

β -talassemia

IMPLICAZIONI SOCIO-SANITARIE
REGIONALI DI FRONTE ALLE RECENTI
INNOVAZIONI TERAPEUTICHE



www.3psolution.it

Board

Maria Domenica Cappellini, Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano

Davide Croce, Direttore del Centro di Ricerca sull'Economia e il Management in Sanità e nel Sociale (CREMS), Università Carlo Cattaneo LIUC, Castellanza (VA)

Francesca Ferrara, SC Medicina Interna, AOU Policlinico di Modena

Gian Luca Forni, Past President SITE, Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - Ematologia Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite - E.O. Ospedali Galliera, Genova

Filomena Longo, Dirigente Medico, Centro di Riferimento Regionale Emoglobinopatie; AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano - Università degli studi di Torino

Raffaella Origa, Presidente SITE, Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - Centro di riferimento per anemie rare e dismetabolismi del ferro ed ematologia pediatrica non oncologica, Cagliari

Silverio Perrotta, Responsabile Ematologia ed Oncologia pediatrica, Centro di cura delle Talassemie ed Emoglobinopatie, AOU Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Francesco Sorrentino, Responsabile UOS Talassemia, Centro regionale Anemie rare e disturbi del metabolismo del ferro, ASL Roma 2 - Ospedale Sant'Eugenio- CTO A. Alesini, Roma

Raffaele Vindigni, Presidente UNITED Onlus, Federazione Nazionale delle Associazioni per le Anemie Rare, le Talassemie e la Drepanocitosi

Sommario

Introduzione alla patologia	3
Nuovi scenari terapeutici.....	4
Tavola rotonda - <i>“Come gestire l’innovazione, tra gli unmet needs dei pazienti e l’organizzazione sanitaria regionale. Criticità e soluzioni”</i>	6
<i>Unmet needs</i>	6
Criticità riscontrate.....	6
Key messages - Suggerimenti condivisi con il board.....	12

Introduzione alla patologia

Le Sindromi Talassemiche sono malattie congenite appartenenti al gruppo delle anemie ereditarie, riconosciute dal Servizio Sanitario Nazionale come malattie rare.

Le Sindromi Talassemiche sono caratterizzate dalla mancata o ridotta produzione delle Emoglobine, proteina contenuta nei globuli rossi, che ha l'importante funzione di veicolare l'ossigeno nell'organismo. Questa mancata produzione è causata da un difetto genetico che provoca la mancata o ridotta produzione di una o più catene globiniche che, assemblate, costituiscono l'emoglobina. Nel caso della beta-talassemia è carente la catena beta dell'emoglobina e l'eccesso di catene alfa libere causa eritropoiesi inefficace con ridotta produzione di globuli rossi e di conseguenza anemia.

I cluster dei difetti genetici di questa patologia si trovano in aree specifiche del globo che spesso si sovrappongono alle aree malariche, come Africa, Asia e bacino del Mediterraneo, tuttavia in seguito alle migrazioni i soggetti affetti si ritrovano oggi anche nei Paesi europei. In Italia le Sindromi Talassemiche sono endemiche, originariamente nelle aree precedentemente malariche come il delta del Po, il sud Italia e le isole. Tale patologia a livello mondiale colpisce circa l'1.5% della popolazione ed in Italia sono circa 7.000 i soggetti affetti così distribuiti: 2.500 in Sicilia, 1.500 in Sardegna e 3.000 soggetti distribuiti nel resto d'Italia con maggiore presenza in Puglia, delta del Po, Lazio e Calabria.

La beta-talassemia, caratterizzata da ridotta o totale assenza della sintesi della catena beta, è la forma più frequente nel bacino del Mediterraneo, in Italia e attualmente anche nel resto d'Europa.

L'eritropoiesi inefficace nella beta-talassemia determina un'anemia di grado variabile. Clinicamente si distinguono forme Trasfusione Dipendente (TDT) e Non Trasfusione Dipendente (NTDT) a seconda del fabbisogno trasfusionale di globuli rossi. Purtroppo il sovraccarico di ferro dovuto alle trasfusioni ed al maggior assorbimento intestinale, è la principale causa di morbilità, poiché il nostro organismo non ha la capacità di eliminarlo se non adeguatamente trattato con terapia ferrochelante. Il ferro in eccesso si deposita negli organi e può determinare gravi complicanze come epatopatie, cardiopatie ed endocrinopatie.

