IHPB

ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

SCLEROSI MULTIPLA E SOSTENIBILITÀ DI SISTEMA

INTRODUZIONE

Stefano Del Missier

Direttore Responsabile IHPB

In Italia sono oltre 118.000 i pazienti che soffrono di sclerosi multipla (SM). Una malattia multifattoriale per la quale sono disponibili terapie innovative, in grado di modificare favorevolmente il decorso della malattia e di ridurre la gravità e la durata degli attacchi e l'impatto dei sintomi.

La SM è una patologia associata ad un enorme peso - sia economico che clinico - che ricade sui pazienti, sui caregiver e anche sul Servizio Sanitario Nazionale. Avere a disposizione terapie efficaci è un elemento fondamentale da prendere in considerazione nella scelta del trattamento per i pazienti. Nella maggioranza dei casi (80-85%), la malattia presenta un decorso a "ricadute e remissioni" (forma RR), in cui episodi caratterizzati dalla comparsa di uno o più sintomi di varia natura (visiva, sensitiva, motoria, etc.) si alternano a periodi caratterizzati da assenza di sintomatologia.

I sintomi che caratterizzano la ricaduta esordiscono generalmente nell'arco di ore o giorni, durano o si ripetono per almeno 24 ore, e si presentano in assenza di febbre, infezioni o altre malattie concomitanti, andando generalmente incontro a remissione completa o parziale nell'arco di alcune settimane o mesi. La terapia

standard per la SM è costituita da Disease-Modifying Drugs (DMD) di prima linea (interferoni beta 1a e 1b, glatiramer acetato) e da DMD di seconda linea (natalizumab, fingolimod, mitoxantrone e alemtuzumab). La prescrizione dei farmaci di 1° linea è disciplinata dalla nota AIFA n.65. Determina AIFA GU 08.3.2018 (cfr. box 1). Le terapie di seconda linea sono di solito indicate quando i precedenti trattamenti hanno fallito, dopo che il paziente ha ricevuto almeno una DMD di 1° linea. Criterio 1 di rimborsabilità Determina AIFA GU n.295 del 27.11.2020 (cfr. box "Indicazioni terapeutiche autorizzate e rimborsabilità AIFA").

Questi farmaci possono essere somministrati per via orale (fingolimod, cladribina) o con infusione endovenosa in ambiente ospedaliero (natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab).

Nelle forme di malattia che si presentano all'esordio con un decorso più aggressivo e con prognosi più sfavorevole, si può iniziare direttamente la terapia con un farmaco di seconda linea, secondo il Criterio 2 di rimborsabilità Determina AIFA GU n.295 del 27.11.2020 (cfr. box "Indicazioni terapeutiche autorizzate e rimborsabilità AIFA"). Per le forme di malattia con decorso progressivo dall'esordio (PP), la prima terapia disponibile (ocrelizumab) è stata approvata nel settembre del 2018.

È interessante osservare e sottolineare l'elevato grado di competenze necessarie alla prescrizione dei farmaci sia di

Nota AIFA n.65. Determina AIFA GU 08.3.2018

La prescrizione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

Per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS) definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 per la diagnosi di Sclerosi Multipla (Polman 11):

glatiramer acetato interferone β -1a ricombinante interferone β -1b ricombinante teriflunomide dimetilfumarato peginterferone beta-1a

Per i pazienti con SM secondariamente progressiva con malattia in fase attiva evidenziata da recidive: $interferone \ \beta-1b \ ricombinante$

Farmaci per la sclerosi multipla:

- Glatiramer acetato
- Interferone β-1a ricombinante
- Interferone β-1b ricombinante
- Teriflunomide
- Dimetilfumarato
- Peginterferone beta-1a

Box 1. Nota AIFA n.65

1° che di 2° linea, i quali risultano prescrivibili solo da centri specializzati, universitari e ospedalieri, individuati dalle Regioni, al cui interno operano neurologi con elevato grado di esperienza specifica nella SM, in grado di certificare sia dal punto di vista clinico che radiologico i criteri che soddisfano le condizioni di prescrizione e rimborsabilità a carico del SSN, previste dalle determine AIFA per tutte le DMDs.

I farmaci, quindi, generano un impatto significativo, sia per quanto riguarda l'efficacia delle cure che per quanto riguarda la sostenibilità economica del sistema sanitario. Tuttavia, in uno scenario terapeutico in rapida evoluzione della sclerosi multipla (SM), è di fondamentale importanza inserire la valutazione delle terapie per la SM in un quadro più ampio e sistematico, di modo da fare scelte di politica sanitaria più coerenti ed adeguate al soddisfacimento dei fabbisogni di salute.

AUTORI:

Vincenzo Brescia Morra, Neurologo AOU Policlinico Federico II^o Napoli

Claudio Gasperini, Neurologo A.O. San Camillo Forlanini Roma

Gabriella Martini, Farmacista A.O. Sant'Andrea Roma

Adriano Vercellone, Farmacista Asl Na-3 Sud, Segretario Regionale SIFO Campania

Testo tratto dalla discussione fra gli Autori durante un forum che ha dato il titolo alla Pubblicazione.

TERAPIE PER LA SCLEROSI MULTIPLA A CONFRONTO

Il trattamento dei pazienti con SM trova una serie di elementi che aiutano ad analizzare (e, di conseguenza, a valutare) l'efficacia e l'efficienza delle cure, di modo da individuare quegli spazi di miglioramento che, reciprocamente, i diversi modelli regionali possono mettere a disposizione.

