

29 SETTEMBRE 2021

WEBINAR

FOCUS EMILIA-ROMAGNA/TRIVENETO

# MALATTIE RARE

DOCUMENTO DI SINTESI



## INTRODUZIONE DI SCENARIO

Una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza non supera una soglia stabilita, che in UE è fissata in 5 casi su 10.000 persone. Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate oggi oscilla tra le 7.000 e le 8.000, cifra che cresce con i progressi della ricerca genetica, per cui si può parlare di un interessamento di milioni di persone. In base ai dati coordinati dal registro nazionale malattie rare dell'Istituto Superiore di Sanità, in Italia si stimano 20 casi di malattie rare ogni 10.000 abitanti, con un'incidenza di circa 19.000 nuovi casi segnalati dalle oltre 200 strutture sanitarie che li seguono. Il 20% delle patologie riguarda pazienti in età pediatrica, tra cui le malformazioni congenite che rappresentano il 45% e le malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari il 20%. Per i pazienti in età adulta, invece, le più frequenti sono le malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (29%) e quelle del sangue e degli organi ematopoietici (18%). [Fonte: ISS 2015] Nell'area del Nord-Est i monitoraggi di popolazione esistenti e normalmente chiamati Registri Regionali Malattie Rare hanno portato in maniera omogenea in tutta l'area considerata a una stima di circa 8 casi ogni 1.000 residenti, corrispondenti a 8.000 casi per milione di abitanti. Ogni 10 casi di malati rari già noti se ne accumula ogni anno 1 nuovo. Tra tutti i malati rari presenti, meno di 1 su 3 sono bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni. L'elenco delle malattie rare è stato definito dal DPCM sui LEA del 2017. Esso è stato frutto di un Accordo Stato-Regioni ed è caratterizzato dalla presenza di gruppi e sotto-gruppi che elencano alcuni esempi ma non sono chiusi. Ciò è rilevante poiché è possibile integrare gli esempi del decreto con altre entità nosologiche o malattie che sono compresi nei gruppi descritti nell'elenco e che si aggiornano in relazione all'evoluzione delle conoscenze. In questo modo le entità nosologiche, cioè malattie e loro sottoforme, che sono diagnosticabili ed esentabili come malattie rare in Italia sono oltre 5.000 raggruppabili in 581 codici di esenzione. Oltre a questo elenco che corrisponde a un LEA, alcune Regioni hanno deliberato esenzioni per patologie ulteriori da quelle previste dai decreti 2001 e 2017. L'innovazione tecnologica ha portato a rilevanti cambiamenti nei paradigmi diagnostici: esempi di ciò sono gli screening neonatali metabolici allargati o l'uso clinico sempre più diffuso di sequenze di porzioni di esoma o dell'intero esoma che consentono una diagnosi molto precoce addirittura in fase pre-sintomatica o pauci-sintomatica. Nonostante questo, esiste per alcune condizioni (vedi ad es. la presenza di ritardo mentale o disabilità intellettiva) un importante ritardo diagnostico la cui determinazione è peraltro poco agevole e a volte quasi impossibile. La diffusione e l'utilizzo nel contesto reale dell'innovazione diagnostica e di nuovi modelli assistenziali che permettano di migliorare la performance dei sistemi territoriali ospedalieri di riferimento verso i Centri per le malattie rare costituiscono tuttora snodi chiave su cui confrontarsi ed agire. A distanza oramai di qualche anno dall'inserimento nei protocolli delle nuove terapie per queste malattie rare, emerge la necessità di un confronto tra Regioni virtuose che possa approfondire l'organizzazione dei percorsi di cura in modo adeguato ai nuovi scenari prodotti dall'innovazione. L'Atrofia Muscolare Spinale (SMA), la Sindrome Emolitico Uremica atipica (SEUa), l'Ipertensione polmonare arteriosa Idiopatica (PAH) e sindrome dell'intestino corto (SBS), sono alcuni esempi pratici su cui discutere.

