



REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASL n.7 CARBONIA

Deliberazione N. 399

ADOTTATA DAL DIRETTORE GENERALE IN DATA 1 LUG. 2011

OGGETTO: Autorizzazione dispensazione gratuita farmaci OFF-LABEL per singolo paziente – Cloruro di Potassio 20m e Q/10ml e Cloruro di Sodio - Paziente M.F. affetto da Cloridorrea Congenita (malattia rara) -

Su proposta del Direttore Sanitario dell'Azienda , il quale:

VISTA la legge 27 dicembre 2006, n.296, recante disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato ed in particolare l'art. 1, comma 796, lettera z, dove si pongono dei limiti all'uso dei farmaci al di fuori delle indicazioni registrate, con oneri a carico del SSR;

RITENUTO precisare che la disposizione normativa recata dall'art. 1, comma 796, lettera z della Finanziaria 2007, a completa garanzia del diritto alla salute dei cittadini, non preclude in modo categorico l'impiego dei medicinali fuori dalle indicazioni terapeutiche a rischio della salute del cittadino, evitando l'utilizzo indiscriminato di medicinali senza l'adeguata verifica delle indicazioni terapeutiche da parte delle Agenzie Regolatorie ;

PRECISATO che la nota del Ministero della Salute del 12 febbraio 2007 ha fornito opportuni chiarimenti in merito all'interpretazione e all'applicazione della disposizione di cui al comma 796 lettera z, e nelle more di specifiche direttive/delibere regionali volte alla individuazione dei procedimenti applicativi della disposizione di cui all'art. 1, comma 796, lettera z ;

VISTA la richiesta di terapia farmacologica dei farmaci Cloruro di Potassio e Cloruro di Sodio per il paziente M.F. (nato il 26/10/2009) residente a Sant'Antioco proveniente dal Presidio Ospedaliero SIRAI di Carbonia -S.C. di Pediatria e Neonatologia -;

PRESO Atto che i farmaci sono stati prescritti per cloridorrea off-label per indicazione e modalità di somministrazione non registrata;

ACQUISITA la necessaria documentazione/relazione del centro prescrittore il quale dichiara che sussistono i seguenti requisiti:

1. assenza di alternativa terapeutica;
2. l'assunzione di responsabilità del medico prescrittore;
3. consenso informato dei genitori del paziente;

RITENUTO per quanto sopra dover autorizzare la dispensazione gratuita dei farmaci secondo la prescrizione medica sotto descritta e derivante dalla terapia autorizzata dal Centro Prescrittore:

>KCl 2cc per 6 volte al dì (ogni 4 ore)

>NaCl 2cc per 6 volte al dì (ogni 4 ore)

per il paziente M.F. residente a Sant'Antioco la cui validità del trattamento farmacologico è di mesi 12 (Luglio '11 / Giugno '12)<;



REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA
Asl n.7 di Carbonia

RITENUTO altresì per quanto sopra di autorizzare alla spesa per l'acquisto di farmaci di che trattasi per una spesa presuntiva di euro 136,51;

PRESO ATTO altresì dell'istruttoria compiuta dal Direttore di Struttura Complessa del Servizio Farmaceutico Territoriale dell'Azienda in ordine alla documentazione che si unisce al presente provvedimento del quale ne forma parte integrante e sostanziale;

IL DIRETTORE GENERALE

PRESO ATTO dell'istruttoria del Direttore Sanitario;

SENTITO il Direttore Amministrativo;

D E L I B E R A

Per i motivi esposti in premessa:

- di procedere all'autorizzazione e dispensazione gratuita dei farmaci off-label per singolo paziente - paziente M.F. secondo la prescrizione del Centro Prescrittore: Presidio Ospedaliero SIRAI di Carbonia -S.C. di Pediatria e Neonatologia - >(KCl e NaCl 2cc per 6 volte al dì (ogni 4 ore), per il paziente M.F. residente a Sant'Antioco la cui validità del trattamento farmacologico è di mesi 12 (Luglio '11 / Giugno '12)<;
- di autorizzare e demandare al Servizio Farmaceutico Territoriale di Carbonia l'acquisto e l'erogazione dei Farmaci;
- di autorizzare il Servizio Bilancio di farsi carico alle spese derivanti dall'esecuzione del presente atto imputando la spesa complessiva e presuntiva di 136,51 (iva inclusa) sulla classe di costo 0501010101 (acquisto di prodotti farmaceutici) del piano dei conti aziendali di cui ai bilanci di competenza, e fatta gravare sul Piano del Centro di Rilevazione n.10810110 -Erogazione Malattie Rare Carbonia.