Non tutti i casi di talassemia sono uguali e, anche a parità di genotipo, l'espressione clinica è molto variegata, costituendo una sfida per il clinico nel suo percorso di diagnosi e cura.

Nel processo diagnostico e terapeutico del paziente con beta-talassemia sono di fondamentale importanza lo screening preconcezionale della coppia, la diagnosi precoce del soggetto affetto, la presenza nel percorso di diagnosi e cura di un team multidisciplinare, e l'informatizzazione delle cartelle cliniche dei pazienti, che ne consenta la fruizione da parte dei vari esperti.

La talassemia nella sua forma più grave, ha un impatto significativo sulla qualità di vita (QoL) dei soggetti che ne sono affetti, che devono seguire una terapia convenzionale molto impegnativa: terapia trasfusionale ogni 15/21 giorni per compensare l'incapacità di produrre globuli rossi ed emoglobina e terapia ferro-chelante giornaliera per rimuovere il ferro in eccesso.

Per superare questo tipo di terapia e diminuire la necessità delle trasfusioni, la ricerca in questi ultimi anni ha fatto numerosi passi in avanti.

I target della ricerca sono stati: la cellula staminale ematopoietica, l'eritropoiesi inefficace, il metabolismo del globulo rosso e le proteine che controllano il metabolismo del ferro.

Nuovi scenari terapeutici

Nell'ottica di migliorare la QoL dei pazienti talassemici, limitando l'uso della terapia trasfusionale e diminuendo conseguentemente l'utilizzo di una risorsa limitata qual è il sangue, la ricerca scientifica di questi ultimi anni si è concentrata sullo studio delle basi genetiche e della fisiopatologia delle sindromi talassemiche. I target di studio sono stati: la cellula staminale ematopoietica per la terapia genica, l'eritropoiesi inefficace, il metabolismo del globulo rosso e le proteine che controllano il metabolismo del ferro.

La **terapia genica** consiste nella possibilità di correggere il difetto genetico a livello della cellula staminale ematopoietica (CSE). A livello teorico, essendo la beta-talassemia una malattia monogenica, causata dal difetto di un singolo gene, sostituendo il gene difettoso si dovrebbe guarire la malattia. In realtà, il gene corretto deve essere veicolato nella cellula staminale del paziente (procedura detta **gene addition**) mediante un vettore virale ed essere espresso a sufficienza per produrre un'adeguata quantità di emoglobina. Le cellule staminali del paziente vengono raccolte mediante aferesi ed il paziente deve poi essere sottoposto a terapia mieloablativa prima di ricevere indietro le sue cellule staminali trasdotte.

Attualmente sono in corso diversi trial clinici per lo studio e la messa a disposizione della terapia genica mediante *gene addition*; l'Italia ha dato un contributo importante nella ricerca in questo ambito, con l'impegno di diversi gruppi di ricerca.

Nel 2019, l'European Medicines Agency (EMA) ha approvato la terapia genica per la terapia dell'anemia nei pazienti talassemici trasfusione dipendenti mediante *gene addition* tramite un vettore lentivirale. Il prodotto è stato commercializzato col nome Zynteglo®. L'utilizzo di questo farmaco è però stato limitato a pazienti che hanno un genotipo non beta zero-beta zero, cioè un fenotipo non severo. Va segnalato inoltre che dall'agosto 2021 è stato sospeso da parte dell'azienda farmaceutica il programma di sviluppo di Zynteglo in Europa.

L'altro approccio molecolare di terapia genica è chiamato **genome editing** e consente di correggere geni già presenti nel patrimonio genetico dei soggetti. Con questo approccio nel caso specifico della talassemia l'obiettivo è quello di riattivare la produzione di emoglobina fetale, in modo da compensare con la produzione delle catene gamma il deficit di sintesi di catene beta-globiniche. Il target molecolare è il fattore di trascrizione BCL11A che, in condizioni di normalità, reprime la sintesi di emoglobina fetale; tramite il sistema CRISPR-Cas9 modificando la funzione di questo fattore trascrizionale, si può ottenere la riattivazione della produzione di emoglobina fetale. I pazienti trattati con quest'approccio hanno ottenuto un aumento di emoglobina nei mesi di follow-up raggiungendo valori di normalità.