Tali elementi, all'interno di un confronto tra professionisti del settore, sono stati così enucleati:

- l'organizzazione a rete dei servizi;
- la tipologia di terapie erogate;
- l'accesso alle cure e l'aderenza alle terapie.

L'organizzazione per la gestione dei farmaci per la sclerosi multipla (SM), soprattutto per le seconde linee, cambia da regione a regione: alcune puntano su sistemi Hub&Spoke (H&B), altri invece preferiscono una gestione territoriale diffusa.

Di fatto, in tutte le tipologie di organizzazione nelle tre regioni indagate (Campania, Emilia-Romagna e Lazio), si possono individuare sempre dei modelli di rete dei servizi: nel Lazio c'è un modello H&S definito a livello programmatico, in Campania c'è un H&S di fatto, mentre in Emilia Romagna c'è una forte orga-

INDICAZIONI TERAPEUTICHE AUTORIZZATE E RIMBORSABILITÀ AIFA

ALEMTUZUMAB

Indicazioni terapeutiche autorizzate:

Alemtuzumab è indicato come singola terapia modificante la malattia in adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) altamente attiva per i sequenti gruppi di pazienti: Pazienti con malattia altamente attiva nonostante un ciclo completo e adeguato di trattamento con almeno una terapia modificante la malattia (DMT) o Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa in rapida evoluzione, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento. significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una RM precedente recente

Rimborsabilità AIFA:

Alemtuzumab è indicato come singola terapia modificante la malattia in adulti cno sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) altamente attiva per i seguenti gruppi di pazienti: pazienti adulti con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo teraputico completo e adequato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifyng. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi (criterio 1).

Oppure

Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata (criterio 2)

CLADRIBINA

Indicazioni terapeutiche autorizzate:

Cladribina è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con sclerosi multipla (SM) recidivante ad elevata attività, definita da caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini

Rimborsabilità AIFA:

Sclerosi multipla recidivanteremitcon un'elevata attività di malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia disease-modifying, limitatamente ai pazienti che presentino una controindicazione ad almeno uno dei seguenti farmaci: fingolimod, natalizumab, alemtuzumab. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adequato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi (criterio 1).

Oppure

Sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata, limitatamente ai pazienti che presentino una controindicazione ad almeno uno dei seguenti farmaci: fingolimod, natalizumab e alemtuzumab (criterio 2).

FINGOLIMOD

Indicazioni terapeutiche autorizzate:

Fingolimod è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante - remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti e di pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre:

- Pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia disease modifying (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per le eccezioni e le informazioni sui periodi washout).
- oppure
- Pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente severa ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

Rimborsabilità AIFA:

Fingolimod è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti: - Pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia di disease modifying (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per le eccezioni e le informazioni sui periodi di washout). Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adequato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o

Oppure

gravi (criterio 1).

Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lecioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata (criterio 2).

aumentato o che presenta recidive

NATALIZUMAB

Indicazioni terapeutiche autorizzate:

Natalizumab è indicato come monoterapia disease-modifying negli adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti: Pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia disease-modifying (DMT) (per le eccezioni e le informazioni riguardo ai periodi di washout vedere paragrafi 4.4 e 5.1). oppure

Pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

Rimborsabilità AIFA:

Natalizumab è indicato come terapia disease-modifying negli adulti con sclerosi multipla recidivante remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti: Pazienti adulti di età ≥ 18 anni con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con almeno un farmaco disease-modifying. Tali pazienti sono definiti come pazienti che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adequato (di solito, almeno 1 anno di trattamento) con almeno un farmaco disease-modifying. I pazienti devono avere almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e devono presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o almeno una lesione captante Gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi (criterio 1).

Oppure

Pazienti adulti di età ≥ 18 anni con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio a RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente (criterio 2).

OCRELIZUMAB

Indicazioni terapeutiche autorizzate:

orcelizumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da forme recidivanti di SM (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche e radiologiche. Ocrelizumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termine di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria.

Rimborsabilità AIFA: Indicazione SMR

Trattamento dei pazienti adulti di età ≥ 18 anni con SMR con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo e adequato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono avere almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad recente esame RM. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi (criterio 1).

Oppure

- Trattamento dei pazienti adulti di età ≥ 18 anni con SMR grave ad evoluzione rapida, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolino alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentermente effettuata (**criterio 2**).

Indicazione SMPP

Trattamento dei pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità (in base ai principali criteri di inclusione dello studio registrativo ORATORIO, ossia età compresa tra i 18 e i 55 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3,0 e 6,5 durata della malattia dall'insorgenza di sintomi di SM inferiore a 10 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening ≤ 5,0 o inferiore a 15 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening > 5,0), e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria (ossia lesioni in T1 captanti Gd e/o lesioni in T2 attive [nuove o in espansione]). Le evidenze alla RM devono essere usate per confermare l'attività infiammatoria in tutti i pazienti.

nizzazione territoriale.

Nella Regione Lazio, le seconde linee infusionali (natalizumab, ocrelizumab e alemtuzumab) sono dispensate dall'ospedale, mentre quelle orali (fingolimod, cladribina) sono distribuite sul territorio.

