

UNIAMO

Federazione Italiana malattie Rare Onlus

Il Ruolo essenziale dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

È con profonda stima e riconoscenza che ho raccolto l'invito del 1° M. Ilo Camillo Borzacchiello a stendere alcune righe di presentazione di questo volume che disegna il ruolo essenziale ricoperto dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare nel più generale quadro dei servizi per le persone con malattia rara.

UNIAMO F.I.M.R. Onlus è la federazione nazionale delle organizzazioni di persone affette da patologie rare da sempre impegnata nella tutela dei diritti e nel miglioramento della qualità della vita del paziente e della sua famiglia, attraverso un lavoro di squadra che prevede il coinvolgimento attivo di tutte le istituzioni/organizzazioni operanti nel campo delle malattie rare fra le quali siamo onorati di annoverare anche lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare.

Negli ultimi anni si sono, infatti, verificate con sempre maggior frequenza situazioni di emergenza inerenti la mancanza improvvisa sul mercato di farmaci essenziali per la cura di patologie rare o poco frequenti. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sono intervenuti per tutelare il diritto alla terapia delle persone affette chiedendo allo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze di produrre i farmaci non più disponibili. Solo la presenza sul territorio italiano di una struttura pubblica, senza scopo di lucro, dedicata alla produzione di farmaci in grado di fare rapidamente fronte alle esigenze dei cittadini, ha permesso di risolvere queste situazioni critiche.

Per questo UNIAMO F.I.M.R. Onlus si è impegnata su più fronti a sostenere la causa dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare. Innanzitutto, richiedendo pubblicamente e ufficialmente, in più occasioni, la definizione, attraverso le opportune misure normative, delle modalità di garanzia del funzionamento dello Stabilimento (cfr. "Rapporto finale Conferenza Europlan II 2012-2015") e promuovendo l'obiettivo di potenziare e valorizzare il ruolo dello Stabilimento nell'assicurare la disponibilità a costi ridotti di farmaci e altri trattamenti per le malattie rare (cfr. "Osservazioni UNIAMO al Documento Bozza Piano Nazionale Malattie Rare 2012-2015"). Consapevole dell'importanza della conoscenza e del ruolo attivo che le persone con malattia rara e le loro associazioni devono giocare, UNIAMO F.I.M.R. Onlus a fine 2013 ha, inoltre, promosso fra le proprie affiliate un'indagine sull'utilizzo off-label di farmaci per non farsi trovare impreparata di fronte alle carenze di farmaci che potrebbero presentarsi negli anni a venire come già avvenuto per la mexiletina e altri farmaci: un patrimonio informativo che ora ci auguriamo, grazie alla collaborazione delle Istituzioni competenti (non ultimo proprio lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare), possa essere pienamente valorizzato.

È solo, infatti, grazie al riconoscimento reciproco del valore di tutte le parti in gioco (istituzioni, enti, associazioni, clinici, ricercatori, industrie, ...) e alla condivisione dei percorsi che è possibile farsi carico dei problemi e donare colore e calore alle vite di tutte le persone con malattia rara.

Renza Barbon Gallupi

Presidente di UNIAMO Federazione Italiana Malati Rari ONLUS

COMMENTO AL PIANO SANITARIO MALATTIE RARE

Dr.ssa Graziella De Martino Presidente M.I.A. onlus

M.I.A: Miotonici in associazione

In relazione al punto 2.5 del Piano Nazionale Malattie rare (2013-2016) l'Associazione M.I.A. onlus richiama l'attenzione su quanto si è verificato a proposito della mexiletina cloridrato, farmaco d'elezione per il trattamento della miotonie. Tale farmaco risulta non solo fondamentale per migliorare la qualità di vita per le persone in trattamento di alcune forme di miotonie, ma essenziale per il trattamento delle forme più gravi di miotonie. Non assumere il farmaco può addirittura creare alla persona crisi di rigidità generalizzata e serie difficoltà respiratorie, con drammatico impatto sulla loro qualità di vita. Pertanto, la mexiletina è considerata da tantissime persone con miotonia un vero e proprio salvavita, non essendo possibile concepire la propria esistenza senza l'assunzione del farmaco.

Purtroppo, fino al 2010 tale farmaco è stato utilizzato off-label nel trattamento delle miotonie, in quanto il suo utilizzo ufficiale era come farmaco antiaritmico. In tale veste, è stato, nel tempo, considerato superato da nuovi farmaci antiaritmici, tanto da essere ritirato dal commercio nel marzo del 2010: un evento drammatico per tante persone che sono state private della possibilità di convivere con una sindrome miotonica di varia tipologia, considerata MR.

Solo l'interessamento dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA), ciascuno nell'ambito delle proprie competenze, hanno di fatto tutelato il diritto alla terapia delle persone con miotonia, chiedendo allo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze di produrre il farmaco non più disponibile.