In entrambi questi approcci di terapia genica, *gene addition* e *gene correction*, è previsto che le cellule staminali ematopoietiche siano prelevate dal paziente, manipolate in laboratorio attraverso le due procedure o di inserzione del gene (*gene addition*) o di manipolazione del genoma (*gene correction*) e poi, una volta modificate, reinfuse nel paziente. La procedura richiede una terapia mieloablativa preventiva per ottenere prima un'ablazione del midollo osseo del paziente e consentire poi il reinserimento delle cellule staminali ematopoietiche modificate.

Un approccio terapeutico alternativo alla terapia genica, innovativo e che comporta una più semplice modalità di somministrazione è l'utilizzo di una molecola, Luspatercept, che modula l'eritropoiesi, riducendo l'apoptosi intramidollare dei precursori eritroidi. Luspatercept è una proteina di fusione che interviene nel processo di maturazione dei precursori eritroidi: neutralizza i componenti della famiglia dei TGF-Beta che inibiscono l'eritropoiesi, consentendo così alle cellule eritroidi di completare il processo di maturazione. Luspatercept è il primo e unico agente che promuove la maturazione eritroide approvato in Europa e rappresenta una nuova classe terapeutica. Il vantaggio di usare questo

farmaco è che può essere somministrato a tutti i pazienti con beta-talassemia, a prescindere dal genotipo, per via sottocutanea. Di fatto, Luspatercept ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il fabbisogno trasfusionale (nell'11% dei casi porta ad indipendenza trasfusionale) ed anche nel ridurre lo stato di sovraccarico di ferro; viene somministrato per via sottocutanea ogni 3 settimane e ha effetti collaterali ben tollerabili e che diminuiscono con il tempo. Luspatercept è stato registrato nel 2019 da FDA e nel 2020 da EMA per la terapia dell'anemia nei pazienti talassemici trasfusione dipendenti. Sono stati sottomessi alle autorità regolatorie i risultati del trial clinico nelle forme non trasfusione dipendenti.

L'altra possibilità terapeutica è quella di **modulare il metabolismo del ferro** che, nelle sindromi talassemiche, è compromesso per due motivi: da un lato si accumula più ferro a causa del maggior assorbimento conseguente l'eritropoiesi inefficace e l'emolisi e dall'altro si accumula ferro in seguito all'apporto trasfusionale. Poiché il metabolismo del ferro è un sofisticato sistema in cui intervengono diverse proteine che regolano l'accumulo e la ridistribuzione di ferro, si è visto che agendo su tali regolatori è possibile correggere anche l'anemia. A tal proposito, ci sono diverse molecole ricombinanti che sono attualmente in sperimentazione e che potrebbero essere impiegate in futuro nella cura della beta talassemia.

Altri target terapeutici sono le **proteine che controllano il metabolismo del globulo rosso**: tra queste molecole, va segnalato il Mitapivat un attivatore della Piruvato kinasi (PK) già utilizzato nel deficit di PK che potrebbe avere un ruolo anche nelle talassemie nel modificare e migliorare il metabolismo del globulo rosso.

Lo scenario terapeutico nell'ambito della beta-talassemia ha avuto uno sviluppo esponenziale nell'arco degli ultimi 5-10 anni, ma restano questioni aperte come l'efficacia, i costi e la sostenibilità dei trattamenti, il rapporto rischio/beneficio e la possibilità di accesso a queste terapie, visto che la patologia è molto diffusa nei paesi in via di sviluppo. L'approccio terapeutico innovativo avrà certamente un impatto notevole sulla qualità della vita (QoL) e sulla sopravvivenza dei pazienti, ma è indubbio che avrà anche un impatto socio-economico e socio-sanitario che impone una piena condivisione con le istituzioni. Tali problematiche sono affrontate nel seguente documento.

Tavola rotonda - “Come gestire l’innovazione, tra gli unmet needs dei pazienti e l’organizzazione sanitaria regionale. Criticità e soluzioni”

Nel corso del 2021 è stato realizzato un ciclo di incontri regionali tra diversi stakeholder ed esperti coinvolti nella gestione della beta-talassemia in Italia, atto a contestualizzare il *patient journey* del paziente talassemico, con relativi e conseguenti *unmet needs*, criticità da affrontare, suggerimenti e raccomandazioni.