In Campania, invece, tutti i centri possono prescrivere farmaci di prima e seconda linea e si genera una situazione di rete in cui tutti possono prescrivere anche l'infusionale che non è a carico dell'azienda ospedaliera, ma entra nel File F (e viene quindi "rimborsato" all'azienda ospedaliera). La scelta terapeutica, anche in caso di terapia infusionale, dipende quindi anche da questioni logistiche dovendo considerare che la gestione dei farmaci di seconda linea non dipende tanto dal costo del farmaco, ma piuttosto da tutto il protocollo di sicurezza.

Un centro di riferimento ha costi elevati per la diagnostica di sicurezza legata alla gestione di alemtuzumab, ocrelizumab e, in misura minore, del natalizumab.

Per quanto riguarda la Regione Campania, per esempio, qualche anno fa è stato fatto uno studio che ha dimostrato che non tutti gli 11 centri campani autorizzati a utilizzare la seconda linea sviluppano questa metodica. Un centro infatti che non ha la metodica di screening nel territorio, deve esternizzarla; e se ha pochi pazienti, finisce per non praticare la terapia di seconda linea. Di fatto, quindi, i pazienti campani fanno praticamente riferimento ai 4 Hub regionali, centri che hanno una specificità diversa da quella territoriale di zona. La questione, in questo caso, è anche economica, perché una struttura di screening e di controllo di safety per monitorare n.1 paziente in terapia con alemtuzumab e n.5 con ocrelizumab ha costi enormi; ma se ci sono n.20 pazienti con alemtuzumab e n.200 con ocrelizumab, i costi si abbassano e diventano soppor-

Restando sulla questione economica relativa ai modelli di gestione delle terapie, è in corso uno studio che confronta le modalità operative per capire quale sia il più performante in termini di qualità. Si trat-

tabili. Per questo motivo, in pratica, possiamo dire che

il modello campano è di fatto un H&S.

ta di un confronto tra il costo di un paziente gestito sul territorio (come fa l'Università Vanvitelli) e quello di un paziente seguito all'interno dell'azienda ospedaliera (Centro Regionale per la Sclerosi Multipla -A.O.U. Federico II). In termini di spesa la centralizzazione costa di più, ma è in corso una valutazione della qualità della gestione per non ridurre il problema a una mera questione di budget economico. Ad esempio, una tipizzazione linfocitaria, che in alcuni farmaci di secondo livello è diventata fondamentale, spalmata su vari centri può dare risposte non perfette. Questo secondo step è in corso per verificare se a un costo maggiore corrisponde una qualità migliore nella gestione del paziente, con evidenti minori spese nella gestione di complicanze, peggioramenti ed effetti collaterali indesiderati.

In Regione Lazio, invece, il modello H&S è stato implementato in seguito alla definizione di un PDTA regionale, realizzato nel 2014 in cui, alla luce delle indicazioni della Società Italiana di Neurologia, si decideva di organizzare la distribuzione dei farmaci in un assetto H&S. Questi PDTA hanno precisi indicatori di performance e vanno validati ogni 12-24 mesi, per capire se il percorso funziona e attuare meccanismi di correzione: purtroppo, per tanti motivi questa valutazione non è stata fatta e di conseguenza manca questa importante informazione per la conferma e lo sviluppo del modello.

L'implementazione degli Hub dovrebbe migliorare l'accessibilità dei farmaci ai pazienti e, grazie a risorse umane e tecnologiche performanti ed efficienti, controllare i potenziali effetti collaterali e ridurre i rischi collegati alle terapie stesse.

Il problema è che al cambiamento del modello organizzativo non è seguito un potenziamento degli hub in termini di risorse: a fronte, quindi, di un incremento di richieste di terapie di seconda linea, con l'aumento dei pazienti afferenti al centro si è creato un serio problema organizzativo, visto che tutto è avvenuto iso-risorse. Anche sul piano della rendicontazione dei costi, le cose non sono ancora ottimali: infatti, pur se il costo

KEY MESSAGE DAL FORUM

DIVERSE TERAPIE: per la SM non esiste una terapia ottimale, ma gli orientamenti sono tutti per una personalizzazione (terapia ottimale per il singolo specifico paziente) della cura: per la SM si è in presenza di un'appropriatezza sartoriale;

RETE DEI SERVIZI: l'organizzazione dei servizi varia da Regione a Regione: Campania e Lazio si trovano un'organizzazione tipo H&S e fortemente ospedalocentrica (di fatto in Campania, per organizzazione in Lazio) soprattutto per le terapie di seconda linea, in Emilia Romagna c'è una forte organizzazione territoriale;

ACCESSO: c'è una mobilità ingiustificata, data la disponibilità delle terapie a livello nazionale; ce n'è un'altra oggettiva (ci si muove verso i centri più vicini, che possono essere in una regione di confine); c'è mobilità da "richiamo" per i grandi centri di eccellenza in Regioni più "avanzate";

BUDGET IMPACT: non è uno strumento utilizzato (e utilizzabile) per curare la SM, dato che nel momento stesso in cui si intercetta la malattia, il paziente deve essere preso in carico e gli va prescritta la cura (non è fattibile una programmazione graduale degli inserimenti nei percorsi); i pazienti, soprattutto in seconda linea, sono aderenti, pena l'aggravarsi delle proprie condizioni (non è realistico immaginare fenomeni di drop-out). Il BIM, quindi, per essere utile ai fini della SM, dovrebbe essere rivisitato in una logica di analisi comprensiva anche dei costi sociali;