L'Associazione M.I.A. onlus esprime profonda stima e viva riconoscenza alla *mission* dell'Istituto Chimico Farmaceutico Militare (ICFM), che dal 1853 garantisce eticamente il diritto alla terapia di

persone in trattamento con farmaci orfani, affinché non si sentano pazienti dimenticati. Ancor oggi le persone con miotonia si considerano garantite sul futuro della loro terapia per la capillarità e la puntualità assicurate nella distribuzione del farmaco.

Dal confronto con altre associazioni nel Convegno organizzato su *“Malattie rare e farmaci orfani”* dall’ICFM il 6 giugno 2012 si è appreso che altri farmaci come D-Penicillamina , Colestiramina e Chetoconazolo sono tornati disponibili grazie all’intervento dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze. L’esperienza del Convegno è stata un incoraggiamento a sentirsi accolti nelle proprie specifiche esigenze terapeutiche. Come dire rari si, soli non più.

Da quanto sopra esposto ed alla luce dell’esperienza della M.i.A. Onlus come associazione di malati, appare fondamentale sottolineare due aspetti:

1. L’importanza di effettuare uno screening dell’utilizzo off-label dei farmaci, in modo da evitare che si ripetano eventi quali quello descritto nel caso della mexiletina.
2. L’essenzialità e l’irrinunciabilità del ruolo dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare che, nelle condizioni attuali, svolge un ruolo fortemente significativo a supporto delle politiche del farmaco del Servizio Sanitario Nazionale e dei servizi sanitari regionali.

Presidente M.I.A. onlus

Dr.ssa Graziella De Martino

COMMENTO AL PIANO MALATTIE RARE

Associazione Nazionale Malattia di Wilson

Il consiglio direttivo dell'Associazione Nazionale Malattia di Wilson, seppur non condividendo l'ingerenza in materia sanitaria di pareri regionali (politico, economico e finanziario) non eguali in tutto il territorio Nazionale e premesso che non condividerà e non sottoscriverà alcun Piano regolamentato o interpretato in maniera difforme da quello Nazionale; considerato la necessità di ulteriori discussioni in materia; propone quanto segue:

2.1. Premessa

UN'EVENTUALE NORMA DEL LEGISLATORE DOVRA' PREVEDERE CHE NESSUNA REGIONE DOVRA' E POTRA' ADOTTARE MISURE INTERPRETATIVE INTERNE ATTRAVERSO DECRETI O LEGGI REGIONALI, O REGOLAMENTI O LINEE D'INDIRIZZO. IL PERCORSO DEL PAZIENTE DOVRA' ESSERE TUTELATO E GARANTITO IN EGUAL MISURA (EQUA ED UNIFORME) IN TUTTE LE REGIONI, SENZA INCORRERE IN DISPARITA' DI TRATTAMENTO A SECONDA DELLA FORTUNA O SFORTUNA DI ESSERE NATO IN UNA DETERMINATA REGIONE PIUTTOSTO CHE IN UN'ALTRA.

1.2 I Centri di "expertise"

per l'individuazione dei centri di esperienza ci si dovrebbe basare su criteri oggettivi (numero di pazienti in carico, pubblicazioni scientifiche, predisposizione della struttura e del personale al sostegno del paziente nel percorso multidisciplinare e di transizione dall'età pediatrica all'età adulta).

Un possibile modello di riferimento lo si potrebbe acquisire dall'esperienza francese, dove il per esempio, nel caso specifico della Malattia di Wilson, sono stati individuati due centri di riferimento Nazionali (uno per la genetica e l'altro per la diagnosi e monitoraggio) e undici centri di riferimento satellite suddivisi sul territorio collegati in rete e in contatto diretto tra loro. Tutte le informazioni raccolte dai centri satellite potranno afferire nei centri di riferimento Nazionali, riuscendo così a controllare i flussi dei dati utili alla stesura di registri ed alla raccolta di informazioni cliniche.

