



DOMANDE AI RELATORI UNITED SUMMER SCHOOL

Io avrei piacere di avere informazioni relative alla **terapia genica** in particolare gradirei sapere: ([Vedi Sintesi dott.ssa Acuto.](#))

Le problematiche inerenti l'utilizzo dei vettori virali per l'inserimento genico che, nei primi lavori sperimentali sembravano poter avere effetto mutageno, sono state completamente superate.

Quale tipo di vettori sono utilizzati ad oggi? [Lentivirali \(virus HIV\)](#)

Che caratteristiche hanno i lentivirus che ad oggi sembrano essere utilizzati? Quali sequenze nucleotidiche sono eliminate dal virus al fine di bloccare la replicazione?

[Risposta: difettivo dei geni che danno la patologia \(HS2, HS3, HS4, mantengono una piccola parte di un gene \(\$\psi\$ \) necessario per fare il packaging del materiale genetico utile all'infezione delle cellule. Ad oggi il residuo del materiale genetico del virus è veramente ridotto al minimo.](#)

Su quali criteri è stata fatta la scelta?

Abbiamo garanzie di sicurezza appunto relativamente alle possibili azioni mutagene?

Sempre relativamente alla terapia genica, nei diversi trials clinici si sono avuti primi risultati relativi all'efficacia? [Risposta: l'efficacia è stata dimostrata in trials che utilizzano vettori che si discostano tra loro per alcune caratteristiche di struttura con alcune variabili nel genotipo e nell'età del paziente.](#)

Avrei inoltre piacere di conoscere il meccanismo di azione del **luspatercept** che pare aumenti i livelli di emoglobina (quale emoglobina?) oltre a ridurre la concentrazione di ferro epatico (come?).

[Risposta: Il farmaco in oggetto ha una azione sul differenziamento della serie eritroide facilitando l'eritropoiesi efficace. Il suo meccanismo d'azione è rivolto verso una proteina che normalmente, inibisce la differenziazione delle cellule eritroidi. Non ha, quindi, una azione solo su HbF ma sia su HbF che HbA se presente. I risultati, tuttavia, sono ad oggi, molto modesti.](#)

In merito alla **terapia trasfusionale**, cosa dice la direttiva in merito alla quantità di aria iniettata durante il collegamento del deflussore con l'ago in vena?

Alcuni infermieri sono diligenti al massimo riducendo il quantitativo di aria circolante all'interno del deflussore, altri più trascuranti, si giustifica che quella modesta quantità è del tutto rilevante.

Ma è davvero rilevante? Nel tempo ripetuto può creare problematiche di sorta? Emboli?

[Risposta: La quantità d'aria presente nei tubini del deflussore e che può essere presente è veramente irrilevante e non può creare in quella quantità problematiche al paziente.](#)

Qual'è l'indicazione più giusta in merito all'ago in vena da utilizzare? Ago a farfalla o ago cannula?

Un dipartimento di mia conoscenza sostiene che gli aghi a farfalla (ovvero di metallo) in terapia cronica portano ad una sclerosi del vaso, mentre l'ago cannula, essendo di materiale silicico si adatta perfettamente al lume del vaso rispettandolo? Ancora, ho raccolto informazioni che l'utilizzo dell'ago cannula in caso di un'emergenza sembra essere quello più indicato per eventuale somministrazione di terapia salvavita.



Qual'è l'indicazione più giusta? Il paziente ha facoltà di scelta?

Risposta: Non vi è una differenza nella prestazione a livello della trasfusione, si può parlare più di confort, sicuramente un ago in materiale morbido si adatta meglio alla caratteristica del vaso magari traumatizzato del paziente. Si il paziente ha facoltà di scelta.

In merito alla premedicazione quale le indicazioni? Alcune divisione operano la premedicazione di default, perché? Il paziente ha facoltà di scelta?

Risposta: deve essere fatta al bisogno e non deve essere una prassi consolidata per tutti, nei casi estremi è da preferire l'antistaminico.

