

# EX

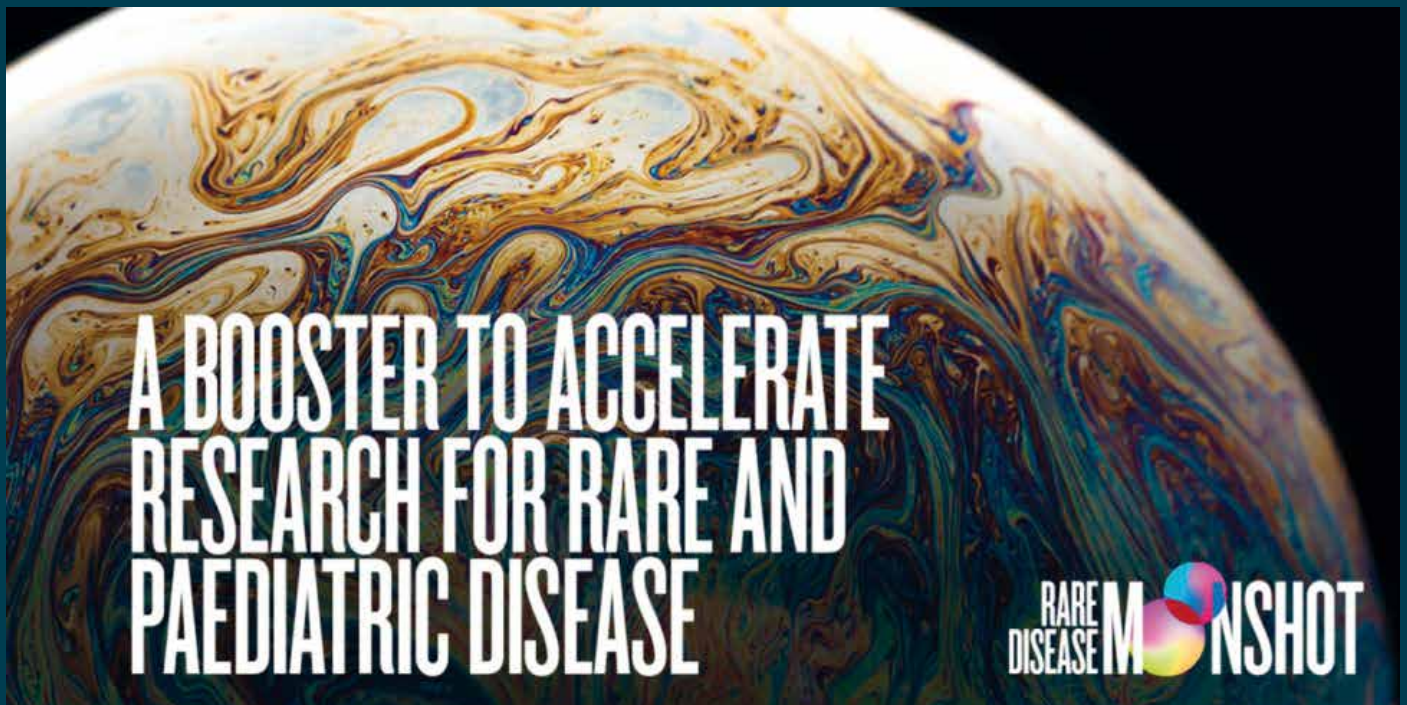
RIVISTA DELL'ASSOCIAZIONE EMOFILICI E TALASSEMICI DI RAVENNA

ANNO XLIX N. 1 - GENNAIO 2023

In caso di mancato recapito, rinviare all'Uff. Postale di Ravenna CPO, detentore del conto, per la restituzione al mittente, che si impegna a pagare la relativa tariffa. / Taxe Perçue - Tassa pagata - SPED. IN ABB. POST. COMMA 20/C LEGGE 662/96 - FILIALE DI RAVENNA



**GLI OBIETTIVI CHE CERCHIAMO SONO DUE  
ACCELERARE LA RICERCA MIGLIORANDO ANCHE  
L'ASSISTENZA ED I CENTRI DI CURA**



**A BOOSTER TO ACCELERATE  
RESEARCH FOR RARE AND  
PAEDIATRIC DISEASE**

RARE  
DISEASE **M**  **NSHOT**



# CIO' CHE VI RACCONTIAMO SONO LE INFORMAZIONI CHE CI CHIEDETE DA QUARANTANOVE ANNI

Redazionale

Da sempre... cioè da quando quarantanove anni fa questo giornale è uscito per la prima volta, siamo stati "condizionati" soprattutto dalle richieste di notizie di coloro che ci leggono, del resto, se ricordo bene, proprio questo era stato il motivo della pubblicazione, in anni quando ancora la cura e l'informazione era di là da venire.

Ed infatti, continuando nella tradizione, non fanno certo eccezione neppure i giorni attuali.

Avevamo concluso il 2022 chiedendoci ancora una volta quale fosse il ruolo del volontariato in un momento molto delicato soprattutto nei rapporti fra le associazioni, ma c'era anche la presente richiesta di cercare di fare chiarezza sull'attualità dell'assistenza sanitaria, soprattutto quella che ad ogni livello veniva e viene definita "guarigione" o meglio, "terapia genica".

Per fare questo, nel primo numero del 2023, avevamo soltanto una strada, andare dall'uomo che la strada della cura, ed in questo parliamo di emofilia, l'ha tracciata più di una cinquantina di anni fa.

Apriamo il giornale quindi con una sorta di "letture magistrale" attraverso un'intervista.

Ma non ci fermiamo qui.

Affrontando con lui anche la problematica dei Centri di Malattie Emorragiche Congenite (MEC) prendendo a spunto ciò che è avvenuto recentemente in Lombardia con l'istituzione del "Progetto Hub & Spoke", siamo andati a fare visita ad uno dei Centri Spoke (l'ultimo in ordine di tempo e di istituzione), quello che è all'interno di "Humanitas", una struttura sanitaria l'avanguardia in Europa.

Abbiamo poi aperto un nuovo capitolo della nostra storia prendendo lo spunto da un progetto (Path) che ha coinvolto una cinquantina di associazioni ed il loro ruolo che è cresciuto progressivamente, tanto che durante la pandemia hanno rappresentato un interlocutore fondamentale a supporto del Sistema, cogliendo i bisogni dei pazienti

e portando la loro voce alle Istituzioni e allo stesso tempo garantendo una risposta concreta anche di fronte all'emergenza.

Tutto questo si deve a merito di una casa farmaceutica, la quale, approfittando, come hanno fatto anche altre che documenteremo, per organizzare in questo caso due incontri che si sono conclusi con la presentazione del progetto programmatico "Azioni e proposte per una sanità a misura di paziente".

Abbiamo approfittato anche in questo caso per rivolgere alcune domande ai rappresentanti dell'Azienda, una novità che intendiamo sviluppare concludendo poi il tutto in occasione dei nostri cinquant'anni nel prossimo anno.

Tutto questo per ciò che riguarda l'emofilia.

Per la talassemia c'è un documento che è stato presentato nel dicembre scorso a Roma a cura della Fondazione "Piera Cutino" dal titolo:

**"Tutti i diritti dei talassemici - guida pratica ai diritti esigibili dei pazienti con talassemia e drepanocitosi"**, una guida pratica ai diritti esigibili dei pazienti con talassemia e drepanocitosi.

Anche nel caso della talassemia e della drepanocitosi parliamo di "terapia genica" o meglio anche della richiesta di approvazione da parte dell'Ente che controlla i farmaci a livello europeo della immissione in commercio di un farmaco da terapia genica.

Anche in questo caso abbiamo la certezza che la ricerca sta facendo grandi progressi però dobbiamo sempre avere certezze sulla efficacia rivolgendoci a chi i pazienti li segue ogni giorno.

Per questo motivo, fin da ora, comunichiamo che nei prossimi numeri del giornale ci rivolgeremo appunto ai nostri medici ai quali daremo l'ultima parola.

Ed a proposito di medici e di ricercatori abbiamo la presenza

## IN QUESTO NUMERO

### Pagine 4/7

Intervista al prof. Pier Mannuccio Mannucci

### Pagine 8/10

Intervista al dott. Lodigiani e alla dott.ssa Mancuso del Centro Emofilia del Research Hospital "Humanitas"

### Pagina 11

Progetto "Haemo Pal" a favore della Palestina

### Pagine 12/15

Il documento del Progetto "Path" ed una intervista ai rappresentanti di Roche

### Pagine 16/17

"Tutti i diritti dei talassemici" guida pratica ai diritti dei talassemici e drepanocitici

### Pagine 18/19

L'EMA controlla un farmaco per la terapia genica ai talassemici e drepanocitici

### Pagina 19

Notizie dalla terapia genica

### Pagina 20/21

I quaderni di OSSFOR su Malattie rare e PNRR, e proposte per una digitalizzazione della sanità efficace ed equa

### Pagina 22

Un convegno di ATE Associazione Talassemie ed Emoglobinopatie di Foggia

### Pagina 23

Nasce il progetto europeo "Rare Disease Moonshot" per le malattie rare



ancora una volta del prof. Franco Locatelli che ci parla di quanto è stato presentato, al congresso della American Society of Hematology, uno studio del Bambino Gesù, descrivendo risultati molto incoraggianti. Infatti dopo 3 anni nove pazienti su dieci sono liberi dalle trasfusioni.

Nel contempo in un altro documento il prof. Locatelli ci parla di terapia genica per emofilia A grave, su pazienti di età pari o superiore a 12 anni, approvata in Europa per la quale la casa produttrice del trattamento, ha annunciato il suo ritiro dal mercato europeo in seguito al fallimento dei negoziati con i governi dei paesi membri sul prezzo della terapia, sostenendo che il rimborso non sarebbe stato sufficiente a coprire i costi sostenuti.

Riportiamo ancora una volta le parole dello stesso prof. Locatelli che riferisce come negli Stati Uniti, invece, la Food and Drug Administration (Fda) abbia approvato la terapia nell'agosto scorso: *"Gli Stati Uniti - ha commentato - sono riusciti a 'spuntare' un rimborso di circa 2,8 milioni di dollari a trattamento. Considerando che in Italia si stima che ci siano circa mille pazienti potenzialmente eleggibili a questa terapia, il costo per il nostro sistema sanitario sarebbe stato intorno a tre miliardi di euro, cioè assai rilevante"*.

Concludo il mio editoriale ricordando che pubblichiamo un riassunto del 7° Quaderno dell'Osservatorio Farmaci Orfani e OSSFOR intitolato **"PNRR e Digital Health: dalle malattie rare un modello per la sanità del futuro"**. Ci sono racchiuse 10 raccomandazioni, alcune delle quali vere e proprie proposte operative: 5 di queste si concentrano su come favorire una 'nuova cultura del dato' e altre 5 sulla necessità di rivedere i percorsi e i processi declinandoli sulle specifiche necessità delle persone con malattie rare.

Questo è quanto vi racconteremo nel nostro quarantanovesimo anno... ma, ci sia permesso approfittare di questo spazio per annunciare anche l'ultima pagina dove ci sarà l'immagine dell'apertura delle iscrizioni alla nostra diciannovesima "Vacanza in Romagna" rivolta ai ragazzi emofilici dai 9 ai 13 anni. Un'altra avventura alla quale partecipano molti ragazzi che a distanza oggi di quasi vent'anni sono inseriti anche nelle associazioni.



Rare Disease Day

## GIORNATA MONDIALE DELLE MALATTIE RARE

Mancano poche settimane alla Giornata delle Malattie Rare 2023, il 28 febbraio! Coordinata ogni anno da EURORDIS, la giornata è un momento chiave per dare slancio al lavoro di difesa sulle malattie rare e aumentare la consapevolezza delle malattie rare su scala globale.

Per lanciare il mese della Giornata delle Malattie Rare, il 21 febbraio si terranno a Bruxelles gli EURORDIS Black Pearl Awards 2023. Prima dell'evento, EURORDIS ha annunciato alcuni dei vincitori di quest'anno.

Più di recente, è stato rivelato che il premio Policy Maker sarà assegnato al dott. Stelios Kypouropoulos in riconoscimento del suo lavoro sia come eurodeputato che come sostenitore di un cambiamento legislativo positivo per le persone che vivono con malattie rare.

È stato molto coinvolto negli sforzi per introdurre una strategia europea unificata e nel 2022 ha svolto un ruolo chiave nel garantire l'inclusione delle persone affette da malattie rare nella risoluzione su un'azione europea comune per la cura.

Di recente, è diventato anche un sostenitore dei membri della comunità delle malattie rare che sono stati colpiti dall'invasione dell'Ucraina.

Per saperne di più sui premi e sugli altri vincitori già annunciati, consulta l'articolo sul numero del 18 gennaio di OrphaNews.

Le iscrizioni all'evento sono aperte fino al 6 febbraio sia per la partecipazione di persona che virtuale.

In vista della giornata, EURORDIS ospiterà anche la seconda edizione della Settimana delle Malattie Rare a Bruxelles dal 6 al 9 febbraio.

La settimana consiste in un programma di quattro giorni di incontri, conferenze e altre attività volte a consentire ai sostenitori dei pazienti di agire a livello europeo e influenzare il cambiamento reale.

La settimana cerca anche di richiamare l'attenzione sulle malattie rare per i responsabili politici a livello dell'UE.

Le attività comprenderanno, tra gli altri, un incontro con la Commissione europea e una conferenza sui medicinali orfani.

Il programma completo e molte altre notizie sono visibili sul sito web di EURORDIS.