Particolare attenzione dovrà essere rivolta a quei centri dove si effettuano indagini genetiche, individuando quelle strutture che già offrono una certa esperienza ed un numero consistente di campioni (mutazioni) al fine di rendere più efficace possibile questo tipo di indagine. Nel caso della Malattia di Wilson, sono ad oggi conosciute oltre 500 mutazioni del gene ATP7B e non sempre è economicamente conveniente specializzare più strutture regionali e formare personale nella realizzazione di indagini di questo tipo, anche alla luce del fatto che spesso per le malattie rare si effettuano pochi esami all'anno; ne consegue che una "mobilità dei campioni" verso i centri di genetica potrebbe creare un risparmio di gran lunga superiore alla spesa che si avrebbe dotando decine o centinaia di strutture della stessa tecnologia ed expertise. Maggiori risorse dovrebbero essere previste per agevolare il paziente nella mobilità extraregione, per raggiungere i centri di esperienza ai quali dovrà essere affidato soprattutto diagnosi, monitoraggio e cura della patologia, lasciando comunque al territorio di residenza la tutela assistenziale e riabilitativa. I centri d'esperienza potranno formare e interagire anche in rete con le strutture sul territorio creando una struttura di tipo verticistica che grazie alla suddivisione delle competenze, garantirebbe miglior qualità dei servizi al paziente. (tutt'altra storia sarebbe agevolare a tutti i costi la nascita di strutture inadeguate e/o inesperte allo scopo di risparmiare sulle prestazioni extraregioni). Un esempio viene dalla nostra esperienza in Puglia, dove la regione garantiva un rimborso spese per i malati rari minorenni che si rivolgevano a strutture extraregione. Oggi grazie ad una delibera regionale che ha individuato dei centri di riferimento su autocandidatura e non

sull'esperienza, (alcuni di questi centri non hanno mai visto un paziente Wilson) questo tipo di agevolazione non è più consentito. Ciò non sarebbe un problema se queste strutture garantissero la stessa esperienza di altri centri di riferimento dove molti pazienti si sono affidati per anni.

2.2. Livelli Essenziali di Assistenza e 2.4 Percorso diagnostico e assistenziale

Maggiore attenzione e cautela si dovrebbe spendere nella stesura dei LEA e dei PDTA (piani diagnostico terapeutici assistenziali) che a causa della multidisciplinarietà delle Malattie rare, potrebbero rivelarsi INADEGUATI al tipo di patologia. Una possibile soluzione sarebbe la valutazione caso per caso ed un aggiornamento continuo dei dati clinici, delle scoperte scientifiche e dell'esperienza di pazienti ed associazioni. Giusto sarebbe dotare ogni paziente di un piano terapeutico valido su tutto il territorio dove lo specialista potrà indicare tutto quanto necessario per il trattamento, il monitoraggio e la terapia della patologia (esami clinici e strumentali, farmaci anche di fascia C, trattamenti cosmetici o dietetici, trattamenti fisioterapici, sostegno psicologico del paziente e della famiglia, ecc); ferme restando le indicazioni sull'esenzione, già presenti nel DM 279/2001.

2.7. Ricerca

Per agevolare la ricerca in campo Malattie rare, sarebbe necessario oltre ad un maggior sforzo economico da parte dello Stato, anche una consapevolezza del fatto che frammentare i pazienti indirizzandoli in tante piccole strutture, allontana la possibilità per i ricercatori di raccogliere dati sufficienti per eventuali studi o pubblicazioni. Inoltre maggiori risorse dovranno essere spostate dai maggiori risparmi che potrebbero risultare da un eventuale osservatorio dei prezzi sulle forniture alle strutture pubbliche.

2.5 Strumenti per l'innovazione terapeutica: farmaci (orfani) e legge n. 648/1996

La nostra Associazione inoltre vorrebbe esprimere un doveroso sostegno a favore di un istituzione che nel piano non viene neppure menzionata. L'Istituto Chimico Militare Farmaceutico.

Negli ultimi anni infatti, si sono verificati con sempre maggior frequenza situazioni di emergenza causate dalla indisponibilità improvvisa sul mercato di farmaci essenziali per la cura di patologie rare o poco frequenti. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) sono intervenuti, ciascuno nell'ambito delle proprie competenze, per tutelare il diritto alla terapia delle persone affette chiedendo allo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze di produrre i farmaci non più disponibili.

Solo la presenza sul territorio italiano di una struttura pubblica, dedicata alla produzione di farmaci e che non risponde esclusivamente alle stringenti logiche d'impresa, ha permesso di risolvere in tempi relativamente brevi queste situazioni critiche, offrendo un'immediata ed efficace risposta alle esigenze dei cittadini, valga come caso esemplificativo quello del Mexitil (mexiletina).

L'improvvisa indisponibilità del farmaco ha compromesso la possibilità per i pazienti di trattare efficacemente la propria patologia con un impatto devastante sulla qualità della vita, spingendoli a protestare con forza presso le istituzioni statali di riferimento.

Questo ha comportato un grosso sforzo da parte delle istituzioni stesse per rendere di nuovo disponibile in tempi ragionevolmente brevi il farmaco affidandone la produzione allo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze che si è rilevata l'unica istituzione in grado di rispondere a questa emergenza di sanità pubblica.

Situazione analoghe, verificatesi con altri farmaci (D-Penicillamina, Colestiramina e Chetoconazolo), hanno trovato soluzione solo grazie all'intervento della struttura militare.

Attualmente segnalazioni riguardanti altri farmaci sono giunte all'attenzione del Reparto Farmaci Orfani del Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS e dell'AIFA che, per una soluzione positiva ed efficace, richiederanno necessariamente l'intervento dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare.