In merito alla velocità della trasfusione, esistono delle direttive che regolano la durata? Molti infermieri hanno la malsana usanza di aumentare continuamente la velocità dell'infusione, mettendo rischio la salute del paziente, ed esponendolo a inutili disturbi o reazioni. Il paziente ha facoltà di scelta?

Risposta: la sacca deve essere trasfusa entro 1 ora (tempo ideale).

In merito alla T° di infusione delle sacche di emocomponenti, vi sono delle direttive a tal riguardo? In alcuni dipartimenti la sacca viene infusa fredda da frigo, tale scelta mette a rischio la salute del paziente? Il paziente ha facoltà di scelta?

Risposta: Il sangue va benissimo trasfuso anche freddo non dà alcuna problematica.

Il merito al quantitativo di emocomponenti infusi, c'è una direttiva che ne regola i parametri? In alcuni dipartimenti la quantità varia considerevolmente, migliorando o peggiorando la resa della terapia stessa. Esiste un modo per eguagliare tale parametro e renderlo standard in base al peso/età.

Risposta: si esistono delle esigenze diverse di volumi da trasfondere da paziente a paziente in base all'HB della sacca, al peso del paziente, all'ematocrito della sacca, si parla di Trasfusione personalizzata che si può fare.

In merito all'accesso e rimborso dei farmaci, segnalo che non tutte le regioni operano in ottemperanza ai tabulati nazionali in merito alla rimborsabilità dei dispositivi medici necessari per la terapia chetante.

Mi chiedo come è possibile tale differenza di trattamento nello stesso territorio nazionale. La città di riferimento è Catania dove i pazienti sono costretti a comperare i presidi di propria tasca.

È possibile intervenire a livello centrale per normalizzare tale situazione? I pazienti possono chiedere il rimborso delle somme spese per l'acquisto di dispositivi rimborsabili in tutte le regioni?

1. Quando un nuovo prodotto medicinale riceve autorizzazione al commercio da parte autorità regolatoria europea EMA quando tempo è necessario da parte di AIFA e autorità regionali per fornire il prodotto medicinale al paziente?

Risposta: la procedura di acquisizione di un farmaco sul territorio nazionale prevede una serie di passaggi con il coinvolgimento, in prima istanza, degli organi consultivi dell'AIFA. In particolare, la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) effettua su ciascun farmaco destinato ad essere immesso sul mercato italiano tutte le valutazioni necessarie (chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche) al fine di assicurare i requisiti di sicurezza ed efficacia. Vengono inoltre esaminati i risultati delle ricerche condotte dall'azienda produttrice del farmaco stesso.



Successivamente il nuovo farmaco viene sottoposto al vaglio del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) che svolge l'attività negoziale connessa alla rimborsabilità dei farmaci. Le determinazioni del CPR vengono poi sottoposte alla valutazione della CTS per il parere definitivo. Terminata questa fase, la cui durata è variabile e non misurabile (si pensi ad esempio alla lunghissima procedura negoziale osservata per i farmaci per l'HCV), il farmaco ottiene la cosiddetta Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) che stabilisce per ciascun prodotto:

- il nome del medicinale;
- La sua composizione;
- la descrizione del metodo di fabbricazione;
- le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e le reazioni avverse;
- la posologia, la forma farmaceutica, il modo e la via di somministrazione;
- le misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale e per la sua somministrazione ai pazienti;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- un modello dell'imballaggio esterno;
- il foglio illustrativo;
- la valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente.

Quando per un medicinale è stata rilasciata un'AIC, ogni successiva modifica nel dosaggio o nella forma farmaceutica, nella presentazione o nella via di somministrazione, comporta la richiesta di un'ulteriore autorizzazione.

Una volta ottenuta l'AIC e pubblicata sulla GURI la determina di Immissione in Commercio, il farmaco è disponibile sul territorio nazionale e può essere impiegato limitatamente alle indicazioni riportate in scheda tecnica ed ai prescrittori individuati da AIFA.

