



Per le malattie rare occorrono “Misure straordinarie”

Conferenza Stampa – 13 aprile 2010 – Cinema Anteo – MILANO

Abstract della relazione tenuta dalla dott.ssa Amelia Compagnoni
Assistant Professor Dip. Analisi Istituzionale e Management Pubblico – Univ. Bocconi
Ricercatore CERGAS

Analisi del sistema di finanziamento della ricerca sanitaria in Italia

Autori:

Fabrizio Tediosi ed Amelia Compagni

CERGAS, Università Bocconi

La ricerca sanitaria, anche in virtù dei numerosi ambiti che investe, è finanziata e viene effettuata da una molteplicità di attori, pubblici e privati, il che ne rende problematica la valutazione in termini di sistema. I modelli di finanziamento e di valutazione sono fondamentali per lo sviluppo di una ricerca sanitaria avanzata, efficiente e in grado di rispondere ai bisogni reali dei sistemi sanitari moderni.

Questo studio, dopo una mappatura delle fonti di finanziamento della ricerca sanitaria in Italia, analizza il sistema di finanziamento della ricerca sanitaria finanziata dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, la *governance* di questo processo e i metodi adottati per la valutazione e il monitoraggio delle attività di ricerca finanziate. L'analisi ha, inoltre, permesso di confrontare l'Italia con altri tre Paesi, Inghilterra, Germania e Francia, che, pur nelle diversità, mostrano come i sistemi di finanziamento e valutazione della ricerca sanitaria siano attualmente prioritari nelle politiche pubbliche.

Lo studio è stato effettuato attraverso: a) analisi documentali e delle basi dati disponibili presso il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, il Consorzio di Bioingegneria e Informatica Medica (CBIM), il Ministero dell'Università e della Ricerca, l'ISTAT, le Regioni, l'OCSE; b) interviste semi-strutturate ad alcuni *key informants*; c) interviste strutturate attraverso un questionario ai Direttori Scientifici e ai Direttori Generali degli IRCCS; d) per la parte di confronto internazionale, analisi documentale e interviste semi-strutturate a *key informants*.

I risultati di questo studio evidenziano numerosi aspetti rilevanti raggruppabili nei cinque punti seguenti punti

1. L'esigenza di un maggior coordinamento delle attività di ricerca sanitaria e degli investimenti conseguenti

In Italia sarebbe auspicabile l'istituzione di un meccanismo di coordinamento degli investimenti in ricerca sanitaria pubblica e privata, nonché di un sistema informativo contenente i dati sui finanziamenti stanziati sia dal settore pubblico sia da quello privato. L'iniziativa recente del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, orientata a modificare il sistema di finanziamento della ricerca sanitaria attraverso la definizione di criteri unificati per i finanziamenti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, sembra rispondere in effetti alla necessità di maggior coordinamento.

2. Nell'ambito del settore pubblico, il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali svolge un ruolo debole di indirizzo delle priorità di ricerca e di committenza della ricerca stessa

Le risorse stanziati dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, negli ultimi anni, sono sempre state inferiori al target dell'1% del finanziamento del SSN stabilito nel 1992 e presentano un'ampia variabilità a seconda delle condizioni congiunturali e della sensibilità politica del momento. La maggior parte dei finanziamenti stanziati dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali è, inoltre, canalizzata principalmente attraverso la ricerca corrente, senza un processo di definizione delle priorità di ricerca. Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ricopre ancora un ruolo abbastanza passivo nella definizione delle priorità di ricerca e la Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria (CNRS) non sembra essere utilizzata al massimo delle sue possibilità.

La maggior parte dei Direttori Scientifici e dei Direttori Generali degli IRCCS vorrebbe che il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali esercitasse attivamente un ruolo di indirizzo e committenza, sebbene con una forte partecipazione da parte degli IRCCS stessi nella definizione delle priorità. Gli IRCCS auspicano anche che l'attribuzione dello status di IRCCS e le priorità di ricerca possano essere in questo modo allineate, cosa che dovrebbe avvenire periodicamente in modo da tenere conto sia dei cambiamenti avvenuti nel mondo della ricerca sia dei risultati ottenuti dagli IRCCS.