Da quanto sopra esposto appare evidente l'essenzialità e l'irrinunciabilità di questa struttura che nelle condizioni attuali, svolge un ruolo fortemente significativo a supporto delle politiche del Farmaco del Servizio Sanitario Nazionale e dei servizi sanitari regionali.

Si ritiene opportuno, pertanto, di individuare, in un quadro di sinergie fra le istituzioni e le strutture pubbliche interessate, le modalità più idonee a garantire il funzionamento della struttura in questione anche in termini di risorse umane e tecnologiche, nonché di un adeguamento del quadro legislativo di riferimento.

Per concludere un'ultima considerazione meno tecnica e più morale va fatta sullo spregiudicato ed immorale spostamento di risorse economiche che si è deciso di destinare verso una "malattia" per la quale lo Stato stesso ne è il "virus endemico"... la ludopatia. Questa nuova patologia si riassume in "un'eziologia" determinata da azioni, poste in essere dallo STATO che "legalizzando" il gioco d'azzardo non solo diventa il responsabile di questa nuova patologia, ma per ripulirsi la coscienza si pone a paladino della "cura" della malattia distogliendo risorse che potrebbero essere destinate a quei malati che non scelgono la propria condizione. E' un po' come dire: "non preoccuparti gioca, ammalati e poi ci penso io a curarti".

In questo sistema non va dimenticata la carenza di controlli e la mancata vigilanza che spesso è carente in quella sanità sempre più marcia e sempre più affondante in scandali di corruzione e/o sprechi di qualsiasi natura (relazione della corte dei conti del giugno 2012). Una netta distinzione deve essere fatta su spesa sanitaria e costo del malato perché non sempre l'una è direttamente proporzionale all'esigenza dell'altra.



ASIMAS - onlus
Associazione Italiana Mastocitosi
Via della Famiglia, n° 15 - 40050 Castello d'Argile (BO)
cf: 91025340471 IBAN: IT84W050482340000000000458
Atto cost. reg. 08/02/08 al n.455 serie III
tel. 345.4437272 www.asimas.it e-mail info@asimas.it

Egregio Maresciallo
Dott. Borzacchiello

OGGETTO: richiesta produzione del SODIO CROMOGLICATO

Le scrivo a nome della associazione ASIMAS che riunisce i malati italiani di mastocitosi.

L'ASIMAS Associazione Italiana Mastocitosi – Onlus ha lo scopo di sensibilizzare l'opinione pubblica e di stimolare la ricerca scientifica e le case farmaceutiche per riuscire a trovare un rimedio efficace per questa patologia rara forse perché difficile da diagnosticare.

L'ASIMAS ha collaborato con il policlinico S.Matteo di Pavia per la realizzazione del Registro Italiano Mastocitosi (www.registroitalianomastocitosi.it), un database on-line per censire i malati italiani e raccogliere i dati sanitari per poter iniziare ad avviare un progetto di ricerca che oggi, purtroppo, nel nostro paese ancora non esiste.

Dopo due anni di attività partecipano alla raccolta dati **venti centri** sparsi su tutto il territorio nazionale e ad oggi sono state inserite oltre **450** cartelle cliniche.

In questi ultimi due anni ha elargito borse di studio grazie al contributo del 5 x 1000 ed alla attività di "raccolta fondi" e di autotassazione dei malati associati.

L'unico farmaco oggi individuato che è in grado di prevenire l'osteoporosi e dare beneficio quando ci sono coinvolgimenti gastroenterici è il **sodio cromoglicato**, ma i prodotti in commercio hanno costi abbastanza elevati e non rientrano nei tariffari regionale del servizio sanitario nazionale.

La invito quindi caldamente a sposare la nostra causa e ad aiutarci a risolvere almeno uno dei numerosi problemi con cui la malattia ci costringe a convivere.

Le allego l'elenco dei centri referenti per la mastocitosi, la richiesta fatta lo scorso anno per l'inserimento del farmaco nella lista 648/96 e un articolo sui benefici della terapia del **sodio cromoglicato** nella mastocitosi .