### RIPETIAMO UN AVVISO IMPORTANTE PER CHI VERSA UN ABBONAMENTO AL GIORNALE CON BOLLETTINO POSTALE

**A coloro che spediscono una quota**

**con bollettino postale,**

**stanti le difficoltà dei servizi,**

**chiediamo per favore di spedirci via mail a:**

**bruno1940@libero.it**

**il nome cognome, indirizzo e la cifra versata**

**Grazie**



# ABBIAMO PARLATO DEI CENTRI DI MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE CON IL PROF. MANNUCCI

Un'intervista a tutto campo durante la quale affronta anche l'attualità della cura dell'emofilia partendo dagli anni '70 fino ai giorni nostri e delle prospettive legate alla terapia genica



**Nel mese di novembre dell'anno scorso abbiamo pubblicato un'intervista alla prof.ssa Flora Peyvandi, direttrice del Centro Emofilia "Bianchi Bonomi" del Policlinico di Milano (vedere le pagine 4/8 di EX novembre /dicembre – n.d.R.) nel contesto di un progetto informativo sull'organizzazione dei Centri MEC nel nostro Paese. In questo primo numero del 2023 abbiamo intervistato il prof. Mannucci per fare il punto sull'attualità dell'assistenza clinica agli emofiliaci. Gli abbiamo chiesto in pratica una sorta di "lettera magistrale" e la prima domanda è stata quindi proprio sul funzionamento dei Centri MEC.**

**Alla luce dell'attuale crisi della sanità pubblica e in riferimento alla nostra intervista alla prof.ssa Peyvandi nel numero di novembre dell'anno scorso, come vede strutturati i centri MEC nel futuro?**

*"Avete fatto un'ottima intervista a Flora Peyvandi ed io sono d'accordo con lei: i Centri ci sono, ma talvolta sono inadeguati perché seguono pochi pazienti, hanno scarse strutture di supporto, anche come laboratorio (che una volta c'era) e quindi hanno grandi difficoltà nell'assistenza.*

*Apprezzo il concetto dell'Hub & Spoke, un Centro principale e altri satelliti (come i raggi che si dipanano dal mozzo della bicicletta), solo se però vi è un'effettiva collaborazione e dove l'Hub esercita un'azione maieutica non oppressiva e gli Spoke collaborano effettivamente con il centro Hub.*

In proposito di quanto affermato dal prof. Mannucci abbiamo ricevuto il testo della delibera regionale che ha la data del 28 dicembre 2022 nella quale si definiscono il Centro Hub ed i Centri Spoke: Presidio per Difetti ereditari trombofilici e Malattie emorragiche congenite (Centro Hub):  
Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano (Centri Spoke):  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia  
IRCCS Istituto Clinico Humanitas di Rozzano  
Ospedale di Cremona  
Ospedale L. Sacco, Milano  
Ospedale Niguarda, Milano  
Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo  
Spedali Civili di Brescia – Ospedale dei Bambini;

*Questo è lo schema migliore che in Italia non è ancora implementato, salvo in Regione Emilia-Romagna e che la Lombardia stessa ha approvato soltanto molto recentemente.*

*In Italia abbiamo 50 Centri, ma che funzionino con questo sistema ce ne sono pochi.*

*Temo che il motivo sia, almeno in parte, che l'industria farmaceutica ha interessi a che ci siano tanti piccoli Centri: per esempio quando l'immunotolleranza era di moda, bastava che un Centro avesse un paziente che utilizzasse questa terapia per diventare fonte di reddito per loro.*

*Quando arriverà la terapia genica, gli Hub non potranno che essere pochi e i Centri dovranno collaborare con loro per realizzare questa terapia che richiede controlli e strutture particolari.*

*Ma ci vorrà parecchio tempo in Italia per l'approvazione della terapia genica e credo che, mentre molti criticano il fatto che AIFA ci metta almeno due anni per approvare un farmaco dopo l'EMA, io ritengo invece che questo ritardo dia benefici, perché alla fine in AIFA riescono ad ottenere prezzi migliori rispetto ad altri paesi (vedi farmaci per l'epatite C e anche Hemlibra).*

*Se vogliamo evidenziare quali sono stati invece i recenti progressi nella cura dell'emofilia e quelli che verranno, mi rifarò ad un mio articolo che sarà pubblicato in marzo 2023 e che è stato commissionato in occasione del ventennale della rivista Journal of Thrombosis and Haemostasis della Società Internazionale di Emostasi e Trombosi, di cui sono stato il primo editor.*

*Nell'articolo racconto come negli anni 50/60 le uniche terapie erano sangue, sangue e ancora sangue, riposo a letto e*

*ghiaccio, e che fui fortunato di trovarmi ad Oxford nel 1964 quando Judith Graham Pool, nel Centro Emofilia guidato da Rosemary Biggs e Gwen Mc Farlane, mi insegnò a preparare il crioprecipitato, che utilizzai per iniziare un programma per l'emofilia al mio ritorno a Milano.*

*Nel 1968 cominciai a trasmettere il metodo e la mia esperienza di Oxford al Centro Trasfusionale dell'Avis di Milano, dando così vita al programma nel centro del Policlinico, che inizialmente era appunto basato sul crioprecipitato con cui abbiamo fatto anche interventi chirurgici d'urgenza, prima assolutamente impronabili.*

*Naturalmente abbiamo avuto dei problemi per conservarlo in congelatore, ricostituirlo e infonderlo ai pazienti goccia a goccia, e solo in ospedale: ma è stato ugualmente un gran passo avanti verso quella che sarebbe stata in seguito la terapia più moderna per l'emofilia.*

*Il successo della decade degli anni '70, che sono stati anni bellissimi, è stato quando, basandosi spesso sul principio della crioprecipitazione, alcune case farmaceutiche come Hyland, Cutter, Immuno, Kabi e Biagini hanno prodotto concentrati plasma derivati di FVIII e FIX che permettevano di fare, rispetto al crioprecipitato, l'infusione endovena tramite siringa.*

*Ciò ha portato alla terapia domiciliare e all'autoinfusione, che senza questi prodotti sarebbe stata impossibile.*

*Purtroppo alla fine degli anni '70, inizio '80 c'è stato il periodo terribile dell'Aids e dell'HCV e tuttora abbiamo assistiti che ne pagano le conseguenze, anche se molti passi avanti sono stati fatti nella terapia.*

*I progressi sono anche legati al fatto che la tragedia dell'Aids e dell'epatite ha stimolato la ricerca, portando al clonaggio dei geni dei FVIII E FIX e alla produzione alla fine degli anni 80 del FVIII ricombinante e del rFIX successivamente. Arriviamo quindi agli anni 90 con questi ultimi prodotti disponibili in quantità illimitata, senza problemi di trasmissione di infezioni, e il cui utilizzo permetteva la prevenzione delle emorragie e non si limitava al trattamento episodico delle stesse, che era stato il sistema prevalente fino ad allora. Avendo disponibili questi prodotti, sia*



in Italia che in altri paesi, si comincia ad applicare la profilassi su larga scala. Così già in quegli anni l'aspettativa di vita dei pazienti emofilici è diventata pari a quella del maschio non emofilico, ben migliore dagli anni di sopravvivenza del paziente negli anni '60.

Naturalmente l'aspettativa di vita va di pari passo con la qualità della vita (QdV).

Se la profilassi è stato un grandissimo vantaggio, una malattia cronica come l'emofilia fa comunque sì che la QdV non sia quella desiderata ed è per questo che i nostri assistiti guardano con aspettativa alla terapia genica di cui parleremo dopo.

Tornando agli anni '90, è anche il periodo dei prodotti per gli emofilici con inibitore, che hanno permesso di fermare le emorragie (Novoseven, FEIBA) e dell'eradicazione dell'inibitore con l'immunotolleranza: grazie ai colleghi di Bonn, che svilupparono una teoria veramente innovativa e che inizialmente sembrava assurda perché progettava di eradicare l'inibitore somministrando il FVIII ripetutamente e in grandi dosi.

Ora sappiamo che l'immunotolleranza è efficace in 2/3 dei casi di inibitore, soprattutto quelli presi all'inizio dello sviluppo di questa complicanza".

### Cosa è cambiato più recentemente?

"Arriviamo al terzo millennio: i ricombinanti vengono sempre migliorati, come anche la possibilità di somministrarli in piccoli volumi.

In questo decennio è stato dimostrato per la prima volta con uno studio randomizzato che la profilassi è più efficace della somministrazione episodica legata agli episodi emorragici.

Quindi il primo decennio del nuovo millennio è stato soprattutto un periodo di consolidamento.

Però l'arrivo dei farmaci per l'HCV ha sostanzialmente tolto dal rischio di cirrosi molti dei nostri pazienti, per cui attualmente l'HCV è una malattia cronica facilmente gestita, perché l'arrivo e la disponibilità per tutti i pazienti di questi farmaci ha permesso l'eradicazione del virus dell'epatite C e quindi la guarigione.

Ciò non toglie che i pazienti guariti dall'epatite croniche vadano sorvegliati con un accurato follow-up specialistico epatologico, per monitorare i rischi legati a complicazioni quali il carcinoma epatocellulare.

Arriviamo così all'ultimo decennio 2013-2023, quello in cui ci sono stati ulteriori spettacolari progressi.

E spiego quali sono per me i motivi di questi progressi quasi miracolosi.

Innanzitutto, non bisogna dimenticare che il successo della profilassi è legata alla buona adesione, perché è una terapia efficace ma richiede somministrazioni frequenti, soprattutto nell'emofilia A. C'è stato quindi un primo passo avanti con i prodotti ad emivita prolungata e poi con quelli sottocute, attualmente solo

## "Partiamo innanzitutto dalla realtà che oggi la profilassi è molto più efficace della somministrazione episodica"

l'Emicizumab (Hemlibra).

I prodotti a lunga emivita sono stati senza dubbio un vantaggio, grazie al contributo di alcuni ricercatori che hanno sviluppato i metodi, ma anche perché nella scena dell'emofilia è entrata Big Pharma, cioè da un gruppo di case farmaceutiche fra i 10 maggiori produttori di tutti i farmaci.

Per l'emofilia ricordiamo Pfizer, Sanofi, Roche e Takeda.

Queste aziende sono tutte Big Pharma e sono tutte entrate nella scena dell'emofilia abbastanza tardi, ma hanno subito compreso che i loro prodotti avrebbero trovato il consenso dei pazienti essendo assai efficaci.

I prodotti di FIX a lunga emivita hanno funzionato molto bene nell'emofilia B, permettendo infusioni endovenose una volta ogni 7/10 gg: e questo è stato un progresso colossale!

La situazione dei prodotti a emivita prolungata per l'emofilia A è stata finora meno buona, perché si è ottenuto sì un miglioramento, ma dal punto di vista pratico esso si è concretizzato in una riduzione modesta del numero di infusioni: in poche parole, da un'iniezione a giorni alterni ad una ogni tre giorni nella maggior parte dei casi.

Ciò è legato al fatto che l'emivita del FVIII nel plasma è strettamente legata all'emivita breve del fattore von Willebrand, e ciò spiega perché i vantaggi sono stati finora limitati: anche se è stato sviluppato un prodotto di FVIII che ha i requisiti di essere indipendente dall'emivita del FvW e che si somministra efficacemente per endovena una volta in settimana: ma purtroppo non è stato ancora registrato!

Ricordiamo poi il problema degli inibitori, perché i prodotti bypassanti (Novoseven e Feiba) sono stati e sono molto utili per fermare l'emorragia, ma non lo sono per la profilassi, avendo un'efficacia ancora più breve del FVIII.

Quindi bisognerebbe somministrarli più volte al dì!

La profilassi, che è diventata già negli anni 90 un fatto acquisito per gli emofilici senza inibitore, era praticamente impossibile per coloro che sono affetti da questa complicazione.

Devo infatti dire che inizialmente l'emizumab è stato sviluppato soprattutto per i pazienti con inibitore, con lo scopo di evitare le infusioni endovenose e so-

stituirle con una iniezione sottocutanea: che è pur sempre una puntura, è invasiva ma preserva le vene.

Ciò ha permesso ai pazienti con inibitore di fare profilassi con iniezioni una volta alla settimana o addirittura ogni 10-15 gg".

### Come è stato sviluppato questo farmaco per via sottocutanea?

"Lo studio di laboratorio dell'Emicizumab inizia nel 2000 e circa 12 anni dopo Shima e i suoi colleghi a Nara in Giappone cominciarono ad utilizzarlo nei pazienti con emofilia A con inibitore, ma lo sviluppo clinico dell'anticorpo monoclonale ACE 910 (Emicizumab) iniziò su larga scala solo nel 2015, in collaborazione con Chugai, Genetech e Roche.

Vorrei ricordare che il vantaggio di emicizumab, che agisce come il FVIII attivato, è di essere subito efficace e non aver bisogno di attivazione: ma ci sono anche alcuni svantaggi, perché non viene regolato e inattivato dalla proteina C attivata, come invece si verifica per il FVIII vero e proprio.

La profilassi col FVIII necessita somministrazioni frequenti e quindi avete dei picchi e poi il FVIII scende, mentre qui ci sono dei livelli costanti: che sono naturalmente un vantaggio perché con questa iniezione sottocutanea si ottiene un livello di coagulazione stabile, evitando gli up&down, con il vantaggio per la realizzazione pratica della profilassi per i nostri assistiti con o senza inibitori oltre a quello della somministrazione per via sottocutanea.

Quindi l'Emicizumab è stato un grandissimo passo in avanti in Italia.

Credo che ormai uno su due emofilici A usi questo farmaco, che il tetto non sia ancora raggiunto, lo sarà fra due, tre anni.

E c'è da farsi domande sulle future terapie, compresa la terapia genica, rispetto a un farmaco così efficace, pratico e abbastanza scevro da effetti collaterali.

Il problema della trombosi ha preoccupato, e dal punto di vista biologico è plausibile che il rischio sia aumentato: perché c'è un livello costante di coagulazione, che è vantaggioso per evitare le emorragie perché evita "quel su e giù" di ipocoagulabilità con il FVIII.



segue da pagina 5

Però c'è il problema di non essere inattivato dall'anticoagulante naturale, la proteina C attivata.

C'è stata anche una grossa sfortuna perché vi sono stati degli effetti collaterali di tipo trombotico proprio durante gli studi registrativi, che vengono in genere eseguiti su popolazioni altamente selezionate proprio per evitare gli effetti collaterali. Questo è il problema di tutti i farmaci, perché anche quando non ci sono problemi negli studi registrativi poi vengono spesso fuori dopo, quando vengono dati in vita reale a pazienti meno selezionati di quelli che sono scelti per questi studi di approvazione.

Devo peraltro riconoscere che gli studi registrativi che hanno portato alla registrazione di Emicizumab sono i più grandi mai fatti nel campo dell'emofilia, avendo raccolto complessivamente più di 500 pazienti, quando normalmente se uno studio registrativo arruola 100-200 pazienti sono già tanti.

Quindi a me hanno molto preoccupato i sei episodi di trombosi sviluppatasi durante gli studi registrativi.

Devo dire però che il problema della trombosi è stato in gran parte ridimensionato, perché il farmaco, una volta approvato, è stato usato da decine di migliaia di persone in tutto il mondo e visto con il denominatore diventato così ampio (20.000 e più casi trattati) il numeratore è molto modesto, nel senso che i casi di trombosi che si sono sviluppati sono solo 36.

Quindi la sorveglianza deve continuare e bisogna sempre essere coscienti di questo rischio potenziale.

Per cui per i pazienti più anziani, soprattutto quando sarà disponibile il FVIII a veramente lunga emivita di cui sopra, io eviterei l'emicizumab, anche se capisco che al momento sia la terapia d'elezione in tutti gli altri casi e soprattutto nei pazienti con inibitori.

Naturalmente anche l'emicizumab ha i suoi limiti, come la necessità di somministrazioni invasive e ripetute, nonché il fatto che i nostri assistiti non guariscono nemmeno con l'emicizumab dalla malattia cronica.

E la guarigione, come vedremo, è la promessa, attualmente non ancora maturata, della terapia genica".

**Come si è arrivati all'utilizzo di questi anticorpi monoclonali nel campo dell'emofilia, utilizzati soprattutto nella terapia oncologica e in altre malattie e quale, secondo lei il limite del loro utilizzo?**

"Emicizumab è un monoclonale particolare, essendo bispecifico, diretto sia sul FX, che sul FIX e quindi da questo punto di vista è stato molto innovativo.

I ricercatori giapponesi hanno dovuto screenare decine e decine se non centinaia di anticorpi monoclonali per produrlo, e lo scopo era proprio quello di mettere insieme il FIX attivato e il FX in

## IL PROBLEMA SERIO DELLA DIFFICOLTÀ DI FORMAZIONE DI NUOVI MEDICI ESPERTI DI EMOFILIA

modo da riprodurre l'attività del FVIII attivato come avviene normalmente sulla superficie delle piastrine.

Quindi l'esperienza terapeutica precedente con i monoclonali è stata utile per trovare l'idea di identificare degli anticorpi bispecifici che legassero insieme questi fattori, mentre di solito i monoclonali erano rivolti soltanto ad un fattore o a una sostanza.

Altri problemi, per ora, non si sono verificati oltre a quello ridimensionato della trombosi.

Per esempio, lo sviluppo dell'anticorpo antifarmaco si è rivelato un problema di scarsissima incidenza, 1% in tutti i casi (uno purtroppo è capitato a noi a Milano).

Certamente, come per tutte le terapie efficaci e come per tutte le terapie biologiche, bisogna sempre andare con i piedi di piombo, cioè considerare che gli effetti collaterali si possono sempre verificare e per questo la sorveglianza è estremamente importante".

