

# GLI SPECIALI

di **ABOUT**PHARMA  
AND MEDICAL DEVICES

## Le malattie rare in Italia

Epidemiologia, spesa sanitaria, assistenza,  
accesso all'innovazione



ISSN 2611-5662

## **Editore**

HPS – Health Publishing & Services Srl  
Piazza Duca d'Aosta 12, 20124 Milano  
tel. 02.2772991 – fax 02.29526823  
[www.aboutpharma.com](http://www.aboutpharma.com)  
aboutpharma@aboutpharma.com  
REA: 1935962

**Direzione, redazione,  
amministrazione, pubblicità**  
Health Publishing & Services Srl

Piazza Duca d'Aosta, 12 – 20124 Milano  
tel. 02.2772991 – fax 02.29526823

Via Nairobi, 40 – 00144 Roma  
tel. 06.69920913 – fax 06.5010561

[www.aboutpharma.com](http://www.aboutpharma.com)  
aboutpharma@aboutpharma.com

## **Direttore responsabile**

Stefano Di Marzio  
sdimarzio@aboutpharma.com

## **In redazione**

Alessio Chiodi  
achiodi@aboutpharma.com  
Maurizio Di Lucchio  
mdilucchio@aboutpharma.com  
Marcello Longo  
mlongo@aboutpharma.com

## **Referenze fotografiche**

© Stock photo: interno

## **Stampa**

Finito di stampare nel mese di giugno 2018  
da Grafiche Bazzi – Faenza Group

## **Autorizzazione**

AboutPharma and Medical Devices  
Tribunale di Milano n. 451 del 20/09/2002

© 2018 Health Publishing & Services S.r.l.  
È vietata la riproduzione anche parziale di  
testi e immagini presenti su tutta la rivista.

---

## **01 INTRODUZIONE**

---

## **02 DIAGNOSI, EPIDEMIOLOGIA E REGISTRI: L'IMPATTO SULL'ASSISTENZA E LA PIANIFICAZIONE DEGLI INTERVENTI**

---

## **05 PROSPETTIVE DI INNOVAZIONE E ASPETTATIVE DEI PAZIENTI**

---

## **09 I COSTI E LA SOSTENIBILITÀ DELLE MALATTIE RARE**

---

## **11 LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON MALATTIA RARA SUL TERRITORIO**

---

# Introduzione

Le malattie rare, con le loro innumerevoli declinazioni e implicazioni sul piano clinico, sociale e terapeutico, costituiscono un ambito di elevato interesse a livello assistenziale: epidemiologia, spesa sanitaria, assistenza e accesso all'innovazione, in particolare, sono elementi strettamente interconnessi nel percorso verso l'innovazione, che presuppone l'organizzazione di opportuni percorsi diagnostici e la conoscenza

dell'impatto delle malattie stesse sulla popolazione. Proprio questi sono stati i temi di un convegno svoltosi il 19 aprile scorso a Roma presso il Ministero della Salute, cui hanno partecipato clinici, opinion leader e rappresentanti di istituzioni, associazioni di pazienti, istituzioni sanitarie e industria con l'obiettivo di delineare lo scenario attuale delle malattie rare con particolare riguardo ad aspetti regolatori, costi, sostenibilità e nuove frontiere dell'innovazione. ▲

## I PARTECIPANTI AL DIBATTITO

- Alessandro Aiuti**, vice direttore e capo unità, Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget) - Milano
- Giuseppina Annicchiarico**, coordinamento Malattie Rare, Ares Puglia
- Patrizio Armeni**, coordinator of Health Economics and Hta area, Cergas - Sda Bocconi
- Andrea Bartuli**, responsabile Uoc Malattie Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma
- Filippo Belardelli**, vice presidente Alisei - Advanced Life Science in Italy
- Simona Bellagambi**, membro Consiglio direttivo, Eurordis
- Daria Bettoni**, dirigente farmacista, Asst Spedali Civili di Brescia; Componente per la Regione Lombardia del Tavolo Nazionale delle Malattie Rare, Commissione Salute; Componente del Gruppo Regionale Farmaci Orfani e Malattie Rare
- Ovidio Brignoli**, vice presidente Simg - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
- Filippo Buccella**, referente Area scienza e Area comunicazione, Parent Project Onlus
- Stefania Chiavarini**, vice presidente fAMY
- Ilaria Ciancaleoni Bartoli**, direttore, Omar - Osservatorio Malattie Rare
- Antonietta Colatrella**, Ufficio Registri di Monitoraggio, Aifa
- Maria Elena Congiu**, Ufficio 5 - Livelli Essenziali di Assistenza, Assistenza Territoriale e Socio-sanitaria, Ministero della Salute
- Bruno Dallapiccola**, scientific director, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma
- Paola Facchin**, coordinatrice del Tavolo Tecnico Permanente Interregionale per le Malattie Rare, Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome; Responsabile del Registro Malattie Rare, Regione Veneto
- Lucia Faccio**, direttore Ricerca & Sviluppo Telethon
- Giovanni Carlo Maria Finocchiaro**, coordinatore nazionale dell'Area scientifico-culturale, Sifo Malattie Rare
- Tommasina Iorno**, presidente Uniamo
- Giovanni Leonardi**, direzione generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, Ministero della Salute
- Francesco Macchia**, coordinatore Ossfor - Osservatorio Farmaci Orfani
- Beniamino Picciano**, direttore responsabile del Distretto 28 della ASL di Napoli 1
- Mirko Pinotti**, dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Università di Ferrara
- Rosario Pivonello**, dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II - Napoli
- Pierluigi Russo**, Università degli Studi G. D'Annunzio - Chieti-Pescara
- Francesco Scaglione**, professore associato di Farmacologia, Università degli Studi di Milano
- Carmelo Scarcella**, direttore generale Ats - Brescia
- Federico Spandonaro**, direttore Crea - Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità; Università di Tor Vergata - Roma
- Domenica Taruscio**, direttore del Centro nazionale Malattie Rare, Iss - Istituto Superiore di Sanità
- Massimo Visentin**, country manager Pfizer Italia
- Giuseppe Vita**, direttore Uoc di Neurologia e Malattie Neuromuscolari, AOU Policlinico G. Martino - Messina

# DIAGNOSI, EPIDEMIOLOGIA E REGISTRI: L'IMPATTO SULL'ASSISTENZA E LA PIANIFICAZIONE DEGLI INTERVENTI

La raccolta e l'organizzazione dei dati sono strategiche per la programmazione degli interventi

## LE MALATTIE RARE IN ITALIA

Epidemiologia, spesa sanitaria, assistenza, accesso all'innovazione

Roma  
19 aprile 2018  
Ministero della Salute  
Via G. Ribotta, 5

ABOUT  
EVENTS

OMAR  
OSSERVATORIO MALATTIE RARE

### IL RUOLO DEI REGISTRI

“Il registro deve essere basato su una raccolta di dati globali, che deve appunto essere la sintesi del dato clinico, biologico, genetico, genomico e di qualità di vita del paziente. Pertanto deve esprimere numerose informazioni, sulla base di requisiti di buona pratica clinica e di aspetti etici, legali e sociali” ha osservato **Tommasina Iorno**, presidente di Uniamo, la federazione che raggruppa le associazioni di malattie rare. Il registro deve essere pertanto una raccolta organica e sistematica che consente nel tempo di acquisire conoscenze utili a caratterizzare l'origine delle malattie e raffinarne o rivederne la diagnosi. “Il registro nazionale è stato istituito da un decreto ministeriale che peraltro è l'unico decreto che istituisce la Rete nazionale malattie rare” ha spiegato **Domenica Taruscio**, direttore del Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità (Iss). “L'Istituto Superiore di Sanità ritiene che il registro non sia una raccolta dati e basta, ma uno strumento di elevato valore scientifico, che offre informazioni su epidemiologia e fattori di rischio e contribuisce alla programmazione dei servizi. Oggi abbiamo 24 reti di riferimento europeo già stabilite da un anno e il Ministero della Salute all'interno dell'organismo di governance e monitoraggio degli Ern, la rete di riferimento europeo, ha messo insieme propri rappresentanti, dell'Iss, delle Regioni e



altri esperti”. Da segnalare è Registrare, una piattaforma appositamente creata come approfondimento del dataset essenziale del registro nazionale.