Certo di un suo cortese riscontro, colgo l'occasione per porgerLe cordiali saluti

Paolo Camagni
Vice Presidente Asimas

Como, 6 giugno 2014



ASIMAS - onlus

Associazione Italiana Mastocitosi

Via della Famiglia, n° 15 - 40050 Castello d'Argile (BO)
cf: 91025340471 IBAN: IT84W050482340000000000458
Atto cost. reg. 08/02/08 al n.455 serie III
tel. 345.4437272 www.asimas.it e-mail info@asimas.it

Allegato A: elenco dei principali centri referenti Asimas per la mastocitosi

Firenze

Prof. Alessando Maria Vannucchi / Dr.ssa Lisa Pieri
Università degli Studi di Firenze – Azienda Ospedaliera Careggi
Area Critica Medico-Chirurgica
Dipartimento di Ematologia
S.O.D. di Ematologia
Viale G. Pieraccini 17, 50134
Tel.: 055-7947688
Fax: 055-7947688
E-mail: a.vannucchi@unifi.it, lisa.pieri@libero.it

Salerno

Prof. Massimo Triggiani, Dr.ssa Diomira Magliacane, Dr.ssa Roberta Parente
Azienda Ospedaliera Universitaria
San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona
Largo Città d'Ippocrate 1
84131 Salerno
E-mail: mtriggiani@unisa.it
E-mail: mdiomira@yahoo.it
Tel. 089-672810

Torino

Dr. Enrico Heffler / Prof. Giovanni Rolla
Divisione Universitaria di Allergologia ed Immunologia Clinica
Azienda Ospedaliera Mauriziano "Umberto I"
Largo Turati 62 - 10128 - Torino
E-mail: heffler@allergology.org
E-mail: grolla@mauriziano.it
Tel.: 011-5082082
Fax: 011-5082155

Verona

Dr.ssa Roberta Zanotti
Università degli Studi di Verona – Policlinico G.B.Rossi
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Sezione di Ematologia
Piazzale L.A. Scuro 12, 37134
E-mail: roberta.zanotti@univr.it
Tel.: 045-8072556 / 045-8122556
Fax: 045-8072048



ASIMAS - onlus
Associazione Italiana Mastocitosi
Via della Famiglia, n° 15 - 40050 Castello d'Argile (BO)
cf: 91025340471 IBAN: IT84W050482340000000000458
Atto cost. reg. 08/02/08 al n.455 serie III
tel. 345.4437272 www.asimas.it e-mail info@asimas.it

Allegato B: richiesta di inserimento nella lista 648/96 del farmaco sodio cromoglicato per l'indicazione mastocitosi

A nome del Gruppo interdisciplinare per lo studio delle Mastocitosi (GISM) dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e dell'Associazione dei Pazienti affetti da Mastocitosi (Associazione Italiana Mastocitosi - ASIMAS) si richiede l'inserimento del medicinale sodio cromoglicato nell'elenco delle specialità erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge 648/96, per i pazienti affetti da mastocitosi.

Si allega una relazione a supporto della proposta di inserimento (MASTOCITOSI E SODIO CROMOGLICATO).

Il piano terapeutico previsto è di 250 mg per 3-4 volte al di per os, raddoppiabile nei rari casi con sintomi addominali poco responsivi.

I criteri per l'inclusione dei pazienti in tale piano di trattamento sono la presenza di diarrea e/o crampi addominali e/o quadro di malassorbimento intestinale; sintomi da mediatori (prurito, flushing) non responsivi all'associazione di farmaci anti H1 e anti H2.

Non sono previsti criteri d'esclusione, a parte l'intolleranza al farmaco.

I parametri per il monitoraggio clinico si basano sulla riduzione dei sintomi (n° di episodi di diarrea, riduzione dei crampi, aumento del peso, etc), in accordo alle linee guida internazionali (Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. Eur J Clin Invest. 2007 Jun;37(6):435-53).

In Italia esistono due specialità : GASTROFRENAL, NALCROM rispettivamente della ditta MarvecsPharma Services S.r.l e della Italchimici) in confezioni da 12 buste di granulare da 250 mg. Tale confezioni hanno un costo di 12,95-13,40 euro e sono in fascia C. La spesa media varia da un minimo di 93 euro/mese al massimo di 134 euro al mese; se efficace tale terapia va proseguita in maniera continuativa. L'indicazione registrata in Italia è: prevenzione dell'allergia alimentare. Il farmaco sodio cromoglicato è attualmente registrato negli U.S.A. per i pazienti affetti da mastocitosi, Le linee guida del Gruppo Spagnolo della Mastocitosi (REMA) prevedono l'utilizzo del sodio cromoglicato in tutti i pazienti, anche se asintomatici, nell'intento di prevenire le complicanze legate al rilascio cronico di mediatori, come l'osteoporosi.

In attesa se possibile di una risposta positiva, inviamo i più cordiali saluti

dr.ssa Roberta Zanotti
Responsabile del GISM
(gruppo Interdisciplinare per lo Studio della Mastocitosi)

sig Alessandro Cicotti
presidente di ASIMAS
Associazione Italiana Mastocitosi



ASIMAS - onlus

Associazione Italiana Mastocitosi

Via della Famiglia, n° 15 - 40050 Castello d'Argile (BO)
cf: 91025340471 IBAN: IT84W050482340000000000458
Atto cost. reg. 08/02/08 al n.455 serie III
tel. 345.4437272 www.asimas.it e-mail info@asimas.it

MASTOCITOSI E TERAPIA CON SODIO CROMOGLICATO.