**Cambiando argomento, come lei sa, molti Centri sono nati dagli anni settanta in poi, anche perché c'era l'interesse dei medici.**

**Ora invece abbiamo il problema della carenza di personale, perché spesso non vengono sostituiti i professionisti che vanno in pensione. A questo punto è importante quello che il Policlinico di Milano ha fatto fin dall'inizio: l'interfacciamento con l'università, che ha prodotto la formazione di personale medico, cosa che invece in tantissimi altri posti non esiste.**

"Comunque resta per tutti il problema del reclutamento, perché se è vero che non ci sono giovani non si sa perché ai miei tempi l'emofilia era una specialità molto attrattiva, e ora non lo è più!

Il Centro di Milano di cui io ero Direttore, è stata sede di una scuola di specializzazione in Ematologia e tutti i miei allievi vengono da lì, da Flora Peyvandi a Gringeri, Santagostino, Mancuso, Carpenedo, Lodigiani.

Vengono tutti da questa scuola di specialità, ma è fondamentale avere anche competenze di Medicina Interna dal momento che i pazienti invecchiano. L'importante non è tanto se i medici che si occupano dei nostri assistiti siano

ematologi, pediatri o internisti, l'importante è che si occupino bene di emofilia! L'importante è conoscere i problemi, e lo stesso discorso vale per l'internista, l'ematologo, il reumatologo, che sono tutte persone che vanno bene purché acquisiscano profonda conoscenza dell'emofilia.

Mi ripeto: purtroppo francamente non so perché non è più attrattivo occuparsi di emofilia!

Il problema non è la specialità, è la vocazione e lì francamente non credo che si possa fare molto di più per stimolare i giovani di quanto non facciano AICE e Siset, e anche l'industria farmaceutica".

**La domanda finale: cosa pensa della terapia genica e della prospettiva di guarire l'emofilia?**

"Quando incontro qualche genitore, soprattutto di bambini e giovani, e racconto tutte queste belle cose sui grandi progressi della terapia, la domanda è però sempre una: "Si va bene, ho capito prof., ma quand'è che avremo la guarigione dall'emofilia?"

La terapia genica (e naturalmente vedremo in seguito quali sono ancora i suoi limiti e i problemi) è vista come la sola reale possibilità di guarire dalla malattia cronica: ma non dimentichiamo che i bambini sono esclusi dalle attuali terapie geniche e secondo me lo rimarranno per un periodo abbastanza lungo.

Per delineare il quadro attuale, ricordo che il primo tentativo di terapia genica dell'emofilia è stata fatta nel 1996 in Cina, paese avanzato tecnologicamente che ovviamente che non voleva passare attraverso tutta la trafila dei crioprecipitati, concentrati plasmatici e ricombinanti.

Il primo tentativo cinese non è andato a buon fine, ma molti altri si sono messi a lavorare in questo ultimo decennio 2010-2020: soprattutto sui vettori, cioè questi trenini che trasportano il gene e che sono per ora solo dei virus non patogeni che vanno a inserirsi nelle cellule che producono il fattore.

Tutti i vettori hanno finora come mira l'epatocita, la cellula del fegato.

Il fatto è che mentre il FIX viene normalmente sintetizzato nell'epatocita, il FVIII viene sintetizzato dalle cellule en-



doteliali dei sinusoidi del fegato

A mio avviso, questo spiega almeno in parte perché nella terapia genica i risultati sono stati più soddisfacenti con l'emofilia B che con l'emofilia A, anche se in Europa la registrazione del primo prodotto ha riguardato la terapia genica per l'emofilia A, mentre il primo per l'emofilia B è stato registrato negli Stati Uniti.

Comunque, finora praticamente tutti gli studi di terapia genica, sia quelli conclusi che hanno portato all'approvazione che quelli in corso, hanno usato come vettore il virus adeno-associato, che come il parvovirus non è patogeno per l'uomo e ha la capacità di veicolare quantità di DNA abbastanza cospicue. Gli studi utilizzando questo vettore e sue variazioni hanno portato attualmente all'approvazione di un prodotto per l'emofilia B e un prodotto per l'emofilia A.

Ci sono altri studi che sono in fase avanzata sia per l'emofilia A, che per l'emofilia B.

Comunque, essenzialmente i prodotti attualmente approvati ma non in Italia sono due.

Ma quali sono i limiti?

Ritengo che la terapia genica ideale debba basarsi su una sola somministrazione del vettore e del transgene e che valga per tutta la vita, naturalmente con un costo ragionevole e che offra una risposta terapeutica con costante presenza del fattore nel plasma senza dar luogo ad effetti collaterali.

Sostanzialmente noi ora sappiamo che questi vettori sono capaci di indurre dei livelli misurabili di fattore e anche livelli sufficienti per trasformare l'emofilia grave in un'emofilia lieve.

Quali sono però i problemi?

Che non dura, nel senso che, soprattutto per l'emofilia A, a poco a poco la produzione di FVIII diminuisce con un progressivo declino nel plasma.

Sembra che questo non avvenga o avvenga molto meno per il FIX ma è ancora presto per dirlo conclusivamente. Secondo me ciò è legato a quello che vi ho detto sulla sede di sintesi dei fattori. Ma soprattutto il problema è che gli effetti collaterali ci sono stati eccome perché, soprattutto per l'emofilia A, questi vettori inducono una risposta immunitaria da parte dell'organismo per cui viene danneggiato il fegato e si ha un aumento delle transaminasi: che i buontemponi chiamano transaminite.

Io trovo che sia un termine orrendo, perché mi ricorda quando negli anni settanta abbiamo dimostrato che c'era un aumento delle transaminasi del siero dei pazienti emofilici e tutti hanno detto "...ma sì, va bene, però può darsi che sia dovuta allo stato infiammatorio...".

Ma per me e per il Prof. Colombo, epatologo di grande fama ed esperienza, l'aumento delle transaminasi significava e significa ancora che l'epatocita va in necrosi, cioè muore e quindi io odiavo e odio tuttora questo termine orrendo.

## NUOVI FARMACI E PROSPETTIVA FUTURA DI GUARIRE L'EMOFILIA CON LA TERAPIA GENICA

Comunque questo problema dell'aumento degli enzimi di origine epatica è un problema grande: perché praticamente si verifica con l'emofilia A in quasi tutti i pazienti (80% di casi), per l'emofilia B solo nel 20%.

Perché la differenza?

Credo che si torni ancora al discorso della sede naturale e di quella non naturale in cui il virus che veicola il transgene va a collocarsi.

E' vero che assumendo i corticosteroidi questo effetto nocivo scompare, però in alcuni casi per farlo scomparire hanno dovuto somministrare questi farmaci per un anno e più. I corticosteroidi sono farmaci eccellenti, ma non sono acqua fresca e naturalmente tutti i loro effetti collaterali si sono puntualmente verificati.

Poi c'è l'imprevedibilità della risposta: è vero che in media i valori del fattore diventano come quelli dell'emofilia lieve, e quindi in sostanza dovrebbe prevenire ogni emorragia spontanea ed ottenere il mitico zero-bleeding a cui i nostri pazienti aspirano.

Però quello che è successo in realtà, sia per l'emofilia A che per l'emofilia B, è che in una percentuale non trascurabile di pazienti il fattore VIII e IX non aumentano e c'è poi un'altra percentuale che invece risponde troppo andando a livelli oltre il 150%, sia per il FVIII che FIX, e ci sono stati quindi anche episodi di trombosi.

Quindi questi sono i problemi attuali della terapia genica e, ripeto, sia la sostenibilità (si allude al costo per ogni singolo trattamento sui 2/3 milioni o più di dollari) che il fatto degli effetti collaterali.

Vi è uno scenario per il futuro, anche per la terapia genica.

Per esempio, stanno pensando a vettori virali che possano integrarsi con il genoma: con tutti i problemi che questo può creare però anche con il vantaggio che si possono trattare i bambini".

**Con questo scenario, cosa raccomanderebbe agli assistiti?**

"Riguardo l'emofilia B, ecco come vedo la scelta terapeutica: abbiamo la terapia genica registrata in USA, ma non in Europa né in Italia.

Abbiamo però almeno due prodotti a lunga emivita che sono attualmente

molto efficaci, anche se non abbiamo ancora un equivalente sottocutaneo dell'emizumab.

Pensiamoci quindi bene prima d'imbarcarci con terapie di cui c'è poca esperienza.

Poi, pur tenendo presente che l'emivita dei prodotti ricombinanti di FIX è efficacemente lunga, quando forse ci sarà un prodotto per via sottocutanea se uno è stufo di pungersi le vene può considerare quello.

Quindi aspettiamo un attimo per la terapia genica, almeno che ci sia maggiore esperienza nella vita reale.

Per quanto riguarda il FVIII, l'emizumab è un grande farmaco e, secondo me il 70% dei pazienti con e senza inibitori lo fanno o lo faranno: gli unici casi in cui sarei cauto, sono, come ho detto, i più anziani o pazienti con comorbidità a rischio di trombosi.

Comunque, voglio ovviamente sottolineare la necessità della personalizzazione della cura, caso per caso.

Sicuramente per una persona che ha il diabete, o è ipertesa e magari con problemi renali, io userei il FVIII a veramente lunga vita se e quando verrà registrato. Per quanto concerne la terapia genica, io vorrei aspettare perché spero proprio che questo problema delle transaminasi sia risolto.

Spero anche che sarà risolto anche il problema dell'imprevedibilità della risposta.

Rimane aperto anche il quesito sulla durata: per cui spendere 2 milioni e mezzo o più, quando poi si devono spendere di nuovo perché non è una cura definitiva, è un problema grosso!

Concludendo, ribadisco che i progressi che ci sono stati, sono stati fantastici e veramente incredibili per una malattia che in fin dei conti già vent'anni, se non forse già trent'anni fa, aveva un'aspettativa di vita normale.

Ci sono stati tutti questi continui progressi e ne stanno arrivando altri.

Credo quindi che bisogna sempre essere molto cauti e naturalmente è inutile dire che bisogna personalizzare e credo che vedremo di più nei prossimi 4/5 anni di questo decennio peraltro già micidioso".



# IL CENTRO TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE DELL'ISTITUTO CLINICO HUMANITAS DI ROZZANO

Nostra intervista al dott. Corrado Lodigiani direttore del Centro e alla dott.ssa Elisa Mancuso referente clinica e scientifica



L'idea dell'intervista al dott. Corrado Lodigiani ed alla dottoressa Maria Elisa Mancuso è nata dal programma che il nostro giornale ha ormai da anni alla ricerca dei Centri di cura dei pazienti con malattie emorragiche congenite.

Questa è comunque la prima volta che ci rechiamo in una struttura privata collegata con il Servizio Sanitario Nazionale.

Poi, il giorno 26 novembre scorso partecipando all'incontro "Ascoltiamoci" tenutosi presso il Centro Congressi dell'Istituto Clinico Humanitas di Rozzano con le famiglie dei pazienti emofilici, nel razionale del programma abbiamo letto tra l'altro: "L'obiettivo dell'incontro è quello di presentare alle persone con malattie emorragiche congenite ed alle loro famiglie lo stato dell'arte ed il futuro della terapia e di toccare i principali temi legati all'approccio multidisciplinare con il coinvolgimento degli specialisti che già ruotano attorno alla cura di queste persone".

In questa breve premessa confessiamo che leggendo la storia dell'Istituto Clinico Humanitas la sorpresa è stata grande quando abbiamo letto che: "Le origini di Humanitas, risalgono alla seconda metà degli anni '80 da un incontro con il prof. Nicola Dioguardi".

Lo avevamo conosciuto verso la fine degli anni '70 a Milano, in occasione della presentazione di un libro sull'emofilia e l'altro autore era un giovane medico di nome Pier Mannuccio Mannucci, che è stato suo allievo e che poi ha fatto la storia della cura dell'emofilia in Italia.

Dioguardi quindi crea Humanitas che nel 1996 apre i battenti e al suo interno apre un Centro Trombosi e Malattie Emorragiche.

Dott. Lodigiani, lei entra come assistente nel 1998 e segue poi tutto il percorso, come aiuto e poi come direttore del Centro.

Il Centro, attualmente denominato Centro Trombosi e Malattie Emorragiche, un servizio clinico specializzato nella prevenzione, diagnosi e cura delle malattie da trombosi e delle malattie emorragiche congenite ed acquisite, è quindi a tutti gli effetti da considerare un centro MEC.

A questo punto le chiediamo di farci una scheda tecnica del Centro e come è nato realmente.

*"Rispondo facendo riferimento alla sua premessa e dicendo che il prof. Dioguardi, che ho avuto il piacere di conoscere e anche di curare negli ultimi anni della sua vita, non solo ha avuto l'idea di fondare l'ospedale colloquiando su un prato di montagna con il suo caro amico dr. Romagnoli, allora presidente della Reale Mutua, ma ha anche deciso che si sarebbe chiamato "Humanitas".*

Questo aspetto lo trovo importante perché si collega a quello che è lo spirito del nostro Centro. Infatti Dioguardi ha voluto che l'ospedale si chiamasse così perché desiderava un ospedale dedicato al paziente nella sua interezza e non solo alla cura della sua malattia. Un progetto che inizialmente sembrava utopistico.

Io ero un giovane medico appena specializzato in Medicina Interna presso la scuola del prof. Mannucci ed ebbi il coraggio di andare a lavorare in un Istituto che era stato appena convenzionato con il Sistema Sanitario Nazionale.

A quel tempo Humanitas era poco più di una clinica privata convenzionata solo per i ricoveri.

Non si potevano fare visite ambulatoriali con il Servizio Sanitario Nazionale, ma si usavano delle tariffe uniche paragonabili agli attuali ticket.

Racconto questi particolari per inquadrare meglio quale è stata la

**SAVE THE DATE 26 novembre 2022**



(Incontro informativo tra medici e persone con Malattie Emorragiche Congenite)

Responsabili scientifici: Dr. Corrado Lodigiani, Dr.ssa Maria Elisa Mancuso





Dalla dichiarazione del dott. Corrado Lodigiani

## **“...Oltre all’assistenza clinica nel nostro Centro svolgiamo numerosi studi clinici nell’ambito di trombosi e malattie emorragiche congenite”**

lunga e talora difficile storia del Centro Trombosi e Malattie Emorragiche.

Siamo partiti quindi in un piccolo ospedale costituito inizialmente da un padiglione unico e poche centinaia di posti letto, specializzato soprattutto nella cura dei malati oncologici e chirurgici ed oggi ci ritroviamo parte di un IRCCS, Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico, privato ma interamente convenzionato con il SSN con circa 1000 posti letto e oltre 10.000 accessi ambulatoriali ogni giorno. Da circa 10 anni è stata inoltre istituita un’Università con corsi in inglese di Medicina e Chirurgia, denominata Hunimed in cui ogni anno vengono accolti centinaia di studenti provenienti da tutti i Paesi del mondo.

È stato un processo al quale ho partecipato interamente con grande emozione e soddisfazione.

Per tanti anni il nostro Centro è stato prevalentemente dedicato ai malati di trombosi perché l’assenza di una piena convenzione con il SSN per l’attività ambulatoriale rendeva più difficoltosa la presa in carico delle persone con Malattie Emorragiche congenite.

Inoltre vicino a noi vi erano i Centri Emofilia di Milano e Pavia, e quindi non c’era “interesse” o meglio necessità di creare un’altra realtà simile. Dal 1998 tuttavia abbiamo continuato ad occuparci di questi pazienti, facendo nuove diagnosi o gestendo la profilassi emostatica in pazienti provenienti da tutta Italia, inviati in Humanitas per essere sottoposti ad interventi chirurgici o a cure particolari.

Infatti, Humanitas nel tempo è diventato un polo clinico, chirurgico ed oncologico di grande importanza, e molto recentemente Agenas (Agenzia nazionale per lo sviluppo del sistema salute – n.d.R.) lo ha riconosciuto come uno dei due migliori ospedali che eroga prestazioni SSN in Italia.

