malattia di Fabry, della malattia di Pompe e della mucopolisaccaridosi tipo I. Quest'ultimo, istituito nel 2003, aveva arruolato al maggio 2006 544 pazienti da 27 Paesi. Questi Registri sono stati realizzati allo scopo di aumentare le conoscenze sulla variabilità, sulla progressione e sulla storia naturale di queste condizioni, producendo linee-guida utili per il monitoraggio dei pazienti. Obiettivo primario è la valutazione della sicurezza e dell'efficacia delle terapie enzimatiche prodotte da Genzyme per queste condizioni. In relazione al finanziamento, i registri di patologia possono essere generalmente sponsorizzati da due tipologie di committenti: sponsor commerciali come le industrie farmaceutiche o i fornitori di servizi e assistenza sanitaria quali

assicurazioni private, ospedali, agenzie governative di assistenza. I registri di malattie lisosomiali sopra presentati appartengono al primo gruppo; lo sponsor farmaceutico vede nel registro uno strumento utile per dimostrare l'efficacia dei farmaci immessi sul mercato. È ovvio che la natura della sponsorizzazione può influire su come i dati vengono analizzati e presentati<sup>83</sup>.

A differenza dei Registri di tipo verticale, dedicati a singole patologie, il Registro delle Malattie Rare della Regione Veneto è un sistema informatico di monitoraggio area-based, con la caratteristica preminente di legare il monitoraggio di una lista ampia di malattie rare all'erogazione dei benefici previsti dalla normativa nazionale e dei livelli assistenziali aggiuntivi regionali, come trattamenti essenziali definiti da protocolli terapeutici condivisi tra i Centri di Riferimento per le malattie rare della rete interregionale di Area Vasta. Ciò rappresenta una garanzia al mantenimento nel tempo del sistema stesso. Inoltre, nei Registri visti sopra, in cui l'arruolamento del paziente è legato all'ingresso in terapia del paziente, si perdono dati importanti di valutazione della reale efficacia del farmaco (effectiveness), ad esempio non avendo alcuna informazione in merito ai motivi di scelta dei pazienti da trattare. Il Registro delle malattie rare unisce il processo di certificazione-esenzione dello stato di patologia rara all'erogazione dei benefici previsti per legge: in questo modo di ogni patologia rara si può conoscere quali sono i pazienti realmente eleggibili al trattamento, quanti vengono trattati nella pratica clinica, quindi anche il grado di accessibilità della terapia. Un registro epidemiologico così organizzato e strutturato rappresenta uno strumento ottimale per valutare ad esempio la reale applicabilità dei risultati dei trial clinici registrativi sui farmaci orfani. Come già detto in precedenza, poiché l'immissione in commercio di molecole orfane avviene anche in "circostanze eccezionali", anche quando il numero dei pazienti sottoposti ai trials clinici registrativi è limitato a causa della rarità stessa della malattia ed è impossibile compararne l'efficacia con altri trattamenti esistenti, è fondamentale che la ricerca clinica continui anche nella fase di post-marketing per valutare l'efficacia reale del farmaco nella pratica clinica, in condizioni diverse da quelle ideali del trial.

Un altro aspetto importante è che un tale sistema consente un monitoraggio clinico completo del paziente, la cui storia assistenziale è completamente seguita nel sistema, grazie al collegamento di tutti gli attori coinvolti nella presa in carico del paziente, non solo i Centri di Riferimento ma anche i servizi assistenziali territoriali, quindi non è un

monitoraggio ad hoc su un unico aspetto terapeutico. La gestione dinamica dei piani terapeutici attraverso il sistema offre il vantaggio ulteriore di conoscere di cosa si compone la terapia farmacologica prescritta dai Centri di Riferimenti ai pazienti, inclusi anche altri trattamenti come parafarmaci e presidi medici di cui possono abbisognare tali pazienti. In tal modo le informazioni legate al monitoraggio clinico dell'efficacia e della sicurezza di un farmaco orfano si arricchiscono di ulteriori dati che creano il contesto di utilizzo del farmaco, che può influenzare la trasferibilità dei risultati di efficacia del farmaco dalle condizioni strettamente controllate del trial clinico alla realtà.