Introduzione

La Mastocitosi, nella sue forme cutanea e sistemica, è una malattia ritenuta rara, caratterizzata da un accumulo di mastociti in vari organi (cute, osso, tratto gastrointestinale, linfonodi e milza).

Le Mastocitosi cutanee (MC), in maggioranza orticaria pigmentosa, rappresentano circa l'80% di tutte le forme di mastocitosi e insorgono prevalentemente in età pediatrica; il 55% dei casi riportati si presentano in pazienti <2 anni e un altro 10% viene diagnosticato tra i 2 e 15 anni. La maggior parte dei casi pediatrici ha una buona prognosi con graduale regressione nel periodo della pubertà, sia dei sintomi che delle lesioni cutanee. Nella maggior parte dei casi di MC in età adulta, invece, le lesioni cutanee tendono a rimanere stabili o ad aumentare nel tempo e più spesso rientrano nel quadro clinico di forme sistemiche.

epidemiologia

Non esistono dati sull'incidenza della mastocitosi sistemica nella popolazione generale. Si ritiene che la reale incidenza della Mastocitosi sia sottostimata in quanto molte forme sfuggono alla diagnosi per la loro paucisintomaticità.

Pur essendo rara non è ancora riconosciuta tale dal SSN italiano (è in lista di attesa). E' invece riconosciuta come malattia orfana (ORPHA98292).

In base all'esperienza del Gruppo interdisciplinare per lo studio delle Mastocitosi (GISM) dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (attivo dal 2006) la forma sistemica dell'adulto, considerata in letteratura molto più rara della cutanea, presenta un'incidenza di un 1 nuovo caso/anno su 100.000 adulti residenti nella provincia di Verona e una prevalenza di 7,7 casi su 100.000/adulti (4). La prevalenza riportata delle forme infantili è di circa 1/10.000 abitanti.

Clinica

Il decorso clinico della Mastocitosi sistemica (MS) è variabile, da forme asintomatiche a forme molto aggressive, e dipende essenzialmente dalla variante clinica della malattia, dall'età, dagli organi coinvolti, dall'esistenza di patologie associate e dalle complicanze. I sintomi sono correlati soprattutto alla liberazione di mediatori, ma nelle forme più aggressive anche all'infiltrazione da parte dei mastociti.

Sono state recentemente definite alcune forme caratterizzate dalla presenza d'episodi d'anafilassi, spesso life-threatening, con un'infiltrazione di mastociti con caratteri di clonalità ma insufficienti criteri per una diagnosi di mastocitosi sistemica (Sindrome da attivazione clonale dei mastociti).

I sintomi/segni d'esordio sono variegati e spesso aspecifici, non facilmente ricollegabili alla patologia di base. Oltre alle classiche lesioni cutanee, la manifestazione che porta alla diagnosi può essere un episodio d'anafilassi idiopatica o correlata ad un agente specifico (punture di imenotteri, farmaci, alimenti), un'osteoporosi non spiegata, flushing, rash cutanei, diarrea persistente, o più raramente alterazioni dell'emocromo od organomegalia. E' riportato inoltre come il 70% dei pazienti presenti alterazione del tono dell'umore fino a forme di vera e propria depressione.

terapia

Non esiste attualmente una terapia in grado di curare la mastocitosi. Nelle forme indolenti, le più frequenti, il trattamento si basa solo sull'utilizzo d'antimediatrici (anti H1, anti H2, sodio cromoglicato, etc). Nelle forme con osteoporosi sono somministrati oltre al Calcio e vitamina D, bifosfonati orali o per via ev.

Nelle forme aggressive sono utilizzati farmaci come l'alfa-interferone, la cladribina e inibitori delle tirosinchinasi (Imatinib, dasatinib, midostaurina).

Il **sodio cromoglicato** è un farmaco in grado di stabilizzare la membrana dei mastociti impedendone la degranolazione. Insieme agli antistaminici H1 e H2 rappresenta uno dei farmaci cardine nel trattamento dei sintomi da mediatori nella Mastocitosi sia dell'adulto che del bambino. La sua efficacia, documentabile talora anche dopo alcune settimane di trattamento, è

Il trattamento dei dati personali in nostro possesso avviene secondo le disposizioni del D.Lgs. 196/2003
Informativa completa sul sito www.asimas.it