## FATTORI CHIAVE DI SUCCESSO NELLA GESTIONE DELLE MALATTIE RARE:

Le malattie rare (MR) neuromuscolari sono rappresentate da un rilevante numero di patologie molto eterogenee fra loro, sia dal punto di vista clinico che patogenetico, acute e croniche, genetiche e acquisite, per definizione tutte genericamente caratterizzate da una bassa incidenza (5 casi/10.000 abitanti/anno). Tuttavia, la prevalenza assoluta delle singole patologie appartenenti a questo gruppo può variare anche in maniera sensibile. Così, accanto a condizioni meno rare, si riconoscono forme molto rare o rarissime. Anche all'interno di uno stesso gruppo di malattie, come ad esempio le amiotrofie spinali (SMA), che hanno una incidenza complessiva di 1 su 6.000 - 11.000 nati vivi, la prevalenza è variabile a seconda del tipo specifico. Così, ad esempio, la prevalenza della SMA I è stimata attorno a 1/80.000, mentre quella delle forme tipo II e III è stimata essere compresa tra 1 e 9 /100.000. Più spesso, anche in relazione alla bassa incidenza, la diagnostica delle MR è difficile, richiedendo l'impiego di metodiche strumentali ed esami laboratoristici specifici, talvolta complessi e, per lo più, di esecuzione non comune. La prognosi dei singoli tipi di MR neuromuscolari è estremamente variabile, spesso non buona ("quoad vitam" e "quoad valetudinem") e, anche a causa delle scarse conoscenze dei meccanismi patogenetici che sottendono alcune di queste patologie, a volte poco influenzabile dalle terapie farmacologiche disponibili. Questi aspetti portano, in maniera purtroppo non trascurabile, a formulare la diagnosi tardivamente e, di conseguenza, a ritardare gli interventi terapeutici possibili, la cui efficacia è dimostrata essere maggiore quando applicati nelle prime fasi di malattia. A tale proposito si consideri ad esempio in caso di SMA l'importanza di un intervento terapeutico il più precoce possibile. Considerando questi aspetti, risulta evidente che l'introduzione di percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA) dedicati alle MR neuromuscolari rappresenti un importante, se non fondamentale, punto di partenza per affrontare queste problematiche in maniera adeguata. A tale proposito va detto che in diverse Regioni sono stati attivati PDTA specifici per questo tipo di patologie, che, tuttavia, oltre a presentare una distribuzione territoriale molto eterogenea, risultano essere poco omogenei tra loro sia a livello intra che inter-regionali. Considerato che il processo diagnostico e che alcune fasi del trattamento possono richiedere il coinvolgimento di strutture non necessariamente disponibili sul territorio della singola Regione o PP.AA., specie nel caso si tratti di Amministrazioni con una popolazione contenuta, si sono realizzati nell'area del Triveneto Accordi che prevedono l'attivazione di un'unica rete con Centri di riferimento per patologia o gruppi di patologia che prevedono l'utilizzo comune tra Amministrazioni diverse in modo da garantire la definizione diagnostica quanto più precoce e completa possibile e la possibilità di accedere in modo appropriato alle terapie innovative, tra cui quelle geniche.

L'esperienza del Nord-Est ha dimostrato come l'accesso precoce alle nuove terapie avanzate possa costituire un elemento fondamentale per modificare la storia naturale di queste patologie, ma contemporaneamente di come l'efficacia di tali trattamenti sia fortemente influenzata dalla disponibilità di complessi piani di presa in carico come terapie sintomatiche e di supporto. Proprio l'effettuazione in gran parte a domicilio del paziente di tale complesso profilo di interventi a supporto delle funzioni di base, della motricità, della nutrizione e dello sviluppo del piccolo paziente costituiscono gli elementi strategici che richiedono, per la loro effettiva implementazione nel mondo reale, di un'organizzazione specifica che metta in contatto i professionisti dei Centri di riferimento con quelli dei Distretti che lavorano a domicilio dei pazienti. Questo contatto nella realtà del Nord-est corrisponde anche a un impegno diretto dei Centri nei loro servizi di cure palliative pediatriche fino al domicilio del paziente. Ciò implica la necessità di creare dei percorsi specifici, disegnati sulle risorse presenti in ogni area e quindi di volta in volta adattati alle condizioni reali logistiche, dei servizi e delle famiglie in un'interazione tanto più efficace quanto più è modificata e coerente con la situazione reale in cui il paziente si trova e con le risorse effettivamente disponibili per lui.

## SINDROME EMOLITICO UREMICA ATIPICA: UNA PATOLOGIA RARA E ENIGMATICA?

Questa sindrome, che colpisce adulti e bambini, è particolare perché viene considerata ultra-rara. Per riuscire ad affrontarla al meglio gli specialisti veneti hanno formato una “rete di patologia informale”. In Veneto nel 2020 sono stati rilevati 10 casi di questa patologia. Questa malattia è particolarmente importante perché ha un'evoluzione molto rapida con danni sistemici molto gravi e irreversibili, quindi è fondamentale un sistema di centri di riferimento sul territorio che ne garantiscano una veloce diagnosi.