Il sistema informatizzato di monitoraggio delle malattie rare permette ai diversi attori coinvolti nella presa in carico del paziente con malattia rara di relazionarsi a livelli diversi e di coordinare la gestione del paziente in tutta la rete di assistenza. Il sistema collega tutti i Centri di Riferimento individuati dalla Regione, tutti i servizi territoriali, distretti e servizi farmaceutici. La persona con malattia rara entra nel sistema dopo aver ricevuto la diagnosi di malattia rara, seguita dall'assenso rilasciato dai distretti sociosanitari. Solo in questo modo il paziente può ricevere i benefici previsti per legge. Tutte queste informazioni sono automaticamente gestite dallo stesso sistema, strutturato per fornire servizi direttamente alle persone con malattia rara e collegando in tempo reale i servizi sanitari e sociali regionali.

Il valore aggiunto di tale sistema di monitoraggio risiede nel fatto che è parte integrante della rete dei servizi, collegando, attraverso la condivisione di uno stesso strumento informativo, reti verticali e reti orizzontali di assistenza. Il sistema informativo rappresenta in questo senso un sistema erogatore di servizi, pensato e strutturato, sia nei contenuti che nell'architettura, per favorire i percorsi dei pazienti nell'ottenimento dei benefici previsti per legge. L'informazione e le soluzioni tecniche implementate rappresentano il collante che permette di unire, attorno al paziente, i diversi attori, che numerosi ed in tempi diversi, concorrono a realizzare l'assistenza e la presa in carico.

Il sistema garantisce il trasferimento di informazioni dalla rete verticale dei Centri di Riferimento alla rete orizzontale di assistenza sul territorio, collega ed allo stesso tempo potenzia i servizi assistenziali a favore dei malati rari, raccoglie dati epidemiologici per l'acquisizione di informazioni fondamentali per la definizione del problema malattie rare e quindi per l'attuazione ed offerta di appropriati interventi e servizi sanitari.

La storia assistenziale di questi pazienti è costellata da criticità: il percorso diagnostico è spesso difficile e tortuoso, il trattamento eziologico raramente disponibile, il decorso della malattia è nella maggior parte dei casi cronico, caratterizzato da aspetti di disabilità e non infrequentemente esitante in una lunga fase terminale.

Nel sistema agiscono pertanto decisori a livelli diversi, ciascuno ha delle proprie regole di decisione, tutti i decisori devono comunque rispondere allo stesso sistema, questo garantisce trasparenza tra loro e soprattutto omogeneità di comportamenti, favorendo equità di trattamento per i pazienti affetti da malattie rare di una ampia area territoriale. Il vantaggio offerto agli stessi utilizzatori del sistema è quello di disporre delle informazioni messe a disposizione anche dagli altri e soprattutto di poter decidere la gestione del paziente attraverso un sistema quale strumento che unisce tutti coloro che sono coinvolti nella presa in carico del paziente. Tutta l'informazione raccolta viene organizzata intorno al paziente venendo a costituire progressivamente una sorta di cartella clinica in linea che è stata nel tempo, e potrà essere anche in futuro, oggetto di continui ampliamenti secondo una logica modulare.

### **Evoluzione del sistema di monitoraggio delle malattie rare**

I lavori presentati in questa tesi fanno parte del più ampio progetto di rinnovamento del sistema informatizzato di monitoraggio delle malattie rare, in particolare attraverso una rinnovata gestione dei piani terapeutici, che include la gestione specifica di prescrizione-erogazione-somministrazione ad esempio dei farmaci orfani, delle preparazioni galeniche magistrali.

La pregressa gestione della prescrizione di farmaci viene in tal modo ad essere completamente sostituita da una nuova modalità di gestione che mette in relazione le strutture di prescrizione, dispensazione e somministrazione di tutti i farmaci, parafarmaci, dietetici, presidi, protesi e ausili. In particolare, sarà possibile gestire le prescrizioni secondo tre livelli, di cui il primo legato ai LEA nazionali, il secondo ad eventuali integrazioni regionali dipendenti dalla definizione di protocolli specifici per patologia e il terzo ad una eventuale richiesta individuale da sottoporre alla valutazione della ASL di residenza del paziente basata su un criterio di essenzialità ed in relazione alla specificità del caso. Il collegamento delle farmacie ospedaliere al sistema rappresenta una delle novità più importanti visto il ruolo chiave che rivestono