Unmet needs

Gli *unmet needs* emersi dalle diverse tavole rotonde sono i seguenti:

1. **Indipendenza trasfusionale:** ridurre il fabbisogno trasfusionale dei pazienti è un obiettivo da raggiungere perché il sangue non è un bene inesauribile, soprattutto perché spesso il numero di donatori spesso non è sufficiente a soddisfare il fabbisogno. Inoltre il paziente ritiene la trasfusione vincolante con implicazioni negative sulla qualità della vita (un aspetto molto pesante della propria terapia).
2. **Riduzione del rischio di infezione da trasfusioni e di reazioni trasfusionali:** il sangue è un prodotto che, per quanto controllato e purificato, racchiude sempre dei potenziali rischi di infezione e di reazioni avverse.
3. **Miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita** dei pazienti affetti da talassemia.
4. **Più possibilità di guarigione:** ad oggi le talassemie sono malattie trattabili, ma inevitabilmente croniche da cui non si guarisce.
5. **Riduzione della necessità di accessi (visite) al centro di riferimento da parte del paziente con talassemia:** le cronicità vanno affrontate assicurando la continuità tra i diversi setting assistenziali. La telemedicina, ad esempio, può assicurare a distanza il monitoraggio dei pazienti che per difficoltà logistiche sono nella impossibilità ad accedere ai centri di cura.
6. Possibilità di avere **farmaci long acting** che garantiscano un'attività terapeutica prolungata e la riduzione del numero delle somministrazioni dei farmaci stessi.

Criticità riscontrate

Carenza di personale specializzato

Dal progetto a cura della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) e della Fondazione Istituto Studi Direzionali (ISTUD), realizzato in collaborazione con UNITED ONLUS e conclusosi nel 2015, è emerso che il 90% dei pazienti con talassemia ha una qualità della vita soddisfacente; tuttavia, dai risultati dei questionari inviati ai pazienti e ai medici è emerso che i centri specialistici di cura rischiano di diventare meno efficienti, a causa dei tagli delle risorse e della carenza di personale specializzato. Molti centri di riferimento sono in condizioni di grande criticità perché non vedono riconosciuta la loro attività né il proprio futuro e questo li rende molto poco attrattivi per i giovani medici specialisti. Di conseguenza si registra la difficoltà a trattenere medici afferenti al centro con il rischio di disperdere l'esperienza fatta e non assicurare un adeguato ricambio generazionale. Spesso accade che un giovane medico, formato nel centro durante la specialità, si rivolga altrove perché non ha prospettive future concrete. Questo aspetto merita particolare attenzione da parte delle istituzioni regionali e può influire negativamente, ritardando il processo diagnostico della patologia e rendendo difficoltosa la presa in carico e la gestione del malato.

Il numero degli specialisti internisti, ematologi e pediatri esperti in talassemia non è distribuito uniformemente nel territorio italiano e non permette diversi casi l'attuazione ottimale dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA). Inoltre il periodo di transizione dalla fase pediatrica alla vita adulta, che rappresenta un momento particolarmente critico, non viene affrontato per la mancanza di risorse adeguate.

Dai vari incontri è emerso che, più o meno tutti i centri di cura della beta-talassemia sono in grossa difficoltà per quel che riguarda la reperibilità di nuovi professionisti. Se non si fa fronte subito a questa criticità, il rischio è che ci si ritroverà con tanta innovazione ma poche persone in grado di gestirla e altrettanto meno persone che ne beneficeranno. Il progresso scientifico, infatti, deve essere accompagnato da una adeguata preparazione clinica ed il personale specializzato deve essere in grado di gestire le nuove terapie: solo così il maggior numero di persone potrà avere accesso a tutti i trattamenti innovativi e si potrà garantire al paziente una migliore qualità della vita.

Necessità di definire e formalizzare team multidisciplinari

Per curare le talassemie è necessario un team multidisciplinare, specializzato e stabile per ogni centro. In diverse Regioni d'Italia questo team di fatto esiste già, ma dovrebbe essere strutturato e istituzionalizzato per consentire ai medici di organizzare meglio il loro lavoro e per garantire al paziente una assistenza ottimale. È opinione condivisa da tutti i clinici che questo gruppo debba comprendere anche uno psicologo, possibilmente strutturato, che fornisca assistenza psicologica ai pazienti, ai familiari dei pazienti, ma anche al personale sanitario stesso. Il team multidisciplinare dovrebbe includere anche il medico di medicina generale: i pazienti talassemici, infatti, fortunatamente hanno oggi un'aspettativa di vita lunga ed è importante quindi avere una figura di riferimento sempre presente a livello territoriale; inoltre, i pazienti talassemici convivono anche con molte altre patologie e la figura del medico di medicina generale è l'unica che può assicurare cure integrate e continuative con accesso facilitato e di prossimità.