ASIMAS - onlus
Associazione Italiana Mastocitosi
Via della Famiglia, n° 15 - 40050 Castello d'Argile (BO)
cf: 91025340471 IBAN: IT84W050482340000000000458
Atto cost. reg. 08/02/08 al n.455 serie III
tel. 345.4437272 www.asimas.it e-mail info@asimas.it

prevalente sia nell'adulto che nel bambino nel controllo dei sintomi gastrointestinali (diarrea, crampi, nausea e vomito) (1) oltre che nel malassorbimento. Insieme agli anti H1 e anti H2 è attivo nelle prevenzioni degli episodi di flushing e/o anafilassi idiopatiche ricorrenti. E' inoltre indicato nel trattamento dei sintomi neurologici come la cefalea, stati d'irritabilità, soprattutto nei bambini (2, 3). Nonostante lo scarso livello di assorbimento intestinale risulta utile in alcuni pazienti per il trattamento dei sintomi cutanei, inclusi il prurito, e vi sono anche segnalazioni di un'utilità nei disturbi cognitivi dell'adulto. In particolare per quanto riguarda i disturbi addominali, l'alternativa è il prednisone (4) o la budesonide, farmaci che però non possono essere utilizzati per lungo tempo e possono peggiorare la già frequente osteoporosi.

Il dosaggio previsto è di almeno 200-250 mg per 4 volte al di nell'adulto, raddoppiabile se poco efficace.

La necessità di trattamento con Sodio Cromoglicato sulla base dei sintomi in pazienti affetti da mastocitosi non è molto frequente (20-30% dei pazienti adulti), ma una volta instaurata ed efficace, necessita di essere proseguita cronicamente comportando alti costi per il paziente. In Italia esistono solo confezioni (GASTROFRENAL, NALCROM) al massimo da 12 buste da 250 mg sufficienti per 3-4 gg di terapia (costo 12,95-13,40 euro la confezione- fascia C a totale carico del paziente). La spesa minima è di 93 euro/mese a totale carico del paziente che va a sommarsi alla spesa della ranitidina e dell'antistaminico.

Negli USA l'uso del sodio cromoglicato è registrato per il trattamento della Mastocitosi, in Spagna viene distribuito un prodotto galenico a basso costo. Le linee guida del Gruppo Spagnolo della Mastocitosi (REMA) (5) prevedono l'utilizzo del sodio cromoglicato in tutti i pazienti, anche se asintomatici, nell'intento di prevenire le complicanze legate al rilascio cronico di mediatori, come l'osteoporosi.

Attualmente presso il Centro di Verona sono seguiti più di 300 pazienti affetti da mastocitosi, afferenti prevalentemente dal Veneto e dalle regioni limitrofe, ma anche da regioni più lontane del Centro e del Sud Italia. Circa il 10% richiede trattamento continuativo con sodio cromoglicato 250 mg per 3-4 volte al di, per problemi di diarrea, crampi addominali, malassorbimento e calo ponderale. In taluni casi il sodio cromoglicato viene somministrato per ridurre il prurito o la frequenza degli episodi di flushing, con discreta efficacia nei casi resistenti al solo trattamento con anti H1 e anti H2. Spesso la terapia viene abbandonata sia per i costi troppo elevati che per la necessità continua di ricetta da parte del medico.

Referenze:

- 1) Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2006;5:61-77.
- 2) Castells M, Metcalfe DD, Escribano L et al Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol*. 2011, 12:259-70.
- 3) Valent P, Akin C, Escribano L, Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest*. 2007 Jun;37(6):435-53.
- 4) Pardanani A How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood*. 2013 Apr 18;121(16):3085-94
- 5) B. de la Hoz, D. Gonzalez de Olano, I. Alvarez, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2008; 31 (1): 11-32.



**International Aicardi-Goutières Syndrome
Association
Associazione Internazionale Sindrome
Aicardi-Goutières**

ONLUS
CF 96038500185

Spett. STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO MILITARE
Via Reginaldo Giuliani, 201 – 50141 Firenze

c.a. **Maggiore Generale Giocondo Santoni**

c.c. Responsabile progetto Malattie Rare e
Farmaci Orfani
Maresciallo Camillo Borzacchiello

Oggetto: Mancanza di Niaprazina sul mercato.

Nel richiedere la niaprazina oramai non reperibile sul mercato da inizio 2012 ci rivolgiamo a codesto SCFM da sempre sensibile e disponibile nella gestione delle emergenze dovuta alle carenze dei farmaci.

La presenza sul territorio nazionale di una struttura pubblica come la vostra da sempre attiva nella produzione di farmaci ed in grado di intervenire, con tempi ragionevoli, ci consente di sperare nella soluzione di una situazione che sta diventando critica.

Abbiamo provato a trovare una soluzione galenica alla niaprazina ma l'assenza sul mercato del principio attivo non ci ha permesso di trovare uno sbocco alle nostre necessità.

Proprio per queste difficoltà ci rivolgiamo accuratamente all'Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare del quale non solo è noto il rilevante **ruolo sociale** al servizio della collettività ma anche la competenza e la rapidità nella produzione dei farmaci.