nell'erogazione di numerosi e diversi trattamenti a questi pazienti. Questo consentirà un monitoraggio regionale di tutta l'assistenza farmaceutica erogata a questi pazienti, territoriale ed ospedaliera, strumento fondamentale per la programmazione sanitaria per una allocazione ottimale delle risorse disponibili e per dare una risposta ai bisogni di salute di questi pazienti.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- 
- <sup>1</sup> J. C. Dousset, *Histoire des médicaments. Des origines à nos jours*, Payot, Paris 1985 ; V.A.Sironi, *Farmaco. Aspetti storici nell'opera collettanea L'universo del corpo*, vol. III, Istitite della Enciclopedia Italiana Treccani, Roma 1999, pp. 492-499; G. Cosmacin, V. A. Sironi, "Cenni di storia della farmacologia", in *Farmacologia generale e molecolare*, op. cit., pp. 9-23.
- <sup>2</sup> V. A. Sironi, *Le officine della salute. Storia del farmaco e della sua industria in Italia*, Laterza, Roma-Bari, 1992 (seconda edizione).
- <sup>3</sup> G. Cosmacini, G. Gaudenti, R. Satolli (a cura di), *Dizionario di storia della salute*, Einaudi, Torino, 1996, pp. 225-231 e inoltre E. M. Ross, "Farmacodinamica: meccanismi di azione dei farmaci e relazione tra concentrazione ed effetto dell farmaco", in A. Goodman Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies, P. Taylor (a cura di), *Le basi farmacologiche della terapia*, ottava edizione italiana a cura di N. Montanaro, Zanichelli, Bologna, 1992, pp. 31-44.
- <sup>4</sup> Silvie Fainzang "Farmaci e Società – Il paziente, il medico e la ricetta", Edizione italiana-Franco Angeli
- <sup>5</sup> C. Cipolla, *Manuale di Sociologia della Salute*", tre volumi, Franco Angeli, Milano 2004-2005.
- <sup>6</sup> G. Cosmacini "Il mestiere del medico. Storia di una professione", Cortina, Milano 2000.
- <sup>7</sup> Collins R et al. Large-scale randomised evidence: trials and overviews. In: *Non-random reflections on health services research*, Maynard & Chalmers Eds, London: BMJ Publishing Group, 1997:197-230.
- <sup>8</sup> Black N. "Experimental and observational methods of evaluation", *Br. Med. J.* 309:504, 1994
- <sup>9</sup> Vanacore N, Sorrentino C, Caffari B, Ravaioli F, Maggini M, Raschetti R. *Epidemiologia della demenza di Alzheimer in Italia e valutazioni sul numero di pazienti inclusi nel progetto Cronos. Newsletter Progetto Cronos 2002; 1: 3-6.*
- <sup>10</sup> H. P. Rang et al., "Farmacologia", Seconda Edizione, 2005, Casa Editrice Ambrosiana.
- <sup>11</sup> Zelen M. The randomization and stratification of patients to clinical trials. *J Chronic Dis.* 1974; 27: 365-375.
- <sup>12</sup> Simon R. et al. "Accelerated titration designs for phase I clinical trials in oncology" *J. Natl. Cancer Inst* 1997, 89:1138.
- <sup>13</sup> Wittes RE et al. "The phase II trial". *Cancer Treat Rep* 1985, 69:1235.
- <sup>14</sup> Simon R. "Optimal two-stage designs for phase II clinical trials". *Control Clin Trials* 1989; 10:1
- <sup>15</sup> Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, Simon R, Kaplan RS, Christian MC: *Clinical trial designs for cytostatic agents: are new approaches needed?* *J Clin Oncol*, 19: 265-272, 2001.