Nel corso della storia dei registri regionali ci si è tuttavia accorti che essi dovevano rappresentare un sistema informativo per la governance delle reti di assistenza, basate sulla selezione di Centri multidisciplinari dotati di specifici requisiti, in grado di consentire la presa in carico del paziente. “La raccolta di informazioni è un elemento essenziale, ma abbiamo assistito a un’opinabile proliferazione di registri (di popolazione, di patologia, di patologia e farmaci, e di pazienti)” rileva **Paola Facchin**, coordinatrice del Tavolo Tecnico Permanente Interregionale per le Malattie Rare, Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome; Responsabile del Registro Malattie Rare, Regione Veneto: “è lecito allora chiedersi chi possa governare questo sistema, quanto sostenibile sia la raccolta di questa mole di informazioni e quale sia la sua utilità, in considerazione del fatto che un paziente possa far parte di diversi registri. Dovremmo, forse, incominciare a pensare a regole comuni e a una interoperabilità non solo tecnologica, ma anche semantica e procedurale”.

### I REGISTRI DI MONITORAGGIO AIFA

I registri di monitoraggio dell’Aifa sono nati come strumento per la gestione della spesa farmaceutica e sicuramente rappresentano lo strumento più articolato tra quelli messi a disposizione dall’Agenzia del Farmaco. “Istituiti inizialmente con l’obiettivo di gestire l’appropriatezza prescrittiva, hanno seguito un percorso evolutivo che li ha portati, in una seconda fase, a diventare uno strumento per la definizione di algoritmi terapeutici, per poi focalizzarsi nuovamente, allo stato attuale, sui farmaci e sulle indicazioni terapeutiche” precisa **Antonietta Colatrella**, dell’Ufficio Registri di Monitoraggio, Aifa.

Tra i registri e i farmaci orfani sussiste un legame molto forte, in quanto la maggior parte dei farmaci orfani, in particolare di impiego ospedaliero, sono sottoposti al registro di monitoraggio. Il registro Aifa, nel caso dei farmaci orfani, può dunque continuare ad assicurare l’appropriatezza prescrittiva attraverso la raccolta di dati di efficacia e sicurezza, in continuità ideale con il loro percorso di sperimentazione.

“Un secondo aspetto da non sottovalutare è che attraverso i registri è possibile applicare meccanismi di condivisione

del rischio tra enti istituzionali e aziende farmaceutiche, come per esempio ai meccanismi basati sull’outcome, come il payment by result, oppure meccanismi di tipo finanziario che nei farmaci orfani possono forse trovare un’applicazione proprio per la tipologia di sperimentazione da cui provengono. Va poi ricordata la Legge del 2016 che ha istituito due fondi per il rimborso alle Regioni per l’acquisto di farmaci innovativi, distinti in innovativi oncologici e in innovativi non oncologici e, in particolare al suo comma 404, che conferisce ai registri il ruolo di strumento attraverso cui attingere al fondo dei farmaci innovativi. Possiamo quindi affermare che per i farmaci orfani il registro Aifa è uno strumento che assolve a diversi compiti e obiettivi”.

### L'UTILITÀ CLINICA DEL REGISTRO

Le malattie rare, proprio perché poco note, spesso non vengono immediatamente riconosciute e questo si ripercuote sul paziente in termini di ritardo diagnostico e possibile sviluppo di complicanze. L’utilità del registro è perciò legata all’acquisizione di dati e informazioni che, se raccolte con adeguata meticolosità e sistematicità, possono poi essere analizzate e tradotte

nella pratica clinica. “Paradigmatica a tale riguardo è l’esperienza relativa alla gestione di una malattia endocrina rara, l’acromegalia” ha affermato **Rosario Pivonello**, del dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia dell’Università degli Studi Federico II. “Uno dei primi registri è stato quello della Gran Bretagna, che per primo ha documentato come il mancato controllo di questa patologia fosse associato a un aumento della mortalità e l’associazione a un più alto rischio del cancro del colon retto, per il quale è stato potenziato lo screening. Il registro spagnolo aveva invece evidenziato le differenze di prevalenza della malattia in alcune aree rispetto ad altre, stimolando un miglioramento della conoscenza della malattia e un miglioramento della diagnosi nelle zone in cui essa era carente. Un terzo esempio è rappresentato dal registro francese, dal quale si è intuito che la compliance al trattamento e la recettività dei pazienti delle indicazioni del medico erano la causa prima di mancato controllo della malattia: il potenziamento di alcune attività educazionali rivolte ai pazienti e il supporto psicologico hanno consentito di

migliorare l’aderenza senza dover modificare l’approccio terapeutico”.

La sotto-diagnosi è un altro serio problema e in alcune malattie, per le quali è disponibile un trattamento, è un fattore negativo molto importante. “A mio parere il tema deve essere affrontato sin dalla formazione accademica di medici e specialisti, perché è ancora troppo scarsa l’attenzione alle malattie rare” ha commentato **Giuseppe Vita**, direttore Uoc di Neurologia e Malattie Neuromuscolari, Aou Policlinico G. Martino di Messina. “Fanno riflettere i risultati preliminari di una survey online, a cui ha aderito il 2% degli iscritti alla nostra Società: il 33% ha dichiarato di non conoscere le *red flag* della polineuropatia amiloidotica legata alla transtiretina, una malattia specifica per la quale adesso è possibile una terapia. Nell’ambito delle malattie neuromuscolari la fondazione Telethon sicuramente ha svolto un ruolo importante nel promuovere la nascita di alcuni registri di malattia attraverso il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti. I registri possono essere importanti perché sensibilizzano, offrono una mappatura di malattie misconosciute, come questo tipo di amiloidosi, e con-

tribuiscono a indirizzare l’assistenza sul territorio e informare gli enti preposti”.

Un altro aspetto rilevante, soprattutto quando una malattia è curabile, è la disponibilità di biomarker che possano aiutare nell’identificazione precoce: nel caso dell’atrofia muscolare spinale, per esempio, per la quale oggi è stato messo a punto un trattamento, sarà opportuno valutare l’introduzione di uno screening neonatale. In alcune patologie, come la distrofia muscolare di Duchenne, la caratterizzazione genetica è importante in quanto esiste una terapia per una sottopopolazione che ha una particolare mutazione e anche la presenza di vari fenotipi di amiloidosi giustifica l’identificazione della mutazione genetica presente, che attualmente viene raccolta non nel registro nazionale delle malattie rare ma nei registri specifici di patologie.

“Il registro nazionale, d’altra parte, è nato sulla base del Decreto n. 279 del 2001 e non ha potuto ancora raccogliere tutte le informazioni possibili” puntualizza Taruscio. “L’esistenza di una ricchezza di registri pone il problema di capire come renderli interconnessi, accessibili, sostenibili e riproducibili. Questa è la sfida dell’immediato futuro”. ▶

# PROSPETTIVE DI INNOVAZIONE E ASPETTATIVE DEI PAZIENTI

L'alleanza tra ricercatori, medici, pazienti, istituzioni, investitori e industria è la condizione indispensabile per far progredire gli studi e dare speranza alle persone

**F**orse più dell'80% delle malattie rare, contrariamente a quanto si pensa, riconosce una base genetica. In questo ambito, nell'ultimo ventennio, la rivoluzione tecnologica ha reso possibili analisi genomiche su larga scala e a costi ridotti. "Questo ha inciso a due livelli" afferma **Bruno Dallapiccola**, Direttore Scientifico dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma: "innanzitutto sulla conoscenza delle basi biologiche – che sono molto probabilmente genetiche – soprattutto delle malattie non ancora sufficientemente caratterizzate, in secondo luogo sulla precisione, e cioè sulla possibilità di intraprendere terapie mirate. Spesso ci dimentichiamo che il 95% dei malati rari non ha una terapia specifica e viene sottoposto a trattamenti molto importanti, di cui