Negli ultimi due anni e mezzo abbiamo allargato le possibilità di presa in carico dei pazienti con

MEC sapendo di poter contare su un Centro che è un’Unità Operativa Complessa e indipendente in cui operano sette medici, fra cui la dottoressa Maria Elisa Mancuso che è la Referente clinica e scientifica del Centro Malattie Emorragiche e la dott.ssa Elena Banfi che opera come data manager e study coordinator per la nostra attività di ricerca clinica.

Presso il Centro infatti, oltre a prestare assistenza clinica si svolgono numerosi studi clinici sia nell’ambito della Trombosi che delle MEC”.

A questo punto la dottoressa Maria Elisa Mancuso che da tre anni lavora all’Humanitas ha aggiunto:

“Il dott. Lodigiani vi ha spiegato molto bene come Humanitas oggi sia un grande ospedale dove ogni paziente ed in particolare con MEC è gestito in totale convenzione con il SSN.

Purtroppo per scarsa informazione spesso vige il luogo comune dell’ospedale privato a pagamento, ma la realtà è ben diversa.”

Continuando nel rispondere alla nostra domanda il dott. Lodigiani ha così continuato:

“Il nostro Centro Emofilia esiste ed opera da quando esiste Humanitas, tuttavia negli ultimi due anni moltissimi pazienti affetti da malattie emorragiche congenite gravi hanno chiesto di essere presi in carico e quindi abbiamo creato e potenziato un’equipe multidisciplinare costituita da tutti gli specialisti che più sono coinvolti nella cura del paziente con MEC, coinvolgendo anche tutti specialisti che possono contribuire alla cura della persona nella sua interezza al di là del problema della coagulazione (es. prevenzione cardiovascolare).

Per noi è stato molto importante creare una equipe multidisciplinare allargata sapendo di poter contare su un ospedale che è un’eccellenza per tante specialità mediche e soprattutto chirurgiche.

L’altro aspetto importante è che di recente Humanitas ha acquisito la Clinica San Pio X, oggi Humanitas San Pio X, che è quasi del tutto dedicata alla cura della donna e del bambino: possiamo quindi contare sulla opportunità di offrire ai nostri pazienti più piccoli un’assistenza pediatrica ed un’assistenza specialistica di tipo ginecologico alle donne con MEC. Humanitas San Pio X è oggi uno dei più grandi punti nascita della città di Milano, con oltre 1500 parti/anno. Sempre in Humanitas San Pio X è attivo una Unità Operativa specializzata nella chirurgia del piede e della caviglia di cui i pazienti emofilici hanno spesso necessità.

Abbiamo inoltre la fortuna di poter contare su chirurghi ortopedici che in un anno eseguono migliaia di interventi di protesi all’anca, ginocchio, caviglia, aspetto che costituisce una garanzia di successo.

Anche questo aspetto ha contribuito a costruire un Centro d’eccellenza per le MEC”.

Dottoressa Mancuso, il dott. Mancino che per quasi trent’anni ha curato gli emofilici della Romagna e quando è andato in pensione ha sentito la necessità di offrirvi la sua grande esperienza, ha una preoccupazione che si concretizza con una domanda:

**Perché a livello universitario non c’è qualcuno che istituisce corsi specifici per far in modo che un giovane medico quando entra in una struttura ospedaliera abbia una informazione sull’emofilia? Voi avete un’università, avete pensato di fare questo?**

“Purtroppo in ambito universitario quando si parla di ematologia si intende per lo più l’oncoematologia – ha risposto la dottoressa Mancuso – Per questo motivo non è facile sensibilizzare gli studenti alla parte dell’ematologia non oncologica che comprende l’emostasi.



segue da pagina 9

*Da noi in Humanitas e Hunimed però sia studenti che specializzandi hanno l'opportunità di frequentare il nostro centro e comprendere quanto l'emostasi e la trombosi siano argomenti con cui tutti i medici prima o poi si devono confrontare. Rispetto alla volontà di fare qualcosa per contribuire a portare sempre di più le nostre specifiche competenze a livello di formazione noi abbiamo un progetto e lascio rispondere il dott. Lodigiani”.*

Ed il dott. Lodigiani ha così risposto:

*“Io sono professore a contratto in Hunimed e da anni tengo all'interno della nostra università lezioni specifiche sui problemi della coagulazione e due di queste lezioni sono completamente dedicate alle MEC.*

*Crediamo molto nel fatto che stando a contatto con studenti e specializzandi, si riesca in qualche modo a stimolarli ad amare la coagulazione come è successo a noi. Da anni specializzandi di medicina interna ed ematologia ruotano regolarmente all'interno della nostra unità operativa e speriamo che in qualcuno di loro, come già avvenuto, grazie al nostro esempio ed entusiasmo nasca la stessa vocazione”.*

L'entusiasmo che abbiamo visto il giorno 26 novembre durante l'incontro con i pazienti, non soltanto delle numerosissime famiglie presenti ma soprattutto dei medici che sono intervenuti, ci ha fatto tornare indietro nel tempo di qualche anno. Con la dott.ssa Mancuso ci siamo conosciuti nel mese di gennaio del 2005 a Campora San Giovanni in occasione di un convegno. In quella occasione il nostro giornale rivolse alcune domande a due giovani medici.

Uno dei due giovani medici era proprio la dottoressa Mancuso.

Fra le risposte che ci diede ci colpì particolarmente questa: *“Mi occupo di coagulazione dal 1999 e in particolare dal 2002 – affermò - seguo l'attività clinica quotidianamente e svolgo attività di ricerca e questo mi motiva particolarmente perché la ricerca e la clinica a mio parere devono andare di pari passo negli interessi di un medico.*

*La ricerca infatti può essere di base, di laboratorio e applicata ai pazienti. Questo è quello che mi coinvolge di più perché per me non può esistere il medico senza l'incontro con il paziente”.*

Dalle parole della dottoressa Elisa Mancuso

***“...Io medico ho bisogno di ascoltare chi mi sta di fronte, ed i migliori risultati si ottengono considerando l'individuo nella sua unicità”***

E concludendo disse: *“Non bastano componenti come l'entusiasmo e la professionalità ma servono anche capacità organizzative e possibilmente trovare una realtà che colga il cambiamento.*

*Mi rendo conto che realtà già strutturate non lo accolgono facilmente. Parlo con i pazienti o con i genitori dei bimbi emofilici, parlo soprattutto delle cose che possiamo fare adesso pur non tralasciando qualche considerazione su orizzonti futuri ma ancora non attuabili come la terapia genica”.*

Abbiamo seguito il percorso della dottoressa Mancuso e tre anni dopo le abbiamo chiesto se avrebbe voluto entrare a far parte del nostro gruppo della vacanza in Romagna. Lei non ha esitato un attimo nel risponderci affermativamente ed ora è insieme al nostro gruppo con la dottoressa Chiara Biasoli.

Ha portato il suo entusiasmo ma soprattutto le sue capacità e la sua umanità.

A questo punto l'ultima domanda diventava inevitabile.

***Dopo tutto quello che mi ha detto nel 2005, e dopo il suo percorso professionale, sia come medico che come ricercatrice, come vede il futuro della cura dell'emofilia che cosa è cambiato?***

*“Quello che ho detto è sempre valido perché fa parte di me e quando parlavo di organizzazione ribadisco quello che ho detto anche il 26 novembre parlando alle famiglie ed ai pazienti presenti: senza delle fondamenta solide è molto difficile costruire e io ho trovato in Humanitas delle fondamenta solide che mi hanno dato la possibilità di continuare un percorso che avevo già iniziato.*

*Il futuro lo vedo pieno di opportunità non soltanto dal punto di vista terapeutico.*

*Il mondo dell'emofilia è un mondo particolare ed è un mondo che ascolta sempre di più la voce delle persone.*

*Anche l'ascolto è uno strumento terapeutico.*

*Inoltre oggi sono disponibili tantissimi farmaci che compongono un ventaglio enorme di opportunità e che ci consentono di fare una terapia personalizzata per il singolo individuo dando sempre più importanza alla voce di chi questa terapia la deve fare: questo è fondamentale per il successo terapeutico. Se anche abbiamo terapie efficaci, guardando al futuro e sperando che la cura definitiva arrivi, è cruciale fare delle scelte terapeutiche che non tengano conto solo dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci ma anche della possibilità di restituire alla persona la vita che ciascuno vuole vivere.*

*Per fare così, io medico ho bisogno di ascoltare chi mi sta di fronte, perché devo imparare dall'altro quali sono queste esigenze di vita e fare di tutto ricco e pieno di opportunità, quello che è più adatto a quella singola persona.*

*Questa per me è la chiave ed è quello che mi dà più entusiasmo.*

*Sentirmi dire quando una persona torna “io sto bene”, oppure “faccio cose che pensavo di non poter fare”, quello per me è il successo medico”. Ecco quindi che a questo punto si completa il messaggio che il 26 novembre aveva concluso il razionale scientifico:*

*“E' molto importante ricordare che i migliori risultati si ottengono considerando il singolo individuo nella sua unicità e valutando attentamente aspetti che esulano dalla valutazione strettamente clinica durante il processo decisionale di definizione della strategia terapeutica più opportuna”.*

Ed ancora:

*“Un momento di ascolto reciproco fra professionisti in ambito sanitario e persone con malattie emorragiche congenite in cui il flusso di informazioni possa da un lato aumentare le conoscenze e dall'altro accogliere punti divisi ed esigenze non ancora del tutto soddisfatti”.*



## AICS SOSTIENE LA SALUTE DEI PAZIENTI EMATOLOGICI PALESTINESI CON IL PROGETTO “HAEMO PAL”

È arrivato in Italia in questi giorni il primo gruppo di personale medico e paramedico palestinese che prenderà parte ai tirocini, previsti dal progetto Haemo Pal, presso tre Centri ematologici d'eccellenza per la diagnosi e cura delle malattie congenite della coagulazione (Mec) e delle emoglobinopatie. Haemo Pal è un progetto di cooperazione e solidarietà internazionale di supporto al ministero della Salute palestinese, finanziato dall'Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo (Aics) ed eseguito dall'Istituto Superiore di Sanità attraverso il coordinamento del Centro Nazionale Sangue (Cns).

Si tratta di un progetto triennale del valore di circa 1,8 milioni euro che, oltre alla formazione sanitaria, porterà alla definizione di protocolli diagnostico-terapeutici, all'implementazione di una cartella clinica elettronica per la gestione clinica delle patologie, nonché all'istituzione di un registro nazionale delle malattie ematologiche congenite. Il progetto finanziato da Aics prevede anche il coinvolgimento degli Enti territoriali attraverso la fornitura, da parte delle Regioni italiane, di concentrati di fattori della coagulazione derivati dalla lavorazione del plasma italiano, per un valore commerciale di circa 10,5 milioni di euro e della strumentazione necessaria per l'allestimento dei laboratori dei centri ematologici.

I tre Centri italiani individuati per la formazione sono il Centro Mec e coagulopatie dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria Policlinico S. Orsola - Malpighi di Bologna; il Centro Hub Emofilia e malattie emorragiche congenite dell'Azienda Ospedaliero - Sanitaria di Parma e la S.S.D. Microcitemia, anemie congenite e dismetabolismo del ferro dell'Ente Ospedaliero Ospedali Galliera di Genova.

L'attività formativa coinvolgerà un team di due professionisti, un medico ematologo e un infermiere presso il centro di Bologna e di Genova mentre per il Centro di Parma, al team si aggiungerà anche un tecnico di laboratorio. Il tirocinio fa parte del programma di formazione e di capacity building previsto dal progetto Haemo Pal e ne completa la prima parte, svolta in Palestina nel 2021. Nei prossimi mesi arriverà in Italia per la formazione anche un secondo gruppo di personale medico palestinese.



# EX

PERIODICO DELL'ASSOCIAZIONE EMOFILICI  
E TALASSEMICI DI RAVENNA

fondato da **VINCENZO RUSSO SERDOZ**  
Aut. Trib. Ravenna 10-7-1974 n. 587

**DIRETTORE**  
**BRUNELLO MAZZOLI**

**DIRETTORE RESPONSABILE**  
**ANGELA VENTURINI**

**SEGRETARIA DI REDAZIONE**  
**CORINNA CANÈ**

**RESPONSABILE DEI RAPPORTI  
CON LE ASSOCIAZIONI**  
**MARIA SERENA RUSSO**

**COMITATO DI CONTROLLO**  
**ROBY VERITÀ**  
**GIOVANNI BENEDETTINI**  
**SERENA GUZZARDI**

**DIRETTORE MEDICO**  
**Dr. ANTONINO MANCINO**

**IN COLLABORAZIONE CON**  
**FEDERAZIONE ASSOCIAZIONI EMOFILICI**  
**FONDAZIONE PARACELSO**  
**ALESSANDRO MARCHELLO**  
**ALBA PISCONE**

**REDAZIONI ESTERNE E COLLABORATORI**  
**LORIS BRUNETTA**  
**ENRICO FERRI GRAZZI**  
**LORENZO GHIRARDI**

**REDAZIONE E DIREZIONE**

**VIA PASTORE 1 (Zona Bassette)**  
**48123 RAVENNA**  
**Cell. 335.6154812 - Fax 0544.451720**

**Sito Internet: <http://www.emoex.it>**

**E-mail: [bruno1940@libero.it](mailto:bruno1940@libero.it)**

**ABBONAMENTO A EX:**

**ORDINARIA €10,00**  
**SOSTENITORE € 20,00**  
**BENEMERITO € 50,00**

per sottoscrivere una quota versamento in

**C.C.P. 1008927293**

oppure in

**CONTO CORRENTE BANCARIO 000002842663**  
**PRESSO UNICREDIT BANCA / AGENZIA DI RAVENNA**  
**IBAN: IT 59 Q 02008 13120 000002842663**

ASSOCIATO A

**USPI**  
Unione Stampa Periodica Italiana

UNIONE STAMPA PERIODICA ITALIANA

STAMPA EDIZIONI MODERNA - RAVENNA

Soc. Coop. p.a.  
Via G. Pastore, 1 - Tel. 0544.450047  
48123 Ravenna

*Consegnato all'ufficio postale per la spedizione  
il 9 febbraio 2023*

Questo numero del giornale è pubblicato con il contributo non condizionato di



**CSL Behring**



**KEDRION**  
BIOPHARMA





## In conclusione dell'iniziativa una nostra intervista ai rappresentanti di Roche sul coinvolgimento sempre più attivo delle associazioni dei pazienti

servizio a cura di Brunello Mazzoli

**Gli anni appena trascorsi hanno evidenziato quanto il Sistema Sanitario Nazionale presenti delle fragilità che non solo lo rendono carente rispetto ai nuovi bisogni di salute ma anche poco sostenibile.**

**I mesi che abbiamo davanti saranno cruciali per cogliere l'opportunità unica rappresentata dai finanziamenti legati al Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza.**

**Parallelamente il ruolo delle Associazioni è cresciuto progressivamente, tanto che durante la pandemia hanno rappresentato un interlocutore fondamentale a supporto del Sistema, cogliendo i bisogni dei pazienti e portando la loro voce alle Istituzioni e allo stesso tempo garantendo una risposta concreta anche di fronte all'emergenza.**

**Hanno acquisito maggiori competenze, dialogando in maniera sempre più efficace con i diversi attori del Sistema, ponendosi come referenti accreditati al pari di altri.**

**Permane tuttavia una disomogeneità nel loro coinvolgimento nella fase di pianificazione delle politiche sanitarie sia a livello locale sia a livello nazionale.**

**Sebbene, infatti, la riforma del Terzo Settore preveda la partecipazione delle Associazioni di Pazienti al processo decisionale che porta a disegnare le politiche sociali, compresi i servizi sanitari, spesso la norma rimane inattuata e le Associazioni di pazienti vengono chiamate solo a discutere quanto già delineato da altri.**

**Il 17 novembre a Roma durante l'incontro conclusivo del Progetto Path, letteralmente come scritto nel nostro articolo dell'incontro del 9 e 10 giugno del 2022 "Unisciti al nostro futuro" (vedere alle pagine 14 e 15 del numero maggio/giugno di EX - n.d.R.) durante il quale è stato presentato il progetto programmatico "Azioni e proposte per una sanità a misura di paziente" realizzato dai rappresentanti di 50 associazioni, si è proprio discusso anche di questo problema.**

**E per cercare finalmente di imporsi sono stati individuati cinque punti emersi dal dibattito per la riorganizzazione della Sanità del futuro: Co-creazione, efficacia, telemedicina, real world e data privacy.**

**Per ognuno di questi sono state individuate una serie di proposte operative da indirizzare alle istituzioni nazionale e locali e contenute nel documento.**

**Per questo è giusto ringraziare Roche chi ci ha dato l'opportunità di questa irripetibile occasione.**

Questo testo è il risultato di un lavoro corale, realizzato con spirito di partecipazione attiva e con l'obiettivo di portare a compimento le proposte qui sotto elencate.