- 
- <sup>16</sup> Roberts TG Jr, Lynch TJ Jr, Chabner BA: The phase III trial in the era of targeted therapy: unraveling the “go or no go” decision. *J Clin Oncol* 21, 3683-3695, 2003.
- <sup>17</sup> Visa E. A. Honkanen et al., ”A three-stage clinical trial design for rare disorders”. *Statistics in Medicine* 2001; 20: 3009-3021.
- <sup>18</sup> Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence-Based Medicine. *BMJ* 1995;310:1085-6
- <sup>19</sup> Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
- 20 Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic Reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997;126:364-371.
- 21 Godwin M, Ruhland L, Casson I, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:28.
- 22 Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003;290:1624–1632.
- <sup>23</sup> Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chron Dis* 1967;20:637-48.
- <sup>24</sup> Jochen G. Salfeld\* Use of new biotechnology to design rational drugs against newly defined targets *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Vol. 18, No. 1, pp. 81–95, 2004
- 25 Tricia Nagle, Carilee Berg, Rena Nassr and Kevin Pang The further evolution of biotech *Nature Reviews* Volume 2
- <sup>26</sup> Gafni A. et al. “Guidelines for the adoption of new technologies: a prescription for uncontrolled growth in expenditures and how to avoid the probleme”. *Can Med Assoc J*, 1993; 148(6). 913-7
- 27 Saurabh Aggarwal What’s fueling the biotech engine—2007 *nature biotechnology* volume 26 number 11 november 2008
- <sup>28</sup> US Orphan Drug Act. Public Law 97–414, January 4, 1983.
- <sup>29</sup> Orphan Drug Program. Therapeutic Goods Administration (Australia), 1998. ([www.health.gov.au.tga](http://www.health.gov.au.tga)). Data ultimo accesso: 5 settembre 2007.
- <sup>30</sup> The Ministry of Health and Welfare (MHW). (<http://www.mhw.go.jp/index.html>) (Japanese), (<http://www.mhw.go.jp/english/index.html>). (English). Data ultimo accesso: 5 settembre 2007
- <sup>31</sup> Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of December 16, 1999 on Orphan Medicinal Products. *Official Journal of the European Communities*. Jan 22, 2000 (L18/1).
- <sup>32</sup> Regulation (EC) No 847/2000 of April 27, 2000. Laying Down the Provisions for Implementation of the Criteria for Designation of a Medicinal Product as an Orphan Medicinal Product and Definition of the Concepts ‘Similar Medicinal Product’ and ‘Clinical Superiority.’ *Official Journal of the European Communities*. Apr 28, 2000 (L103/5).

- 
- <sup>33</sup> Piano Nazionale Francese per le malattie rare 2005-2008. Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge. ([http://www.orpha.net/testor/doc/PMR\\_IT.pdf](http://www.orpha.net/testor/doc/PMR_IT.pdf)). Data ultimo accesso: agosto 2007.
- <sup>34</sup> Eurordis. (<http://www.eurordis.org/>). Data ultimo accesso: dicembre 2007.
- <sup>35</sup> US Orphan Drug Act. Public Law 97-414, January 4, 1983
- <sup>36</sup> Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of December 16, 1999 on Orphan Medicinal Products. Official Journal of the European Communities. Jan 22, 2000 (L18/1).
- <sup>37</sup> Scott L.D., Alder S., Usui E., Lui K. Orphan Drugs: the current situation in the United States, Europe and Asia. Meyers A. S. Drug Information Journal 1997; 31: 101-104
- <sup>38</sup> Inventory of Community and Member States' incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal products. Revision 2006. ([http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/inventory\\_2006\\_08.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/inventory_2006_08.pdf)). Data ultimo accesso: novembre 2007
- <sup>39</sup> Register of designated Orphan Medicinal Products. (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/alforphreg.htm>). Data ultimo accesso: novembre 2007.
- <sup>40</sup> EurodisCare4. ([http://www.eurordis.org/article.php3?id\\_article=1632](http://www.eurordis.org/article.php3?id_article=1632)). Data ultimo accesso: novembre 2007
- 41 Alcimed "Study on orphan drugs" Phase I Overview of the conditions for marketing orphan drugs in Europe" 2005
- 42 KCE reports 112C "Policies for Orphan Diseases and Orphan Drugs" 2009
- <sup>43</sup> Accordo ai sensi dell'articolo 4 del D.L. 28 agosto 1997, n.281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di presidi assistenziali sovraregionali per patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali ed interregionali delle malattie rare. Rep. n. 103/CSR del 10 maggio 2007.
- <sup>44</sup> Last, JM, ed. (2001). A Dictionary of Epidemiology, 4th ed. New York, Oxford University Press. ISBN 0-19-514169-5.
- 45 Deliberazioni della Giunta Regionale N. 2170 del 08 agosto 2008 "Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita".
- 46 D.M. 8 giugno 2001 "Assistenza sanitaria integrativa relativa ai prodotti destinati ad una alimentazione particolare"

- 
- <sup>47</sup> Circolare Regionale del 26/06/2003 “Gestione e monitoraggio delle prescrizioni dietetiche nelle Malattie Metaboliche congenite mediante il sistema regionale di certificazione-esenzione per le malattie rare”.
- <sup>48</sup> Circolare Regionale del 11/06/2008 “Trattamenti essenziali per soggetti affetti da malattie rare ai sensi del DM 18/05/2001 n. 279 “Regolamento di Istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell’articolo 5, comma 1 , lettera b), del D Lgs 29 aprile 1998 n. 124”.
- <sup>49</sup> Manuale Metodologico del progetto Progetto Nazionale Linee Guida, pubblicato nel 2002 ed aggiornato nel maggio del 2004 ([http://www.pnlg.it/doc/Manuale\\_PNLG.pdf](http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf))
- <sup>50</sup> SAS Institute Inc. (1999), SAS Procedure Guide, Version 8, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA.
- <sup>51</sup> Fabbris L., Capiluppi C., Giancotti G., Meneghello A.M. (1993), Statree 1.0, Edizione Summa, Padova.
- <sup>52</sup> DGR n. 204 del 08/02/2002 “Individuazione dei Presidi Regionali di Riferimento per le malattie rare ex DM del 18/05/2001 n. 279”.
- <sup>53</sup> DGR N. 2046 del 03 luglio 2007. “Accordo tra Regione del Veneto, Regione Friuli Venezia Giulia, Provincia Autonoma di Bolzano e Provincia Autonoma di Trento per la realizzazione dell'area vasta nel campo delle malattie rare. Individuazione dei Centri Interregionali di Riferimento dell'area vasta per le Malattie Rare.”
- <sup>54</sup> DGR. n. 2046 del 03 luglio 2007 “Accordo tra Regione del Veneto, Regione Friuli Venezia Giulia, Provincia Autonoma di Bolzano e Provincia Autonoma di Trento per la realizzazione dell'area vasta nel campo delle malattie rare. Individuazione dei Centri Interregionali di Riferimento dell'area vasta per le Malattie Rare”
- <sup>55</sup> Circolare Ministeriale applicativa n. 13/2001 "Indicazioni per l'applicazione dei regolamenti relativi all'esenzione per malattie croniche e rare"
- <sup>56</sup> DGR 2135/2004. “Individuazione dei medicinali erogabili con onere a carico del Servizio Sanitario Regionale a soggetti affetti da malattie rare neurologiche ex DM 18 maggio 2001 n.279”.
- <sup>57</sup> Laura E. Åberg, MD; Juha O. Rinne, MD, PhD; Irmeli Rajantie, PT; and Pirkko Santavuori, MD, PhD; A favorable response to antiparkinsonian treatment in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis; *Neurology* 2001;56:1236–1239
- <sup>58</sup> Yasutoshi Koga, Yukihiro Akita, Junko Nishioka, Shuichi Yatsuga, Nataliya Povalko, Koujyu Katayama, Toyojiro Matsuishi; MELAS and L-arginine therapy; *Mitochondrion* 7 (2007) 133–139
- <sup>59</sup> Y. Koga, MD, PhD; Y. Akita, MD, PhD; N. Junko, MD; S. Yatsuga, MD; N. Povalko, MD; R. Fukiyama, MD; M. Ishii, MD, PhD; and T. Matsuishi, MD, PhD; Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation; *Neurology* 2006;66:1766–1769