## LA VOCE DEL MINISTERO DELLA SALUTE

Il Ministero investe nella ricerca biomedica sulle malattie rare 250 milioni di euro (un milione dal 2015 a oggi): un budget che purtroppo ha registrato nel corso degli anni decurtazioni importanti e impone uno sforzo per la sua massima valorizzazione. "Ci siamo orientati a politiche indirizzate soprattutto alle aggregazioni, a livello sia nazionale sia a livello internazionale. Per quanto riguarda il livello europeo chiaramente la partecipazione italiana è sugli ERA-NET, quindi sui progetti congiunti europei in cui c'è un cofinanziamento di vari stati, e in questo cofinanziamento cerchiamo di favorire la partecipazione delle strutture italiane a dei consorzi internazionali, in modo da promuovere a livello europeo la ricerca in vari ambiti, tra cui, in particolare, le malattie rare" precisa **Giovanni Leonardi**, della direzione generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, Ministero della Salute. "Purtroppo non tutti i fondi sono sempre utilizzati: talvolta, infatti, le strutture italiane non riescono

ad aggregarsi in consorzi in grado di aggiudicarsi a livello comunitario i progetti di ricerca. A livello nazionale, per valorizzare le nostre strutture, abbiamo favorito in questi ultimi anni la creazione di reti tra gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (Ircs), riuscendo così a creare una rete neurologica, una radiologica, una oncologica, una pediatrica, ciascuna delle quali con una propria serie di attività e progetti finanziati anche con fondi ministeriali. In particolare, le reti che più delle altre operano nel campo delle malattie rare sono la neurologica e la pediatrica. In particolare, per quanto riguarda la rete pediatrica, abbiamo finanziato recentemente un progetto per le malattie non diagnosticate e abbiamo approfittato della norma della legge di bilancio del 2017 che istituiva il Fondo di sviluppo investimenti, un fondo molto ampio (2-3 miliardi di euro, a seconda degli anni) che include anche una voce per la ricerca".



putroppo si parla ancora troppo poco, basati su psicomotricità, logopedia, correzioni chirurgiche, trapianti, approcci dietetici o ricorso a protesi.

In Italia, grazie ai 200 presidi, ci serviamo poco di Ern, e, malgrado la caduta generalizzata dei finanziamenti, possiamo vantare circa il 10% della ricerca su scala mondiale”.

Fondamentale è il coinvolgimento del paziente (o, in area pediatrica, del suo caregiver) nella ricerca: egli, infatti, trasmette un notevole patrimonio di informazioni preziose per i clinici, che possono in questo modo veicolarle e ricapitalizzarle per altri pazienti.

#### **IL COINVOLGIMENTO DEL PAZIENTE: ASPETTI, MODALITÀ E CRITERI OPERATIVI**

“L’aspetto di maggiore importanza nel coinvolgimento di un paziente è metterlo nella condizione di partecipare” osserva **Filippo Buccella**, referente area scienza e area comunicazione, Parent Project Onlus. “Questo è un processo senza ritorno, perché una volta che si invita un paziente a partecipare allo sviluppo di un farmaco è doveroso mantenere sempre il dialogo con lui,

anche qualora i risultati dello studio dovessero essere negativi, e ascoltare i suoi eventuali suggerimenti. È dunque un processo dinamico, che parte dal riconoscimento di pari dignità al paziente rispetto a tutti gli altri interlocutori che siedono allo stesso tavolo, ed è complesso perché non sempre il paziente è preparato a esporre il suo punto di vista in maniera ottimale e oggettiva, ossia non legata soltanto alla propria esperienza ma funzionale all’intera comunità di individui affetti dalla stessa malattia. Servono dunque regole e modalità chiare per coinvolgerlo, senza mai dimenticare il suo apporto imprescindibile”.

Inoltre il paziente deve essere informato e consapevole. “L’iniziativa di Eupati-Accademia dei pazienti prevede di istituire una formazione di base e trasversale per chiunque voglia rappresentare il proprio punto di vista in un tavolo e offre una competenza generale” aggiunge Buccella. “Per malattie come l’atrofia muscolare spinale (SMA) 1, molto grave e rapida nel decorso, questa risorsa permette a chiunque, nell’arco di 6 mesi-1 anno, di poter cominciare a partecipare a un tavolo di lavoro”.

**I PARTNER DELLA RICERCA: ALISEI** Alisei (Advanced Life Science in Italy) è il cluster tecnologico che raggruppa il settore industriale sulle scienze della vita (Farmindustria, Assobiomedica, Assobiotec e gli istituti nazionali di ricerca, tra cui il Cnr, l’Istituto Superiore di Sanità, l’Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, l’Istituto Italiano di Tecnologia, l’Enea e i distretti tecnologici regionali).

È imminente un decreto di riconoscimento formale da parte del Ministero dell’Istruzione, Università e Ricerca di questi cluster, la cui mission è creare una sinergia tra tutte le componenti nel settore delle scienze della vita. Oltre al riconoscimento formale, attualmente c’è la valorizzazione di un ruolo non solo di advice ma di sviluppo di sinergie e iniziative in parte cofinanziate con fondi messi a disposizione dei cluster dal Miur.

“In un documento che abbiamo approvato nell’assemblea del 2017 abbiamo identificato tre obiettivi principali”, ha asserito **Filippo Belardelli**, membro Consiglio direttivo, Eurordis. “Il primo è un’iniziativa nazionale per il trasferimento tecnologico dalla ricerca

dell'accademia, degli istituti di ricerca al collegamento con brevetti, industria e così via; l'altro punto importante che abbiamo identificato è la mappatura delle infrastrutture di ricerca per rendere in questo scenario attuale sempre più importanti l'*open innovation*, il *network* e una conoscenza per creare database e l'internazionalizzazione. In terzo luogo, nel contesto delle malattie rare rientrano le sfide maggiori, di cui oggi molto si parla, e cioè la medicina predittiva e personalizzata. Innovazione, infatti, significa andare verso una medicina personalizzata e anche farsi carico, nelle dovute forme, del problema di una sostenibilità, di una medicina predittiva che sia effettivamente accessibile a tutti e adeguata agli sviluppi". Nelle malattie rare questo è lo scenario più importante, perché lo scarso numero di pazienti impone necessariamente studi collaborativi. Solo il 7% degli *orphan drug* vengono immessi sul mercato, in quanto la sperimentazione è complessa sotto il profilo burocratico e costosa.

Alisei può intervenire in questo senso in quanto raggruppa tutti i soci della componente industriale, degli enti di ricerca pubblici e dei distretti tecnologici regionali.

### ... E TELETHON

Un'altra realtà importante è Telethon, fondata 25 anni fa grazie alla volontà di un'associazione pazienti, l'Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare. "Inizialmente focalizzati su questa malattia, ci siamo aperti come fondazione, e come obiettivo abbiamo avuto la raccolta di denaro, grazie alla generosità degli italiani, nelle varie campagne di raccolta fondi che ci consentono non solo di finanziare la ricerca eccellente, ma anche l'impegno per trasformare i risultati ottenuti in cure accessibili", ricorda Lucia Faccio, direttore Ricerca & Sviluppo di Telethon. "Se non si copre il risultato con un brevetto, non si è in grado di garantire un'esclusività sul mercato e diventa estremamente poco appetibile il progetto per il partner farmaceutico che deve investire ulteriormente fino alla registrazione per

poi generare dei ritorni economici che permettano di reinvestire in ricerca. È perciò di vitale importanza nella ricerca adottare le *good laboratory practice* e *good clinical practice*, disporre di competenze regolatorie, interagire con le istituzioni (Istituto Superiore di Sanità, Aifa, Ema), in modo da strutturare e finalizzare opportunamente il disegno della sperimentazione clinica, e aprirsi alle partnership con le aziende".

### LE PROSPETTIVE DELLA TERAPIA GENICA

La terapia genica si propone di correggere il difetto delle malattie genetiche alla radice, curando il difetto genetico. "Sappiamo che lo possiamo fare oggi in via sperimentale, è il caso della *Ada-Scid*, l'immunodeficienza combinata grave, una delle due malattie ad oggi al mondo per cui esiste un farmaco approvato per malattie genetiche (l'altra è la distrofia retinica)" puntualizza **Alessandro Aiuti**, vice direttore e capo unità dell'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget) di Milano. "Queste terapie sperimentali si propongono di correggere il difetto utilizzando dei vettori virali, che trasportano il gene direttamente nei tessuti e nelle cellule, per esempio

per malattie dell'occhio, neuromuscolari, epatiche e metaboliche, oppure con la terapia genica *ex vivo*, prelevando le cellule staminali ematopoietiche o di altro genere, ingegnerizzandole in laboratorio, e poi reinfondendole nei pazienti. Quest'ultima tecnica si applica soprattutto alle malattie del sistema immunitario, malattie del sangue e anche ad alcune malattie metaboliche o neurodegenerative importanti, dove le cellule del sangue fanno da trasportatore dell'enzima nei vari tessuti e anche nel cervello". *Strimvelis* è il farmaco di terapia genica approvato nel 2016 per questa rara forma di immunodeficienza combinata grave, che consente di correggere il difetto nelle cellule staminali del sangue. Questa terapia era stata applicata su 22 bambini in forma sperimentale, con successi lusinghieri nella maggior parte dei casi, e sta procedendo presso l'Istituto San Raffaele, unico Centro autorizzato.

"Ci sono altri due farmaci in sperimentazione in collaborazione con GSK, oggi Orchard" aggiunge Aiuti: "L'uno è indicato per la sindrome di Wiskott-Aldrich, una forma di immunodeficienza associata a piastrinopenia, sanguinamento, eczema e autoimmunità, l'altro per la leucodistrofia metacromatica, una

### IL PERCORSO DI TELETHON

Dopo l'esperienza con GSK, che ha portato alla registrazione del primo farmaco, una terapia genica contro l'*Ada-Scid* (*Strimvelis*), Telethon ha identificato nuovi partner, tra cui un'azienda biotech inglese: Ocean Therapeutics, Biogen, Bioventiv, Sanofi Aventis, Shire e Biomarin. È un modello che funziona se si seleziona, si monitora e si supporta dell'ottima ricerca e si riesce a ottenere che i risultati preliminari più promettenti si consolidino sempre di più fino a tradursi in terapie. "L'altro aspetto che Telethon sta esplorando – aggiunge Lucia Faccio – è il frutto di un'iniziativa istituzionale legata a Itatech, un'iniziativa congiunta tra Cassa depositi e prestiti e il Fondo europeo per gli investimenti (sono stati investiti 200 milioni di euro per favorire il trasferimento tecnologico in Italia). In quest'ottica Telethon si è presentata in partnership con Sofinnova, un noto fondo di investimenti francese con un track record notevole nell'ambito delle biotecnologie, con l'obiettivo di valorizzare e di lavorare sulla ricerca italiana, sulle malattie rare. Questo fondo sarà dedicato appunto alle malattie rare e ai risultati generati dalla ricerca italiana, e avrà l'opportunità di ottenere finanziamenti per la creazione di startup, finanziamenti che permettono di arrivare a un *proof of concept* che renda poi il progetto interessante per far nascere davvero un'impresa in Italia, quindi attrarre ulteriori finanziamenti, oppure per creare partnership con le aziende".

## L'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE: NUOVE PROSPETTIVE DI CURA

I pazienti con atrofia muscolare spinale hanno un difetto genetico nel gene SMN 1, una proteina ubiquitaria importante soprattutto per i motoneuroni, quindi questi pazienti nelle forme più gravi muoiono prima dei due anni. La terapia genica che si sta percorrendo con successo prevede l'inserimento di una coppia sana del gene. L'uomo, a differenza di tutti gli altri primati, ha a disposizione nel suo genoma una coppia di un gene che si chiama SMN 2, denominato pseudogene, copia cugina molto simile al SMN 1 che i pazienti hanno deletato o mutato. "È stato messo a punto un sistema utilizzando un piccolo oligonucleotide di sintesi, quelli che si chiamano oligonucleotidi antisenso, capace di ripristinare il processamento di SMN 2 e dunque la formazione di una proteina SMN corretta" precisa **Mirko Pinotti**, del dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Università di Ferrara. "Questi risultati sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (Fda) e adesso sono al vaglio in Europa, per l'autorizzazione di un farmaco indicato per l'atrofia muscolare spinale nelle forme più severe da somministrare per via iniettiva a livello lombare". Fondamentale, inoltre, è la genotipizzazione, che permette di identificare i pazienti portatori di mutazioni differenti e pertanto candidati ad approcci altrettanto selettivi e mirati.

malattia neurodegenerativa che colpisce i bambini e si sviluppa a partire da un anno di vita, tra uno e sei anni di vita nelle forme più gravi. I risultati delle sperimentazioni in corso dimostrano che un intervento precoce, prima che si manifestino i sintomi, consente di interrompere la progressione della malattia. Quindi è molto importante che le terapie personalizzate procedano parallelamente allo screening genetico e allo screening metabolico.

L'altra malattia su cui stiamo lavorando da anni è la beta-talassemia, una anemia che in forma grave viene trattata con trasfusioni di globuli rossi e terapia ferrochelante oppure con il trapianto di midollo in alcuni casi selezionati di donatori compatibili: l'infusione di cellule staminali ematopoietiche corrette con il gene della globina può offrire un'importante possibilità di una cura definitiva. Ad oggi abbiamo trattato nuovi pazienti, di cui tre adulti e sei bambini, e abbiamo osservato nella maggior parte dei pazienti una riduzione della frequenza di trasfusioni e in alcuni anche la possibilità di interrompere le trasfusioni di globuli rossi, con risultati migliori nei bambini. Ci sono

anche alternative, che danno risultati molto promettenti in fase preclinica ma anche clinica. Le cose cambiano grazie alle nuove tecnologie, i vettori lentivirali, ed è quindi cambiata la prospettiva, ora caratterizzata da strumenti molto più potenti e sofisticati. Ci sono poi altre tecnologie in corso di sviluppo, come quelle basate sul *genome editing*: sarà importante facilitare la registrazione, il percorso registrativo, la disponibilità e l'accessibilità a queste terapie, affrontando preventivamente il tema della sostenibilità dei costi".

### IL PUNTO DI VISTA DELL'INDUSTRIA

"Malattie rare per la nostra azienda significa innanzitutto parlare di una storia trentennale" illustra **Massimo Visentin**, country manager di Pfizer Italia. "Ricerca e innovazione sono le parole chiave e il concetto non è più quello di centralità del paziente ma di *patient first*, nel senso che ogni decisione aziendale deve essere intrapresa nell'ottica del paziente, collocandolo sempre al primo posto. Facciamo ricerca attraverso le classiche modalità, attraverso investimenti diretti (per esem-

pio abbiamo rilevato un'unità di *gene therapy* da Bamboo Therapeutics e lo scorso anno abbiamo investito oltre 100 milioni di dollari) e attraverso partnership, come per esempio quella nell'ambito della terapia genica per l'emofilia B con Spark Therapeutics. Il paziente per noi gioca un ruolo fondamentale in quanto si sta affiancando, anzi si è già affiancato, alle fasi fondamentali della ricerca, della quale vogliamo sia protagonista. Significativa è stata l'esperienza del 2017 con Parent Project: in una serie di tavoli abbiamo ascoltato le associazioni di pazienti per la definizione di uno studio di fase 2 nella *gene therapy*, definendo la metodologia per la caratterizzazione del consenso informato che adesso è componente integrante della progettazione dei nostri studi clinici in questo ambito. Ascoltare i pazienti consente innanzitutto di coinvolgerli più rapidamente, di avviare studi più mirati ai loro *unmet medical needs* e intraprendere campagne di disease awareness, un altro step fondamentale che noi utilizziamo per poterli aiutare a convivere con una situazione di estrema difficoltà. I pazienti avanzano fondamentalmente tre richieste: poter far parte della definizione dello studio, entrare nella fase regolatoria dell'approvazione del prodotto e, soprattutto, non essere abbandonati dopo. A tale scopo abbiamo creato una partnership con Philips e con il Politecnico di Milano in modo da consentire ai pazienti di mantenere un dialogo continuo con i clinici e registrare delle informazioni quantitative, come per esempio la pressione arteriosa, oppure aspetti legati alla qualità di vita. I primi risultati sono notevoli: l'aderenza, infatti, migliora e il clinico riesce in questo modo a offrire un servizio molto più adeguato. Questo orientamento procede anche nella direzione della sostenibilità, perché consente di ridurre l'attesa presso gli ospedali e quindi aiuta le istituzioni, da un punto di vista economico, ad affrontare dei momenti come quello attuale in cui la *tensione finanziaria* è estremamente importante e determinante". ▴

# I COSTI E LA SOSTENIBILITÀ DELLE MALATTIE RARE

Le ipotesi, le proposte e lo stato dell'arte per poter governare l'impatto economico correlato alle patologie rare

Su circa 7 mila malattie, poco più di cento hanno una cura, e quindi c'è una prospettiva di bisogni insoddisfatti importantissima. “I costi dei farmaci orfani sono relativamente bassi e perciò sostenibili” osserva **Francesco Macchia**, coordinatore Ossfor, Osservatorio Farmaci Orfani: “Si parla del 5% della spesa farmaceutica complessiva, e dunque di un impatto non particolarmente significativo. Gli studi pubblicati in seno al Rapporto Ossfor ci dicono che un paziente con malattia rara costa quanto un paziente con due patologie croniche. Quello che colpisce però, è il costo della singola terapia e il costo della terapia per il paziente. Molti studi dimostrano una correlazione inversa tra il costo della singola terapia e il numero dei pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento, e le previsioni indicano che a partire dal 2020 si avrà anche un livellamento dei trend di spesa per il mondo delle malattie rare e dei farmaci orfani, ma è chiaro che occorre ragionare sulla sostenibilità di questo settore: le malattie rare rappresentano infatti un modello per sperimentare delle modalità di gestione che diventeranno poi applicabili al mondo delle advanced therapies e della medicina personalizzata”.

Un aspetto importante è che nell'approccio di ricerca alle malattie rare occorre ripensare le metodologie statistiche, in quanto in alcuni casi, la terapia sostitutiva, se disponibile, è risolutiva e non richiede dimostrazione di efficacia, a differenza di altre situazioni, in cui è necessario dimostrare il valore di un farmaco che consente di migliorare il quadro clinico. “La ricerca in questi

casi non dovrebbe terminare mai”, dichiara **Francesco Scaglione**, professore associato di Farmacologia all'Università degli Studi di Milano ed è fondamentale la cooperazione regionale, europea o internazionale, perché permette di raccogliere dati per prendere decisioni. Occorre poi formare gli operatori con una mentalità e con una metodologia differenti. Anche la *real world evidence*, che nelle malattie rare può in qualche modo sostituire il dogma del trial clinico, va riconsiderata come metodologia di ricerca”.

## RIMBORSABILITÀ E PRICING

La valutazione ai fini della rimborsabilità di un farmaco per le malattie rare solleva numerose problematiche, che non sono state tuttora risolte. “Se infatti l'aspettativa del paziente è la prescrizione, quanto prima possibile, di un medicinale, chi decide deve essere consapevole della propria responsabilità, non solo individuale ma anche sociale, nel sottrarre con il proprio operato risorse o opportunità per farmaci magari più efficaci in altre aree terapeutiche” commenta **Pierluigi Russo**, dell'Università degli Studi G. D'Annunzio di Chieti-Pescara. “Da questo punto di vista emerge poi un altro problema, legato alla sostenibilità. In Italia, negli ultimi anni, la spesa per i farmaci orfani è cresciuta di circa 150 milioni di euro/anno, un valore tutt'altro che indifferente nel bilancio del Servizio sanitario nazionale”.

Molto probabilmente, con lo sviluppo del progetto PRIME dell'Ema, un progetto di accesso rapido alle cure nell'ambito di patologie in cui ci sono elevati *unmet clinical need*, aumenterà

la pressione di questi medicinali. “Dal punto di vista della valutazione, ci sono due categorie di farmaci orfani che rappresentano una sfida: c'è una categoria di malattie rare, spesso ultra rare, nella quale il medicinale o l'intervento terapeutico incide su esiti importanti nel breve termine, e al cui trattamento è legata la sopravvivenza stessa del paziente. È chiaro che su questi medicinali vengono fatte delle valutazioni di grandi priorità. Dall'altra parte, ci sono farmaci per malattie rare che hanno un impatto prevalentemente sulla qualità o sul prolungamento della vita dei pazienti nel lungo termine. Questi sono aspetti che hanno indubbiamente una rilevanza importante, a fronte della quale le dinamiche di pricing del settore farmaceutico sono ormai distanti dai benefici sanitari che in molte circostanze sono associati ai medicinali.

I registri Aifa dovrebbero andare in una direzione di ampliamento sulle malattie rare al fine della valutazione sia della rimborsabilità sia dei benefici sociali ed economici che possono derivare da queste terapie”.

## IL COSTO DELLE TERAPIE VA SUDDIVISO

“In Italia siamo stati troppo abituati a parlare del prezzo dei farmaci senza sapere nulla sul costo delle terapie – permette **Patrizio Armeni**, coordinator of Health Economics and Hta area, Cergas-Sda Bocconi – parte del quale ricade sul paziente, in termini di perdita di qualità della vita, di impossibilità di svolgere attività normali, e parte anche sul caregiver, se si pensa alle patologie dell'età pediatrica. Questo ha un valore

## LA POSIZIONE DEI FARMACISTI OSPEDALIERI E DEI SERVIZI TERRITORIALI

Sifo, la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici Territoriali, è stata sempre storicamente vicina alle tematiche delle patologie rare. “Proprio a dimostrazione di questo – sostiene **Giovanni Carlo Maria Finocchiaro**, coordinatore Nazionale dell’Area scientifico-culturale, Sifo Malattie Rare – nel 2016 ha promosso un progetto di ricerca denominato Grandangolo-malattie rare, che ha mappato la situazione dello stato di fruibilità da parte dei pazienti affetti da patologie rare di farmaci, presidi e quant’altro su tutto il territorio nazionale. I risultati che sono emersi sono un po’ sconcertanti, perché effettivamente danno la misura di come effettivamente l’accesso anche a terapie di basso costo sia molto disomogenea su tutto il territorio nazionale”.

Ci sono Regioni, per esempio, che si fermano al farmaco di fascia C, senza riconoscere integratori o, nel caso di problematiche legate a malattie rare dermatologiche come le varie forme di ittiosi, cosmetici, che in alcuni casi consentono di migliorare la qualità di vita.

“Sifo ha sempre cercato di coinvolgere sia le istituzioni – aggiunge Finocchiaro – che sono state coinvolte nello sviluppo successivo del progetto Grandangolo-malattie rare, sia le associazioni di pazienti.

Più di recente Sifo ha al proprio interno una struttura che si chiama Laboratorio di HTA, che sta realizzando un progetto sui *real world data*, e dunque sulla medicina dell’evidenza e sull’uso dei farmaci nel mondo reale. In futuro sarà avviato un progetto di ricerca finalizzato a raccogliere gli usi più ricorrenti *off label* in patologie rare per proporre l’inserimento nella Legge 648 a tutela del medico che prescrive e dell’assistito che prende il farmaco”.

economico che oggi sfugge alle logiche a cui siamo abituati e alla nostra possibilità di valutazione”.

È difficile stabilire i fattori che determinano il pricing dei farmaci. “Ovviamente il prezzo deve essere tale – prosegue Armeni – da consentire al produttore di recuperare i costi di ricerca e sviluppo non solo del principio attivo in questione, ma anche di tutti quelli che sono stati avviati ma non hanno visto poi la luce sul mercato. Il prezzo di un farmaco dovrebbe quindi remunerare lo sforzo di ricerca e sviluppo che è stato compiuto all’origine: questo significa però che la sostenibilità del *business model* per una casa farmaceutica deve essere tale per cui il prezzo di un nuovo farmaco, moltiplicato per gli utilizzi che saranno fatti, deve coprire e superare ovviamente gli investimenti in ricerca e sviluppo”. Per

questa ragione il produttore deve avere una propria sostenibilità del modello di business tale per cui l’arrivo sul mercato di un nuovo farmaco deve essere in grado di sostenere, anche presso il mercato dei capitali, una proposizione di competitività.

“Attualmente abbiamo una quantità spaventosa di prodotti maturi che continuano a mantenere prezzi assolutamente non più giustificati, ma l’obiettivo è giungere a un modello che paghi bene l’innovazione e molto meno i prodotti maturi, in modo da liberare risorse che rendano sostenibile nel breve periodo il sistema” interviene **Federico Spandano**, direttore del Crea – Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità dell’Università di Tor Vergata, Roma. “C’è un problema non affrontato di concentrazione dei rischi: da un nostro studio condotto in Lombardia è emer-

so che la prevalenza delle malattie rare, a seconda delle Asl, può variare da 1 a 4 volte, per cui è chiaro che la ripartizione dei costi non è omogenea. D’altra parte noi viviamo in un sistema a quota capitaria, che è invece una classica applicazione del principio della media: forse bisognerebbe dotarsi di un fondo nazionale che annulli questo tipo di rischi, a cui alcuni direttori generali devono far fronte. Probabilmente il problema non è di ordine genetico ma è dovuto al fatto che i pazienti si concentrano dove ci sono più servizi per cui, paradossalmente, s’innesca un meccanismo vizioso che, a fronte del richiamo di pazienti e famiglie, pone seri problemi di sostenibilità economica. Un altro problema è rappresentato dai pazienti che vanno in giro per l’Europa: fino a quando il loro onere è contenuto gli Stati non possono impedire le cure, ma se l’onere diventa importante, vigendo in Europa un sistema di tipo assicurativo, la direttiva 24 impone un equilibrio. Sotto questo profilo l’Italia è un Paese di altissima qualità, che attrae pazienti dall’estero, ma probabilmente applica tariffe sottodimensionate: l’offerta di prestazioni sottocosto espone così al rischio di perdite e di non sostenibilità, che significa dunque efficientare, per recuperare risorse da riallocare a sostegno dell’innovazione”.

Ci sono tuttavia casi in cui il prezzo non è certamente l’elemento che determina la sostenibilità e in cui l’unica soluzione è riallocare in modo adeguato le risorse “Non sono convinto che le risorse siano inadeguate da un punto di vista di spesa sanitaria, ma che siano inadeguate nella loro ripartizione” commenta ancora Massimo Visentin. “Oggi serve un approccio più strategico, che reinvesta per esempio i risparmi. Quando arriverà la *gene therapy* in modo massiccio, non saranno risolutivi i *management agreement* ed è bene che le istituzioni intervengano subito per evitare la morte della ricerca farmaceutica, attivata da un’industria che contribuisce più della media al Pil italiano”. ▴

# LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON MALATTIA RARA SUL TERRITORIO

L'integrazione tra centri specialistici e reti nazionali ed europee deve aiutare a facilitare gli interventi socio-sanitari anche a supporto delle famiglie e a superare le disuguaglianze che ancora resistono

**P**resa in carico territoriale significa una presa in carico totale, che non includa soltanto gli aspetti clinici ma anche quelli socio-sanitari, sociali, di integrazione, lavorativi, cioè di tutti i servizi che sono anche di supporto alla famiglia. “Eurordis, in qualità di organizzazione europea, si propone un superamento delle frontiere per contrastare le disuguaglianze che ci sono tra i vari Paesi” afferma **Simona Bellagambi**, membro del consiglio direttivo di Eurordis. “Per questa ragione ha fortemente voluto la nascita delle reti europee di riferimento e il miglior livello possibile di expertise che deve arrivare al paziente, possibilmente evitandogli la necessità di spostarsi e migrare verso i centri. È dunque questo l'obiettivo delle reti europee di riferimento, che hanno ormai un anno di vita e raccolgono vari Centri di *expertise healthcare providers* ai quali è stato conferito un endorsement nazionale all'interno delle reti per migliorare la qualità della vita attraverso la raccolta di dati e informazioni.

Adesso, però, dobbiamo preoccuparci dello stato dell'arte in Italia a livello di presa in carico e dell'impatto che l'attività delle reti avrà sul territorio”.

## IL PROFILO DI EURORDIS: LEA, TERRITORIO, CENTRI

Eurordis è l'organizzazione europea delle malattie rare che ormai raccoglie oltre 760 organizzazioni di pazienti in 63 Paesi. La sua mission, raccogliendo le voci



dei pazienti e delle organizzazioni, è di apportare un contributo alle politiche a livello europeo che poi ricadono sugli stati membri. Eurordis non raccoglie soltanto organizzazioni di pazienti nei convegni, ma sviluppa documenti e posizioni e, soprattutto, proposte di nuovi modelli, coinvolgendo tutti gli altri at-

tori del sistema, al fine di migliorare la qualità della vita della persona affetta da malattia rara e dei suoi familiari.

La realtà è alquanto complessa sotto il profilo dell'organizzazione delle competenze territoriali, le quali il più delle volte non sono uniformi. “L'elemento fondamentale, che consideriamo im-

## LA VOCE DELL'ASSOCIAZIONE FAMY

L'amiloidosi familiare è una patologia che colpisce l'età più adulta (intorno alla quarta decade di vita), della quale in Italia soltanto otto centri si occupano da molti anni. "Si tratta di centri dislocati nelle varie Regioni, per cui la persona affetta da questa malattia deve comunque autonomamente organizzarsi e recarvisi" commenta **Stefania Chiavarini**, vicepresidente dell'associazione FAMY. "Trattandosi di una malattia genetica, è importante la diagnosi precoce, che permette di intervenire sin dal suo esordio. Purtroppo un aspetto carente negli stessi centri menzionati è la cura dell'aspetto psicologico del paziente: l'amiloidosi, infatti, si manifesta nel momento in cui una persona è nel pieno della vita, 35-40 anni, per cui condiziona scelte importanti, come per esempio avere figli, e prospettive lavorative. Anche altre forme di assistenza, la riabilitazione, che non è fondamentale nella nostra patologia, potrebbero aiutare nella deambulazione o nei problemi legati ai muscoli. Il paziente si deve perciò recare con una periodicità di sei mesi o un anno presso il centro, organizzando i propri spostamenti".

prescindibile è sicuramente il pilastro dei Livelli essenziali di assistenza (Lea), e cioè dell'insieme delle prestazioni che il Servizio Sanitario Nazionale garantisce a tutti gli assistiti, senza il quale non c'è possibilità di equità" precisa **Maria Elena Congiu**, dell'Ufficio 5-Livelli Essenziali di Assistenza, Assistenza Territoriale e Socio-sanitaria, presso il Ministero della Salute. "I Lea sono stati aggiornati con il dpr del 12 gennaio 2017, pubblicato nella Gazzetta ufficiale di marzo 2017. A tutt'oggi solo una parte dei Lea è applicata (il nuovo elenco delle malattie rare) ma non ciò che riguarda l'assistenza specialistica ambulatoriale e l'assistenza protesica. Possiamo quindi parlare di equità di accesso, ma i Lea sono un insieme di prestazioni che vengono garantite a tutti i cittadini ed è evidente che nella peculiarità della singola malattia rara c'è anche una necessità di cernita delle prestazioni, che è affidata necessariamente ai clinici che seguono i pazienti. In questo caso il legame con le Ern è opportuno perché numerosi centri a tutti gli effetti ne fanno parte e sono considerati strutture di riferimento a livello europeo (e di conseguenza italiano). Purtroppo ancora oggi riceviamo segnalazioni di pazienti che denunciano un'eccessiva gestione territoriale all'interno della Regione di appartenenza e lamentano, per esempio, che piani terapeutici individuati da strutture di

riferimento della rete nazionale fuori Regione non vengano attuati a livello del territorio. Il paziente dovrebbe essere invece gestito vicino al suo luogo di residenza, il che richiede una capacità di trasmissione di conoscenze e di competenze e l'uniformità dei Lea sull'intero territorio nazionale".

Un importante centro di riferimento, che si colloca al primo posto in Europa (seguito, al secondo posto, dal Necker di Parigi e, al terzo, dal Great Ormond Street di Londra), è quello dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, all'interno del quale si contano 15 unità che fanno parte di varie reti di riferimento europee.

"Il problema dell'interazione con il territorio ce lo eravamo posto ancora prima di far parte degli Ern", osserva **Andrea Bartuli**, responsabile dell'Uoc Malattie Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma. "Nel 2017 abbiamo conteggiato 1.700.000 accessi ambulatoriali all'anno e 70 mila ricoveri di cui più della metà extra regionali; seguiamo circa 50 mila pazienti affetti da malattie rare di cui 10 mila inseriti nel registro della Regione Lazio. Trovare modalità di interazione con il territorio è da sempre una nostra esigenza e in passato, intervenendo attivamente in un processo di formazione promosso da Uniamo, abbiamo coinvolto i pediatri di famiglia, che potrebbero essere una risorsa

fondamentale per i registri, a cui, invece, non hanno accesso. Disponiamo di una rete intranet, abbiamo una documentazione anagrafica e clinica online disponibile per ogni paziente con malattia rara, il cui case manager è rintracciabile, riceve una comunicazione via e-mail ogni volta che il paziente entra in ospedale o effettua una visita ambulatoriale, ed è in grado di trasferire tutta la documentazione clinica nel caso in cui se ne presentasse la necessità sul territorio. Un altro problema è rappresentato dalla tipologia di malattia rara e in particolare dalle malattie rare non diagnosticate: esse hanno un impatto spaventoso in termini di costi e in termini sociali e da un nostro studio su 400 pazienti, a cui abbiamo posto una diagnosi negli ultimi 2 anni grazie alle nuove tecniche di esomica, è emerso un costo medio per anno di non diagnosi di alcune migliaia di euro a fronte del costo dell'indagine esomica, che è di 2.400 euro per i due genitori e il figlio, a fronte di una spesa fino a 72 mila euro a paziente per indagini inutili. In tema di sostenibilità bisognerebbe poi considerare anche i costi sociali delle famiglie di pazienti con malattia rara. Per questi pazienti, abbiamo aperto una rete con i centri Ern e con altri centri italiani, con i quali organizziamo due sedute mensili in telemedicina e una volta a settimana una riunione in cui presentiamo casi clinici di malati non diagnosticati: abbiamo così visto, negli ultimi 2 anni, quasi 500 pazienti raggiungendo una definizione diagnostica in oltre il 50% dei casi.

Un ulteriore aspetto di criticità è la reperibilità dei centri e la disponibilità di strutture operative di terapia intensiva, rianimazione e dialisi: in particolare ogni centro di screening regionale dovrebbe poter fare riferimento a un centro in grado di farsi carico del paziente bisognoso di assistenza in acuto. Altrettanto importante, infine, è la transizione dell'assistenza dall'età pediatrica a quella adulta, che non si limita a individuare un medico degli adulti in grado di farsi carico del bambino diventato grande. La transizione, infatti, è il passaggio

del paziente, spesso in assenza di notizie sulla storia clinica naturale, all'età adulta e alle problematiche dell'adulto. Essa va attuata in alcune patologie portando il medico dell'adulto all'interno della struttura pediatrica e, viceversa, per quei pazienti per cui è possibile effettuare la transizione perché c'è invece un raggiungimento delle problematiche dell'età adulta, la transizione può essere fatta solamente attraverso un processo standardizzato che tenga in stretta considerazione la qualità di vita e permetta una condivisione della documentazione clinica, tra il medico inviante e il medico ricevente”.

#### IL TAVOLO PER LE MALATTIE RARE NELLA COMMISSIONE SALUTE

Il tavolo nasce all'interno della Commissione Salute dal punto di vista funzionale nel 2002, dopo l'istituzione del Titolo V, con lo scopo di uniformare le normative e gli approcci terapeutici nell'ambito delle malattie rare a livello nazionale e viene istituito formalmente nel 2005.

“Per il malato raro, che per necessità è costretto a migrare e a interfacciarsi con normative diverse e iter diversi, questo dialogo è assolutamente fondamentale” afferma **Daria Bettoni**, farmacista che si occupa di farmacovigilanza presso gli Spedali Civili di Brescia e fa parte, come componente per Regione Lombardia, della Commissione Salute della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome. “Tra i vari temi proposti dalla Lombardia rientrano l'assistenza domiciliare, la telemedicina e i nuovi Lea, che si sono aperti a malattie rare in precedenza non riconosciute, come la miastenia grave e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Non è facile ricondurre i singoli malati con le loro diagnosi specifiche nell'ambito dei Lea, in modo tale che, quando essi si recano in una Regione diversa, abbiano esattamente lo stesso trattamento, la stessa diagnosi e lo stesso percorso. Le Regioni sono molto attente al tema e hanno bisogno di risorse. La rete degli Ern non va vista disgiunta dalla rete di coordinamento nazionale né dai presidi di supporto a

livello locale e dunque non ci deve essere una contrapposizione ma un percorso, in quanto si tratta di un lavoro in rete. Non tutte le Regioni tuttavia possono attivare tutti i tipi di assistenza, in quanto non dispongono delle risorse oppure della casistica. Per esempio per quanto riguarda il nuovo farmaco per la Sma, alcune Regioni, come l'Umbria, non attiveranno neanche i processi di infusione, perché sono troppo piccole

per l'infusione domiciliare sia effettivamente somministrato a livello domiciliare. Il tavolo regionale, nel 2012, ha emesso in questo senso un documento di principio in cui si afferma che le terapie domiciliari devono essere intraprese nel rispetto delle esigenze del singolo paziente. Questo, però, comporta difficoltà legate alla peculiarità dei pazienti che, grazie all'efficacia delle cure, possono avere uno stile di vita e necessità



e i loro pazienti già afferiscono ad altri centri, e si occuperanno della sola presa in carico del paziente quando rientrerà al domicilio. Per quanto riguarda l'assistenza domiciliare, la realtà è a macchia di leopardo, vale a dire che alcune Regioni hanno deliberato (Veneto, Emilia Romagna, Friuli) mentre altre, come la Lombardia, lasciano la decisione alla condivisione tra chi si occupa di territorio (per ora l'ospedale e l'Asl, che in Lombardia si chiama Azienda di Tutela della Salute e si occupa dell'organizzazione e dell'appropriatezza delle cure a livello territoriale). Non è poi scontato che un farmaco ad alto costo che in scheda tecnica ha già l'indicazione

diverse rispetto al passato, come per esempio la somministrazione del farmaco non in orario di lavoro”.

#### LE ESPERIENZE REGIONALI

##### La realtà lombarda

Come spiega **Carmelo Scarcella**, direttore generale dell'Ats di Brescia, il compito di un'Azienda Sanitaria, quindi del suo direttore generale, è riuscire a dare risposte ai bisogni del paziente e del suo nucleo familiare, rispettando limiti di spesa ben precisi e osservando anche regole che vengono per lo più stabilite a livello regionale. “Il tema è rilevante, perché nel nostro Paese non

è ancora avvenuto quel cambiamento sotto il profilo organizzativo e culturale da parte delle Aziende sanitarie nel tentare di dare una risposta operativa a questi bisogni: il Piano nazionale malattie rare ha formulato ipotesi di lavoro, che però spesso non hanno trovato terreno fertile perché non ci sono risorse dedicate. Di conseguenza la capacità di un'azienda, del direttore generale e della direzione strategica, è di riuscire a ritagliare all'interno della propria organizzazione degli spazi specifici che siano dedicati alla malattia rara. Uno strumento che la Lombardia ha sperimentato è stato quello di utilizzare la strategia del punto unico di accesso, e cioè concentrare in un'unica struttura l'ingresso dei soggetti con malattie rare, sia pazienti già diagnosticati sia pazienti ancora senza una diagnosi". A questa struttura, che funge da punto unico di accesso, è stato attribuito il ruolo di coordinare i servizi sanitari e socio-sanitari per garantire risposte appropriate. "Il contesto lombardo presenta alcune peculiarità – ha proseguito Scarcella – in quanto è molto attrattivo e questo, anche sul fronte internazionale, ha determinato un notevole appesantimento dei costi e gli stranieri non giungono attraverso accordi transfrontalieri. Basti pensare che a Milano su 1.200.000 abitanti, ci sono quasi 190 mila assistiti extracomunitari che, spesso, chiedono il ricongiungimento per risolvere problemi di salute della famiglia: paesi dell'Est Europa e del Nord Africa alimentano quindi i punti unici di accesso per le malattie rare. Questo è un aspetto che non va trascurato, perché tale contesto non procura risorse, semmai fa lievitare i costi. È chiaro che questo problema si pone per le regioni del Nord, già in sé attrattive a livello nazionale e caratterizzate da un contesto economico e un'offerta di lavoro che attira e fa concentrare anche la presenza di cittadini stranieri, con problemi di integrazione e di corretto utilizzo dei servizi sanitari. È quindi necessaria un'attività educativa specifica nei confronti di questi particolari utenti, sia per la generalità dei servizi ma soprattutto quando si

affronta il tema della malattia rara". Il modello che si è cercato di attuare è nato dall'idea che i presidi di rete oggi disponibili per le malattie rare non possono essere l'unica risposta per il paziente e per la sua famiglia. Si tratta di centri specialistici, spesso fuori Provincia o fuori Regione rispetto al luogo di residenza e di vita del paziente. Di conseguenza, il rientro nel luogo di residenza con la diagnosi pone immediatamente problemi legati alla non conoscenza della patologia specifica da parte dei servizi di assistenza primaria e dei servizi ospedalieri, che diventano il riferimento quando, per esempio, si pone la necessità di gestire un'emergenza. Quindi un centro territoriale per le malattie rare ha il compito non solo di intervenire sul nucleo familiare per rafforzare e sostenerlo nella gestione del paziente (attraverso percorsi formativi, supporto psicologico, creazione di canali privilegiati nella comunicazione con gli operatori sanitari) ma di operare sui servizi sanitari, socio-sanitari e sociali, affinché acquisiscano la capacità di facilitare il percorso del paziente raro.