L'esempio dell'Inghilterra indica una possibile via per raggiungere un maggiore livello di committenza da parte ministeriale. Lo spettro dei programmi di finanziamento che progressivamente il Ministero inglese sta istituendo è stato pianificato principalmente per essere in grado di comprendere progetti con livelli di applicabilità diversa al sistema sanitario e, quindi, già di per sé è il risultato di un processo di definizione delle priorità. Il ruolo della CNRS potrebbe essere potenziato oppure questo compito potrebbe essere assegnato ad un'agenzia nazionale per la ricerca sanitaria, come avviene in Inghilterra e Germania. L'esempio francese indica, tuttavia, che la creazione di un'agenzia non è necessariamente una panacea, soprattutto se questa ha poi un potere d'indirizzo limitato ed eroga finanziamenti non sostitutivi ma aggiuntivi rispetto a quelli normalmente stanziati.

3. Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ha istituito due sistemi di finanziamento e valutazione differenti per ricerca corrente e finalizzata con risultati ancora migliorabili su entrambi i fronti

Il sistema di finanziamento della ricerca corrente ideato per gli IRCCS dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali è certamente un tentativo di creare un'alternativa alla semplice erogazione su base storica, allocando le risorse secondo criteri ritenuti oggettivi e correlati alle performance degli IRCCS. Tale sistema presenta, tuttavia, lacune importanti che lo rendono efficace solo parzialmente. In primo luogo, il set di innumerevoli criteri lascia spazio a compensazioni e aggiustamenti discrezionali. Inoltre, si registra poca trasparenza e scarso coinvolgimento degli IRCCS nel processo decisionale. Infine, la cadenza annuale del sistema di finanziamento non è coerente con i tempi della ricerca sanitaria spesso caratterizzata da progetti pluriennali. Al fine di migliorare il sistema, sembra necessaria:

- a) una revisione e semplificazione del sistema dei criteri in modo da rendere il set effettivamente più oggettivo;
- b) la creazione di un modello di *governance* del processo che coinvolga maggiormente gli IRCCS.

Il sistema di finanziamento della ricerca finalizzata è stato oggetto di migliorie da parte sia del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali sia della CNRS, con l'istituzione di referaggi esterni e procedure che seguono standard internazionali già ben consolidati nell'ambito della valutazione della ricerca. Permangono, tuttavia, alcune problematiche. In generale, la ricerca finalizzata ha ancora risorse piuttosto limitate e molto variabili negli anni e manca una vera pianificazione. Inoltre, l'effettiva attuazione di un sistema di valutazione efficace è ancora resa problematica dalla gestione dei *referees* esterni la cui lista non è pubblica, il cui numero è limitato e che spesso tendono ad essere scelti da un gruppo ristretto di persone all'interno della CNRS.

4. Gli IRCCS presentano una variabilità elevata nella capacità produttiva, nella produttività scientifica e nel mix di finanziamenti ricevuti mentre il sistema di finanziamento e valutazione è basato su un modello che sembra pensato per istituzioni simili

Il sistema degli IRCCS è estremamente variegato per produttività scientifica, capacità produttiva, dimensioni e, ovviamente, anzianità del riconoscimento. Nonostante questa variabilità, il sistema di criteri e di valutazione sembra invece essere stato creato per l'applicazione ad organizzazioni molto simili. I criteri sono sempre gli stessi e i relativi pesi anche. Non esiste, quindi, un modo di differenziare o premiare il miglioramento nel corso degli anni, come, ad esempio, si auspica per i nuovi IRCCS. Si pensi, invece, alla differenza con il progetto *Biomedical Research Centres* inglese, dove i centri più piccoli e meno maturi sono aiutati, pur sempre attraverso un processo competitivo, a maturare l'eccellenza che è attribuita ai *Biomedical Research Centers*. In secondo luogo, a questa evidente variabilità tra gli IRCCS viene a corrispondere un meccanismo di riconoscimento con valore legale, statico e sostanzialmente irrevocabile. Anche in questo caso, lo strumento unico del riconoscimento degli IRCCS, non sembra coerente con realtà diverse, in evoluzione e che dovrebbero rappresentare l'eccellenza nella ricerca italiana.

