

Oggetto: Criteri per l'assegnazione del codice di esenzione RDG020 per i Disordini Ereditari Trombofilici.

IL PRESIDENTE IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

VISTO lo Statuto della Regione Lazio;

VISTA la Legge Regionale 18 febbraio 2002, n.6 e successive modificazioni ed integrazioni;

VISTO il Regolamento Regionale n. 1 del 6 settembre 2002, concernente l'organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale e ss. mm. e ii.;

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013, con la quale il Presidente della Regione Lazio è stato nominato Commissario ad Acta per la realizzazione degli obiettivi di risanamento finanziario previsti nel piano di rientro dai disavanzi regionali nel settore sanitario;

DATO ATTO che con delibera del Consiglio dei Ministri del 01 dicembre 2014, l'Arch. Giovanni Bissoni è stato nominato Sub Commissario per l'attuazione del Piano di Rientro dai disavanzi del SSR della Regione Lazio, con il compito di affiancare il Commissario ad Acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale, ai sensi della Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013;

VISTO il Decreto del Ministro della Sanità 18 maggio 2001, n. 279 recante "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'art. 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29/4/1998, n. 124";

VISTO il Programma d'azione Comunitario dell'Unione Europea sulle malattie rare 1999 – 2003 che definisce rare le malattie che hanno una prevalenza inferiore a 5 per 10.000 abitanti nell'insieme della popolazione comunitaria;

VISTE:

- la DGR del 28/3/2002 n. 381 con la quale sono stati adottati i criteri per l'individuazione dei centri regionali di riferimento per la malattie rare di cui al D.M. 279/2001;
- la Deliberazione della Giunta regionale del 05/12/2003, n. 1324 "Individuazione della rete regionale per la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare ai sensi del D.M. n.279/2001 e DGR, n. 381/2002";
- la Deliberazione della Giunta Regionale del 07/01/2005, n. 20 "Individuazione della rete regionale dei centri e dei presidi per la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare. Aggiornamento e sostituzione dell'All. 1 alla DGR 1324/03" e successive;

VISTO l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul riconoscimento dei Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di presidi assistenziali sovraregionali per patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali ed interregionali per le malattie rare – Rep. Atti 103/CSR del 10 maggio 2007;

DATO ATTO che presso l'Istituto Superiore di Sanità è stato istituito il Registro Nazionale per le Malattie Rare;

ATTESO che nel 2008 è stato istituito il Registro Regionale delle Malattie Rare Lazio con lo scopo di ottenere informazioni epidemiologiche per definire le dimensioni del problema e di supporto al governo ed alla programmazione regionale della gestione dei servizi e dell'assistenza ai pazienti;

VISTO il Decreto Legislativo 4 marzo 2014, n.38 concernente: "Attuazione della direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, nonché della direttiva 2012/52/UE comportante misure destinate ad agevolare il riconoscimento delle ricette mediche emesse in un altro stato membro" ed, in particolare, l'articolo 14 "Malattie Rare";

VISTO l'Accordo Stato/Regioni Rep. Atti n.140 del 16/10/2014 che ha approvato il Piano Nazionale Malattie Rare 2013 – 2016;

CONSIDERATO che nel sopra richiamato D.M. 279/2001 nel gruppo di patologie "Difetti ereditari della coagulazione" afferiscono le malattie denominate "Disordini ereditari trombofilici" che descrivono uno stato patologico caratterizzato dalla presenza in un individuo di anomalie coagulatorie congenite che favoriscono l'insorgenza di eventi trombotici nel distretto venoso e/o arterioso;

CONSIDERATO che la Regione Lazio ha individuato per la cura e la diagnosi dei Disordini Ereditari Trombofilici i tre Centri di riferimento presso:

- Azienda Universitaria Policlinico Umberto I;
- Azienda Universitaria Policlinico A. Gemelli;
- IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù;

ATTESO che anche il Centro di riferimento per Disordini Ereditari Trombofilici dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, non ancora riconosciuto dalla Regione, comunica i dati al Registro Malattie Rare Lazio;

VISTA l'analisi dei dati del Registro Malattie Rare Lazio (aggiornati al 31.12.2014) che ha evidenziato un numero eccessivamente elevato, rispetto alle stime di letteratura, di notifiche di soggetti con diagnosi di Disordini Ereditari Trombofilici con codice esenzione RDG020 e, in particolare, n.1.114 dal Policlinico Umberto I, n.379 dal Policlinico Gemelli, n.36 dall'Ospedale Bambino Gesù e n. 331 dall'A.O. San Camillo Forlanini, per un totale di n.1.860 notifiche con un tasso per 100.000 residenti pari al 31,7;

CONSIDERATO che la prevalenza osservata per il Lazio di 31,7 per 100.000 abitanti è superiore a quella emersa in altre Regioni, come la Lombardia con un tasso pari a 4,9 (471 notifiche su una popolazione di 9.704.151 abitanti), il Piemonte/Val D'Aosta con un tasso pari a 3,4 (150 notifiche su una popolazione di 4.436.798 abitanti), la Liguria con un tasso pari a 9,4 (149 notifiche su una popolazione di 1.591.939 abitanti), la Toscana con un tasso pari a 1,4 (52 notifiche su una popolazione di 3.692.828 abitanti) e l'Emilia Romagna con un tasso pari a 3,4 (152 notifiche su una popolazione di 4.446.354 abitanti);