Nostro figlio Diego ha 15 anni ed è affetto dalla Sindrome di Aicardi-Goutieres malattia genetica rara che provoca anche disturbi del sonno.

L'anno scorso per circa 6 mesi abbiamo provato, con l'aiuto dei neurologi della nostra associazione, a sostituire il Nopron con altri farmaci: Lyseen, Valium, Frisium, Theralene.

Abbiamo sempre avuto molti problemi, in alcuni casi dormiva troppo anche di giorno, in altri non dormiva o era irritabile, alcuni farmaci gli davano problemi di reflusso,

Alla fine siamo riusciti a ritrovare il Nopron alla farmacia del Vaticano ed anche a recuperare il sonno.

Tuttavia anche alla farmacia del Vaticano si verificano problemi di approvvigionamento del farmaco.

Vorremmo chiedere se è possibile per voi, produrre in tempi brevi il NOPRON, principio attivo Niaprazina in modo tale restituire al nostro Diego, se non una vita normale, il beneficio del sonno e della tranquillità.

**INTERNATIONAL AICARDI -GOUTIERES
SYNDROME ASSOCIATION - I.A.G.S.A. - onlus**
Sede Operativa
Via XXV Aprile, 11 – 20084 Lacchiarella-Mi-Italia
Tel e Fax 02/90076786
e-mail: iagsa@libero.it
sito web : www.aicardi-goutieres.org



**International Aicardi-Goutières Syndrome
Association
Associazione Internazionale Sindrome
Aicardi-Goutières**

ONLUS
CF 96038500185

La sindrome di Aicardi-Goutières da cui sono affetti i nostri ragazzi è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva, il cui quadro clinico è caratterizzato fondamentalmente dalla presenza di microcefalia, segni neurologici di coinvolgimento delle vie piramidali ed extrapiramidali, calcificazioni ai nuclei della base, leucodistrofia, atrofia cerebrale, aumento dei linfociti nel liquor cefalo-rachidiano ed elevati livelli dell'interferone alfa liquorale.

Le prime descrizioni della malattia risalgono al 1984 da parte di Jean Aicardi e Françoise Goutières che hanno osservato il quadro clinico peculiare in otto bambini.

Attualmente sono stati descritti più di 100 casi, distribuiti in tutto il mondo prevalentemente in Europa e Nord America.

La malattia si manifesta tipicamente nel primo anno di vita, di solito nei primi mesi di età, con la comparsa di disturbi dell'alimentazione e del sonno, irritabilità e spesso febbricola di origine non chiara. Si osserva inoltre un arresto dello sviluppo psicomotorio o una perdita delle abilità già acquisite.

Tipicamente dopo questa prima fase la malattia diventa più stabile e si instaura il quadro clinico che caratterizza la patologia con la comparsa di ipertono spastico sia agli arti superiori che a quelli inferiori, disturbi del movimento, ritardo psicomotorio. Spesso inoltre compaiono lesioni cutanee al freddo, tipo geloni, localizzate a piedi, mani e/o ai padiglioni auricolari.

I.A.G.S.A. - onlus è un'Associazione senza scopo di lucro fondata il 12 giugno 2000 con l'intento di coordinare gli sforzi e le risorse di genitori, medici e terapisti per una maggiore comprensione della sindrome di Aicardi-Goutières.

Alcuni tra gli **scopi** dell'Associazione sono:

- fornire informazioni aggiornate;
- promuovere e sostenere la ricerca scientifica;
- offrire consulenze;
- instaurare contatti e collaborazioni con strutture idonee;
- organizzare conferenze e simposi anche a livello internazionale;
- organizzare incontri tra le famiglie.

Siamo a vostra disposizione per qualsiasi chiarimento e ringraziamo anticipatamente per l'attenzione ed il tempo che vorrete dedicare al nostro problema.

Cordiali saluti
Nadia e Roberto Oriano
Mob. 3489397852
Mob. 3486937534

Lacchiarella, 10 Novembre 2013

**INTERNATIONAL AICARDI -GOUTIERES
SYNDROME ASSOCIATION - I.A.G.S.A. - onlus**
Sede Operativa
Via XXV Aprile, 11 – 20084 Lacchiarella-Mi-Italia
Tel e Fax 02/90076786
e-mail: iagsa@libero.it
sito web : www.aicardi-goutieres.org



**International Aicardi-Goutières Syndrome
Association
Associazione Internazionale Sindrome
Aicardi-Goutières**

ONLUS
CF 96038500185

**INTERNATIONAL AICARDI -GOUTIERES
SYNDROME ASSOCIATION - I.A.G.S.A. - onlus**
Sede Operativa
Via XXV Aprile, 11 – 20084 Lacchiarella-Mi-Italia
Tel e Fax 02/90076786
e-mail: iagsa@libero.it
sito web : www.aicardi-goutieres.org