5. Le Regioni hanno un ruolo ambivalente che richiede maggior pianificazione di sistema e consapevolezza

Le Regioni Italiane stanno assumendo un ruolo rilevante come beneficiarie della ricerca finalizzata, nominano propri rappresentanti nella CNRS e sono attori determinanti nel riconoscimento dei nuovi IRCCS, dal momento che la proposta viene redatta dalle Regioni stesse. È ancora però poco chiaro sia il livello di interesse delle Regioni nell'ambito della ricerca sanitaria sia la loro capacità di indirizzare e di svolgere ricerca. Nel caso particolare degli IRCCS, la visione di un nuovo riconoscimento tende ad essere particolaristica e non di sistema. Non risulta sorprendente che esistano concentrazioni tematiche forti tra gli IRCCS su alcune aree di ricerca (ad esempio in oncologia) mentre altre risultano poco rappresentate. Il caso tedesco mostra chiaramente che livelli di governo sub-nazionali possono diventare gli attori principali del sistema con finanziamenti consistenti, linee di indirizzo molto forti e partecipazione attiva nella governante della ricerca sanitaria.

In Italia, un ruolo così forte richiederebbe, da un lato una divisione dei compiti tra stato nazionale e governi regionali ben definita, dall'altro una sana autorevolezza e consapevolezza da parte delle Regioni su questi temi, aspetti che per il momento appaiono in via di sviluppo in alcune realtà, ma non in modo omogeneo sul territorio italiano.

Abstract della relazione tenuta dal Prof. Giancarlo Parenti
Associato Dip. Pediatria - Università Federico II Napoli
Ricercatore Tigem

La malattia di Pompe, nota anche come glicogenosi di tipo II, è una rara malattia genetica, causata da mutazioni del gene che codifica per l'enzima lisosomiale alfa-glicosidasi acida (GAA). Il deficit totale o parziale dell'attività enzimatica della GAA, essenziale per la degradazione del glicogeno a

glucosio, porta all'accumulo di glicogeno nei lisosomi, con conseguente danno cellulare e tissutale.

L'accumulo di depositi di glicogeno è stato osservato in vari tessuti, ma è particolarmente marcato ed ha rilevanti conseguenze sul piano clinico nella muscolatura scheletrica e cardiaca.

Le manifestazioni cliniche della malattia di Pompe sono eterogenee e complesse; la diagnosi non è semplice e spesso, anche a causa della sua rarità, questa patologia non viene immediatamente riconosciuta.

Gli organi e gli apparati maggiormente colpiti sono il cuore ed i muscoli scheletrici e respiratori e la principale causa di morte è l'insufficienza cardiorespiratoria. Lo spettro delle manifestazioni cliniche della malattia è ampio e rappresenta un "continuum" che varia dalle forme

più gravi a quelle a decorso più attenuato. La forma definita infantile classica si manifesta già nei primi mesi di vita e generalmente porta al decesso entro l'anno di vita. Le forme attenuate (intermedie, giovanili, adulte) possono insorgere a qualsiasi età, dopo il primo anno di vita ed hanno una prognosi variabile.

Lo sviluppo di nuove tecnologie per la produzione in laboratorio su larga scala di enzimi umani ricombinanti ha dato il via a numerosi studi riguardanti la possibilità di curare questa malattia somministrando al paziente l'enzima ricombinante attivo. Questo approccio terapeutico, definito terapia enzimatica sostitutiva, è divenuto disponibile per la malattia di Pompe dal 2000 ed è stato approvato in Italia nel 2006.

La terapia enzimatica sostitutiva si è dimostrata efficace nel migliorare la funzione cardiaca e la funzione motoria dei pazienti, nel ridurre la dipendenza dalla ventilazione assistita e nel prolungarne l'aspettativa di vita. Tuttavia, nel corso degli ultimi anni si è osservato che non tutti i pazienti rispondono allo stesso modo alla ERT e che la correzione dell'accumulo di glicogeno nel muscolo scheletrico è particolarmente difficile e può essere influenzata dall'età all'inizio della terapia, dallo stato di avanzamento della malattia e da anomalie cellulari innescate dall'accumulo di glicogeno.

Per questi motivi sono stati studiati approcci terapeutici complementari alla terapia enzimatica sostitutiva. Tra questi, nell'ambito di ricerche effettuate presso il Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM) e il Dipartimento di Pediatria dell'Università Federico II di Napoli, sono stati studiati approcci basati sull'uso di piccole molecole, definiti "chaperones" farmacologici, in grado di stimolare l'attività enzimatica residua e di migliorare la conformazione tridimensionale, la stabilità, la maturazione e la localizzazione nei lisosomi dell'enzima. Questo approccio è stato sperimentato *in vitro* ed è risultato efficace in cellule di pazienti con specifiche mutazioni del gene GAA.

Inoltre, sempre presso il TIGEM ed il Dipartimento di Pediatria di Napoli, è stato dimostrato che l'uso combinato di chaperones farmacologici e della terapia enzimatica sostitutiva ha un effetto sinergico. Questa osservazione apre nuove prospettive per migliorare l'efficacia delle terapie finora disponibili per la cura dei pazienti con malattia di Pompe. Questo tipo di approccio "combinato" è già in fase di valutazione clinica in uno studio nazionale coordinato dal Dipartimento di Pediatria di Napoli (prof. Generoso Andria) e ancora una volta finanziato da Telethon.

Abstract della relazione tenuta dal dott. Luigi Varesio
Direttore Servizio Biologia Molecolare - Ist. G. Gaslini Genova

Background: Ho lavorato per 18 anni negli Stati Uniti cominciando come semplice ricercatore per diventare dopo alcuni anni direttore di laboratorio. Senza sostegno finanziario da parte della famiglia, senza amicizie e, all'inizio, senza una buona conoscenza dell'inglese.

Differenze che contano tra i due sistemi, quello italiano e quello americano, al di là dell'investimento nella ricerca da parte dello stato e dei privati.