Raccolta e integrazione dei dati: informatizzazione dei sistemi e Registro Nazionale delle Talassemie ed Emoglobinopatie

La raccolta dei dati dei pazienti si è rivelata un elemento essenziale per avere precisi dati epidemiologici, seguire il *patient journey* dei pazienti affetti da beta talassemia, e per aumentare le informazioni e le conoscenze utili nell'ambito della ricerca scientifica. Perché questi dati siano utili alla comunità medico-scientifica, è necessario che siano immediatamente disponibili e condivisibili e ciò può avvenire soltanto mediante un processo di **informatizzazione di tutte le strutture** presenti sul territorio regionale e nazionale. Per legge è previsto il "Registro delle Talassemie ed Emoglobinopatie" inserito tra i registri di patologia che dovrebbe essere uno strumento essenziale per le valutazioni epidemiologiche nazionali.

Un'altra potenzialità dei sistemi informatizzati è quella di poter **incrociare tra loro flussi di dati**, non solo per il corretto monitoraggio dei pazienti, ma anche per avere in tempo reale un'idea di quello che accade, delle attività che vengono svolte e del contributo dei vari presidi che spesso è disomogeneo. L'obiettivo è anche quello di inviare un data set condiviso a contributo del registro nazionale per le malattie rare. Inoltre, il lavoro di *record linkage* permette di avere un'idea precisa dei pazienti presenti in ciascuna regione, come si distribuiscono all'interno delle varie fasce di età, dove sono seguiti e le loro caratteristiche. Conseguenza logica dell'assistenza multidisciplinare al paziente beta-talassemico è **l'integrazione dei dati e l'analisi dei cosiddetti big data**. A tal proposito, servono figure specialistiche in grado di integrare i dati raccolti. I sistemi informativi, quindi, si devono adeguare al percorso di cura interdisciplinare: ad esempio,

il sistema informativo implementato in Puglia ha una funzione detta "INTEGRA" che consente ai medici di interagire e confrontare l'appropriatezza prescrittiva. Inoltre tale sistema informativo dà indicazioni sulla specifica entità nosologica che colpisce il paziente. Ad esempio, per un certo gruppo, il codice di esenzione è lo stesso, ma i malati all'interno di quel gruppo sono diversi: il sistema consente di vedere qual è la specifica malattia dello specifico paziente, oltre a fornire indicazioni quasi in tempo reale circa l'anamnesi patologica dello stesso. Il sistema consente anche di inserire i piani terapeutici personalizzati in modo da tracciare equità di cura e appropriatezza, oltre a permettere un confronto tra i centri.

Esempio di informatizzazione del sistema è la **cartella clinica digitale** WebTHAL, unica cartella specialistica che consente la gestione integrata delle Emoglobinopatie.

Requisito necessario e sufficiente al corretto funzionamento dei sistemi informativi è la collaborazione dei centri con il supporto della propria istituzione legale (Direzione) che deve aumentare per diminuire le disparità sanitarie presenti oggi sul territorio italiano. I sistemi informativi hanno grosse potenzialità, ma attualmente sono poco sfruttati sia a livello regionale che a livello nazionale.

Lo sviluppo della telemedicina

L'emergenza da Covid-19 ha fatto emergere la necessità di creare uno strumento di comunicazione alternativo tra medici e pazienti rispetto a quello comune: la telemedicina, strumento che dà la possibilità di gestire il PDTA del paziente anche per via telematica, evitando al paziente, quando possibile, l'accesso al centro. La telemedicina è molto utile anche per la condivisione dei documenti ufficiali con i pazienti, oltre che per i consulti. Tutti i clinici sono concordi sul fatto che il supporto telematico migliori la qualità del lavoro dei medici e la qualità della vita dei pazienti.

In Lombardia il servizio di telemedicina è parzialmente presente e tende a svolgere, ove possibile, prestazioni dematerializzate.

In Puglia, in seguito all'avvento della pandemia, è nata la piattaforma "A casa", programma di teleassistenza per i pazienti con malattie rare. Tuttavia, lo sviluppo delle attività di teleassistenza può progredire solo se c'è una connessione tra i nodi della Rete Malattie Rare, cosa che attualmente è ancora abbastanza limitata.