### I problemi gestionali della malattia

- La sua rarità
- La Diagnosi Differenziale
- La scarsa awareness
- L'assenza di un test diagnostico confermatario
- Test Diagnostici necesari per ipotizzarla scarsamente diffusi (Dove? Come? Quando?)
- L'urgenza diagnostica
- Medici di riferimento, la multidisciplinarietà
- L'assenza di PDTA

## APPROPRIATEZZA ORGANIZZATIVA E MODELLI REGIONALI A CONFRONTO

Contrastare le malattie rare è complesso perché ai professionisti è chiesto di affrontare situazioni in apparente contrasto fra loro. Devono essere preparati senza poter contare su una casistica ampia in grado di far acquisire e mantenere nel tempo competenze necessarie. È richiesta massima specializzazione per diagnosticare e trattare la malattia, in una visione olistica del paziente. Le patologie richiedono quasi sempre integrazione di più specialisti, che è molto difficile avere a disposizione in un determinato contesto lavorativo e, pertanto, devono essere trovati altrove attraverso un'integrazione multicentrica. I pazienti bisognano di alta specializzazione e contestualmente di integrazione sociosanitaria, simile a quella delle malattie croniche ad ampia diffusione per le quali ci sono interlocutori diversi, specificatamente preparati a questo. Se per i professionisti è difficile, per i pazienti e i loro familiari lo è ancor di più. Spesso devono essere affrontati lunghi spostamenti per ricevere una diagnosi e impostare un trattamento. Quasi sempre la qualità della vita di tutto il nucleo familiare è compromessa. C'è bisogno di essere aiutati e spesso ci si può sentire soli. C'è bisogno quindi che il SSR metta a disposizione competenza, organizzazione, integrazione, umanità, equità, efficacia, costanza, disponibilità e tanto altro.

## CONCLUSIONI

Le malattie rare, caratterizzate da quadri clinici con interessamento multi-organo e/o deficit funzionali multipli, necessitano di un'assistenza multispecialistica e multidisciplinare (medica, psicologica, sociale etc.) integrata (strutture universitarie e/o ospedaliere di riferimento e strutture sanitarie e sociali territoriali). Le principali criticità si possono racchiudere in 4 punti principali: ritardata diagnosi con conseguente ritardata presa in carico del paziente, elevata complessità assistenziale, difficoltà nel passaggio ospedale-territorio e quindi nella continuità assistenziale. L'Emilia Romagna ed il Triveneto rappresentano delle eccellenze per la presa in carico e la cura dei pazienti con malattie rare. Nonostante tutto il lavoro svolto però ci sono ancora molti punti su cui le Regioni possono lavorare e migliorare, come la creazione di link tra i centri e il territorio e, attraverso i centri ad alta specialità, avviare tavoli di formazione e informazione per i medici del territorio e avvicinare così i pazienti in maniera tale che quando c'è una sospetta diagnosi possano immediatamente entrare nel circuito dei centri di patologie rare. L'obiettivo attuale di queste Regioni, quindi, non è quello di aprire centri per le malattie rare ovunque, ma è perfezionarne la qualità e la professionalità e aumentare le reti di conoscenza tra gli specialisti e il territorio.

## IL PANEL CONDIVIDE

- L'approccio alle malattie rare deve essere multidisciplinare e multiprofessionale.
- La presa in carico per questo gruppo di patologie deve essere organizzata per essere una presa in carico flessibile e che duri nel tempo e attraversi età diverse del paziente.
- I percorsi di screening e di test genetici restano una delle migliori armi a disposizione del SSN per incrementare la diagnosi precoce delle malattie rare.
- La telemedicina offre importanti opportunità per migliorare monitoraggio e presa in carico dei pazienti con malattie rare oltre che riuscire a migliorare la qualità della vita del paziente.
- La pandemia ha comportato molte semplificazioni in ambito burocratico, che devono essere mantenute anche dopo il Covid così da facilitare la vita del paziente e dei caregiver.
- I fondi messi a disposizione con il Recovery Fund andranno investiti anche per potenziare la sanità territoriale, che dovrà tenere conto dei pazienti ad alta complessità e rarità.
- Il ruolo delle Associazioni pazienti è fondamentale ed il loro supporto può essere fondamentale anche all'interno dei tavoli decisionali compresi quelli di stesura dei PDTA.