Il Direttore Generale
Dott. Maurizio CALAMIDA

Il Direttore Amministrativo
Dott. Claudio FERRI



Il Direttore Sanitario
Dott. Antonio FRAILIS

Direttore S.C. Serv.Farm.Terr.le
Dott.ssa Ninfa DI CARA

Add/Espr



REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA
Asl n.7 di Carbonia

Il Responsabile del Servizio Affari Generali

attesta che la deliberazione

n. 399 del _____ = 1 LUG. 2011

è stata pubblicata

nell'albo pretorio dell'Azienda USL n.7

a partire dal _____ = 4 LUG. 2011 al _____ 18 LUG. 2011

resterà in pubblicazione per 15 giorni consecutivi

è stata posta a disposizione per la consultazione.

Servizio Affari Generali



Plato

destinatari:

-COLLEGIO SINDAC.

-SERVIZIO BILANCIO

-CONTROLLO DI GESTIONE

-SERV.FARMAC.TERRITORIALE CARB.

Servizio Sanitario Regione Sardegna
AZIENDA USL N° 7 CARBONIA (CA)
SEDE LEGALE E AMMINISTRATIVA
Via Dalmazia CARBONIA

11913

AZIENDA USL N° 7 CARBONIA SERVIZIO FARMACI TERRITORIALE	
PROT. N°	2492
DATA	23 MAG. 2011

Al Direttore Sanitario
Azienda USL n° 7
Carbonia

OGGETTO: Dispensazione gratuita medicinali di farmaci in classe C

Il sottoscritto **PINTUS Luisella MADRE DI** ~~_____~~ **MF**
nato il **26/10/2009** e residente a **SANT'ANTICCO**
affetto da **CLORIDORREA CONGENITA**

chiede alla S.V. l'erogazione dei farmaci, come da normativa vigente secondo quanto prescritto nella documentazione medica.

Si allega documentazione medica rilasciata da **Dr. BANDIERA**

Distinti saluti.

Pintus Luisella

Indirizzo e recapito telefonico:

340 5980301

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE R.A.S.
Azienda ASL 7 CARBONIA - P.O. "Sirai"

S.C. di PEDIATRIA e NEONATOLOGIA
Direttore : Dott. Mario Bandiera

AZIENDA USL N° 7 CARBONIA
SERVIZIO FARMACEUTICO
TERRITORIALE

PROT. N°

2875

DATA

14 GIU. 2011

Prot. n° 58
del 13.06.11

Responsabile Farmacia Territoriale ASL 7
D.ssa Ninfa Dicara
Sua Sede

Oggetto: richiesta fornitura farmaci **MF**

MF nato a Carbonia il 26/10/09 è affetto da "CLORIDORREA CONGENITA" malattia rarissima (250 casi documentati, 10 in Italia compreso il nostro). Tale malattia congenita necessita di una implementazione orale quotidiana di Potassio e Cloruro di Sodio per supplire alle perdite fecali.

I genitori sono edotti della necessità di tale terapia ed esprimono il loro consenso.

Non esistono alternative a tale terapia (essendo Federico non responsivo al Butirrato)

I farmaci sono in fascia C.

Nome commerciale dei farmaci:

Potassio :Potassio Cloruro 2mEq/ml dell'industria Fresenius-Kabi-Italia

Cloruro di Sodio: Sodio Cloruro 20 mEq/10ml dell'industria Galenica Senese

La durata del trattamento è per sempre, per i prossimi 12 mesi la posologia è la seguente:

Potassio : 2cc per 6 volte al giorno (ogni 4 ore)

Cloruro di sodio : 2cc per 6 volte al giorno (ogni 4 ore)

Si allega alla presente:

Estratto dalla relazione di degenza c/o Università Di Napoli dal quale si evince la non responsabilità al butirrato.(Il dipartimento pediatrico di tale Università è il centro di riferimento)

Descrizione sommaria della malattia

Alcuni riferimenti bibliografici

Il Direttore della S.C.
Dott. Mario Bandiera

Carbonia 10/06/11

A.S.L. N° 7 CARBONIA
P.O. SIRAI
S.C. di Pediatria e Neonatologia
Direttore: Dr. Mario Bandiera

Si specifica che l'off. basil. att. a richiedere
adeguata esperienza anche da un'ist. di riferimento

27/6/11

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE R.A.S.
Azienda ASL 7 CARBONIA – P.O. "Sira"

S.C. di PEDIATRIA e NEONATOLOGIA
Direttore : Dott. Mario Bandiera

MF

Certifico che ~~██████████~~ nato a Carbonia il 26/10/09, residente in S.Antioco via Trilussa n° 18, è affetto da "CLORIDORREA CONGENITA" malattia estremamente rara (250 casi nel mondo, 10 in Italia compreso il nostro). Pertanto necessita di assunzione cronica giornaliera (6 volte al giorno) di Kcl per os, tale farmaco è da considerarsi a tutti gli effetti "salvavita" infatti l'assunzione giornaliera compensa le perdite fecali di tale ione.

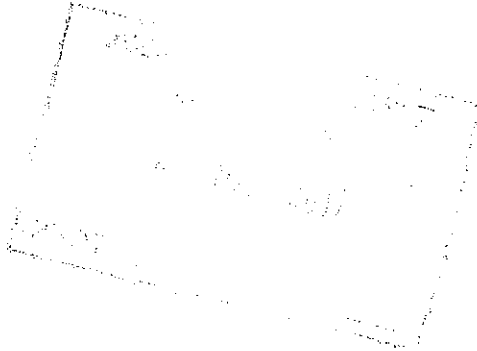
Preciso che a mia conoscenza tale farmaco è in fascia C e non è dispensabile in fascia A.

Si rilascia a richiesta della madre per l'istruzione della pratica di dispensazione del farmaco da parte della Farmacia Territoriale Aziendale.

Il Direttore della S.C.
Dott. Mario Bandiera

S.C. di Pediatria e Neon.
Direttore Dott. Mario Bandiera

Carbonia 20/05/11



*Scritto da Dott. Bandiera
in risposta al do cu in risposta.*

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO CLINICO DI PEDIATRIA GENERALE E SPECIALISTICA
Reparto degenze V piano Primario Prof. R. Troncone
Tel 0817463266/4364

DECORSO CLINICO e CONCLUSIONI

Durante il ricovero le condizioni cliniche generali del piccolo si sono mantenute sempre nei limiti. Sono stati effettuati 2 tentativi terapeutici con racecadotril e con butirrato (da 100 a 200 mg/kg/die) con monitoraggio continuo del peso corporeo, volume fecale, consistenza delle feci ed elettroliti fecali. A seguito delle terapie praticate non si è osservato un miglioramento significativo dell'alvo ma solo un favorevole incremento ponderale (peso alla dimissione 8210 gr). Sono inoltre state effettuate ulteriori valutazioni come richiesto dai consulenti specialisti, tra cui Rx arti superiori e torace, esame del fondo oculare risultati nella norma. In corso di refertazione l'EEG praticato il 15.04.11.

Per la severità della sintomatologia il piccolo è stato ospedalizzato per i primi 5 mesi di vita.

Riassunto breve

La Cloridorrea congenita (CLD) è una rara malattia genetica, a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da diarrea profusa, acida, molto ricca di ioni cloruro, che si manifesta anche durante la vita intrauterina. Il "golden standard" per la diagnosi è la presenza di polidramnios e distensione delle anse addominali nella vita intrauterina e, nel periodo postnatale, la presenza di diarrea non trattabile, con una concentrazione fecale di cloruro superiore a 90 mMol che supera la somma delle concentrazioni degli ioni sodio e potassio (gap cationico), assenza di bicarbonato e alta acidità della massa fecale. La terapia si basa sulla somministrazione orale di elettroliti. La malattia è ben nota in tre aree geografiche: Finlandia, Polonia e penisola Arabica, dove effetti fondatore, isolamento geografico e alto tasso di endogamia hanno favorito la propagazione di alleli malattia. In tutte le altre aree geografiche si hanno solo casi sporadici. La malattia è causata da mutazioni nel gene SLC26A3 che codifica per uno scambiatore anionico $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, espresso dalle cellule calciformi dell'intestino. A tutt'oggi, sono note circa una trentina di mutazioni a carico del gene SLC26A3 e causative di malattia. Da studi recenti, si è scoperto che la proteina SLC26A3 è un interattore della proteina CFTR, responsabile del cotrasporto di cloruro e bicarbonato in vari organi e apparati, molto nota perché il suo malfunzionamento determina una gravissima patologia nota come Fibrosi Cistica (CF). In questo studio sono stati analizzati 7 pazienti affetti da CLD e i loro genitori: di questi 2 sono di origine italiana, uno è originario dello Zimbabwe, 3 sono di origine marocchina e uno è di origine statunitense. Per la prima volta sono stati studiati soggetti di origine italiana e uno di origine sud-africana. Inoltre, su uno dei pazienti di origine italiana è stata provata una nuova terapia sperimentale a base di butirrato. L'analisi molecolare ha permesso la completa caratterizzazione delle famiglie ed ha mostrato la presenza di ben 10 nuove varianti mai descritte in precedenza, di cui 7 esoniche, 2 introniche e una macrodelezione di un intero esone. L'analisi filogenetica mostra che sono stati colpiti tutti amminoacidi altamente conservati. La terapia sperimentale somministrata ad uno dei pazienti di origine italiana si è rivelata efficace, priva di effetti collaterali e a basso costo, aprendo così una nuova strada al trattamento farmacologico di questi pazienti. Obiettivi futuri sono: la caratterizzazione molecolare di un numero più ampio di pazienti per una maggiore comprensione delle correlazioni genotipo-fenotipo; la somministrazione della nuova terapia ad un numero più ampio di pazienti per verificarne l'effettiva efficacia; l'avviamento di uno studio di caratterizzazione molecolare di pazienti CF per indagare l'eventuale compartecipazione del gene SLC26A3 nella patogenesi di questa malattia.

REFERENCES

1. Holmberg C, Perheentupa J. Congenital Na^+ diarrhea: A new type of secretory diarrhea. *J Pediatr* 1985 Jan;106(1):56-61.
2. Booth IW, Stange G, Murer H, et al. Defective jejunal brush-border Na^+/H^+ exchange: A cause of congenital secretory diarrhoea. *Lancet* 1985 May 11;1(8437):1066-9.
3. Ouwendijk J, Moolenaar CE, Peters WJ, et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. identification of a glutamine to proline substitution that leads to a transport block of sucrase-isomaltase in a pre-golgi compartment. *J Clin Invest* 1996 Feb 1;97(3):633-41.
4. Martin MG, Turk E, Lostao MP, et al. Defects in Na^+ /glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption. *Nat Genet* 1996 Feb;12(2):216-20.
5. Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, et al. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. *Am J Hum Genet* 2006 Feb;78(2):339-44.
6. Darrow DC. Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr* 1945;26(6):519-32.
7. Gamble JL, Fahey KR, Appleton J, et al. Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr* 1945 June, 1945;26(6):509-18.
8. Perheentupa J, Eklund J, Kojo N. Familial chloride diarrhoea ("congenital alkalosis with diarrhoea"). *Acta Paediatr.Scand.* 1965;159(Suppl.):119-20.
9. Launiala K, Perheentupa J, Pasternack A, et al. Familial chloride diarrhea-chloride malabsorption. *Bibl Paediatr* 1968;87:137-49.
10. Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K, et al. Congenital chloride diarrhoea. clinical analysis of 21 finnish patients. *Arch Dis Child* 1977 Apr;52(4):255-67.