1. Risorse umane. Formare un ricercatore costa in termini di risorse, di tempo ed implica lo sviluppo di una progettualità sia da parte del laboratorio ospitante che del ricercatore stesso. Negli USA vi è una progressione molto competitiva ma che porta chi ha successo ad avere una carriera ed uno stipendio. Il primo stipendio post laurea è tale da permettere una vita decorosa ed indipendente. La struttura urbana assicura la piena disponibilità di abitazioni e quindi una grande mobilità. In Italia, negli ultimi tempi, si procede con contratti sempre più miseri, di durata limitata, con il rischio di perdere il bagaglio di know how e di conoscenza accumulato. La mobilità è essenziale per l'utilizzo ottimale delle qualità del ricercatore. Centri di eccellenza nascono e cambiano in funzione del gruppo di ricerca e solo dalla libera aggregazione si può avere un rapido progresso e un'alta resa di risultati. Puntare su progettualità, professionalità e continuità. Riconoscere che la ricerca è un mestiere come tanti e che richiede personale qualificato.
2. Competitività a livello individuale. Premiare i ricercatori e non solo la struttura ospitante. Ad esempio, il primo finanziamento che si può ottenere negli USA copre per tre anni il salario del proponente, il salario di un tecnico e l'acquisto di reagenti, e richiede che il proponente lavori in un istituto diverso da quello in cui ha lavorato durante il periodo successivo alla laurea (di solito per due o tre anni) su un progetto distinto da quello del suo ex capo. La piaga dei concorsi per l'assegnazione di un posto che penalizza e spesso blocca il ricambio e l'assunzione, riflette l'incapacità di assumersi delle responsabilità e la necessità di trincerarsi dietro decisioni collegiali. Il concetto di assumere il migliore ricercatore sul territorio è sbagliato. In generale, è necessario assumere la persona che ha le competenze specifiche e la giusta personalità per inserirsi in un gruppo di lavoro e questa decisione si matura sulla base di colloqui, di seminari, di interazioni, e non su tre domande scritte, come i compiti delle elementari.
3. Infrastrutture. Il ricercatore deve gestire troppi aspetti amministrativi, contabili, normativi, che non gli competono. Ricordo che negli USA avevo un solo referente per quanto riguardava ogni problema strutturale, di riparazione o acquisto di apparecchi, reagenti, gestione di materiale pericoloso o radioattivo, adeguamento a norme di sicurezza etc. Questa persone interagivano con gli uffici competenti e risolvevano il problema. Per viaggi e missioni, veniva data una carta di credito "American Express" su cui caricare le spese di viaggio. Oltre alla praticità e semplicità di questo sistema è facilissimo per gli uffici competenti controllare che le spese sostenute siano realmente inerenti alla missione. Inoltre il ricercatore deve costantemente scrivere progress reports, cioè relazioni scientifiche sui risultati ottenuti, anche su progetti che non sono ancora iniziati. In certi casi, ci può volere più di un anno per avere informazioni sull'approvazione o meno di una richiesta di finanziamento e, a progetto approvato, anche diversi mesi per avere i fondi. Questo vanifica ogni tentativo di onestà e di serietà perché dopo un anno, un progetto, se buono, è vecchio.
4. Criteri di valutazione. Un ricercatore sa giudicare il valore ed il costo di un progetto di ricerca senza l'abuso di indicatori che vengono utilizzati nel tentativo di oggettivare la valutazione (Impact factor, H index, Impact factor normalizzato, produttività media, etc). La "study section" rimane, a mio avviso, il metodo più immediato e corretto per valutare un progetto. Ciò implica che ogni study section abbia un proprio budget che viene distribuito sulla base della graduatoria ottenuta dai progetti sottoposti a quella specifica study section. Quindi i progetti competono solo con gli altri sottomessi a una particolare study section e non, come avviene in Italia, con tutti i progetti italiani. In questo ambito, negli USA il progetto è discusso coralmemente da un gruppo (20-50) di ricercatori competenti, e non, come avviene in Italia, da revisori esterni, ignoranti del sistema italiano e delle reali risorse/necessità. Un numero abbastanza grande di membri della study section è una buona garanzia che il giudizio sia sufficientemente obiettivo. In Italia si esercita un apparente controllo capillare sulla ricerca con il risultato di generare una valanga di parole contenute in altrettante relazioni che hanno pochissimo significato. Non si può giudicare il progresso di un progetto di ricerca su base annuale e, di fatto, non credo che ci sia mai stato un progetto terminato prima del tempo per scarso rendimento.

La diagnosi precoce nella malattia di Pompe: lo screening neonatale

La recente disponibilità di una terapia enzimatica sostitutiva (ERT), maggiormente efficace se precocemente instaurata, rende indispensabile un iter diagnostico rapido e una diagnosi precoce.

E' importante un precoce riconoscimento delle manifestazioni cliniche ma la Malattia di Pompe mostra una grande eterogeneità clinica con esordio dai primi mesi di vita fino all'età adulta. I medici solitamente coinvolti in prima istanza sono pediatri, cardiologo-pediatra, neurologo esperto in malattie neuromuscolari ma la diagnosi è spesso tardiva; è una malattia rara e peretanto non viene sospettata perchè "il medico riconosce le malattie che conosce". Nella forma infantile l'associazione miopatia-cardiomiopatia porta più rapidamente al sospetto clinico di Malattia di Pompe invece nelle forme tardive il decorso più lento e i segni clinici a lungo "sfumati" di miopatia possono sfuggire o indirizzare verso altre patologie più note. Nelle forme tardive il tempo che trascorre tra l'esordio e la diagnosi è maggiore di un anno in oltre la metà dei casi. Le forme infantili mostrano un decorso molto rapido con exitus solitamente per insufficienza cardiorespiratoria entro il primo anno di vita e un ritardo di diagnosi anche di soli 2-3 mesi dall'inizio della sintomatologia può compromettere la risposta alla ERT e risultare fatale.