### **CO-CREAZIONE: insieme per migliorare la vita dei pazienti**

Consolidare i processi di partecipazione attiva delle Associazioni alle politiche socio-sanitarie.

**Per la Formazione** è auspicabi-

le l'implementazione di programmi di formazione, se necessari, definiti tramite un tavolo di co-creazione tra associazioni, Ministero della Salute, Agenzia del Farmaco (AIFA), Agenzia Nazionale per i servizi sanitari Regionali (Agenas), e altri stakeholder del Sistema Salute.

**Per la Rappresentatività** si propone: l'istituzione di un Comitato delle associazioni nell'ambito di Agenas, o, in alternativa - laddove quanto pro-

posto non fosse realizzabile - l'apertura di procedure per l'audizione delle associazioni nell'ambito di Agenas.

- L'istituzione nelle Regioni di Gruppi di lavoro - composti da istituzioni, operatori e associazioni - preposti all'ascolto dei pazienti e al monitoraggio sia nella fase di redazione dei piani di programmazione sia nella fase di attuazione.

- La definizione a livello nazionale dei requisiti e delle condizioni minime di partecipazione delle associazioni nelle fasi di programmazione e di verifica di attuazione delle politiche sanitarie.

- L'apertura di una consultazione presso Agenas/Governo con le Associazioni e le Società Scientifiche per lo sviluppo di un modello innovativo di URP (Uffici Relazioni con il Pubblico), anche integrato con i flussi informativi, per la raccolta sistematica dei dati e delle istanze degli utenti e delle associazioni.

- L'istituzione, in seno agli Assessorati regionali competenti, di sportelli informativi sull'attuazione della riforma rivolti a pazienti e associazioni.

**Per il TERRITORIO:** vicino alle esigenze dei pazienti favorire la partecipazione delle associazioni nell'ambito della riorganizzazione dell'assistenza territoriale che si delinea grazie al PNRR, per garantire equità di accesso e aderenza ai percorsi di cura sull'intero territorio.

**Per il Monitoraggio** si propone di richiedere al Ministero della Salute l'istituzione presso Agenas di un Gruppo di Lavoro "Buone Pratiche", che preveda il coinvolgimento delle associazioni nel monitoraggio: un osservatorio/piattaforma nazionale delle migliori pratiche, che possono essere messe in relazione ai dati che provengono dalle banche dati istituite presso l'ISS e a quelli regionali e territoriali/URP.

**Per la Progettazione** si propone la costituzione di una conferenza delle associazioni di pazienti con le società scientifiche di riferimento, i farmacisti ospedalieri e i rappresentanti degli organi regionali di riferimento (direzioni sanitarie degli ospedali, delle ASL o USLL ecc.) per la defini-



zione di PDTA di patologie di nuova generazione (ospedale – territorio – domicilio), che favoriscano l'adozione di soluzioni omogenee su tutto il territorio nazionale e la modifica dei piani nazionali (ad esempio Piano Cronicità) coerenti con i bisogni dei pazienti e le necessità di cura.

**Per EFFICACIA:** indicatori a misura di paziente stabilire indicatori condivisi di efficacia ed efficienza dei servizi per una programmazione socio-sanitaria sempre più rispondente ai bisogni dei pazienti.

#### **Definizione obiettivi case manager**

Il DM 77/2022 prevede l'Unità di Valutazione Multidimensionale (UVM), in cui è inserita la figura del case manager. Si propone di definire in tale sede quale integrazione e con quali funzioni il case manager potrà divenire "punto di riferimento" per i pazienti. La definizione dei processi indicati in precedenza potrà e dovrà considerare e favorire l'individuazione di modelli e di indicatori di valutazione di efficacia, nonché di efficienza, di appropriatezza e di qualità di processo, anche rispetto ai bisogni rilevati ed emergenti dei pazienti.

**Per la TELEMEDICINA:** strumenti al servizio della qualità di vita si devono stabilire criteri per la definizione dei servizi che tengano conto dei bisogni dei pazienti e dell'efficacia clinica, potenziando l'accessibilità alle tecnologie digitali.

**Per la Formazione** si propone di richiedere al Governo la definizione di un modello e di un programma formativo per gli operatori sanitari certificato e accreditato da Agenas e dal Centro Nazionale per la Telemedicina e le nuove tecnologie assistenziali dell'Istituto Superiore di Sanità.

**Per i Rilevatori di Efficacia ed Efficienza** si propone di realizzare, tramite incontri definiti tra associa-



zioni e società scientifiche, un documento da indirizzare al Governo, ad Agenas e a tutti i componenti del Comitato LEA per l'inserimento di indicatori che valutino l'efficienza e la qualità dei servizi di telemedicina a garanzia dei LEA.

#### **EVIDENCE GENERATION E DATA PRIVACY: la vita entra nella ricerca**

Raccogliere, analizzare e interpretare i dati nel modo più efficace possibile per incidere positivamente sui percorsi di cura e sulla sostenibilità del Sistema, tenendo conto delle esigenze di tutela della privacy.

**Per i registri di patologia** si propone di sottoporre una richiesta specifica e puntuale per la loro istituzione a Governo, Conferenza Stato - Regioni, Agenas ed Istituto Superiore di Sanità da parte di associazioni e società scientifiche.

**Per l'implementazione del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE)** si propone di richiedere al Governo, da parte di associazioni di pazienti e società scientifiche, di integrare le associazioni di pazienti nell'ambito del monitoraggio di attuazione e implementazione del FSE secondo le recenti Linee Guida.

Giusto quindi, nei commenti dare per primo la parola al dott. Maurizio de Cicco, Presidente e Amministratore delegato di Roche Italia il quale ha affermato: *"Abbiamo iniziato questo percorso negli anni della pandemia, convinti del valore di una piena partecipazione di tutti gli interlocutori del Sistema Salute e sostenitori della partnership con le Associazioni di Pazienti. Ci impegniamo per una sanità costruita a partire dai bisogni dei pazienti, che risponda alle loro istanze e se ne faccia carico in maniera efficace e sostenibile, per un impatto concreto e positivo sulla vita di ogni persona. Il confronto stimolante e sentito con le Istituzioni è il segnale che siamo in una fase matura per procedere lungo questo percorso, verso un cambiamento culturale mosso dalla volontà di co-creazione, ascolto e collaborazione. Noi vogliamo essere facilitatori di questo cambiamento per una corretta implementazione delle tematiche oggetto del dibattito: medicina di prossimità, telemedicina, evidence generation e digital health. Insieme, guardando sempre al futuro della salute"*.

Anche la dottoressa Luisa De Stefano Head of Patient Advocacy di Roche è intervenuta affermando che: *"Ci eravamo resi conto che tutto quello che era stato deliberato, che era stato regolamentato, legato alla opportunità di PNRR, non aveva in realtà tenuto conto della voce dei pazienti e per attuare il cambiamento c'è bisogno di tempo e di impegno costante. Proprio per questo PATH non è solo un progetto, è un percorso e come tale, nei prossimi mesi continuerà e porterà a rendere determinabili le proposte alle istituzioni"*.

Per il nuovo Governo è intervenuta Elena Murelli Membro della X Commissione Affari Sociali, Sanità e Lavoro la quale ha espresso grande apertura nei riguardi dell'iniziativa. *"Nel momento in cui approviamo una legge – ha affermato – se si verificano delle problematiche e queste problematiche si svolgono all'interno del sistema sanitario nazionale e ricadono direttamente sul cittadino, è impor-*





### segue da pagina 13

*tante avere un feedback da parte di chi vive quotidianamente o anche saltuariamente il nostro Servizio sanitario nazionale. Diventa quasi come una certificazione di qualità per sapere se quello che noi legiferiamo è al servizio del paziente".*

Anche Chiara Colosimo, Segretario alla Presidenza della Camera dei Deputati è intervenuta affermando che le istituzioni devono avere un rapporto continuo e costante con la propria gente per poter dare risposte sulla sanità.

*"Sappiamo – ha affermato testualmente – che dobbiamo mettere in campo tante soluzioni e vengono meglio se sono mediate con le associazioni dei pazienti".*

La nostra (quella del nostro giornale per intenderci) sarà anche una piccola voce ma saremo presenti per controllare che queste affermazioni vengano poi mantenute con i fatti.

Questa lunga premessa che ci permette una informazione precisa sullo sviluppo di un progetto che riteniamo molto importante, ci dà anche l'opportunità di aprire un nuovo capitolo nella storia dell'informazione che questo periodico svolge ormai da quasi cinquant'anni, l'inizio di un dialogo diretto con le aziende.

L'idea dell'intervista era nata il 9 giugno di quest'anno nell'occasione del primo e poi del secondo incontro per il progetto Path, soprattutto dopo che avevo ascoltato il dott. Maurizio de Cicco, Presidente e Amministratore Delegato di Roche Italia nel suo intervento conclusivo della prima giornata che il nostro giornale ha poi ampiamente illustrato, il quale aveva dichiarato che *"... collaborare significa mettere in comune obiettivi, sforzi e risorse. Gli anni di pandemia lo hanno ribadito con forza.*

*Per questo come Roche ci siamo da subito posti come partner di tutti gli interlocutori del sistema.*

*Oggi abbiamo la grande opportunità che ci dà PNR; siamo al momento del decollo e non possiamo sbagliare. È necessario attivare una rete virtuosa che coinvolga in maniera attiva anche le Associazioni di Pazienti.*

*Occasioni di confronto come PATH dimostrano quanto le Associazioni siano al centro di un grande cambiamento culturale, non solo come portavoce di istanze e bisogni, ma come parte attiva nelle scelte di politica sanitaria.*

*Noi crediamo profondamente in questo cambio di paradigma e continuiamo a intensificare il nostro impegno al loro fianco giorno dopo giorno".*

Per noi che viviamo il mondo del volontariato non soltanto come informatori, ma anche come responsabili di associazione, era stato un intervento "diverso" che ci aveva confermato nel progetto di iniziare un dialogo, finalmente diretto, con le aziende che da

## ***"... collaborare significa mettere in comune obiettivi, sforzi e risorse e gli anni di pandemia lo hanno ribadito con forza"***

quasi cinquant'anni ci permettono di essere presenti non soltanto per quanto riguarda i farmaci, ma ci fanno da supporto per altre azioni che economicamente non potremmo svolgere.

E qui parlo al singolare perché dopo aver saputo che avrei potuto intervistare la Dott.ssa Parente, mi sono innanzitutto informato sulla mia nuova interlocutrice che non avevo il piacere di conoscere ed ascoltando una sua intervista mi ha colpito una frase; questa: *"Roche è guidata dalla volontà di conoscere pienamente la comunità dell'emofilia per comprendere i loro bisogni e lo fa con un ascolto profondo e attivo di pazienti, operatori sanitari e clinici. L'impegno profuso per le persone si sostanzia in una stretta e proficua partnership con tutti gli attori del sistema salute attraverso un rapporto che si basa sul rispetto reciproco, assicurando che i punti di vista e le decisioni di ogni partner abbiano uguale valore".*

Detto questo... e non è poco... le premetto che noi come associazione di Ravenna e soprattutto come giornale "EX", nel 2024 ricorderemo i nostri primi cinquant'anni (unico esempio nel panorama mondiale di una testata informativa che si rivolge al volontariato, ai medici ed alle istituzioni, ininterrottamente) attraverso un convegno che si svolgerà presumibilmente in un fine settimana del mese di settembre, dove intendiamo appunto coinvolgere tutte le aziende del nostro settore. Questa quindi vuole essere l'intervista che darà il via ad una serie di articoli dove l'azienda, in qualche modo, si racconta, rivolta ai pazienti ed a tutti coloro che ricevono questa testata.

**Potrebbe descriverci (se possibile) i programmi a breve scadenza di Roche rivolti verso il mondo del volontariato, a quello istituzionale ed a quello medico.**  
*"La frase della mia intervista che lei citava risponde alla strategia più complessa di Roche che come interlocutore del sistema si propone come un'azienda che ha il desiderio di coagulare mettendoli a sistema, inte-*

*ressi di diversi stakeholder e quindi facendo un'operazione che in questo Paese è sempre molto complicato da fare, cioè fare sistema, ascoltare le voci di tutti quanti gli interlocutori che sono portatori di interesse per cercare di comprendere come rendere sostenibile ed equo il nostro sistema sanitario, partendo da alcune premesse generali che sono legate alle specificità del nostro Paese e alcune premesse legate alle specificità del nostro Sistema Sanitario Nazionale. Non possiamo dimenticare che siamo in un Paese che non cresce da più di 30 anni in termini di prodotto interno lordo quindi è un Paese che ha forti limitazioni in termini di risorse a disposizione. Viviamo quindi in un ambiente dove l'appropriatezza delle risorse è un tema centrale. Siamo in un Paese dove l'età media aumenta siamo a 46 anni e 2 mesi di età media e dove la natalità decresce, dove la cronicità vuole dire che il portatore di più di una malattia dopo una certa età sono portatori di due o tre patologie croniche, abbiamo un grande problema delle disuguaglianze sul territorio nazionale, il grande tema del personale del sistema sanitario nazionale un altro dato che mi aveva colpito è che l'anno scorso sono andati deserti il 26% dei concorsi pubblici dedicati agli infermieri.*

*Ci muoviamo in un sistema che ha dei vincoli di risorse, il sistema sanitario nazionale, in un Paese che non cresce, dove il tema della natalità e dell'invecchiamento della popolazione è un tema centrale e dove il sistema sanitario nazionale ha dei nodi strutturali come il tema del personale ma anche quello dell'obsolescenza delle infrastrutture.*

*In questo Paese che cosa significa proporre come un interlocutore che vuole coagulare gli interessi? Noi siamo convinti che solo facendo sistema, mettendo in comune obiettivi, risorse, competenze possiamo essere capaci, quindi facendo sistema e mettendo in comune tutto questo, di muoverci all'interno dei vincoli, che ho descritto, in maniera più efficace.*

*Fatta questa premessa, un altro punto importante è per noi il punto della ricerca e innovazione.*

*Roche è il primo investitore di ricerca al mondo, tra le aziende farmaceuti-*



che è il primo player investitore ricerca al mondo, solamente nel 2021 ha investito 13 miliardi di franchi svizzeri in ricerca, ha più di 100 mila persone dedicate alla ricerca e 17 Paesi nei quali svolgere la ricerca.

Per quanto riguarda l'Italia, questi dati sono dei dati significativi se ci riferiamo ancora al 2021 dove investivamo più di 47 milioni di euro in ricerca e come un recente studio ha dimostrato per ogni 1000 euro investiti in ricerca da parte di un'azienda farmaceutica il sistema sanitario nazionale ne risparmia 2200 euro. Questo vuol dire che fare ricerca in generale e fare ricerca in particolare in Italia è una delle risposte al tema della sostenibilità che ho descritto.