In Lazio fin dai primi tempi della pandemia sono state pienamente attivate le Centrali di continuità assistenziali rendendo possibile l'erogazione della terapia trasfusionale a domicilio del paziente emoglobinopatico con infezione da Covid. Grazie a tale esperienza si sta delineando la struttura del servizio di telemedicina regionale per le talassemie. Sarà una vera e propria piattaforma digitale che consentirà di fornire ai pazienti servizi di qualità nel minor tempo possibile. Intanto, sono state istituite piattaforme di teleassistenza come "Lazio Advice" o "Lazio Doctor per Covid" per tutti i pazienti Covid-positivi per agevolare il collegamento con i medici di medicina generale. Recentemente, è stata autorizzata l'assistenza a distanza anche da parte del personale infermieristico e non medico, in modo da implementare il servizio anche in questo senso.

L'auspicio è che in futuro la telemedicina si diffonda sempre di più in modo da rendere più agile il lavoro quotidiano dei medici e da garantire un'assistenza immediata al paziente.

Consolidamento e supporto della Rete delle Talassemie ed Emoglobinopatie Malattie Rare

L'Italia è stato uno dei primi paesi membri dell'UE a dotarsi di una normativa specifica nell'ambito della regolamentazione della cura delle malattie rare con l'istituzione della **Rete nazionale dedicata alle malattie rare**. Parallelamente, si sono sviluppate le **Reti regionali delle malattie rare**. Ma in considerazione della peculiare realtà epidemiologica, in Italia esiste una legge che istituisce la "Rete italiana delle Talassemie ed Emoglobinopatie". Quindi la Rete nazionale deve ricevere l'**attenzione delle istituzioni**, soprattutto perché la presenza della Rete serve a dare sicurezza per il futuro ai centri presenti su tutto il territorio nazionale. La Rete Talassemie ed Emoglobinopatie sarà formata dai Centri già riconosciuti all'interno della Rete delle malattie rare comprendente tutte le strutture e i servizi dei sistemi regionali, che contribuiscono in maniera integrata, ognuno secondo le sue competenze specifiche, a sviluppare prevenzione, sorveglianza, azioni rivolte alla diagnosi e al trattamento, informazione e formazione.

La regione Lombardia si è mossa con tempestività nella creazione della Rete regionale delle malattie rare costituita dai centri di riferimento. Lo scopo della Rete regionale è quello di garantire l'assistenza minima, ma anche introdurre forme di tutela supplementare, come la possibilità di utilizzare per questi pazienti farmaci *off-label* con costi a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR), oltre a quelli previsti da AIFA. Una caratteristica fondamentale della Rete regionale è stata aver lavorato alla definizione di percorsi diagnostici terapeutico-assistenziali, i cosiddetti PDTA. Il miglioramento delle possibilità terapeutiche per la beta-talassemia, come anche per altre malattie rare, ha portato alla necessità di migliorare la rete regionale, per esempio prevedendo nei PDTA la parte relativa alla transizione dall'età pediatrica a quella adulta, o l'identificare figure che si occupino della transizione e formare medici che non sono abituati a valutare pazienti con malattie rare molto giovani. Spesso, infatti, la transizione deve avvenire con un cambio del centro di riferimento.

La Rete regionale lombarda è fortemente connessa all'European Reference Networks (ERNs), cioè le Reti di riferimento europee, costituite recentemente. L'Italia è uno dei paesi membri che ha maggiore partecipazione all'ERN con 192 Centri inseriti nelle 24 ERNs di riferimento. È importante sottolineare che per essere membri di un ERN i centri di riferimento hanno dovuto superare una selezione molto severa; soprattutto per restare membri bisogna dimostrare il mantenimento di certi requisiti per i quali è essenziale il supporto istituzionale, in particolare della propria azienda sanitaria.

La regione Lombardia è parte delle reti europee. I PDTA regionali per le beta-talassemie sono un riferimento diagnostico e terapeutico per i centri di riferimento lombardi e per i centri satelliti.

Anche la Rete regionale delle malattie rare della regione Puglia è entrata nelle Reti europee: questo ha consentito ai pazienti di entrare nei circuiti di sperimentazione dei nuovi farmaci e nuove modalità di cura.

Nella regione Emilia-Romagna sono state sviluppate numerose Reti regionali delle malattie rare e una delle prime reti è stata HUB and SPOKE per le emoglobinopatie. È una rete che mette insieme la necessità di condivisione e di uniformità a livello regionale, coinvolgendo i pazienti che comunque sono sempre stati coinvolti attivamente nei percorsi decisionali.