SOSTENIBILITÀ (1): la sostenibilità non può basarsi solo sul costo del farmaco, che pesa il 30% nella cura di un paziente con SM, che ha tutta una serie di altri consumi sui quali agire (controlli, diagnostica, costi sociali, etc);

SOSTENIBILITÀ (2): se i comportamenti fossero dettati dall'appropriatezza (coerenza con le linee guida e comportamento clinico) e dall'efficientamento dei percorsi (PDTA condivisi e rispettati), si avrebbe un ottimale utilizzo delle risorse e, di conseguenza, anche una loro migliore allocazione sui centri di cura; per migliorare la sostenibilità occorre quindi uniformare i comportamenti per aumentare il livello di appropriatezza, facendo sì che tutti si attengono alle linee guida, evitando sprechi e terapie poco efficaci;

SOSTENIBILITÀ (3): di fatto, l'efficacia dei trattamenti garantisce il costo adeguato delle cure e, di conseguenza, bisogna dedicare maggiore attenzione alle valutazioni di farmacoutilizzazione;

SOSTENIBILITÀ (4): la sostenibilità va misurata sul sistema sanitario regionale e non sul bilancio della singola azienda, in modo da utilizzare al meglio il File F e agire con manovre compensative che lascino in equilibrio il sistema senza irrigidire i comportamenti "appropriati" di aziende e clinici nei confronti della domanda di cure.

del File F viene ritenuto teorico perché le cure vengono rimborsate, esiste comunque un tetto di spesa che non è stato rivisto e che rappresenta un vincolo alle decisioni.

Tutto questo ha ricadute anche in termini di appropriatezza che, per questi farmaci, prescritti in base a precise indicazioni AIFA, dovrebbe essere sempre al 100%.

Se il budget a disposizione si riduce a fronte di richieste di cure in aumento, si crea una grave difficoltà per il clinico, perchè pur se il paziente ha diritto al farmaco in base all'indicazione AIFA, le difficoltà organizzative e di budget rendono problematico l'accesso alle cure.

Sul piano dell'accesso alle cure, in ogni caso e al di là delle considerazioni espresse, viene sicuramente garantita: su tutto il territorio nazionale si fornisce sempre la terapia disponibile per i pazienti.

Nella terapia della sclerosi multipla è fondamentale non solo l'appropriatezza delle cure ma anche l'engagement del paziente: i clinici, infatti, devono sapere se, nella real life o in concomitanza con altre patologie, il paziente può seguire la terapia prescritta.

In questa patologia, infatti, si registrano pazienti non aderenti o persistenti, cioè non continuano le terapie per un tempo adeguato: questa debolezza va intercettata per tempo, prima di iniziare i percorsi per la somministrazione delle terapie.

Nell'organizzazione regionale della Campania, la terapia infusionale avviene in ambito ospedaliero (e non potrebbe essere altrimenti), mentre le terapie sottocute oppure le terapie orali sono disponibili nei distretti delle Asl di competenza, presenti nel territorio e di più facile accesso.

In base alla modifica della nota 65 dell'AIFA, in Campania è possibile anche la dispensazione per conto (DPC) nelle farmacie: in questo modo, viene garantito meglio l'accesso, perchè il paziente non si deve recare al distretto dell'Asl, ma può recarsi più facilmente nella farmacia sotto casa.

Dal punto di vista della distribuzione dei pazienti, il

IL PERCORSO TERAPEUTICO TIPO NELLA SCLEROSI MULTIPLA

Nelle forme di malattia lievi-moderate con lento decorso e scarsa attività clinica e radiologica, in pazienti che non presentano elementi prognosticamente negativi, si inizia il trattamento cronico con una terapia di prima linea, comprendente farmaci che si somministrano per via iniettiva intramuscolare o sottocutanea (interferone beta-1a, interferone beta-1b, glatiramer acetato) o per via orale (dimetilfumarato, teriflunomide). Ogni farmaco presenta caratteristiche differenti in termini di modalità e tempi di somministrazione, possibili effetti collaterali, compatibilità con desiderio di gravidanza. In alcuni casi i farmaci di prima linea non riescono ad essere efficaci nel contrastare la malattia in maniera adeguata, pertanto sarà necessario adoperare dei farmaci più potenti (farmaci di seconda linea), orali (fingolimod, cladribina) o somministrati con infusione endovenosa in ambiente ospedaliero (natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab), ma con un differente corteo di effetti collaterali.

Alcune forme di malattia possono presentare sin dall'esordio un decorso più aggressivo ed associarsi a fattori demografici e a caratteristiche di malattia predittive di una prognosi più sfavorevole. In questi casi verrà valutata la possibilità di iniziare il trattamento con una terapia d'urto, che sia in grado di bloccare la malattia resettando il sistema immunitario, e, successivamente, procedere con una terapia di mantenimento.

Per le forme di malattia con decorso progressivo dall'esordio (PP), la prima terapia disponibile (ocrelizumab) è stata approvata nel settembre del 2018.

Centro della Federico II copre il 50% della richiesta della popolazione regionale (ha prescritto il 45% di tutti i DMT della regione Campania nel periodo 2015-19), ed attrae pazienti da Calabria e Basilicata (circa il 10% del totale). Dall'altro lato, dalla Campania, il 10% dei pazienti si sposta verso il Lazio, la Lombardia o, per "comodità geografiche", verso un centro in Regione Molise. Nel caso di pazienti che arrivano da fuori regione, la spesa del farmaco che

viene prescritto nel centro viene scaricato sul territorio della regione d'origine.