Fare ricerca clinica e investire nella ricerca clinica è uno strumento di sostenibilità ma perché la ricerca clinica sia più efficace noi siamo convinti che il coinvolgimento dei pazienti è fondamentale per rispondere alle esigenze di cura che si fanno sempre più pressanti.

In questo senso per rendere conto a quest'affermazione io volevo che Sara Bandinelli le raccontasse un esempio di come uno studio condotto da Roche abbiamo previsto il coinvolgimento dei pazienti e qual è l'esito di questo coinvolgimento".

Questo l'intervento della dottoressa Bandinelli.

"Come diceva la dott.ssa Parente, nel corso degli anni, grazie al nostro impegno di ricerca e sviluppo con la collaborazione costante dei pazienti, caregiver, clinici e ricercatori, siamo riusciti a costruire una solida e proficua partnership con la comunità emofiliaca. Questo perché abbiamo deciso di iniziare insieme un percorso condiviso e portare delle soluzioni innovative che nasce dall'ascolto delle persone e dal loro coinvolgimento costante.

Come la dott.ssa Parente sottolineava per quanto riguarda noi in Italia stiamo promuovendo e sponsorizzando lo studio Power in ambito emofilia che è basato sullo sviluppo di un fitness tracker e la relativa applicazione, per rispondere alle esigenze dei pazienti emofiliaci di compiere attività fisica. Questa è una situazione molto difficile per l'impossibilità di avere dei certificati medici di idoneità sportiva oppure per la mancanza di linee guida specifiche a riguardo.

Lo studio Power si è prefisso l'obiettivo di andare a investigare meglio l'attività fisica che questi pazienti con emofilia fanno, soprattutto emofilia A grave. (vedere la notizia su EX di maggio 2021 a pagina 16 - n.d.R.)

Tramite la collaborazione con clinici e rappresentanti delle associazioni pazienti, lo studio si è veramente costruito. Fin dall'inizio si sono fatti dei gruppi di lavoro combinati e coordinati nei quali si è andato a disegnare lo studio e si è disegnato anche l'app,



il fitness track, per renderlo assolutamente usufruibile il più possibile da parte dei pazienti stessi.

I dati di questo studio sono attesi per quest'anno 2023 e speriamo che possa contribuire a fornire delle informazioni utili sul tema legato all'attività fisica e perché no anche sulla qualità di vita in questi pazienti. Contiamo che i dati di questo studio rappresentino un po' un patrimonio di conoscenza fino ad oggi mancante che dia delle risposte alla comunità scientifica e a tutta la comunità dei pazienti. Uno studio costruito insieme e per la comunità stessa".

Ad Elena Pompeo avevo ricordato che il nostro primo incontro era avvenuto in occasione del loro progetto "Ridisegniamo l'emofilia", quindi partendo da questo ed in conclusione della nostra intervista, cercare un collegamento fra le loro iniziative.

"Ridisegniamo l'emofilia" - ha affermato - è stato un progetto che rientrava in tutto quello che è il nostro impegno di partnership con le associazioni dei pazienti e con tutta la comunità, perché sappiamo che è nato nel 2018 con lo scopo di coinvolgere tutta la comunità e non solo le associazioni dei pazienti ma anche clinici proprio per portare avanti un altro concetto che se vogliamo è una conseguenza molto positiva fondamentale dell'in-

novazione terapeutica che è quella del miglioramento della qualità della vita perché sostanzialmente è fondamentale e con Roche ci stiamo impegnando tantissimo nel mettere in luce quanto sia importante per un'ottima gestione della patologia, un miglioramento concreto della qualità della vita che può essere portato dall'innovazione terapeutica. Nell'ultima edizione questo focus sulla qualità della vita è stato portato alla luce direttamente da pazienti e clinici grazie a questi podcast a cui è stata data la parola ai protagonisti della comunità e sono state affrontate 4 tematiche differenti riguardanti appunto la gestione quotidiana della vita delle persone con emofilia che, al di là della patologia, vivono una vita piena e "Ridisegniamo l'emofilia" voleva mettere in luce la gestione, la vita delle persone con emofilia in un'ottica positiva e in particolare sono stati realizzati questi quattro podcast focalizzati sulle relazioni e la sessualità, sul concetto di famiglia, sul tema dei viaggi e sul tema dello sport e tempo libero. Si è andato a indagare quanto effettivamente la qualità della vita delle persone con emofilia stia portando ad una straordinaria normalità che le persone con emofilia stanno vivendo in questo periodo di grande rivoluzione dal punto di vista terapeutico.

Ci tengo a sottolineare che questo progetto come tutti i progetti che con Roche portiamo avanti, ha visto la partecipazione e anche il patrocinio e sostegno delle associazioni di pazienti e quindi anche di Fedemo e Fondazione Paracelso proprio perché riteniamo fondamentale nella nostra partnership quello che è il concetto della co-creazione.

Il costruire progetti insieme ascoltando i bisogni della comunità e rispondere ad essi mettendo a fattor comune le conoscenze, le capacità di ogni persona che partecipa alla realizzazione di questi progetti.

Lei è partito da Path che sicuramente ha una visione più ampia generale riguardo tutte le aree terapeutiche nelle quali siamo impegnati.

Questi progetti vogliono essere anche una realizzazione di tutto quello in cui crediamo e che portiamo avanti nell'area dell'emofilia".





In occasione della presentazione della guida dal titolo **“Tutti i diritti dei talassemici - guida pratica ai diritti esigibili dei pazienti con talassemia e drepanocitosi”**, presentata a Roma nel dicembre dell’anno scorso a cura dello sportello legale di OMAR e con il patrocinio della Fondazione Giambrone e di UNITED, Giuseppe Cutino fondatore della Onlus aveva dichiarato:

*“Negli ultimi anni durante diversi convegni e incontri tra Associazioni di pazienti talassemici, è emersa varie volte la necessità di conoscere in maniera più approfondita e chiara le normative che regolano le tutele legali per le persone con talassemia. In particolar modo abbiamo ascoltato esperienze diverse tra loro, relativamente alle modalità di accesso ai benefici di legge previsti per i pazienti talassemici a seconda della Regione di residenza o anche solo della ASL di afferenza.*

*Così, abbiamo prodotto uno strumento di riferimento aggiornato che non fosse una semplice lista di leggi e regolamenti, ma un documento capace di affrontare i diversi aspetti che determinano il benessere del paziente. Uno strumento snello, efficace e di facile consultazione*

*per permettere ai pazienti di districarsi tra le tante normative, spesso non applicate in maniera omogenea all’interno del territorio nazionale.*

*La guida Tutti i Diritti dei Talassemici si può scaricare gratuitamente in pdf, dal nostro sito pieracutino.it”.*

#### **I CAPITOLI**

Ci sono sei capitoli sui quali potersi adeguatamente informare:

- 1 – Livelli essenziali di assistenza ed esenzioni per malattia rara
- 2 – Invalidità civile
- 3 – Legge 104
- 4 – I diritti dei lavoratori con malattie rare
- 5 – Benefici economici previsti per i pazienti italiani con talassemia o drepanocitosi
- 6 – Le dieci domande più frequenti.

Citeremo in questo nostro articolo soprattutto la prefazione firmata da Loris Brunetta della Fondazione “Giambrone”, dal titolo: *Talassemia: stessa patologia, diverso accesso alle cure?”.*

Ecco il testo:

*“La talassemia meriterebbe di essere definita ‘condizione’ più che patologia venendo così ad assumere un senso*

*molto più ampio che riguarda non solo lo stato fisico della persona che ne soffre ma anche l’impatto che da questa deriva sul contesto sociale che circonda il malato.*

*A livello europeo la talassemia è stata riconosciuta ‘malattia rara’, cioè fra quelle patologie che hanno una prevalenza al di sotto dei 5 casi su 10.000 abitanti, nel 1999 con la Decisione 1295/1999/CE, e dal 2001 con il D.M. 279/01 rientra fra le malattie rare e beneficia di legislazione apposita anche in Italia. Attualmente, la talassemia ha una prevalenza di circa 1 caso su 10.000 abitanti nell’ambito della Comunità Europea sebbene sia, per definizione, presente in determinate aree dell’Europa (Italia, Grecia, Cipro) più che in altre, dove è arrivata a causa dei movimenti migratori.*

*Stabilire la prevalenza e la dislocazione dei pazienti a livello europeo è un fattore determinante per la definizione di quelle azioni che vanno intraprese per favorire un equo accesso alle terapie senza creare disparità di trattamento tra un paese e l’altro ed accrescere la conoscenza e gli approcci di cura anche laddove non esiste esperienza nella gestione di questa condizione.*

*La Commissione Europea nel 2017 ha istituito gli European Reference Networks (ERNs), proprio per dare risposte efficaci a tutte le persone che vivono con una malattia rara, tra le quali EuroBloodNet è la rete dedicata alle patologie rare del sangue. Ovviamente vengono evidenziate e attentamente considerate le significative differenze che esistono a livello nazionale soprattutto in paesi nei quali la prevalenza della talassemia è superiore a quella europea media, come in Italia, sebbene resti largamente al di sotto della soglia dei 5 casi ogni 10.000 abitanti, confermandone così la rarità.*

*La legislazione vigente in Italia, cioè il D.M. 279/01 ripresa dal recente Testo Unico Malattie Rare (TUMR), Legge 175/2021, garantisce ai pazienti rari l’accesso gratuito alle cure così come definite nei Piani Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) predisposti dai centri di riferimento individuati, se esistenti, o dai medici specialisti delle diverse patologie. Pertanto, una corretta applicazione di questa normativa già metterebbe al sicuro i pazienti da possibili disparità di accesso alle cure a livello regionale. Contemporaneamente al processo di recepimento della normativa europea, è entrata in vigore nel nostro paese la modifica costituzionale del Titolo V con la Legge Costituzionale n.3 del 2001 che riformava completamente gli assetti e le competenze territoriali anche in tema di sanità, conferendo potere alle Regioni su materie che sarebbero dovute rimanere di pertinenza dello Stato. Quindi, e questo va rimarcato energicamente, le lodevoli intenzioni del legislatore per*





favorire i malati rari non si sono concretizzate proprio per le significative differenze regionali.

Nel campo della cura della talassemia assistiamo ancora oggi a differenze di accesso dei pazienti alle cure più appropriate, soprattutto riguardo agli esami per il monitoraggio e la gestione delle complicanze, nonostante la presa in carico avvenga dovunque sul territorio nazionale ed il minimo assistenziale, trasfusione e terapia chelante, sia garantito più o meno ovunque.

Tralasciamo la questione disponibilità del sangue, cui andrebbero dedicate specifiche considerazioni, per concentrare la nostra attenzione sulle differenze regionali di accesso alle cure. Salta subito all'occhio che, come in molti altri settori, anche nel nostro caso l'Italia va a velocità diverse man mano che si procede da nord a sud, o viceversa, ma anche nell'ambito della medesima area geografica e persino nella stessa regione si possono rimarcare significative differenze.

La mancata, carente o lenta implementazione della normativa proposta dal D.M 279/01 in diverse Regioni è il primo fattore che contribuisce a segnare differenze importanti nella qualità delle cure. Ad esempio, si potrebbe citare la discutibile gestione dei farmaci appartenenti alla cosiddetta Fascia C, una parte essenziale della terapia per molte patologie rare, talassemia inclusa, che viene completamente disattesa in alcune regioni mentre in altre è integrata nel percorso di cura. Nel nostro caso specifico, le cure ormonali che non costituiscono una priorità come la trasfusione e la terapia chelante del ferro, ma sono una parte essenziale del piano terapeutico di molti pazienti, potrebbero non essere disponibili per tutti allo stesso modo evidenziando così disparità di accesso tra le diverse Regioni. Senza entrare nel dettaglio di ogni singolo farmaco ed evitando di mappare la situazione a livello nazionale, per la quale sarebbe necessaria la definizione di un gruppo di lavoro dedicato, prendiamo atto che differenze esistano un po' dovunque, rimarcando che la normativa vigente e le intenzioni del legislatore siano state ampiamente disattese. È chiaro che in un contesto nazionale così diversificato e con evidenti disparità fra cittadini, il ruolo delle organizzazioni dei pazienti sia essenziale, come peraltro riconosciuto anche a livello europeo. L'impatto sul processo decisionale può essere notevole purché ci sia una politica di sistema strategicamente impostata dalle organizzazioni dei pazienti e dalle società scientifiche così da poter presentare evidenze talmente inoppugnabili che la politica non possa esimersi dal dare risposte efficaci alle attese della comunità dei malati. Sarebbe, pertanto, necessaria un'azione comune e condivisa tra tutti gli attori del sistema per il

**Dalla dichiarazione di Giuseppe Cutino fondatore della Onlus**

**“...Al nostro paese, nel campo della talassemia e delle emoglobinopatie non manca nulla, competenze, capacità, esperienza, basterebbe solo mettere tutte queste risorse a servizio della comunità e lavorare per il bene comune”**

**Il suolo particolarmente attivo di Fondazione Giambrone e UNITED**

conseguimento di un obiettivo finalizzato al benessere del paziente e non a coltivare interessi delle singole parti. E qui nascono i problemi.

La nostra comunità nazionale, intesa come medici e pazienti, non è stata brava a fare sistema nell'ultimo decennio e lavorare per un obiettivo condiviso.

La collaborazione tra le organizzazioni dei pazienti e le società scientifiche è gradualmente, e fisiologicamente direi, venuta meno soprattutto a causa del ricambio generazionale di entrambe le parti.

Il cambiamento degli equilibri raggiunti fino ad allora, avrebbe richiesto uno sforzo maggiore per consolidare il prosieguo di una collaborazione proficua.

La figura del paziente è notevolmente cambiata negli ultimi vent'anni passando da essere solo oggetto della cura a divenire soggetto attivo che fa parte del sistema ed è capace di manifestare le proprie necessità, guadagnandosi un posto come interlocutore paritario.

Sfortunatamente questo cambiamento non è stato intercettato da parte della stragrande maggioranza della comunità scientifica e questo mancato 'cultural shift', si direbbe in Europa, ha contribuito a creare incomprensioni sui ruoli e rendere via via più complessa la collaborazione.

Le due figure essenziali del sistema, medici e pazienti, sono andati ciascuno per conto proprio rendendo il percorso sempre più ostico e spesso l'irrigidimento delle posizioni dovute ad eccessivi personalismi non ha favorito il dialogo e la comprensione reciproca. Non facendo rete, nel momento in cui vengono meno competenze o nascono difficoltà di gestione si fatica a dare risposte alle aspettative dei pazienti. In generale, la maggior parte delle organizzazioni dei pazienti anziché puntare sulla formazione e sullo sviluppo delle proprie capacità per 'professionalizzare' il ruolo, si sono spesso affidate ad un management 'casalingo' che tirasse a campare, incapaci di intercettare i processi di svolta in corso.

La regionalizzazione delle politiche sanitarie, previste dalla devolution, ha spinto le associazioni pazienti a regionalizzare anche la propria attività

perdendo di vista il quadro generale e la sua complessità, giudicando spesso incomprensibile o di nessuna rilevanza quanto stava, e sta, succedendo oltre confine.

Nonostante vi fossero interessi comuni da perseguire sia per la comunità scientifica che per quella dei pazienti, una difficile comunicazione peraltro praticata su piani diversi ha reso impossibile una collaborazione 'sana' quella, cioè, in cui vi è il reciproco riconoscimento dell'interlocutore.

Lavorando assieme per implementare in maniera uniforme sul territorio nazionale la normativa sulle malattie rare, uniformando i PDTA si migliorerebbe certamente anche l'accesso alle cure per tutti i pazienti, indipendentemente da dove questi vivano o siano curati.