Per la dimostrazione del difetto enzimatico e la conferma della diagnosi è indispensabile il dosaggio dell'enzima alfa-glucosidasi (GAA). Tradizionalmente l'attività dell'GAA è misurata su linfociti, su fibroblasti o su muscolo. Peraltro dalla biopsia cutanea, procedura modicamente invasiva, per ottenere la linea cellulare di fibroblasti è necessario circa un mese. Il dosaggio su biopsia muscolare, spesso utilizzato in pazienti adulti, raramente viene utilizzato in età pediatrica perchè tale procedura invasiva richiede nel bambino anestesia generale e pertanto difficilmente applicabile per le condizioni cliniche e per l'elevato rischio anestetico.

Recentemente sono stati messi a punto nuovi metodi di dosaggio enzimatico, in fluorimetria o mediante tandem massa (MS/MS), su goccia di sangue (spot) essiccato su carta bibula (DBS). L'utilizzo di gocce di sangue su un cartoncino come quello utilizzato per gli screening neonatali consente un facile invio per posta come una semplice cartolina. L'utilizzo di posta celere o corriere consentono il rapido arrivo al laboratorio analizzatore con risultati in tempi brevi senza necessità di trasferimento del paziente per effettuare indagini più complesse ed invasive. Entrambe queste metodiche sono valide e consentono una rapida esecuzione del test che può essere pertanto applicabile a programmi di screening di massa su popolazioni a rischio o su popolazione neonatale. Uno screening neonatale per M. di Pompe eseguito con metodica fluorimetrica è stato recentemente riportato in Taiwan in oltre 132.000 neonati e la malattia era diagnosticata in 4 neonati con range età alla diagnosi di 9-22 giorni; 3 neonati già presentavano cardiomiopatia ma asintomatici e il precoce inizio dell'ERT ha portato ad ottima risposta terapeutica. Il dosaggio in MS/MS consente una analisi più rapida di un numero elevato di campioni ma necessita di apparecchiatura ad elevato costo e di personale con specifica competenza. Screening neonatale (MS/MS) per M. di Pompe è stato recentemente avviato in Austria.

Presso la Sezione Malattie Metaboliche dell' AOU Meyer il dosaggio dell'enzima alfa-glucosidasi su DBS in MS/MS è effettuato da circa un anno. L'analisi su DBS offre in pazienti sospetti la possibilità di facile prelievo, solo poche gocce di sangue rispetto a prelievo di sangue con necessità di separazione di linfociti, e rapido invio a distanza al laboratorio in grado di effettuare l'analisi. Pertanto abbiamo potuto effettuare la diagnosi rapida in due neonati sospetti, per la presenza di cardiomiopatia ipertrofica, nei primi 15 giorni di vita ed in un lattante di 2 mesi e mezzo. Tutt'è tre i piccoli pazienti erano ricoverati in altri ospedali, due di questi in altre regioni, e la diagnosi ha consentito l'inizio precoce della terapia enzimatica.

Presso la Sezione Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie dell' AOU Meyer dal 1 novembre 2004 (delibera Regione Toscana n°800 del 02/08/2004) è effettuato a tutti i nati in Toscana, prima regione in Italia, lo screening neonatale allargato (MS/MS) per quaranta malattie metaboliche ereditarie (difetti beta ossidazione, aminoacidopatie, organicoacidurie); dal 1° gennaio 2010 viene effettuato anche per i nati della Regione Umbria (con un totale di circa 40000 neonati/anno). L'obiettivo è di eseguire la diagnosi in epoca precoce, possibilmente presintomatica, pertanto sono importanti il momento del prelievo (tra 48a e 72a ora di vita) e la rapidità con cui questo viene inviato dal punto nascita al Centro per l'analisi (spedizioni giornaliere). Al 31 marzo 2010 sono stati analizzati oltre 200.000 neonati con l'individuazione di circa 5 neonati affetti ogni 10.000 sottoposti a screening.

Alla Regione Toscana è stata fatta recentemente richiesta di estensione dello screening neonatale (MS/MS) anche alla diagnosi di Malattia di Pompe ed è attualmente in fase di regolamentazione.

La dimostrazione precoce del difetto enzimatico è fondamentale per una diagnosi certa e per procedere a specifica terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con miglioramento dei livelli di assistenza e prevenzione dell'handicap. La diagnosi precoce e corretta consente inoltre prevenzione in ambito familiare mediante adeguato consiglio genetico e diagnosi prenatale.