I farmaci per le terapie infusionali vengono acquistati con gare a carattere regionale con aggiudicazione da parte delle strutture Hub, mentre per le terapie sottocute e orali ci sono i servizi farmaceutici territoriali, ma solo per i pazienti della Regione Lazio. Inoltre, la distribuzione è abbastanza omogenea nei 5 Hub (3 universitari e 2 ospedalieri) la gran parte dei pazienti è tra il Sant'Andrea, il Gemelli, Tor Vergata e San Camillo. Ci sono realtà provinciali come Latina, Frosinone e Viterbo che, pur essendo spoke, possono utilizzare le seconde linee. Se dunque i pazienti trovano situazioni organizzate negli spoke, possono non essere più costretti ad andare all'Hub.

Certo è che il paziente con SM si muove molto, spesso segue il medico e, se questo viene trasferito, il paziente si trasferisce con lui.

In Regione Lazio è comunque molto importante la territorialità delle terapie orali, perchè la clinica e la tecnologia procede con terapie sempre più innovative che entrano nell'azienda ospedaliere e che vanno modulate nell'utilizzo nel tempo. Rispetto all'extraregionale, forse si può registrare una maggiore attrazione da parte dei poli universitari, nei quali c'è un afflusso di molti pazienti, soprattutto dal Sud. In realtà, la terapia è la stessa su tutto il territorio nazionale e i motivi per la mobilità sono da ricercarsi in ciò che è importante per i pazienti, ovvero l'empatia, l'organizzazione del servizio, l'attenzione al paziente. I pazienti si muovono per bisogni che non vengono soddisfatti: per un'azione di efficientamento di una rete nazionale per la SM dovrebbero essere ridotte al minimo tali differenze.

Il problema dell'aderenza, in ogni caso, non è riscontrato nelle seconde linee e, soprattutto, nelle seconde linee infusionali: chiaramente, il paziente che si reca in un centro di questo livello, è monitorizzato ed è inserito in un importante percorso terapeutico.

Nella prima linea, il paziente assume la cura all'ospedale ma, poiché il controllo è ogni sei mesi, può nascondere il fatto di non aver assunto la terapia. Qualche volta, il paziente cambia centro di riferimento, ma non abbandona la terapia. In base a degli studi realizzati in Campania per valutare l'impatto della persona ad alta disabilità che non si cura e non accede più ai centri, è emerso che tale paziente dovrebbe essere recuperato da un PDTA sul territorio.

Si è visto che il paziente a media e alta disabilità in trattamento, che assume un farmaco di seconda linea, è molto raro che abbandoni la terapia (drop out): solo una piccola quota di pazienti si trasferisce, ma lo fa per una preferenza logistica, ed è una quota limitata e non significativa. Il modello centralizzato della AO Federico II in Campania ha registrato una maggiore aderenza da parte del paziente perché c'è maggiore presenza del paziente stesso.

La spesa è imputata nel file F, e quindi è posta non a carico dell'Azienda ospedaliera ma dell'Asl di provenienza del paziente: un trattamento fatto in ambito ospedaliero, entro il mese successivo, è registrato; ma se a livello regionale si indentificasse un canale preferenziale per compensare questa situazione, si potrebbe rendere ancora più agevole il flusso.

Si tratta, ovviamente, di meccanismi di ordine amministrativo e di governance regionali, non di processi sanitari: mettere mano alla modalità con cui vengono formati i bilanci può rendere la cosa molto difficile da fare.

APPROPRIATEZZA E SOSTENIBILITÀ

L'appropriatezza delle cure c'è nel momento in cui si somministra la terapia in base all'indicazione dell'AIFA.

I costi dei farmaci, dunque, pur avendo un impatto significativo, non possono che essere correlati alla appropriatezza con cui viene fatta la prescrizione: ed è su questo che andrebbe fatta la valutazione della sostenibilità del sistema.

Le terapie di seconda linea, infatti, non possono essere sospese perché, in tal caso, non solo si riduce l'efficacia del trattamento, ma si corre anche il rischio di una riattivazione della malattia (rebound). Nella gestione dei pazienti, soprattutto nell'ultimo trimestre dell'anno, può capitare che, per questioni di budget, si debba aggiustare (ridurre, momentaneamente) la fornitura di terapie al paziente, in particolare quelle orali: a questo deve essere trovata una soluzione che preveda un modello di sostenibilità, anche su base regionale e non di singola azienda, per la gestione della spesa del farmaco. Un conto, infatti, è che il paziente debba fare una serie di screening all'interno di una patologia quale la SM; un'altra è sottoporsi alla risonanza o ad altri esami che possono essere fatti sul territorio.

La qualità degli esami e dell'organizzazione è un tema molto importante: non vale la pena soffermarsi sempre e solo sul farmaco e sul suo costo, dato che il costo del farmaco è un problema che si riduce nel tempo.

Sono molto più importanti il controllo, il monitoraggio della persona affetta da SM in terapia, e nel futuro sarà sempre più così: più i farmaci impattano sulla malattia, più comportano criticità che devono essere rapidamente affrontate per risolvere il problema.

Le seconde linee, oggettivamente, impattano molto sul budget ospedaliero: a parità di appropriatezza sulla scelta farmacologica, a volte, il clinico può scegliere la formulazione orale piuttosto che infusionale perché pesa meno sul budget ospedaliero e permette di curare altri pazienti che necessitano dell'infusionale senza avere alternative.

Inoltre, bisogna considerare che nei centri ospedalieri anche la poltrona per la terapia infusionale rappresenta un problema gestionale importante: ci sono centri con circa 200 pazienti che ruotano su poche poltrone e questo rende molto impegnativo gestire tutto all'interno di un centro plurispecialistico.

Nella cura della SM, il farmaco può essere somministrato ovunque, mentre la differenza nella cura è fatta dal modello di servizio, dalla qualità dell'assistenza.

Il farmaco, nelle terapie per la SM, non pesa più del 30%: questo dato è importante, perchè nelle analisi tra terapie alternative, se il farmaco vale il 30% sul totale dei costi, l'impatto sulla sostenibilità del sistema va calcolato su questa percentuale, non sul totale.

Ad esempio, se per la somministrazione di un farmaco è necessaria una capacità diagnostica e di gestione diversa, si dovranno fare considerazioni più ampie di una semplice valutazione di costo di acquisto.

Ci sono studi che hanno valutato anche i costi sociali per i pazienti, legati soprattutto alla perdita di capacità lavorativa, così come ai costi aggiuntivi di cui si devono far carico i caregiver dei pazienti.

La logica a silos di questi anni ha sempre trattato il farmaco come un costo a sé, senza immaginarlo dentro una logica di investimento: il farmaco appropriato dato al paziente giusto, pur a fronte di un iniziale investimento, riduce il costo di riacutizzazioni, riospedalizzazioni, senza considerare i costi di natura sociale. Uscire dalla logica dei silos farebbe la differenza per poter intervenire in modo rapido, senza perdere tempo in terapie con farmaci che non servirebbero: l'aumento dei costi registrato nell'immediato, viene compensato da un loro abbattimento nel tempo.

Sono considerazioni che trovano da subito un ostacolo con la prassi attuale, nelle quali le analisi di budget sono impostate meramente sul piano economico: un ostacolo che può essere superato solo con un lavoro puntuale e articolato, che può essere fatto solo grazie alle società scientifiche, attraverso un cambio di paradigma.

I costi sociali si vedono anche e soprattutto nell'ambito della mobilità extra-regionale: sono molti i pazienti che, soprattutto dal Sud, si spostano per curar-

si e avere una vita più normale.

Nella real life di tutti i giorni, quindi, nella rendicontazione andrebbero considerati anche i pazienti che vengono da fuori.

Certo, esiste una compensazione tra le regioni effettuata grazie a flussi informativi ministeriali, ma questo non tiene in nessuna considerazione i costi out of pocket e quelli sociali, quali ad esempio generati da viaggi, giornate di lavoro perse, l'impegno di parenti caregiver per la gestione della malattia. Tantissimi pazienti si spostano perchè ritengono i loro centri non adeguati e considerano il centro Universitario più efficacia per la loro patologia: questa situazione andrebbe gestita mettendo in campo persone e figure professionali per favorire la gestione del paziente nella regione di origine, secondo linee guida e indicazioni di AIFA, evitando così inutili sprechi e dando maggiore sostenibilità al sistema sanitario.

In estrema sintesi, quindi, possiamo affermare che la sostenibilità ha diversi elementi che devono essere indagati all'interno di un quadro complesso e articolato per la gestione della SM, per il quale alcuni strumenti, quali il Budget Impact, non si dimostrano utili alla valutazione della sostenibilità di una tecnologia. Sarebbe necessario analizzare i dati amministrativi come quelli di farmacoutilizzazione.

In ambito SM, infatti, il Budget Impact è utilizzato, al più, per un impiego teorico perché il paziente SM, nel momento in cui si presenta presso un centro, di azienda ospedaliera o universitaria che sia, ha già ricevuto almeno una prescrizione o ha già ricevuto il primo ciclo di cura.

Nell'Azienda sanitaria il budget impact viene fatto utilizzando il metodo del dato storico, soprattutto dell'anno precedente, e questo comporta, a livello di singola ASL, un effetto molto relativo del dato di costo. Potrebbe avere altra valenza se il dato fosse utilizzato a livello regionale perché, con il dato di tutta la regione, si compenserebbe lo spostamento

dei pazienti nelle aziende ospedaliere e si potrebbe prevedere un impatto economico: questo approccio farebbe lavorare meglio sulla clinica e potrebbe essere di esempio per altre specialità, come oncologia e immunologia.

La SM, in ogni caso, è una patologia per cui non è possibile fare una programmazione: nel momento in cui il paziente arriva al centro, in base alle caratteristiche cliniche e della sua storia, le ricadute, le risposte da parte della risonanza (numero ed estensione delle lesioni) e laboratoristiche di liquor, si acquisiscono elementi predittori di disabilità.

Quando lo score del paziente è ad alto rischio di disabilità viene trattato con il concetto del trattamento precoce, al fine di cambiare la storia clinica della malattia. Infatti, le curve di disabilità e di sopravvivenza, per i neurologi che curano la SM, mostrano che dall'anno 2000 in poi è necessario un lasso temporale estremamente più lungo per arrivare alla disabilità grave. Si capisce, quindi, che l'intervento terapeutico di oggi salva la sostenibilità del sistema di domani: non subito, ma nel futuro.

Forse una sorta di programmazione si potrebbe fare con un PDTA in grado di intercettare, a livello territoriale, il paziente prima dell'esordio della malattia, con evidenze strumentali (in Regione Campania questo tentativo è stato fatto, ma il Pdta non è stato attivato). Tuttavia, sia che si scopra a livello territoriale che in un Hub, all'insorgere della malattia si deve poter intervenire immediatamente, per cui, più che strumenti di programmazione, potrebbero essere utili degli scenari epidemiologici in grado di anticipare la domanda.

IL CASO DI DUE TERAPIE OSPEDALIERE DI SECONDA LINEA IN SCLEROSI MULTIPLA A **CONFRONTO**

A valle di quanto scritto finora, quali i confini di applicazione e quali le variabili da considerare nelle tera-

SCLEROSI MULTIPLA E COVID-19

Nella fase uno della Pandemia da Covid-19, si sono trasformate le visite in presenza in call telefoniche, per i pazienti che avevano l'appuntamento. In caso di emergenze, la chiamata era trasformata in visita urgente per accedere al centro.

Ci sono state le linee quida della società italiana di neurologia sui farmaci che si potevano sospendere o meno. In Campania, durante il lockdown si è sfruttata la DPC: i centri che avevano messo in campo una modalità di contatto da remoto con il soggetto, potevamo rinnovare le prescrizioni attraverso la piattaforma regionale, così il medico curante e il farmacista hanno garantito la disponibilità del farmaco distribuito sul territorio.

La principale problematica, in un centro di riferimento, è stata la riduzione drammatica dell'accesso che è molto centralizzato. Si è passati da 50 day hospital di monitoraggio a quasi zero, per poi ricrescere. Attualmente si è intorno al 50% delle attività, con 20 monitoraggi e 20 terapie infusionali al giorno. La priorità è stata data alla terapia infusionale, penalizzando anche il monitoraggio.

In questo periodo, si sono accumulati dati e conoscenze e condivisi risultati a livello nazionale e internazionale. I pazienti con SM non sono ad aumentato rischio per Covid e chi usa farmaci per SM non ha prognosi più sfavorevole in caso di Covid. La telemedicina, poi, è in evoluzione. La Regione Lazio ha dato un codice alla visita in telemedicina. Nel periodo del lockdown si sono attivati servizi per la dispensazione domiciliare del farmaco, anche grazie alla protezione civile e al volontariato. Anche senza l'emergenza, servono dei sistemi

organizzativi migliori.

pie ospedaliere di seconda linea in Sclerosi Multipla? La pratica clinica ci ha offerto il caso emblematico di due pratiche che possono essere messe a confronto.

Nel momento in cui il farmaco arriva nella pratica clinica, ha tutte le caratteristiche per un impiego appropriato nella SM.

Le terapie di seconda linea sono impiegate in pazienti con più alta attività di malattia per i quali si accetta di far correre il rischio dell'effetto collaterale del farmaco rispetto alla progressione della malattia e

ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

della disabilità. Tutti i farmaci di seconda linea sono previsti per il paziente con livello B, alta aggressività di malattia, anche naive che all'esordio della patologia è alla soglia della disabilità.

La malattia è talmente grave che, in scienza e coscienza, si corre il rischio di una seconda linea.

La stessa cosa vale anche per il paziente che ha fatto terapie di prima linea senza risposta.

Le indicazioni sono sempre le stesse. Dal punto di vista medico si devono valutare condizioni cliniche, comorbilità, progetti di vita, ambito lavorativo e sociale: insomma la scelta è fatta dopo un'accurata e attenta analisi della storia clinica e dell'ambito sociale del paziente. I farmaci che hanno una stretta sovrapposizione possono essere utilizzati per un cluster di pazienti: tuttavia, la SM richiede un trattamento presonalizzato per ogni singolo soggetto e, di conseguenza, è necessario adottare una personalizzazione della cura con farmaco specifico. A volte la logistica e il monitoraggio, non solo la modalità di somministrazione del farmaco fanno la differenza.

Se un farmaco richiede un monitoraggio mensile per 5 anni, la persona può valutare che non riesce a rispettare questo programma e chiedere una opzione diversa. Nel valutare l'impatto generato da linee terapeutiche alternative, in realtà si mette in evidenza l'aderenza, le caratteristiche del paziente, la possibilità di monitoraggio: nel paziente che fa due infusioni all'anno e in quello che la ne fa una ogni mese la terapia risponde ai bisogni di salute non tanto collegati alle caratteristiche del farmaco, ma piuttosto all'aderenza alla terapia.

Nel caso di due terapie - una chiaramente con una somministrazione più frequente, mensile (natalizumab), e un'altra (ocrelizumab) da assumere ogni sei mesi - la scelta è valutata in base a una questione logistica, professionale e personale.

Innanzitutto va fatta la valutazione clinica, primo criterio assoluto di scelta: per un paziente non rispondente alla prima linea e che deve passare a una terapia infusionale, si deve fare una valutazione anche sugli effetti del farmaco.

In alcuni casi, se è necessario un trattamento infusionale ad alto impatto con natalizumab, la positività al virus JCV può essere considerato in un secondo momento, se si intravvede la possibilità di bloccare la malattia.

La priorità infatti è sempre l'attività di malattia: prima si blocca l'evoluzione della malattia e migliore è la prognosi.

Piuttosto si preferisce aumentare la vigilanza e monitorare ogni tre mesi la situazione con una risonanza, rivalutare la situazione cognitiva e rivedere la terapia ogni sei mesi e, quando necessario, attivare lo switch verso ocrelizumab.