RITENUTO necessario promuovere una migliore appropriatezza diagnostica per i Disordini Ereditari Trombofilici;

VISTO il documento "Criteri per l'assegnazione del codice di esenzione RDG020 per i Disordini Ereditari Trombofilici", redatto dai responsabili dei Centri di Riferimento dell'Azienda Universitaria Policlinico Umberto I e dell'Azienda Universitaria Policlinico Gemelli;

RITENUTO opportuno escludere dal documento prodotto dai centri di riferimento per i Disordini Ereditari Trombofilici la condizione di omocistinuria, che già afferisce ad altro codice esenzione (RCG040) e di disfibrinogenemia, che ha già diritto all'esenzione afferendo al gruppo difetti ereditari della coagulazione;

CONSIDERATO che le prestazioni erogabili in esenzione della partecipazione al costo sono quelle ritenute correlabili alla patologia rara secondo criteri di efficacia e di appropriatezza rispetto alle condizioni cliniche individuali ritenute correlabili alla malattia rara, ai sensi dell'articolo 7, comma 3 del Decreto ministeriale sopra citato;

RITENUTO opportuno considerare portatori della malattia rara Disordini Ereditari Trombofilici e quindi aventi diritto all'esenzione solo quei pazienti facenti parte delle categorie elencate nell'allegato, parte integrante e sostanziale del presente atto;

RITENUTO di stabilire i criteri di appropriatezza dell'attribuzione del codice esenzione RDG020 per i Disordini Ereditari Trombofilici indicati nell'Allegato parte integrante del presente Decreto;

DECRETA

Per le motivazioni in premessa riportate, che si intendono integralmente richiamate:

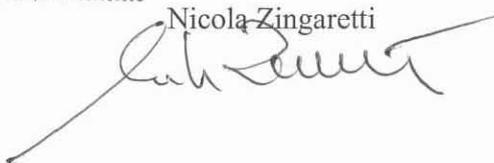
- di considerare i soggetti con malattia rara Disordini Ereditari Trombofilici, e quindi aventi diritto all'esenzione, solo quelli facenti parte delle categorie elencate nell'allegato, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- di stabilire i criteri per l'assegnazione del codice di esenzione RDG020 per i Disordini Ereditari Trombofilici, indicati nell'Allegato, parte integrante del presente Decreto.

Avverso il presente provvedimento è ammesso ricorso giurisdizionale dinanzi al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio entro 60 giorni dalla sua pubblicazione, ovvero ricorso straordinario al Presidente della repubblica entro 120 giorni dalla sua pubblicazione.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio.

Roma, li 06 LUG. 2015

Nicola Zingaretti



ALLEGATO

**Criteria per l'assegnazione del codice di esenzione RDG020 per i
Disordini Ereditari Trombofilici**

Definizione di Disordine Ereditario Trombofilico (codice esenzione RDG020)

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità il termine trombofilia ereditaria descrive "una tendenza geneticamente determinata verso il tromboembolismo venoso, in cui le anomalie principali o le associazioni multiple di difetti meno gravi possono evidenziarsi clinicamente in base all'insorgenza precoce della sintomatologia, la ricorrenza degli episodi o la storia familiare e in cui le anomalie meno gravi possono essere identificate anche solo su base laboratoristica".

Tale definizione sottende una importante eterogeneità del grado di gravità clinica delle condizioni ereditarie trombofiliche.

Vengono correntemente considerate associate a trombofilia in maniera consistente le seguenti condizioni: difetto congenito di inibitori naturali della coagulazione (antitrombina, proteina C, proteina S), fattore V Leiden, protrombina G20210A. Altri polimorfismi ampiamente diffusi nella popolazione e che interessano i geni del fattore XIII, MTHFR, PAI-1 e i geni del fattore V e protrombina con variazioni differenti dal fattore V Leiden e dalla protrombina G20210A non vengono ritenuti significativamente associati con un aumentato rischio trombotico.

Laddove è stato possibile maturare una consistente esperienza clinica, la trombofilia ereditaria viene correntemente distinta in:

- a) trombofilia di grado severo (difetti di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi di ogni anomalia, difetti associati in combinazione);
- b) trombofilia di grado lieve (eterozigosi fattore V Leiden, eterozigosi protrombina G20210A).

Questa distinzione rispecchia un grado di penetranza clinica e di gravità inversamente proporzionale alla frequenza allelica nella popolazione generale. Infatti nella popolazione generale caucasica l'eterozigosi per fattore V Leiden è presente nel 3-5% degli individui e l'eterozigosi per protrombina G20210A è presente nel 2-3% degli individui, cosicché tali condizioni non possono certamente essere considerate malattie rare né in base a un criterio di prevalenza né in base a un criterio di gravità.

Di contro, i gravi difetti di inibitori naturali della coagulazione (antitrombina, proteina C, proteina S) presentano una prevalenza in molti casi certamente inferiore a quella di un caso ogni 2.000 abitanti, criterio stabilito a livello europeo per la definizione di malattia rara; va segnalato che in alcuni studi di popolazione sono state riportate per il difetto di proteina C e proteina S stime con prevalenza superiore, ma in questo caso va considerata la gravità clinica e il grado di onerosità assistenziale, come già considerato nei documenti di indirizzo di altre Regioni.

La combinazione di difetti naturali della coagulazione in associazione con il fattore V Leiden o la protrombina G20210A presenta come denominatore di ogni singolo caso una popolazione di almeno 20.000 abitanti, rientrando quindi ampiamente nella definizione di malattia rara sia in base a un criterio puramente epidemiologico che in base a un criterio di gravità clinica.

Per quanto riguarda l'omozigosi fattore V Leiden, l'omozigosi protrombina G20210A, e la doppia eterozigosi per fattore V Leiden e protrombina G20210A la prevalenza è solo di poco superiore al

dettato legislativo (stima conservativa di 6/10.000 abitanti) e anche in tal caso il criterio di accesso all'esenzione RDG020 adottato in alcune Regioni è un combinato di prevalenza e di gravità clinica.

Non viene considerata invece ancora matura l'inclusione tra i soggetti aventi diritto all'esenzione quella dei portatori di aumentati livelli di fattore VIII. Tale condizione, pur essendo chiaramente associata ad una condizione di significativa trombofilia, presenta ancora dei margini di incerto inquadramento clinico per i seguenti motivi: non esiste un test genetico univoco per la diagnosi, i livelli di fattore VIII sono soggetti a fluttuazioni importanti in base alla eventuale presenza di stato flogistico/reattivo, non vi sono dati consistenti sulla prevalenza di tale condizione nella popolazione generale.

Soggetti con diritto all'esenzione con codice RDG020

Hanno diritto all'esenzione i portatori di:

- a) difetto di antitrombina;
- b) difetto di proteina C;
- c) difetto di proteina S;
- d) omozigosi per difetti di inibitori naturali della coagulazione;
- e) omozigosi per la mutazione fattore V Leiden (G1691A);
- f) omozigosi per la mutazione G20210A della protrombina;
- g) difetti combinati in forma eterozigote delle due mutazioni fattore V Leiden e protrombina G20210A;
- h) difetti combinati di ciascuna delle condizioni suddette.

La diagnosi di difetto di antitrombina, proteina C, proteina S deve essere dimostrata in almeno un altro familiare; fanno eccezione quei soggetti in cui la diagnosi sia stata effettuata mediante sequenziamento genico o per i quali non sia disponibile un albero familiare informativo. Vengono escluse le condizioni riconducibili a forme acquisite.

La condizione di portatore con diritto all'esenzione prescinde dalla storia clinica, ovvero dalla pregressa storia di tromboembolismo venoso o trombosi arteriosa o complicanza ostetrica oppure dall'identificazione in seguito a indagine familiare ancorché asintomatico.

Quali prestazioni debbono essere esentate

- a) Test diagnostici periodici, relativi al rischio pro-trombotico, se prescritti da uno dei centri di riferimento regionale;
- b) Visite specialistiche per sospetta o accertata patologia trombotica e per follow-up;
- c) Visite specialistiche (ginecologica, ematologica, angiologica, ecc.) per rischio o sospetta o accertata presenza di patologia della gravidanza.

Quali familiari considerare esenti per la diagnosi di presenza/esclusione delle alterazioni trombofiliche secondo il panel di esami sotto riportato (esenzione R99)

Tutti i consanguinei di primo grado (genitori, fratelli, figli).

Il panel di esami per trombofilia ereditaria compresi nell'esenzione R99 deve comprendere solamente la ricerca delle alterazioni congenite che hanno evidenza di essere un rilevante fattore di rischio per trombosi, quali:

1. mutazione FV Leiden;
2. mutazione della protrombina G20210A;
3. difetto di antitrombina (metodo funzionale e immunologico);
4. difetto di proteina C (metodo cromogenico e immunologico);
5. difetto di proteina S (determinazione proteina S libera e funzionale).

Per i test funzionali il difetto deve essere confermato in due occasioni distinte.

Riferimenti bibliografici

1. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651-62.
2. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996; 87: 3531-3544.
3. De Stefano V. Inherited thrombophilia and life-time risk of venous thromboembolism: is the burden reducible? *J Thromb Haemost* 2004;2:1522-1525.
4. De Stefano V, Rossi E, Za T, et al. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:767-780.
5. Lussana F, Dentali F, Abbate R, et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2009;124:e19-25.
6. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost* 2013;110:697-705.
7. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 140-156.
8. Regione Emilia Romagna, Deliberazione della Giunta Regionale Emilia-Romagna 24 novembre 2008, n. 1949 Definizione dei criteri clinici per la corretta identificazione tra i disordini ereditari trombofilici delle condizioni rare, ai fini della fruizione dell'esenzione ai sensi del DM 279/01. Allegato. Boll. Uff. Regione Emilia Romagna. Parte Seconda, n. 233 del 31.12.2008, pp 32-33.