Nella regione Lazio la Rete regionale delle malattie rare è presente già da tempo e sin da subito le Associazioni dei pazienti ne sono state parte integrante.

Nella regione Campania l'approccio regionale alle malattie rare è fondato sulla rete, strumento fondamentale perché permette di analizzare in maniera proattiva tutti i processi, permette di creare degli indicatori per vedere in corso d'opera come si sta lavorando, al fine di raggiungere gli esiti attesi.

Nelle regioni italiane sono presenti anche numerose associazioni di settore quali UNITED (Unione Italiana Talassemici e Drepanocitici), UNIAMO (Unione Italiana delle Associazioni di Persone con Malattia Rara), EURORDIS (Federazione non governativa di associazioni di pazienti, che rappresenta 956 organizzazioni di pazienti in 73 paesi, includendo almeno 4000 malattie).

In questi anni il ruolo del paziente è profondamente cambiato. Con il progredire della conoscenza e della consapevolezza del proprio stato si è passati da un ruolo meramente passivo ad un ruolo attivo nella gestione della patologia. Oggi il paziente è in grado di confrontarsi con i medici ed è in grado di collaborare in modo propositivo nelle varie sedi istituzionali, ed i pazienti sono giustamente coinvolti nell'implementazione del PDTA e nell'istituzione e regolamentazione delle reti regionali della talassemia.

Nelle varie regioni d'Italia si lavora per migliorare l'architettura delle Reti delle Emoglobinopatie, in maniera integrata con tutti gli attori coinvolti: medici, associazioni, pazienti ed istituzioni. Condizione necessaria perché il processo abbia buon fine è che i centri **operino con personale adeguato** ed al fine di garantire continuità terapeutica. Inoltre, per un centro, l'essere parte integrante di una Rete regionale, nazionale e auspicabilmente europea significa diventare attrattivo per le nuove generazioni di operatori sanitari.

Le Reti hanno pertanto un ruolo fondamentale nell'assicurare un'assistenza diffusa nell'ottica del "non meno di-non più di" e di gestire con appropriatezza l'avvento delle nuove terapie. Per tutti i motivi elencati fino ad ora, **come previsto dal dispositivo di legge**, è fondamentale **consolidare e potenziare la Rete nazionale**, al fine di assicurare l'assistenza ai pazienti talassemici. La definizione della Rete nazionale necessita di una presa d'atto da parte delle istituzioni e di un formale intervento a livello statale.

Emergenza screening preconcezionale e informazione

Nell'ambito della beta-talassemia diventa molto importante lo screening preconcezionale e la caratterizzazione genetica delle coppie che programmano una gravidanza. Questi esami sono offerti gratuitamente dal SSN a partire dagli anni 80 del secolo scorso. Nella prevenzione della beta talassemia, la conoscenza dell'essere portatori della malattia diventa uno strumento importante per la consulenza genetica e permette di programmare in anticipo eventuali percorsi terapeutici appropriati.

In regione Puglia si riscontrano molte diagnosi post-natali nei bambini talassemici, che sono il segno della mancata diagnosi durante la gravidanza: è necessario in tutti i centri riprendere gli screening durante la gravidanza, soprattutto in Puglia, dove la malattia è molto diffusa e ci sono molti portatori. Nel Lazio si registrano ancora richieste di definizione di stato di portatore a gravidanza inoltrata. La diagnosi prima del concepimento della coppia a rischio è molto semplice e la rete della talassemia deve supportare gli screening prenatali.

Oggi giovani coppie portano avanti gravidanze di bambini talassemici, perché hanno speranza nelle future terapie. Tuttavia, resta il fatto che lo scenario dell'informazione deve espandersi il più possibile: è molto importante avere una definizione e condivisione del percorso, un'informazione adeguata tramite strumenti accessibili nell'ambito del sospetto di patologia.

Ai fini di una corretta prevenzione primaria, si ritiene comunque necessario che l'informazione all'utenza vada implementata e resa accessibile a tutta la popolazione, che comprenda tutte le figure professionali coinvolte, a partire dai professionisti che operano sul territorio e che assicurino percorsi diagnostico-terapeutici definiti.

Dalla clinica alla governance: focus sulla gestione delle nuove terapie in ottica di organizzazione regionale

Le terapie innovative che si sono e stanno sviluppando per la cura delle malattie rare, quali per esempio la beta-talassemia, sono terapie ad alto costo per le quali è necessario valutare l'appropriatezza prescrittiva. La SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera) a luglio 2021 ha presentato una proposta a riguardo che prevede l'avvio di board regionali (ma connessi in una rete nazionale a stretto contatto con le Agenzie ed istituzioni centrali) capaci di valutare appropriatezza ed impatto delle nuove terapie ad alto costo.