- 
- <sup>60</sup> Toribe Y, Tominaga K, Ogawa K, Suzuki Y.; Usefulness of L-arginine infusion for status epilepticus in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; *No To Hattatsu*. 2007;39(1):38-43
- 61 Y. Koga, MD, PhD; Y. Akita, MD, PhD; J. Nishioka, MD; S. Yatsuga, MD; N. Povalko, MD;  
Y. Tanabe, MD, PhD; S. Fujimoto, MD, PhD; and Toyojiro Matsuishi, MD, PhD; L-Arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS; *Neurology* 2005;64:710–712
- <sup>62</sup> Silva RC, Montenegro MA, Guerreiro CA, Guerreiro MM; Clobazam as add-on therapy in children with epileptic encephalopathy; *Can J Neurol Sci*. 2006;33(2):209-13
- <sup>63</sup> Raphael M. Bonelli, and Gregor K. Wenning; Pharmacological Management of Huntington's Disease: An Evidence-Based Review; *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12, 2701-2720
- <sup>64</sup> L. Rampello, V. Butta', R. Raffaele, I. Vecchio, G. Battaglia, G. Cormaci, and A. Alvanoa; Progressive supranuclear palsy: A systematic review; *Neurobiology of Disease* 20 (2005) 179 – 186
- 65 Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T; Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: Long-term effect; *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:843–850
- <sup>66</sup> Ameet S. Daftary, MBBS, Mark Crisanti, PhD, Maninder Kalra, MD, Brenda Wong, MD, Raouf Amin, MD; Effect of Long-term Steroids on Cough Efficiency and Respiratory Muscle Strength in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy; *Pediatrics* 2007;119:e320-e324
- <sup>67</sup> Samara Lamounier Santana Parreira, Maria Bernadete Dutra Resende, Marília Della Corte Peduto, Suely Kazue Nagahashi Marie, Mary Souza Carvalho, Umbertina Conti Reed; Quantification of muscle strength and motor ability in patients with Duchenne muscular dystrophy on steroid therapy; *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(2-A):245-250
- <sup>68</sup> T. Kurihara; New Classification and Treatment for Myotonic Disorders; *Internal Medicine* Vol 44: 1027-1032, 2005
- <sup>69</sup> B. Udd, G. Meola, R. Krahe, C. Thornton, L.P.W. Ranum, G. Bassez, W. Kress, B. Schoser, R. Moxley; Workshop report 140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management; *Neuromuscular Disorders* 16 (2006) 403–413
- 70 P. Kaufmann, MD, MSc; K. Engelstad, BS; Y. Wei, PhD; S. Jung, MPH; M.C. Sano, PhD; D.C. Shungu, PhD; W.S. Millar, MS, MD; X. Hong, MD; C.L. Gooch, MD; X. Mao, MS; J.M. Pascual, MD, PhD; M. Hirano, MD; P.W. Stacpoole, MD, PhD; S. DiMauro, MD; and D.C. De Vivo, MD;  
Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS A randomized, controlled clinical trial; *Neurology* 2006;66:324–330
- <sup>71</sup> Liesbeth Spruijt, MD, Robert K. Naviaux, MD, PhD, Karen A. McGowan, MD, William L. Nyhan, MD, PhD, Geoffrey Sheehan, MD, Richard H. Haas, MD and Bruce A. Barshop, MD, PhD; Nerve conduction changes in patients with mitochondrial diseases treated with dichloroacetate; *Muscle Nerve* 24: 916–924, 2001

- 
- <sup>72</sup> Curtò N, Tremolizzo L, Mattavelli L, Piatti ML, Marzorati L, Guerra L, Grassi MG, Ferrarese C.; A case of Melas (A3243G) on chronic dichloroacetate treatment; *Eur Neurol.* 2006;55(1):37-8. Epub 2006 Feb 9
- <sup>73</sup> DGR n. 740 del 24 marzo 2009 "Aggiornamento elenco medicinali erogabili con onere a carico del Servizio Sanitario Regionale ai soggetti affetti da malattie rare neurologiche e metaboliche ad interessamento neurologico di cui al Decreto del Ministero della Salute 18 maggio 2001, n. 279. Modifica della DGR n. 2135 del 16 luglio 2004".
- <sup>74</sup> Robert D. Steiner "Evidence Based Medicine in Inborn Errors of Metabolism: Is there any and how to Find it", *American Journal of Medical Genetics* 2005, 134A: 192-197.
- <sup>75</sup> Fernandes Saudubray Van den Berghe Walter "Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment", 4th Edition Springer, 2006
- <sup>76</sup> Nenad Blau et al. "Physician's Guide to the treatment and follow-up of Metabolic Diseases", Springer 2006
- <sup>77</sup> Provvedimento CUF 20 luglio 2000 "Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 648/96.
- <sup>78</sup> DGR n. 3135 del 20 ottobre 2009 "Elenco dei medicinali erogabili con onere a carico del Servizio Sanitario Regionale ai soggetti affetti da malattie rare metaboliche di cui al Decreto del Ministero della Salute 18 maggio 2001, n. 279
- <sup>79</sup> <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/html/alforphreg.htm>
- <sup>80</sup> C. Minichiello, S. Manea, M. Mazzucato. "The Veneto Regional Register for Rare Disorders as a local monitoring system for Orphan Drugs". Pre-Satellite Meeting of the 2nd PharmSciFair "Young Scientists meet in Nice" 7-8 June, 2009. The 2nd Pharmaceutical Sciences Fair & Exhibition (PharmSciFair) 8-12 June, 2009 Nice (France).
- <sup>81</sup> Circolare Regionale del 11/06/2008 "Trattamenti essenziali per soggetti affetti da malattie rare ex DM n. 279/2001
- <sup>82</sup> ICGG. Gaucher Registry. (<http://www.lsdregistry.net/gaucherregistry/>). Data ultimo accesso: gennaio 2007.
- <sup>83</sup> Kennedy L, Craig AM. Global registries for measuring pharmaco-economic and quality-of-life outcomes: focus on design and data collection, analysis and interpretation. *Pharmacoeconomics* 2004;22(9):551-68