In ultima analisi, il farmaco viene pertanto calato nelle varie realtà regionali con tempistiche variabili a seconda della diversa legislazione regionale. Ad esempio in Sicilia, il farmaco prima di poter essere reso disponibile deve essere inserito nel "Prontuario Terapeutico Ospedale-Territorio della Regione Sicilia (PTORS)" e successivamente acquisito tramite apposita procedura di gara regionale. Solitamente per i farmaci non innovativi la disponibilità sul territorio regionale è di circa 3-4 mesi dalla pubblicazione in GURI della determina AIFA. Per i farmaci innovativi tale procedura richiede non più di un mese dalla pubblicazione della determina.

2. Quali sono i criteri di valutazione e tempi di Aifa e autorità regionali per decidere se il prodotto medicinale può essere rimborsato?

Risposta: la rimborsabilità del farmaco viene decisa esclusivamente da AIFA sulla base della procedura negoziale effettuata dal CPR dell'Agenzia con l'Azienda Farmaceutica proponente. La rimborsabilità riguarda soltanto le indicazioni terapeutiche riportate in Scheda Tecnica per le quali essa è stata richiesta. Le regioni si occupano di autorizzare l'uso del medicinale sul proprio territorio, ponendo eventuali limitazioni soltanto di natura prescrittiva (es. individuazione dei Centri abilitati alla prescrizione del nuovo farmaco).

3. Durante il processo di valutazione vengono coinvolti anche i pazienti?

Risposta: il processo di valutazione non prevede il coinvolgimento di associazioni di pazienti.



4. In caso di disponibilità di prodotti medicinali innovativi e curativi già autorizzati da EMA con procedura centralizzata, AIFA e autorità regionali come interagiscono e procedono al rimborso di questi prodotti molto costosi??? Su quali risorse possono fare affidamento per fornire i prodotti???

Risposta: la legge di bilancio 2017 all'Art. 1 al Comma 400 istituisce nello stato di previsione del Ministero della Salute un Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi con una dotazione di 500 milioni di euro annui per il triennio 2017-2019.

5. Per la talassemia presto saranno disponibili prodotti medicinali di terapia genica altamente costosi che cureranno definitivamente il paziente con un solo trattamento. In questo caso AIFA e regioni sulla base di quali criteri, risorse e modelli di accesso e rimborsi deciderà di fornire il prodotto medicinale??

Forse bisogna pensare ad un fondo nazionale o altro per trattare i pazienti talassemici. Altrimenti sia le regioni ricche e quelle povere non avranno le risorse per accedere a questi trattamenti curativi e innovativi!

Risposta: per rispondere a questa domanda ci vorrebbe una "sfera di cristallo". Certamente, al momento in cui si affacceranno sul mercato farmaceutico molecole capaci di risolvere definitivamente la patologia le autorità competenti attueranno tutte le misure volte a rendere rapidamente disponibili tali medicinali sul territorio nazionale. Verosimilmente ci sarà da aspettarsi un modello simile a quello osservato per l'HCV con un fondo dedicato. *Ma prima attendiamone l'Immissione in Commercio!*

Terapia chelante

1. Quando la terapia combinata è da preferire alla mono terapia? Quale combinata preferire?

Risposta: La terapia combinata va praticata solo quando è dimostrato che ci siano danni d'organo da siderosi o un importante accumulo di ferro, non reversibili con la monoterapia. I chelanti verranno scelti in base alla storia clinica del paziente e al deposito di ferro.

2. Quale strategia per il sovraccarico di ferro a livello epatico e quale per quello pancreatico?

Risposta: Non ci sono in letteratura trial controllati che mettono a confronto i chelanti rispetto alla rimozione di ferro epatico e pancreatico. Ritengo che la strategia possa essere quella di incrementare il dosaggio del chelante praticato e verificare la compliance del paziente, prima di cambiare farmaco o proporre una terapia combinata.

3. E' ipotizzabile una terapia combinata per il sovraccarico pancreatico? Quale significato può avere quest'ultimo a livello clinico?

Risposta: Ci sono lavori in letteratura (non trial controllati) sull'efficacia della terapia combinata sulla Ridotta Tolleranza Glucidica. Penso che se si presentano i segni iniziali di una alterazione del metabolismo glucidico da siderosi, oltre alla dieta ed eventuali farmaci antidiabetici bisognerebbe incrementare la chelazione (monoterapia o combinata)