Gli attori di questi board regionali saranno medici specialisti, medici di medicina generale e farmacisti ospedalieri. La peculiarità di avere un sistema integrato è fondamentale per creare una significativa sostenibilità dei nuovi trattamenti.

I farmaci molto spesso sono applicati in circostanze eccezionali, con prove di efficacia ancora da convalidare per cui è necessario un monitoraggio nel tempo.

È necessario identificare i centri di riferimento ed organizzare potenzialmente per ciascun farmaco destinato alla cura della beta-talassemia un registro che raccolga dati che permettano di valutare efficacia ed effetti collaterali dei farmaci nel tempo.

In questo contesto il tentativo della farmacia ospedaliera è quello di passare da gestore del farmaco a protagonista della governance dell'intero processo assistenziale. I farmacisti ospedalieri vorrebbero essere coinvolti nella stesura dei PDTA perché la lettura dei dati da parte loro permetterebbe di dare una visione esterna alla società settoriale. La capillarità con cui i farmacisti ospedalieri sono presenti sul territorio: questa è una risorsa per gli ospedali, ma anche per il territorio. L'obiettivo è quello di fare da collante tra ospedali e territorio nella presa in carico del paziente a 360 gradi.

La farmacia è un osservatorio privilegiato dal punto di vista della gestione del dato, dei pazienti e dell'appropriatezza prescrittiva. In qualità di osservatori i farmacisti rappresentano una "cerniera" tra clinico, paziente e regione. Oggi le reti sono formate da diversi professionisti, sono reti multidisciplinari e in queste reti gestire il dato è fondamentale per capire quanto stia accadendo e quanto sia conforme ai bisogni soprattutto dove ci possono essere dei bisogni insoddisfatti.

Un punto importante da non dimenticare per ciò che concerne la somministrazione di terapie geniche riguarda l'individuazione dei centri di trapianto dove questo possa essere realizzato.

A differenza dell'uso di Luspatercept, farmaco per la beta talassemia somministrato per via sottocutanea, le terapie geniche al momento disponibili necessitano di centri di trapianto che lavorino in stretto contatto con gli esperti in emoglobinopatie.

È compito degli **organi sanitari nazionali e regionali supportare la gestione economica e organizzativa delle nuove terapie**, tenendo conto del rapporto rischio-beneficio e del rapporto costo-sostenibilità.

Key messages - Suggerimenti condivisi con il Board

1. La **gestione delle emoglobinopatie** deve essere **multidisciplinare** e dinamica.
2. I centri necessitano di un miglioramento sul piano organizzativo, sul piano strumentale e soprattutto sul piano del **personale medico dedicato** che **attualmente** è **carente**, allo scopo di progredire nell'ambito delle malattie rare e di offrire ai pazienti talassemici una migliore assistenza.
3. Esigenza di attuare corsi appositi di **formazione/aggiornamento** sia ai **giovani medici** che si avvicinano al mondo delle talassemie; condivisa è anche l'idea di fare **formazione e informazione** per i **pazienti**: le Associazioni dei pazienti hanno un ruolo sempre più attivo nella politica sanitaria e sono una componente funzionale all'innovazione.
4. La **raccolta dei dati dei pazienti** e **l'incrocio dei flussi dei dati** provenienti dalle varie regioni rappresenta un elemento essenziale per seguire il *patient journey* dei pazienti affetti da beta-talassemia e per lo sviluppo di terapie future: necessità di **informatizzazione di tutti i sistemi regionali e nazionali e con l'entrata a regime del "Registro delle Talassemie e delle Emoglobinopatie"**
5. Ampliamento e **potenziamento della telemedicina** come strumento utile a rendere più agile il lavoro quotidiano dei medici e per garantire un'assistenza immediata al paziente.
6. **Consolidare e potenziare le Reti** per le beta-talassemie ed emoglobinopatie come previsto dalla legge ad hoc **sia a livello regionale sia a livello nazionale.**
7. **Valutare l'appropriatezza prescrittiva** delle terapie innovative nell'ambito di un **sistema integrato** tra medici prescrittori, farmacisti ospedalieri, aziende ospedaliere ed Istituzioni.