In conclusione, emerge chiaramente come alcune differenze di accesso alle cure di qualità per la popolazione talassemica ci sono, ma esistono in funzione di un'applicazione della normativa a macchia di leopardo. Uniformare l'applicazione della legge in vigore sembra scontato da dire ma è difficile da mettere in pratica sia perché le politiche sanitarie vengono decise a livello regionale dove le associazioni nazionali possono incidere molto poco, sia perché manca, al momento, la capacità da parte dei pazienti, ai quali servirebbe una formazione di livello superiore, di far sentire la propria voce supportando le richieste con evidenze.

La comunità scientifica, da parte sua, dovrebbe mettersi veramente al servizio del paziente, l'unico che possa far breccia nel processo decisionale.

Parlare della centralità del malato senza agirlo con convinzione è del tutto improduttivo, mentre supportando le richieste dei pazienti con dati raccolti con rigore scientifico, aiuterebbe a conseguire obiettivi vitali per i malati ma che impatterebbero positivamente anche nell'organizzazione e nella gestione dei centri di cura.

Al nostro paese, nel campo della talassemia e delle emoglobinopatie non manca nulla, competenze, capacità, esperienza, basterebbe solo mettere tutte queste risorse a servizio della comunità e lavorare per il bene comune”.



## L'ENTE EUROPEO CHE CONTROLLA I FARMACI VALUTA L'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI UN FARMACO DA TERAPIA GENICA PER TALASSEMIA E DREPANOCITOSI

La nostra Redazione da qualche tempo è in continuo contatto con persone affette da talassemia e anemia falciforme perchè ogni giorno nelle agenzie informative specializzate si susseguono notizie su farmaci cosiddetti da terapia genica. Nelle nostre pagine pubblichiamo articoli cercando sempre poi di avere spiegazioni da parte dei medici che curano questi pazienti. Anche in questo nuovo anno abbiamo una serie di notizie che naturalmente pubblichiamo ma con una raccomandazione. Abbiamo la certezza che la ricerca sta facendo grandi progressi però dobbiamo sempre avere certezze sulla efficacia rivolgendoci a chi li segue ogni giorno. Per questo motivo, fin da ora, comunichiamo che nei prossimi numeri del giornale ci rivolgeremo appunto ai nostri medici ai quali daremo l'ultima parola.

L'ultima novità in ordine di tempo perchè è del mese di dicembre pubblicata appunto in gennaio, si chiama exagamglogene autotemcel (exa-cel), terapia genica sperimentale per il trattamento dei pazienti affetti da anemia falciforme o da beta-talassemia dipendente dalle trasfusioni.

Terapia di Vertex e CRISPR Therapeutics per la quale è stata presentata all'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, accolta favorevolmente il 25 gennaio di quest'anno.

Trattandosi di terapia genica l'Ente Europeo che controlla i farmaci (EMA) attuerà la procedura di autorizzazione centralizzata: attraverso il suo Comitato scientifico valuterà la documentazione presentata dall'azienda farmaceutica, verificando il rapporto beneficio/rischio sulla base dei dati di qualità, efficacia e sicurezza del medicinale ed esprimerà un parere in un tempo massimo di 210 giorni.

Il parere del Comitato verrà poi trasmesso alla Commissione Europea, che emanerà una decisione finale sull'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale.

La presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco exa-cel è supportata dai risultati di due studi globali di fase 3 volti a valutare il farmaco come terapia somministrata una sola volta in un'unica dose in persone affette da anemia falciforme o da beta-talassemia dipendente da trasfusioni.

I primi risultati di questi studi, ancora in corso, sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine a gennaio 2021 e coinvolgono pazienti di età compresa tra i 12 e i 35 anni.

**Che cosa è il processo di Editing Genico**

Le cellule staminali e progenitrici ematopoietiche dei pazienti arruolati in questi studi sono raccolte dal loro san-

gue periferico e modificate utilizzando la tecnica CRISPR/Cas9.

Le cellule modificate sono, quindi, reinfuse nel paziente nell'ambito di un trapianto di cellule staminali, un pro-

### Editing genomico: che cos'è e a cosa serve? Sarà la terapia del futuro?

Abbiamo già avuto modo di spiegarlo in un precedente articolo ma per validità di informazione lo riproponiamo.

L'editing genomico è una tecnologia altamente innovativa che funziona come un "correttore di bozze" del DNA: interviene in maniera precisa per trovare e correggere gli errori genetici.

Molti considerano l'editing genomico come la terapia genica del futuro, visto che permetterebbe di correggere un gene difettoso direttamente là dove si trova senza doverne fornire una copia sana dall'esterno.

**Una tecnica da Nobel?**

La vera rivoluzione in questo campo è arrivata nel 2012 con la scoperta del sistema Crispr-Cas9, che ha messo in

commercio che prevede, tra le altre cose, un trattamento con un condizionamento mieloablativo con il farmaco busulfano. I pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche potrebbero anche manifestare effetti collaterali (da lievi a gravi) non correlati alla somministrazione di exa-cel.

I pazienti saranno inizialmente monitorati per determinare quando le cellule modificate inizieranno a produrre cellule ematiche mature, un processo noto come attecchimento (engraftment).

Dopo l'attecchimento, i pazienti continueranno a essere monitorati per osservare l'impatto di exa-cel su diversi parametri di valutazione della malattia e sulla sicurezza.

secondo piano i sistemi di editing denominati nucleasi a dita zinco (zinc-finger nucleases), meganucleasi e TALEN che erano stati utilizzati fino ad allora dai ricercatori di tutto il mondo. CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, espressione traducibile in italiano con brevi ripetizioni palindrome raggruppate e separate a intervalli regolari) ha dimostrato, fin da subito, una potenzialità e una versatilità fino a poco prima inimmaginabili: qualunque tipo di cellula vegetale, animale, inclusa quella umana, può essere modificata geneticamente e la correzione può avvenire anche per un singolo errore, e ovunque nel genoma.





Inoltre, questa tecnica è facile da utilizzare, veloce ed economica, tutti fattori che contribuiscono ad ampliarne le potenzialità in ambito terapeutico.

Una rivoluzione che ha premiato le sue scopritrici e autrici dell'ormai famoso studio pubblicato su Science nel 2012 - Emmanuelle Charpentier, Direttrice del Max Planck Unit for the Science of Pathogens a Berlino, e Jennifer A. Doudna, Professoressa all'University of California (Berkeley) - a vincere il Premio Nobel per la Chimica 2020 per lo "sviluppo di un metodo di editing genomico" basato su CRISPR che è l'acronimo di "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats", ovvero sequenze geniche che si ripetono a intervalli regolari.

Sono associati i geni Cas ("CRISPR associated", da cui deriva "Crispr-Cas9") che codificano enzimi capaci di tagliare il DNA che non viene tagliato in modo casuale, ma in un punto preciso grazie alla presenza di un RNA guida.

Questo sistema è stato originariamente scoperto nei batteri, nei quali agisce come arma di difesa contro i virus - un po' come il sistema immunitario umano - e funziona in maniera semplice ma con grande efficienza.

Il sistema CRISPR si basa sulla combinazione di due elementi: un enzima Cas e un RNA guida che si appaia al DNA del virus per indicare a Cas il punto in cui tagliare. Come nel caso della terapia genica, anche la strategia di editing basata su CRISPR può essere somministrata in vivo (direttamente nell'organismo) o ex vivo (all'esterno, su cellule vive prelevate dall'organismo).

Ad oggi la ricerca nell'ambito dell'editing genomico spazia dalle malattie genetiche, in particolar modo quelle rare, ai tumori, passando per le malattie neurologiche (Alzheimer e Parkinson), fino alle malattie infettive (HIV).

Ritornando alle dichiarazioni del prof. Locatelli, Italia ed Europa sono tagliate fuori dalla terapia genica...

Allora? Sì e no.

Perché, fortunatamente, c'è un'alternativa: è in sperimentazione (sempre al Bambino Gesù) un altro approccio, che usa la tecnica Crispr per ripristinare la produzione di una diversa forma di emoglobina presente nel sangue fetale e non affetta da talassemia, che viene normalmente soppressa dopo la nascita.

L'idea è di "riaccendere" questo interruttore per far sì che l'emoglobina fetale sostituisca quella adulta.

*"A giugno scorso, durante il congresso della Società europea di ematologia - conclude Locatelli - abbiamo presentato i risultati delle sperimentazioni, che sono molto incoraggianti: 42 dei 44 pazienti arruolati, oltre il 95%, sono diventati indipendenti dalle trasfusioni. Ora c'è da aspettare l'approvazione dell'Em a dell'Aifa, che ragionevolmente dovrebbero arrivare entro uno o due anni".*

*E i costi? "Non si conoscono: la negoziazione deve ancora cominciare".*

## NOTIZIE DALLA TERAPIA GENICA

# NOVE TALASSEMICI DOPO 3 ANNI SONO LIBERI DALLE TRASFUSIONI

**Presentato, al congresso della American Society of Hematology, uno studio del Bambino Gesù sull'uso della terapia genica contro la beta talassemia. I risultati sono molto incoraggianti**

Un gruppo di ricerca internazionale, coordinato dall'équipe di Franco Locatelli dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ha appena presentato al congresso annuale della Società americana di ematologia (Ash), in corso a New Orleans, i risultati di una sperimentazione clinica sull'uso di una terapia genica per il trattamento della malattia: e sono risultati molto incoraggianti. L'89% dei pazienti che ha partecipato allo studio, infatti, non ha più avuto necessità di sottoporsi a trasfusioni del sangue per almeno tre anni e mezzo dopo la somministrazione della terapia genica.

I pazienti continueranno ora a essere monitorati nel tempo, per capire se effettivamente la terapia può considerarsi curativa in modo definitivo e per valutare l'eventuale insorgenza di effetti collaterali

## I trattamenti "tradizionali"

Al momento, l'unica terapia risolutiva per la beta talassemia è il trapianto di midollo osseo o il trapianto di cellule staminali da donatori compatibili.

Un trattamento, tra l'altro, che non sempre funziona come sperato: alcuni studi, infatti, hanno confermato che in assenza di un donatore familiare compatibile, o in età superiore ai 14 anni, i risultati della procedura spesso non sono ottimali e comportano diversi rischi.

Dal momento che la richiesta di donatori è sempre molto superiore all'offerta - si stima, per esempio, che in Italia la disponibilità di donatori compatibili si attesti intorno al 30% della richiesta - l'unica altra opzione è una terapia palliativa, basata su frequenti trasfusioni di sangue (ogni 15-20 giorni), che ha spesso degli effetti collaterali da non sottovalutare, tra cui l'accumulo di ferro, e a cui tra l'altro vanno associati dei farmaci di supporto, i cosiddetti "agenti chelanti".

## La terapia genica: il betibeglogene

Sostanzialmente, si "aggiunge" un gene alle cellule staminali difettose del sangue per correggere la mutazione che provoca la malattia. Il trattamento si chiama Beti-cel, abbreviazione di betibeglogene autotemcel, e prevede di prelevare cellule staminali dal sangue del paziente per poi aggiungere i geni corretti tramite un vettore virale; successivamente, le cellule anormali vengono eliminate mediante chemioterapia e infine si infondono le cellule corrette.

Già a gennaio scorso, uno studio clinico internazionale di fase 3, sempre a firma dello stesso gruppo che ha presentato oggi i nuovi dati, aveva mostrato l'efficacia del trattamento, evidenziando come i geni funzionali innescassero una produzione "normale" di emoglobina che durava per diversi anni.

In particolare, 20 dei 22 pazienti trattati (e 6 su 7 di quelli di età inferiore ai 12 anni) avevano potuto interrompere le trasfusioni di sangue dopo l'infusione di betibeglogene.

I nuovi risultati vanno nella stessa direzione: lo studio è riferito a 63 pazienti - il che la rende quindi la sperimentazione più grande mai condotta finora sull'applicazione di una terapia genica per il trattamento di una malattia ereditaria del sangue - e ha mostrato che l'80% dei partecipanti, per i tre anni e mezzo successivi alla sperimentazione (in media) non ha avuto bisogno di trasfusioni.

Un altro studio, condotto con l'obiettivo di monitorare la qualità della vita dei pazienti, ha mostrato miglioramenti significativi nella capacità di lavorare, andare a scuola e rimanere fisicamente attivi dopo la somministrazione della terapia genica: l'assenteismo scolastico causato dai sintomi della beta talassemia, in particolare, si è circa dimezzato dopo il trattamento.

*"Il significato principale della nostra scoperta - ha spiegato Locatelli - è che la terapia genica è un'opzione terapeutica sicura, valida e potenzialmente curativa per molti dei pazienti che soffrono di beta talassemia.*

*E questo è evidente non solo per il fatto che la maggior parte dei pazienti non ha più avuto bisogno di trasfusioni, ma anche per il miglioramento della loro qualità di vita".*

da: "La Repubblica" dell'11 dicembre 2022



## I QUADERNI DI OSSFOR

### 7 PNRR E DIGITAL HEALTH: DALLE MALATTIE RARE UN MODELLO PER LA SANITÀ DEL FUTURO

È disponibile dal 12 dicembre il 7° Quaderno dell'Osservatorio Farmaci Orfani - OSSFOR intitolato "PNRR e Digital Health: dalle malattie rare un modello per la sanità del futuro", risultato di un confronto multistakeholder che, attraverso riunioni preliminari e un momento di dibattito pubblico, ha portato ad analizzare come il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), e in modo particolare la direttrice dedicata alla digitalizzazione della sanità, possa comportare opportunità e produrre effetti benefici per le persone con malattie rare – 2 milioni in Italia - ma anche come potrebbero essere evitati alcuni errori che, secondo il panel di esperti coinvolti, potrebbero essere 'dietro l'angolo'.

È da questa analisi puntuale condotta da differenti punti di vista – da quello del clinico e quello del farmaco-economista, dal punto di vista del paziente ma anche dell'amministrazione sanitaria e

del Ministero – che è emerso un decalogo di raccomandazioni che possono essere esaminate in tutti i dettagli e nel loro processo di elaborazione all'interno del Quaderno.

*"Le malattie rare sono l'ambito della complessità e della varietà.*

*Ne esistono circa 10.000, pediatriche e dell'adulto, con differenti gradi di disabilità, alcune mortali, altre croniche.*

*Si tratta, inoltre, di un campo ad alta dispersione geografica poiché per ogni patologia possono essere presenti pochi pazienti che vivono in Regioni differenti.*

*Ai limiti legati a questa distanza geografica si potrebbe in buona parte sopperire attraverso delle reti virtuali, potenti e ben strutturate, capaci di far viaggiare in sicurezza dati e immagini ad alta risoluzione – dichiara Francesco Macchia, Coordinatore Osservatorio Farmaci Orfani - OSSFOR – evitando anche alle famiglie viaggi frequenti, com-*

## Malattie rare e PNRR, opportunità e proposte per una digitalizzazione della sanità efficace ed equa

*plicati e costosi verso i centri esperti. La dispersione geografica però non è solo un problema logistico, di accesso ai centri specializzati, ma si declina anche nella disgregazione e dispersione di dati che, soprattutto laddove si hanno piccoli numeri, sono tutti estremamente importanti e che non possiamo più permetterci di perdere.*

*Questo sia perché sono dati necessari alla ricerca, sia perché possono poi essere declinati in organizzazione sanitaria.*

*Una migliore programmazione e organizzazione è ciò che veramente serve a chi, come i malati rari, vive quasi sempre in una condizione di cronicità e ha bisogno di avere un'assistenza sanitaria il più possibile personalizzata in base alle necessità specifiche della sua condizione e anche del suo contesto abitativo e familiare.*

*La Missione 6 del PNRR, dedicata alla Salute, alla quale sono destinati 15,63 miliardi di euro, è sicuramente l'occasione per lavorare al miglioramento del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), in particolare per rendere le strutture più moderne, digitali e inclusive, garantire equità di accesso alle cure, rafforzare la prevenzione e i servizi sul territorio promuovendo la ricerca".*

All'elaborazione del documento hanno partecipato: Claudia Biffoli, Direttore Ufficio 4 - Sistema informativo - Direzione Generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica Ministero della Salute; Alessandro Carcano, Presidente Associazione Italiana per la Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (A.I.S.I.C.C.) - Alleanza Malattie Rare; Ilaria Ciancaleoni Bartoli, Direttore OMaR; Massimo Castaldo, membro del Parlamento Europeo; Ruggero Di Maulo, fondatore di CLOUD-R; Paola Facchin, Coordinatore Tavolo Interregionale Malattie Rare - Commissione Salute Conferenza delle Regioni; Sandra Frateiacci, Presidente Associazione Liberi dall'Asma, dalle Malattie



Allergiche, Atopiche, Respiratorie e Rare (ALAMA APS) - Alleanza Malattie Rare; Francesco Gabbrielli, Direttore del Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali dell'Istituto Superiore di Sanità; Giuseppe Ippolito, Direttore Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, Ministero della Salute; Angelo Lupi, Presidente Associazione Malattie Rare Ematologiche (A.M.A.R.E. Onlus) - Alleanza Malattie Rare; Francesco Macchia, Coordinatore di OSSFOR; Monica Muraca, Coordinatrice clinica Ambulatorio DOPO - Istituto Giannina Gaslini di Genova; Antonio Novelli, Direttore U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica Dipartimento dei Laboratori, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; Vito Petrarolo, Dirigente Servizio Flussi Informativi - Responsabile per la Transizione al Digitale ARESS Puglia; Gianna Puppo Fornaro, Presidente Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC Onlus) - Alleanza Malattie Rare; Maurizio Scarpa, Responsabile Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare Friuli Venezia Giulia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine; Federico Spandonaro, C.R.E.A. Sanità, Università San Raffaele, Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR); Giovanni Stracquadaneo, COO & Co-founder GenomeUp; Alberto E. Tozzi, Responsabile Unità di Telemedicina IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.

Sono 10 le raccomandazioni, alcune delle quali vere e proprie proposte operative, emerse dal 7° Quaderno dell'Osservatorio Farmaci Orfani - OSSFOR: 5 di queste si concentrano su come favorire una 'nuova cultura del dato' e altre 5 sulla necessità di rivedere i percorsi e i processi declinandoli sulle specifiche necessità delle persone con malattia rara.

### COME FAVORIRE UNA NUOVA CULTURA DEL DATO

Stimolare una nuova cultura del dato che punti non solo alla raccolta massiva, ma a una raccolta mirata, all'analisi e all'elaborazione di dati di qualità;

Investire nella formazione del personale e anche di figure essenziali per l'elaborazione dei dati, come data manager e statistici;

Rendere i registri di popolazione per le malattie rare sostenibili, attingendo anche alle esperienze nazionali ed europee (ERN) e alle collaborazioni con il privato;

## RIPENSARE PROCESSI E I PERCORSI CON L'ESEMPIO E L'ESPERIENZA DELLE MALATTIE RARE

**Coinvolgere i pazienti a tutti i livelli di assistenza e ricerca (dai trial alla partecipazione ai registri) prevedendo restituzioni di valore.**

Lavorare per superare problemi di interoperabilità, data sharing e accesso ai dati, rispettando al tempo stesso il General Data Protection Regulation - GDPR e la privacy dei pazienti;

Aumentare la fiducia di pazienti e medici verso la sanità digitale, soprattutto verso strumenti come il Fascicolo Sanitario Elettronico e lo Spazio Europeo dei Dati Sanitari, compiendo un'accurata comunicazione sull'importanza di condividere i propri dati, in piena sicurezza.

### RIPENSARE I PROCESSI GUARDANDO ALL'ESPERIENZA DELLE MALATTIE RARE

Ripensare i processi e i percorsi assistenziali prima di scegliere le tecnologie, soprattutto al fine di garantire un equo accesso all'intero percorso terapeutico e assistenziale, grazie a un uso efficiente delle tecnologie; Utilizzare l'esperienza e la complessità delle malattie rare per ridefinire l'assistenza e la formazione sanitarie;

Impostare un'assistenza personalizzata, sui reali bisogni dei pazienti rari e non standardizzata;

Inserire nei Livelli Essenziali di Assistenza - LEA tutte le tecnologie utili per l'assistenza sanitaria, dal sequenziamento genomico ai device indossabili;

Coinvolgere i pazienti a tutti i livelli di assistenza e ricerca (dai trial alla partecipazione ai registri) prevedendo restituzioni di valore.

Ciascuna di queste raccomandazioni viene analizzata in maniera dettagliata nel 7° Quaderno di OSSFOR, in capitoli che raccolgono le posizioni di diversi stakeholder che hanno partecipato al processo di analisi e proposta.

*“La ricaduta positiva del PNRR sulle malattie rare dipenderà dalla capacità di ripensare i processi e i percorsi di cura, evitando standardizzazioni – sostiene Federico Spandonaro, C.R.E.A. Sanità, Università San Raffaele, Osservatorio Farmaci Orfani - OSSFOR – Le tecnologie digitali possono fare la differenza nella storia clinica del malato raro se sono prece-*

*edute da una rivisitazione dei processi attuali e da una cultura del dato fondata non tanto sulla proliferazione di informazioni, ma sulla raccolta utile dei dati, con una loro classificazione e destinazione d'uso specifiche.*

*Per questo, il PNRR non dovrebbe essere visto come un piano di investimenti, ma un piano di riforme, in grado di avviare quei cambiamenti strutturali che permettano poi al sistema di mantenersi nel tempo.*

*Le malattie rare sono un paradigma tutt'altro che raro, possono rappresentare un benchmark per tutto il sistema sanitario.*

*Sono un mondo a sé stante che non ha a che fare con il resto, ma ripropone i problemi sistemici in modo più estremo”.*

L'Osservatorio Farmaci Orfani - OSSFOR è il primo centro studi e think-tank interamente dedicato allo sviluppo delle policies per la governance e la sostenibilità nel settore delle malattie rare. Fondato nel 2016 dal Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e Osservatorio Malattie Rare OMAR, lavora per favorire un confronto aperto e diretto tra istituzioni e i principali stakeholder.

L'obiettivo è contribuire a garantire un rapido accesso alle terapie e all'assistenza per i malati rari, favorendo una sinergia tra il mondo istituzionale, politico, accademico ed imprenditoriale, attraverso un libero confronto utile a identificare le migliori strategie da mettere in atto.

Il lavoro di OSSFOR è realizzato con il contributo annuale non condizionato di Amicus Therapeutics, Amryt Pharma, Chiesi Global Rare Diseases Italia, Janssen, Kyowa Kirin, Roche, Sanofi, Takeda e UCB.




associazione  
talassemie  
emoglobinopatie  
Ost. - Foggia



Policlinico  
Foggia  
ospedale universitario



CSV Foggia

**FOCUS TALASSEMIE**  
**I PAZIENTI INCONTRANO GLI SPECIALISTI**

**14 DICEMBRE 2022**  
**ORE 09:00**

**AULA CONVEGNI BIBLIOTECA ANATOMIA PATOLOGICA**  
**POLICLINICO FOGGIA**

“Focus sulla Talassemia: I Medici Incontrano i Pazienti” questo era il titolo del convegno organizzato a Foggia dall’Associazione Talassemie Emoglobinopatie ATE presso il Policlinico Riuniti di Foggia in collaborazione con il Centro di Diagnosi e cura delle Talassemie ed Emoglobinopatie del suddetto Policlinico di Foggia e con il sostegno del Centro di Servizio al Volontariato CSV di Foggia nell’ambito dell’Avviso Promozione del Volontariato 2022 tenutosi il 14 dicembre.

L’incontro moderato dalle dott.sse Maria Grazia Roberti e Filomena Sportelli responsabili del Servizio di Immunologia e Medicina Trasfusionale SIMT di Foggia, ha visto l’intervento di numerosi medici specialisti coinvolti quotidianamente nella cura dei pazienti talassemici del policlinico.

I lavori sono iniziati con i saluti del Presidente dell’ATE Mario Tateo, visibilmente commosso per questo primo incontro scientifico organizzato dalla neonata associazione, e soddisfatto nel vedere numerosi pazienti in platea.

Ha continuato ringraziando le dottoresse del Dh Talassemia che hanno curato la parte scientifica e la partecipazione di tutti gli specialisti presenti coinvolti nella cura dei pazienti talassemici.

L’incontro ha visto la partecipazione non solo di medici dedicati del policlinico di Foggia ma anche colleghi del Centro Talassemie del Policlinico di Bari che hanno presentato i dati interessanti sull’utilizzo della nuova molecola il Luspatercept, che ha la capacità di correggere l'eritropoiesi (è il processo di formazione dei globuli rossi) e di migliorare la produzione di emoglobina nel midollo del paziente stesso, e quindi di ridurre la frequenza delle trasfusioni.

I dati hanno evidenziato come le ferritine dei pazienti in trattamento con il Luspatercept siano diminuite notevolmente insieme alla riduzione delle emazie trasfuse, si attendono a breve

dati più consistenti forniti dalle risposte delle T2\* per vedere l’efficacia del trattamento sui depositi di ferro negli organi.

Un aspetto da evidenziare è stato fornito dall’utilizzo del format **“I pazienti incontrano gli specialisti”**, dove la platea ha avuto la possibilità di rivolgere una serie di domande a cui i clinici hanno risposto con dovizia di particolari.

Un format che ha riscosso un ottimo consenso tra i pazienti i quali hanno potuto fugare eventuali dubbi e hanno potuto confrontarsi con gli specialisti in un contesto più rilassato rispetto a quello di uno studio medico.

E’ intervenuto anche il neo Direttore Sanitario del Policlinico di Foggia il Dott. Leonardo Miscio, il quale oltre che a congratularsi per il Focus, ha ribadito le promesse fatte in precedenza durante un incontro in vide-

oconferenza con la Regione Puglia, i medici responsabili del Dh e i rappresentanti dell’ATE, di dare dignità al Dh Talassemia situato presso il Centro Trasfusionale, che lamenta locali inadeguati per il numero crescente di pazienti, e di aumentare l’organico del Centro Trasfusionale con l’assunzione di un ulteriore medico, per garantire una copertura quotidiana del Dh Talassemia penalizzato dalla turnazione dei medici prevista dal SIMT.

La conclusione dei lavori è stata affidata alla Vice Presidente dell’ATE Maddalena Tonti, la quale ha riportato i presenti ai tempi passati, all’incirca 40 anni addietro, ricordando lei piccina solita aprire i convegni con i discorsi strappalacrime.

Erano gli anni in cui la talassemia, una malattia rara da prognosi infausta, che grazie alla scoperta del chelante del ferro, si trasformò in una malattia con un orizzonte di vita migliore.

Ha ricordato che la ricerca, i medici che hanno preso a cuore il malato con la famiglia tutta, le associazioni che hanno portato avanti le battaglie per i diritti del talassemico, grazie a tutto ciò, oggi quei piccoli bambini dal futuro incerto, sono diventati adulti, mariti e mogli, genitori, nonni, professionisti, impiegati, viaggiatori, coltivano sogni, passioni e speranze...la speranza di una guarigione, e a tal proposito ha invitato i giovani pazienti a chelarsi al meglio in modo da arrivare in buone condizioni a questo agognato traguardo.

Un ultimo ringraziamento è stato rivolto ai medici per il loro operato e con la richiesta di supportare e sopportare i pazienti in questo, si augurano, lungo viaggio da malati cronici.





## Nasce il progetto europeo “Rare Disease Moonshot” per le malattie rare

**L'obiettivo è accelerare lo sviluppo di nuove terapie attraverso iniziative di collaborazione tra pubblico e privato**

Ad oggi si stima che il 95% delle malattie rare identificate (più di 7.000) non possieda una terapia approvata e per la maggior parte di queste patologie la ricerca è di fatto inesistente e risulta ostacolata da enormi sfide scientifiche.

Al ritmo odierno, si ritiene che servirebbero più di 100 anni per sviluppare trattamenti per tutte le malattie rare attualmente conosciute.

È in tale contesto che nasce l'iniziativa “Rare Disease Moonshot”, concepita al fine di accelerare la scoperta e lo sviluppo di farmaci per malattie rare e patologie pediatriche complesse.

Il progetto “Rare Disease Moonshot” si basa sull'impegno di sette diverse organizzazioni europee che hanno deciso di intraprendere un rapporto di collaborazione allo scopo di abbattere le barriere che impediscono alla comunità scientifica di individuare cure innovative per le patologie più rare e gravi che attualmente non dispongono di alcun trattamento e che spesso colpiscono i pazienti più giovani.

L'alleanza tra queste organizzazioni si pone come obiettivo quello di lavorare per mettere in comune le competenze, ridurre la frammentazione della ricerca scienti-

fica e promuovere una maggiore collaborazione tra le associazioni. Per poter raggiungere questi traguardi, esperti di malattie rare e ricercatori si riuniranno allo scopo di esplorare le varie opportunità di collaborazione possibili e di sostenere una serie di partenariati pubblico-privati con tre obiettivi principali:

- migliorare il contesto della ricerca traslazionale per promuovere lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche;
- otti-

- mizzare gli studi clinici e i percorsi normativi riguardanti le popolazioni di pazienti affetti da patologie con bassa prevalenza;

- sviluppare infrastrutture per accelerare il percorso di diagnosi e trattamento delle malattie rare.

Le sette organizzazioni che hanno preso parte al progetto “Rare Disease Moonshot” sono il Critical Path Institute (C-Path), la European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs (EUCOPE), lo European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN), EuropaBio, EURORDIS-Rare Diseases Europe, la European Fed-

eration of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) e la European Infrastructure for Translational Medicine (EATRIS).

Negli ultimi decenni si è assistito a un significativo avanzamento dell'innovazione medica che ha permesso di far emergere nuove tecnologie come, ad esempio, la terapia genica. Tra il 2000 e il 2021, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha approvato più di 200 nuovi farmaci orfani, rispondendo in questo modo alle esigenze di 6,3 milioni di pazienti affetti da malattie rare: tuttavia ancora molto resta da fare.

Il progetto “Rare Disease Moonshot” costituisce una risposta all'invito mosso dalla Commissione Europea ad affrontare i tanti bisogni medici ancora insoddisfatti, e si prefigge di raggiungere questo obiettivo promuovendo la collaborazione tra pubblico e privato non solo attraverso imprese congiunte, ma anche tramite iniziative di finanziamento condotte a livello nazionale ed europeo, e in coordinazione con altre attività internazionali.

“Rare Disease Moonshot” si basa infatti sulla convinzione che il divario scientifico e di capacità traslazionale nelle malattie rare non possa essere affrontato da singoli soggetti, né possa essere colmato in modo ottimale da un 'mosaico' di iniziative non coordinate tra loro.

Al fine di migliorare l'ecosistema delle malattie rare in Europa si rende quindi necessario elaborare soluzioni politiche che affrontino l'intero ciclo di sviluppo dei farmaci orfani, dalla scoperta fino all'arrivo al letto del paziente.

# 19<sup>^</sup>

## Vacanza estiva in Romagna

15 - 22 luglio 2023  
Madonna di Pugliano (PU)



06 | 02 | 2023  
AL VIA LE ISCRIZIONI

dal 6 febbraio troverete le istruzioni per iscrivere il  
vostro bambino sulle nostre pagine social

 @campoestivoinromagna

 @campoestivoinromagna

per info: campoestivoromagna@gmail.com - 335 6154812