Questa modalità però sta per essere "scavalcata" dall'arrivo del Piano nazionale Cronicità, che determina nei suoi principi la necessità di prendere in carico il paziente cronico, secondo modalità diverse da quelle seguite fino a questo momento. La Regione Lombardia, per esempio, ha varato con una propria legge regionale un cambiamento rilevante nell'approccio alla cronicità e in una fase preliminare ha identificato 65 patologie croniche, tra cui alcune rare, determinando che per tutte il percorso debba essere standardizzato. Quindi vi è un'assimilazio-

ne del percorso di presa in carico del paziente con malattia rara al percorso più tipico del paziente con malattia cronica: l'acromegalia, per esempio, viene gestita come il diabete, il nanismo ipofisario come l'ipertensione. Questo significa compilare un piano di assistenza individuale, ma i soggetti che devono erogare prestazioni oggi non sono attrezzati per garantire complessivamente la presa in carico del malato raro, che richiede particolari attenzioni, per esempio sotto il profilo psicosociale. Tra l'altro, le patologie croniche spesso si accompagnano anche a un attivismo dei malati e dei familiari, con la creazione di associazioni rilevanti anche nell'ambito delle malattie rare. Poi ci sono anche malattie rare per le quali, in mancanza di un'associazione che ne supporti i casi specifici, si creano condizioni di estremo isolamento. A prescindere dalla standardizzazione della presa in carico, diventa perciò fondamentale mantenere nuclei operativi dedicati esclusivamente al supporto della famiglia e, in particolare, dei



caregiver. Instaurare un'alleanza con la famiglia significa produrre di fatto un risparmio al sistema, perché caregiver ben addestrati e ben accordati agli altri operatori riducono ricoveri non necessari e permettono che le terapie vengano seguite in modo corretto, assicurando in questo modo una sostenibilità non soltanto economica ma anche sociale.

### Lo scenario in Puglia

“I Lea sono stati formulati storicamente per le malattie frequenti” ha affermato **Giuseppina Annicchiario**, del coordinamento Malattie Rare dell'Ares Puglia. “Solamente grazie al lavoro che abbiamo condotto in maniera coordinata con il Ministero e l'Istituto Superiore di Sanità come tavolo delle Regioni siamo riusciti a ottenere un enorme avanzamento, che sarà definitivo quando il Ministero dell'Economia darà le sue approvazioni. Ma è rimasto fuori un settore molto importante, quello dei farmaci di fascia C e degli integratori, che le Regioni in piano di

rientro, quale la Puglia, non possono erogare, anche se il piano terapeutico del centro di riferimento lo prevede. A questo proposito, dietro istanza della Regione Puglia è stato richiesto un incontro con Aifa. In questo momento il tavolo interregionale è impegnato nella definizione dell'elenco dei farmaci di fascia C e integratori che vengono utilizzati nella cura delle malattie rare. Il Coordinamento malattie rare in Puglia è un'attività molto più recente, nata solo nel 2010, e a differenza di altri coordinamenti regionali è costituito da più componenti e professionalità che hanno contribuito in maniera importante (per esempio rappresentanti dell'università, del territorio, pediatri di famiglia, ospedalieri, farmacisti e funzionari che hanno un ruolo nel Dipartimento salute nella definizione dei programmi regionali, delle delibere e delle determinazioni che declinano la qualità di vita delle persone). Sin dall'inizio, dal 2010, il Coordinamento malattie rare ha fissato obiettivi che si possono riassumere sommariamente in equità,

evoluzione ed empowerment dei vari gruppi di interesse. È possibile migliorare la diagnosi, coinvolgere il territorio se la formazione diventa un elemento fondamentale delle attività e per questa ragione abbiamo organizzato congressi e programmi formativi itineranti nei vari territori, e abbiamo scelto metodologie sostanziate sull'alleanza con altre Regioni consapevoli della scarsità delle risorse, che avevano già implementato una metodologia efficace. Abbiamo approntato un registro, o meglio un sistema, che è stato denominato Simarrp (Sistema Informativo Malattie Rare della Regione Puglia), e abbiamo

implementato un sistema informativo già in uso nella Regione Veneto e in altre otto Regioni, che ci ha consentito di dare una serie di risposte reali ai nostri malati e, soprattutto, di conoscere il fenomeno e accreditare i nostri ospedali candidati alla cura delle malattie rare (per esempio il nostro Policlinico per la rete ematologica, grazie ai dati che venivano dall'ambulatorio che accoglie i pazienti provenienti dal Nord Africa e affetti da anemie peculiari di quelle popolazioni). Grazie al sistema informativo noi oggi siamo in grado di vedere il movimento di queste popolazioni”.

### IPOTESI E PROSPETTIVE DI COINVOLGIMENTO DELLA MEDICINA TERRITORIALE

“Un primo interrogativo e spunto di riflessione riguarda l'accesso dei pazienti con malattia rara dal medico di famiglia. Nella mia esperienza personale, infatti, dei dodici assistiti (su un totale di 1545 assistiti) soltanto tre si presentano con assiduità o periodicamente in ambulatorio”, afferma **Ovidio Brignoli**, vice presidente della Società Italiana di Medicina Generale (Simg). Di fatto, però, manca una formazione specifica del medico di famiglia sulle malattie rare e non c'è né continuità assistenziale per una persona giovane che passa nell'età adulta né, come già accennato, continuità di rapporto tra il medico di famiglia e una persona che ha una malattia rara, che il più delle volte rimane legata al centro.

Probabilmente l'informazione e la sensibilizzazione del medico di medicina generale, per esempio alle *red flag*, potrebbero essere per lui un ottimo stimolo a ragionare e a effettuare ricerche nell'ambito dei propri assistiti, per identificare i casi sospetti da sottoporre ad approfondimenti diagnostici. Ovviamente la formazione è lunga e impegnativa, ma non per questo impossibile. Un altro aspetto è che i medici di famiglia difficilmente hanno contatti con i colleghi che si occupano di malattie rare e sono destinatari di comunicazioni da parte della Regioni e di informazioni sui farmaci, sui device, sulla legislazione o sui diritti



civili. Abbiamo lavorato con Uniamo, ma chiediamo al Ministero di parlare di malattie rare, che in questo momento sono molto più interessanti di patologie quali diabete e ipertensione arteriosa. Non importa la metodologia utilizzata nei programmi didattici, ma è essenziale rispondere alle domande e ai bisogni formativi dei medici di famiglia, che dovrebbero cominciare a ragionare per percorsi di cura e ad acquisire capacità gestionali delle malattie rare in una prospettiva di collaborazione con colleghi e personale infermieristico addestrato”.

#### LA SITUAZIONE IN CAMPANIA

Paradigmatica è la realtà della Campania, una Regione che sta dedicando notevole impegno alla riorganizzazione delle cure primarie nel contesto dell'assistenza alle persone con malattie rare. “Nel nostro territorio ci sono 100 mila assistiti – osserva **Beniamino Picciano** direttore responsabile del

Distretto 28 della Asl di Napoli 1 – il nostro primo obiettivo è rappresentare le nostre difficoltà e instaurare una buona comunicazione per consolidare un rapporto fiduciario principalmente con i medici di medicina generale e con i pediatri di libera scelta, che sono il Centro dell'assistenza sanitaria. “Campania Salute” è un progetto di prevenzione esteso a tutto il territorio della Napoli 1 e l'organizzazione prevede due aggregazioni funzionali territoriali dei medici di medicina generale, che si collegano in rete in due ampi gruppi con una condivisione del loro gestionale e un cloud da cui si possono estrarre tutte le informazioni dei pazienti. All'interno di questa rete territoriale sarà poi opportuno far decollare i percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (Pdta), identificando i centri di primo, secondo e terzo livello con i rispettivi ruoli e migliorando le modalità di comunicazione.

In Regione Campania, pur essendo in

piano di rientro, farmaci di fascia C e integratori vengono riconosciuti ai pazienti con malattie rare, ma un'esigenza fondamentale per poterli erogare e poter attuare i piani diagnostico-terapeutici è conoscere le reti di assistenza. Ecco perché il rapporto comunicativo con i colleghi deve essere rafforzato, per esempio attraverso incontri con i pazienti. Con il Decreto 53 tutta l'azienda si sta organizzando nell'Uccp, Unità Complessa di Cure Primarie, dove dalla monoprofessionalità si passerà all'aggregazione di medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, dirigenti e servizi territoriali. Un'altra funzione che si sta creando è il Sps, un servizio più allargato dell'Uccp al quale partecipano anche ambulatori, hospice e ospedali di comunità. Anche l'eccessiva burocratizzazione è un ostacolo che può essere superato attraverso la comunicazione, al fine di una presa in carico più agevole del malato, nel rispetto di un Pdta condiviso e opportunamente declinato nelle realtà territoriali”. ▲



Edito da

**HPS**

Health Publishing  
and Services

Con il contributo non condizionato di