L'importanza di Centri con una solida casistica possono fare la differenza anche in questa gestione: 200 soggetti con natalizumab e con ocrelizumab rendono possibile una modulazione della scelta terapeutica più adatta, "sartoriale", per il soggetto. L'accesso una volta al mese non è di per sé buono o cattivo, ma comodo o scomodo.

Anche il tempo infusionale incide: un'infusione di 60-90 minuti al mese può essere preferita a quella semestrale che dura 360 minuti e che richiede un monitoraggio 4 volte all'anno.

Sono quindi molte le condizioni che portano a una scelta terapeutica: ci sono situazioni sovrapponibili, ma il valore aggiunto dei centri più attrattivi è nel riuscire a cogliere le differenze e le preferenze del soggetto che rientra nella seconda linea. Il centro attrattivo risponde meglio alla richiesta del paziente non perché è più bravo, ma per l'esperienza che ha raggiunto grazie a una casistica più ampia.

Dal colloquio con il paziente, ad esempio, si vede che chi ha un lavoro che comporta viaggiare molto potrebbe preferire la terapia semestrale: a parità di appropriatezza, non verrà presa in considerazione la terapia mensile perché renderebbe meno normale la vita del paziente.

CONCLUSIONI

Attualmente per la SM c'è una disponibilità terapeutica in seconda linea che permette un'appropriatezza tale da rendere concreto e pienamente realizzato il concetto di medicina personalizzata.

In ottica di sostenibilità, per una malattia come la SM, è dunque fondamentale partire dall'appropriatezza.

Purtroppo, ancor oggi assistiamo ad una forte eterogeneità nel comportamento dei clinici su ampie aree del territorio nazionale: serve dunque una grande e larga condivisione dei criteri di appropriatezza per far sì che a livello nazionale siano sempre più omogenei i comportamenti e l'impiego dei farmaci.

Proprio perché l'appropriatezza è la chiave di volta in questa come in tante altre malattie croniche, si dovrebbe iniziare a pensare ad un maggiore utilizzo dei big data nell'identificare quei fattori predittivi che permettono di capire se la malattia andrà verso una rapida esacerbazione o di identificare dei biomarcatori. Il concetto di sostenibilità è poi da ricercare nella modalità e nei luoghi in cui vengono allocate le risorse. Viene condiviso comunemente che la spesa del farmaco e del monitoraggio debbano essere allocati nei grandi centri o nel territorio secondo percorsi che garantiscano l'efficientamento, cioè l'utilizzo appropriato delle risorse disponibili attraverso la creazione di Pdta aggiornati, in modo che non sia uno strumento per risparmiare, ma per ottimizzare l'uso delle risorse.

I costi e la loro misurazione diventano così uno spazio finale di lavoro per dare concretezza al fabbisogno di fare scelte di politica sanitaria che siano sostenibili nel tempo.

Non si ritiene, per quanto riguarda la valutazione economica per la SM, che il Budget impact sia uno strumento utile e utilizzabile: lo si configura dentro un ragionamento che andava bene nel passato, perchè deriva da presupposti legati al concetto di costo/efficacia, o di outcome/efficacia, ovvero concetti che nel campo della SM è difficile valutare. Infatti, è difficile misurare l'efficacia nel momento in cui si parla di disabilità, così come è difficile da valutare sul breve periodo, proprio perchè si valuta

e si misura in tempi lunghi.

Il concetto di costo-efficacia andrebbe forse rivisto ribaltando i termini di indagine, osservando cioè il rapporto efficacia-costo, ovvero quanto costa il paziente con alta attività di malattia in progressione in vari scenari.

Probabilmente, ci si dovrà ultimamente concentrare su una valutazione di farmacoutilizzazione, in cui l'efficacia va misurata esclusivamente su chi sta utilizzando un determinato farmaco.

Da ultimo, per dare un miglior apporto alla valutazione dell'appropriatezza e dei costi e, di conseguenza, per dare risposte all'esigenza di sostenibilità del sistema, si auspica il superamento della logica dei silos di spesa, che pone il budget su un orizzonte temporale molto limitato, invece che ragionare sul costo della malattia in medio-lungo periodo, e che individua nel farmaco un investimento e non un costo, dato che fa diminuire la spesa ospedaliera specialistica e quella sociale. In questo contesto, il farmacista, di concerto con i clinici, sviluppa al meglio i percorsi per facilitare l'accesso al farmaco e diventa monitor della terapia e dell'aderenza.

Il successo di tale prospettiva è dato dall'utilizzo, accanto ai percorsi condivisi come il PDTA, di strumenti che portino all'engagement del paziente, che partecipa ad un miglior percorso di cura: diventa, a tale proposito, fondamentale il coinvolgimento delle istituzioni e delle associazioni dei pazienti, con i farmacisti che quindi possono fare da "cuscinetto" tra l'appropriatezza e la razionalizzazione di risorse sempre meno disponibili.

Italian Health Policy Brief

Anno X Speciale 2020

Direttore Responsabile Stefano Del Missier

*Direttore Editoriale*Walter Gatti

Direttore Progetti Istituzionali Marcello Portesi

Editore



ALTIS Omnia Pharma Service S.r.l.

Segreteria di Redazione

Ilaria Molteni

Tel. +39 02 49538303

info@altis-ops.it www.altis-ops.it



Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore**: nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Aut. Trib. Milano 457/2012 - Numero di iscrizione al RoC 26499