## ACTION POINTS

1. I SSR ed il SSN devono investire risorse specifiche per farmaci orfani e terapie avanzate ed innovative per le Regioni dove, per loro dimensioni e budget di spesa, sono altamente impattanti in termini economici.
2. È fondamentale che il sistema, superata definitivamente l'emergenza sanitaria causata dal Covid-19, non riparta da zero. Vi sono molte buone pratiche da aggregare e diffondere, ma soprattutto sulle quali costruire.
3. C'è necessità di migliorare l'omogeneità di accesso e di qualità delle cure sul territorio nazionale. La correzione di condizioni ostative, in particolar modo la carenza dei trattamenti considerati LEA per le malattie rare, l'implementazione della consulenza e presa in carico a distanza per reti per malattie rare già prevista in uno specifico Accordo Stato-Regioni e la condivisione di linee-guida nazionali potrebbero facilitare questo cambiamento. Rimane comunque indispensabile che in ogni area territoriale con sufficiente bacino d'utenza si trasformino queste indicazioni generali in azioni concrete modellate in base alle risorse, alla tipologia del territorio e ai bisogni specifici dei pazienti lì residenti.
4. Le strutture ad alta specialità sono fondamentali per il trattamento delle malattie rare, però creano una disomogeneità di accesso alle cure. La loro distribuzione disomogenea nel territorio nazionale può comunque creare una differenza di accesso alle cure e obbligare parte della popolazione a mobilità eccessive. E' quindi fondamentale favorire la crescita di competenze in tutti i Centri di riferimento per malattie rare anche attraverso l'attuazione della consulenza a distanza in telemedicina affiancando nella gestione dei casi più complessi Centri con minor esperienza a quelli attivi nel territorio nazionale con maggior esperienza e casistica. Analogamente è essenziale creare legami strutturali tra i Centri di riferimento per malattie rare e il territorio facendo crescere esperienza e competenze anche in quest'ultimo in modo da garantire realmente la continuità delle prese in carico e la loro qualità.
5. Portare la dispensazione del farmaco vicino al paziente è molto importante, soprattutto per i pazienti gravi. Il Covid ha dimostrato che fare questo è possibile e senza eccessivi costi o sforzi da parte del SSN.
6. Il sistema di assistenza domiciliare deve essere migliorato e deve essere organizzata in maniera specifica per i singoli pazienti.



## **SONO INTERVENUTI NEL CORSO DELL'EVENTO (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):**

**Caterina Agosto**, Referente Centro di Riferimento Regionale Cure Palliative e Terapia del Dolore Pediatriche, Regione del Veneto

**Fabiola Bologna**, Componente XII Commissione (Affari Sociali), Camera dei Deputati

**Lorenzo Calò**, Direttore Nefrologia AOU Padova, Presidente Sezione Triveneto Società Italiana di Nefrologia (SIN)

**Erica Cettul**, Referente Triveneto Associazione "Progetto Alice Onlus"

**Paola Facchin**, Coordinamento Malattie Rare Regione del Veneto

**Luciano Flor**, Direttore Generale Area Sanità e Sociale Regione del Veneto

**Nazzareno Galiè**, Professore Ordinario di Cardiologia, Università di Bologna. Direttore Scuola di Specializzazione Malattie dell'Apparato Cardiovascolare Policlinico S. Orsola, Bologna

**Giovanni Gambaro**, Direttore della Divisione di Nefrologia e Dialisi AOUI, Verona

**Bruno Giometto**, Direttore SC Neurologia Presidio Ospedaliero "S. Chiara", Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento

**Paolo Guzzonato**, Direzione Scientifica Motore Sanità

**Rocco Liguori**, Professore Ordinario Dipartimento Scienze Biomediche e Neuromotorie Università di Bologna

**Alessandro Malpelo**, Giornalista Scientifico

**Tiziano Martello**, Direttore Area Medica Ospedaliera AOU Padova, Regione del Veneto

**Christian Mori**, Consigliere Associazione Famiglie SMA

**Giovanni Mosconi**, Direttore Nefrologia e Dialisi AUSL della Romagna. Presidente Sezione Emilia-Romagna Società Italiana di Nefrologia (SIN)

**Clara Nebiolo**, Eventi Motore Sanità

**Martina Perazzolo Marra**, Professore Associato di Cardiologia, Università di Padova

**Leonardo Radicchi**, Presidente AIPI

**Elisa Rozzi**, Responsabile per Attività Trasfusionale, Rete delle Malattie Rare e Rete della Genetica, Regione Emilia Romagna

**Maurizio Scarpa**, Direttore Centro Coordinamento Regionale Malattie Rare Friuli AOU Udine

**Giuseppe Tonutti**, Direttore Generale Azienda Regionale Coordinamento per la salute ARCS, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia

*Il webinar è stato organizzato da **Motore Sanità** con il patrocinio di **Regione del Veneto, Regione Emilia-Romagna, AIPI Associazione Ipertensione Polmonare Italiana ODV, Famiglie SMA, Università di Bologna, Università degli Studi di Padova***

Con il contributo incondizionato di:

