

Prof. MOI

All'Onorevole Pierpaolo Vargiu

Riflessioni sui quesiti argomento dell'audizione

L'organizzazione della rete delle malattie rare è incentrata sulla attività di assistenza e di coordinamento della Clinica Pediatrica, Talassemie e Malattie Rare, che io dirigo e che ha sede nel Presidio Microcitemico di Cagliari. La Clinica ha in carico gran parte dei pazienti sardi con malattie rare registrati nel registro ISS nazionale delle malattie rare, includendo oltre a pazienti con malattie rare relativamente frequenti nella popolazione sarda, come le talassemie, anche malattie di estrema rarità. I pazienti sono seguiti nella nostra clinica con varie modalità assistenziali, in regime ambulatoriale, di DH e in regime di DO quando necessario per la insorgenza di manifestazioni cliniche urgenti.

L'organizzazione dell'assistenza consiste in una vera presa in carico che non si limita alla sola diagnosi clinica, come generalmente avviene nella maggior parte dei centri di genetica italiani, ma offre anche il *follow up* secondo percorsi diagnostico-assistenziali codificati in funzione della prevenzione delle complicanze più spesso associate con una determinata malattia rara, tenendo anche conto che molte di esse hanno una predisposizione allo sviluppo precoce di tumori. La rarità delle singole malattie e l'esperienza limitata ai servizi che accentrano i pochi pazienti esistenti comporta che i malati rari generalmente diagnosticata in età pediatrica siano seguita spesso in un reparto pediatrico anche nell'età adulta e questo accade anche nella nostra clinica salvo i casi in cui il tipo di prestazioni specialistiche o internistiche richieste riguardi complicanze indipendenti dalla malattia di base per le quali altri reparti maggiormente specializzati offrano una migliore assistenza clinica. La nostra esperienza e attività riguardano principalmente i malati rari con malattie ereditarie ematologiche, di cui la talassemia è la più importante, e poi le malattie genetiche e dismorfologiche, metaboliche, endocrinologiche, reumatologiche, gastro-enterologiche. Il Presidio microcitemico è anche sede di una UOC di Oncoematologia pediatrica a valenza regionale e del Centro pediatrico per le malattie emorragiche congenite. Di recente, il presidio ha acquisito una UOC di Neuropsichiatria infantile e una UOC di Pediatria

Generale. Il Presidio è dotato di Servizi di Cardiologia, di Radiologia e di Anestesia che sono in via di potenziamento quanto a tecnologie e risorse umane. Infine è previsto il trasferimento nel Presidio di una UOC di Chirurgia Pediatrica. Il presidio è dotato di un Servizio di Consulenza genetica in cui si prendono in carico le coppie e le famiglie a rischio di malattie genetiche o cromosomiche in fase pre- e postnatale.

Il supporto laboratoristico all'attività di assistenza e di ricerca sui malati rari è assicurato da laboratori di Genetica intramurari altamente specializzati in Genetica molecolare, Citogenetica, Immunogenetica, Screening neonatale oltre a un laboratorio di Ematologia di secondo livello cui fa capo anche lo Screening delle talassemie.

Ricerca di base e sperimentale sulle malattie rare.

La ricerca di base è volta alla comprensione dei meccanismi di regolazione dei geni globinici con enfasi sulla possibilità di individuare nuovi geni coinvolti nella regolazione e nella riattivazione della produzione di geni globinici fetali nell'età adulta, situazione che condurrebbe alla guarigione della talassemia.

Altre ricerche di base hanno come scopo il miglioramento degli attuali vettori di terapia genica e l'applicazione delle nuove tecnologie di *genome editing* alla riparazione dei difetti genetici con un meccanismo di taglia e cuci con cui si rimuove il tratto di gene difettoso sostituendolo con una sequenza normale (ricombinazione omologa). Per quanto la nostra esperienza principale sia nel campo della talassemia, queste terapie qualora si rivelassero efficaci, potrebbero facilmente essere trasferite ad altre malattie rare.

La ricerca clinica sperimentale è principalmente rivolta alla terapia della talassemia con sperimentazioni di fase 2, 3 e 4 in cui si valuta l'efficacia di nuove formulazioni di ferrochelanti orali, di farmaci in grado di aumentare la produzione di emoglobina, di farmaci o sostanze chimiche in grado d'inattivare gli acidi nucleici di agenti patogeni teoricamente prevenendo ogni possibile infezione trasmessa per via trasfusionale. Una prossima sperimentazione da studi su modelli murini di talassemia promuoverebbe la differenziazione cellulare riducendo la splenomegalia e quindi anche il consumo di sangue attribuibile alla eccessiva distruzione intrasplenica dei globuli rossi.

Sperimentazioni su altre malattie rare valutano l'efficacia di olii polinsaturi nella terapia di una forma particolare di atassia spinocerebellare di cui il nostro centro ha contribuito a identificare il gene causale. Un'altra sperimentazione è rivolta alla scoperta di autoanticorpi patogenetici presenti nella poliendocrinopatia autoimmune, il cui blocco funzionale avrebbe importanza terapeutica.

Una sperimentazione di Fase 1 attualmente in atto riguarda la terapia genica della beta-talassemia con vettori lentivirali. La sperimentazione è in collaborazione con lo Sloan-Kettering Cancer Center di New York con cui abbiamo da vari anni avviato una collaborazione che prevede scambi di ricercatori e clinici oltre all'arruolamento di pazienti sardi candidati alla terapia genica della beta-talassemia. La sperimentazione di terapia genica della beta-talassemia è in corso e prevede l'arruolamento di 10 pazienti di età superiore ai 18 anni che non abbiano un donatore di midollo compatibile.

L'elenco delle sperimentazioni è disponibile in un file separato se lo riterrete opportuno.

Utlizzo dei farmaci off-label

Ricorriamo alla distribuzione *off-label* principalmente nell'impiego di farmaci ferrochelanti per rimuovere il ferro in eccesso dall'organismo di pazienti talassemici con grave sovraccarico di ferro cardiaco e alto rischio di morte da cardiopatia.

L'associazione di 2 farmaci ferrochelanti (Desferoxamina e deferiprone) è stata collaudata sperimentalmente nel nostro centro nel decennio trascorso e attualmente costituisce una cura salvavita nei pazienti affetti da grave emosiderosi cardiaca.

L'associazione è anche stata proposta ed approvata dall'AIFA in erogazione diretta ad opera del SSN tramite la legge 648, ma la determina è stata poi sospesa dalla stessa AIFA a seguito dell'osservazione che non esisteva letteratura che garantisse la sicurezza d'uso ai dosaggi elevati dei farmaci e che la determina non imponeva limiti di dosaggio per i farmaci in associazione. La risoluzione della questione è stata poi affidata dall'AIFA all'EMA in considerazione della rilevanza europea dell'uso dell'associazione

Modalità di sensibilizzazione dell'utenza.

La sensibilizzazione dell'utenza e dell'opinione pubblica sulle malattie rare è affidata al personale del Centro di Coordinamento del Presidio Microcitemico e dei vari presidi di riferimento regionali. In particolare, la sensibilizzazione nel Centro di Coordinamento

Regionale delle Malattie Rare è finalizzata a informare e preparare pazienti e clinici su tali patologie con l'organizzazione di convegni regionali annuali e il supporto ad altre attività e convegni dedicati promossi dai vari referenti regionali.

L'accesso dell'utenza ai servizi del Centro è facilitato dall'attivazione di un numero verde nazionale che garantisce con pediatri e genetisti risposte qualificate a ogni tipo di quesito posto dalle ore 8 alle ore 14 di tutti i giorni feriali. Fuori orario gli operatori del Centro rispondono all'indirizzo mail info@malattieraresardegna.it. La sensibilizzazione è anche diffusa con la creazione di un sito Internet delle Malattie Rare della Regione Sardegna ricco di contenuti e aggiornato costantemente. Particolarmente efficace e apprezzata è stata la creazione di un'applicazione gratuita per iPhone, pratica e di facile utilizzo, in qualsiasi momento e luogo, per ottenere, tra le varie informazioni, anche i codici d'esenzione, le indicazioni sui centri e referenti clinici per ciascuna malattia rara con contatti, mappe e percorsi per poterli raggiungere, essenziali riferimenti normativi, nonché la possibilità di verifica delle pratiche pendenti. Il sito e l'App per dispositivi mobili sono visualizzabili e scaricabili al seguente link:

<http://www.malattieraresardegna.it/>

Politiche sociali

A mia conoscenza, nonostante i precedenti governi regionali abbiano sempre manifestato l'intenzione di promuovere interventi a favore dei malati rari, non sono state adottate finora in Sardegna politiche sociali in loro favore con l'eccezione di una vecchia L.R. n. 27/83 che prevede un rimborso sotto forma di assegno mensile per spese di viaggio e soggiorno per i talassemici, emofilici ed emolinfopatici che risiedono oltre 30 km dalla sede d'assistenza.

Abbiamo apprezzato favorevolmente l'intervento della Regione Sardegna a sostegno delle esigenze sanitarie di alcune categorie di pazienti con Malattia Rara che necessitano di cure con ausili ortodontici o prodotti dermatologici extra Lea. Con una delibera regionale, valevole per l'anno 2014 e l'anno 2015, sono stati stanziati dei fondi per l'acquisto di tali prodotti o ausili (DGR 48/33 DEL 2/12/14 e DGR 49/40 del 26/11/2013).

Screening neonatali

Pur in assenza di un Centro di Screening neonatale formalizzato da un'atto istitutivo regionale, per volontà dei Direttori che mi hanno preceduto, nella Clinica Pediatrica 2 è attivo lo screening neonatale regionale della fenilchetonuria (da alcuni decenni) e lo screening facoltativo esteso di circa 30 malattie del metabolismo da soli 2 anni e con finanziamenti in scadenza nell'anno 2016. Attiguo allo screening delle malattie del metabolismo, opera nello stesso presidio microcitemico il servizio di Endocrinologia che esegue lo screening obbligatorio dell'ipotiroidismo congenito. Non è ancora attivo, ma la regione sta predisponendo lo screening obbligatorio della Fibrosi Cistica.

Considerando che i costi maggiori sono imputabili alla spedizione via corriere dei campioni di sangue secco su carta da filtro, tutti gli screening obbligatori e facoltativi potrebbero essere offerti senza aumenti di spesa pubblica, se fossero istituzionalizzati e accorpati in un unico Centro di Screening neonatale.

Inserimento sociale e scolastico

Le informazioni al riguardo sono sporadiche e non esiste un sistema che consenta di avere dei dati attendibili. Tuttavia diversi genitori segnalano le difficoltà ad ottenere le ore di sostegno necessarie e le attrezzature (pc, tablet) oltre alle difficoltà legate alle barriere architettoniche.

Strumenti di monitoraggio

In attesa dell'attivazione, ormai prossima, del Registro Regionale per le Malattie Rare l'azione di sorveglianza nei confronti dei centri della rete è effettuata da parte del Centro di Coordinamento Regionale sulla base delle segnalazioni ricevute dai pazienti sia attraverso il numero verde e E-mail che tramite l'accesso diretto. In via sperimentale abbiamo anche attivato, nel nostro sito delle Malattie Rare, un sistema di valutazione da parte degli utenti sui servizi disponibili nel Presidio Microcitemico con la possibilità di esprimere vari gradi di giudizio positivi e negativi sull'operato dei servizi e degli operatori. Dopo un periodo di rodaggio il sistema sarà esteso a tutti i presidi regionali.

Il Centro di Coordinamento si rende disponibile nei confronti di pazienti e genitori per attivare corsi d'informazione sulle singole patologie (meeting organizzati dalle

associazioni) e supporta le iniziative delle singole associazioni. Con finanziamenti da Banco di Sardegna, nell'anno 2013 è stato attivato un Progetto di Musicoterapia e osteopatia per i pazienti con Sindrome di Rett che è stato riproposto anche per il 2015.

Coinvolgimento delle Associazioni.

L'Associazione più importante dei talassemici sardi dispone di un proprio spazio segreteria all'interno del Presidio e interagisce strettamente con il personale del Centro di Coordinamento nell'organizzazione di congressi, meeting per la raccolta di sangue, comunicazioni agli associati e attività d'informazione sulle problematiche socio-sanitarie tipiche dei pazienti e sulle innovazioni terapeutiche immediate e future. Gli spazi sono insufficienti per accogliere intra-mura ogni Associazione, ma in concerto con la Direzione Sanitaria offriamo la disponibilità di assistenza tecnica, attrezzature e spazi gratuiti all'interno del Presidio per gli incontri delle Associazioni minori. Rappresentanti delle Associazioni federate sono previsti nel tavolo tecnico regionale delle Malattie Rare che, essendo decaduto, è di imminente ricostituzione.

Problematiche attinenti all'assistenza MR

Complessità dell'assistenza al MR.

L'assistenza al malato raro comporta tempi e costi superiori ad altri servizi con percorsi diagnostico-terapeutici meglio definiti (difficoltà della visita, spedizioni di esami genetici esterni, pianificazione ed esecuzione di esami strumentali, interazioni frequenti con centri nazionali e internazionali).

Multidisciplinarietà dell'approccio al MR.

Oltre che la presa in carico ad opera di un referente per patologia, il MR necessita di consulenze e prestazioni plurispecialistiche generalmente extra-presidio, con inconvenienti per i pazienti e ripercussioni sulle liste d'attesa e sui tempi alla diagnosi. Abbiamo richiesto e riproposto varie volte ai vertici aziendali convenzioni con specialisti che esercitassero nel Presidio almeno alcuni giorni per settimana, ma finora è stata attivata solo la consulenza ortopedica una volta alla settimana.

Per ovviare alle lungaggini e nell'interesse dei pazienti spesso si rendono necessari ricoveri in DH con alta probabilità di inappropriata.

Migrazione dall'età pediatrica all'età adulta

La rarità delle patologie comporta che all'atto del compimento dei 18 anni, quando i malati rari dovrebbero essere trasferiti al medico dell'adulto, si incontrino spesso gravi ostacoli. Per alcune malattie le competenze sviluppate dai pediatri e il desiderio stesso di continuità dell'assistenza dei pazienti comporta la richiesta che siano gli stessi pediatri a garantire l'assistenza anche in fase adulta. Ciò è frequente, nel nostro Presidio, nel caso di Talassemia, anemia falciforme e altre malattie ematologiche rare che sono gestite abitualmente da pediatri nel Presidio Microcitemico per le attività assistenziali di base. Tuttavia in concomitanza con l'insorgenza di alcune complicanze l'assenza di posti letto disponibili rende spesso difficile il ricovero del paziente con acuzie anche nei centri di riferimento per patologia dell'adulto.

Insufficienza del personale e del ricambio generazionale

Vari servizi, tra cui in modo particolare i servizi di Genetica Clinica e di Ematologia pediatrica, che per la loro efficienza diagnostica e assistenziale si sono imposti come servizi di qualità e servono un ampio bacino regionale, sono attualmente gestiti da personale medico e infermieristico insufficiente ai bisogni dell'utenza (un solo medico con l'aiuto di uno specializzando per l'ematologia e 2 specializzandi e un assegnista precario per la Genetica Clinica). L'insufficienza del personale contribuisce all'allungamento della lista d'attesa e genera disagi per i pazienti. Il personale strutturato esperto è prossimo alla pensione e occorre prevedere sostituti con training appropriato.

Precarietà del personale del Centro di Coordinamento MR

Il Centro di coordinamento si regge principalmente sull'attività di personale precario con finanziamenti ministeriali in scadenza il prossimo anno. Sarebbe opportuno non disperdere l'esperienza da loro accumulata in questi anni di lavoro e indire procedure per la loro stabilizzazione.

Attivazione del registro regionale.

Per quanto la convenzione per l'acquisizione del Registro del Veneto sia stata deliberata il 18-07-12, il percorso di attivazione del Registro Regionale delle MR non è ancora concluso anche se finalmente se ne vede il traguardo. Le difficoltà nell'attivazione riconoscono molteplici cause, tra cui le innumerevoli passività burocratiche e le resistenze degli operatori sul territorio.

Per quanto la Sardegna disponesse di una rete informatica SPC molto ben sviluppata, mancava però la connessione con il Veneto che doveva passare tramite una connessione di tipo privato per la cui acquisizione è trascorso quasi un anno. Una volta stabilita la connessione Veneto-Sardegna, nonostante pressanti solleciti via mail e telefonici, solo recentemente abbiamo ottenuto il feedback che tutti i centri di accesso delle varie ASL regionali erano collegati e vedevano il Sito del Veneto. Sono occorsi tempi molto lunghi per ottenere anche semplicemente i dati anagrafici dei referenti per patologia distribuiti sui presidi del territorio e nonostante varie richieste, fatte oltre che dal centro coordinatore anche dal Direttore Generale della Sanità, 11 distretti su 28 non hanno ancora fornito i dati anagrafici del medico che dovrebbe valutare e inserire nel registro i pazienti che trasferiscono la loro residenza in Sardegna, atto indispensabile all'attivazione. Questo è l'ultimo tassello prima dell'attivazione vera e propria e contiamo di risolverlo entro 2 settimane. Il prossimo passo sarà la formazione all'utilizzo del registro che verrà fatta dai colleghi del Veneto come previsto nell'accordo tra le due regioni. Inizialmente sarà attivato il modulo esenzioni e successivamente anche l'accesso ai piani diagnostico-terapeutici che saranno visibili e stampabili nei punti d'accesso del territorio e visibili anche ai medici/pediatrati di base.

Insufficienze strutturali del Presidio Microcitemico.

Il Presidio è oggetto di una ristrutturazione globale che avrebbe dovuto terminare nel 2010, ma è tuttora in corso con 3 piani su 6 ancora da ristrutturare e accreditare. Il trasferimento di altri reparti ha ridotto gli spazi disponibili per i pazienti con MR e lo stesso Centro di Coordinamento è transitoriamente allestito in uno spazio di fortuna ricavato accanto alla Biblioteca.

Screening per le microcitemie

Segnalo che a seguito della decadenza del periodo di attuazione dello screening per la microcitemia previsto nella legge regionale istitutiva si è creata la situazione

paradossale che la Sardegna, con la più alta frequenza di portatori sani, non offre più lo screening gratuito per le microcitemie. Il DG della Sanità Regionale ha però manifestato disponibilità a riformulare una nuova legge al proposito.