

SPECIALE FARMA

DI ENRICO NEGROTTI

Per i pazienti con malattie rare la pandemia da Covid-19 ha rappresentato «un'emergenza nell'emergenza, soprattutto nella prima fase. Ha determinato un significativo impatto sulle condizioni di benessere psico-fisico e relazionale nei malati rari e loro famiglie». Non usa giri di parole Domenico Taruscio, direttore del Centro nazionale malattie rare presso l'Istituto superiore di sanità (Iss), per indicare le problematiche che queste persone, più di un milione in Italia, ma divisi tra quasi 8 mila patologie diverse, hanno dovuto affrontare negli ultimi 12 mesi. La Giornata mondiale delle malattie rare, che si celebra domani, è l'occasione per gettare un po' di luce su questi pazienti, fragili ma abituati a sviluppare capacità di resilienza. «Scontiamo alcuni ritardi, che la pandemia ha messo ancor più in evidenza - commenta Annalisa Scopinaro, presidente di Uniamo, la Federazione italiana delle associazioni di persone con malattie rare - in particolare il Piano nazionale delle malattie rare, scaduto nel 2016, e l'iter di una nuova legge sulle malattie rare, fermo alla commissione Bilancio della Camera». Tra le norme della futura legge che Uniamo valuta positivamente c'è l'immissione automatica nei Prontuari regionali delle terapie avanzate subito dopo l'approvazione da parte dell'Agenzia italiana del farmaco, mentre attualmente è necessario un provvedimento specifico, che non viene mai adottato nello stesso momento dalle diverse Regioni, provocando disuguaglianze tra i malati sulla base della loro residenza. La solida collaborazione esistente tra Istituto superiore di sanità e Uniamo ha prodotto, tra le altre cose, un'indagine conoscitiva per rilevare le necessità dei pazienti e le principali difficoltà incontrate durante la pandemia. «I malati rari non sono stati considerati prioritari rispetto alla emergenza Covid-19 - osserva Domenico Taruscio -. Il 50% di loro non si è recato nelle strutture ospedaliere per controlli clinici e terapie, anche laddove erano attive e non erano state trasformate in reparti Covid, perché c'è stata la percezione di aumentato rischio di contagio, conside-

L'altra emergenza: chi ha una malattia rara oggi è ancora più solo

rando anche la difficoltà iniziale a procurarsi i dispositivi di protezione individuale». Un'altra criticità rilevata dall'indagine Iss-Uniamo è stata la difficoltà per i malati a reperire alcuni farmaci che sono distribuiti dagli ospedali. Nell'assistenza si è accumulato un ritardo «non ancora del tutto recuperato - ammette Taruscio -, anche se la situazione varia a seconda delle regioni». «Possiamo dire - aggiunge Scopinaro - che è mancata la continuità tra il paziente e i centri specialistici. Non va dimenticato che al milione di malati

vanno aggiunte le loro famiglie: le malattie rare sono per l'80% di origine genetica, spesso riguardano bambini e presentano un'estrema varietà di condizioni. In generale, a parte l'abitudine dei pazienti a "proteggersi", che ha reso loro meno insolita e pesante la segregazione del lockdown, il contatto con i medici è stato spesso affidato solo alla buona volontà di coloro che si sono resi reperibili personalmente tramite te-

La pandemia ha complicato la vita dei pazienti, tra le difficoltà di accesso a cure e farmaci e il ritardo accumulato nell'assistenza

lefonate o messaggi». Di positivo, precisa Scopinaro, c'è che «la situazione ha indotto a prendere maggiormente in considerazione la telemedicina (in realtà più una teleassistenza), che è stata inserita nel documento prodotto dal gruppo di lavoro creato all'Iss e che è stato approvato dalla Conferenza Stato-Regioni». «I bisogni dei pazienti rari - continua Scopinaro - sono molto variegati. Saperli affrontare e risolvere sa-

rebbe utile anche in altre situazioni sanitarie. Durante la pandemia i malati rari hanno faticato a farsi riconoscere lo status (articolo 26 del "Cura Italia") che permette di assentarsi dal lavoro o avere accesso allo smart working. E peccato che si sia pensato al bonus monopattini ma non a sostenere i caregiver dei disabili gravi». Sul piano delle cure, la novità maggiore degli ultimi anni è la terapia genica per l'atrofia muscolare spinale (Sma) di tipo 1: «Per motivi di sicurezza finora è autorizzata solo fino ai sei mesi di vita del bambino», osserva

Scopinaro. Ma questa circostanza ha reso ancora più evidente l'opportunità di incrementare gli screening neonatali, già previsti per 40 malattie metaboliche dal 2017. «Un progetto pilota di screening regionale sulla Sma avviato in Toscana e Lazio sembra incoraggiante - riferisce Taruscio -. E in fase di valutazione presso le istituzioni competenti se e quando estenderlo su scala nazionale: poter somministrare la terapia disponibile il più precocemente possibile cambia per sempre il destino di questi bambini». Cruciale, anche in pandemia, avere informazioni: «Molto utili risultano i numeri verdi dell'Iss (800. 896949) e di Uniamo (800. 662541), dove rispondono esperti in grado di fornire adeguato counseling. Le domande sono venute soprattutto dai malati sulle relazioni tra la loro patologia e il virus, ma anche dagli operatori sanitari, per esempio sui vaccini. Importante è anche la condivisione, sul portale interistituzionale del ministero della Salute, malattierare.gov.it, di tutte le informazioni utili per il pubblico (diffuse anche con la newsletter Monitorare, a cui chiunque può iscriversi): dalle patologie ai centri di riferimento, alle associazioni di pazienti». L'esperienza italiana, che risale al 2001, ha dato al nostro Paese un ruolo di primo piano nelle Reti di riferimento europee (Ern), nate nel 2017. Le patologie sono state suddivise in 24 Reti e sono stati selezionati oltre 350 ospedali di riferimento, e più di 60 sono italiani. «L'Italia - conclude Domenico Taruscio - coordina tre di queste Reti di malattie rare: quelle metaboliche, quelle del connettivo e quelle dell'osso. In più ci sono progetti di ricerca co-finanziati dalla Commissione europea, come l'importante European Joint Programming on Rare Diseases, che promuove innovazione e collaborazione internazionale per incrementare la ricerca scientifica, la diagnosi e una migliore gestione delle patologie; finanzia anche i corsi che organizziamo all'Iss sui registri per le patologie rare e sulle malattie senza diagnosi». Uno degli aspetti più positivi è «aver imparato a lavorare insieme e non in ordine sparso». Per il bene dei pazienti.



Chiesi ha una divisione dedicata a questi pazienti «In futuro cure innovative con la terapia genica»

«Solo il 5% delle malattie rare ha una terapia. È un problema socialmente importante a livello globale perché riguarda circa 350 milioni di pazienti nel mondo, più le famiglie e i care givers». Giacomo Chiesi, capo del dipartimento Malattie rare del gruppo Chiesi, con base a Boston (Stati Uniti) rivendica la vocazione sociale dell'azienda, che da un paio d'anni ha assunto la qualificazione di società benefit: «Abbiamo abbracciato il concetto di responsabilità condivisa e mettiamo l'interesse sociale e dell'ambiente allo stesso livello di quello degli investitori e degli azionisti. E a maggior ragione quello dei malati». E quello dei farmaci orfani, cioè destinati alla cura di malattie rare e quindi poco remunerativi, è un settore tradizionalmente ristretto. **Che cosa fa Chiesi per sviluppare farmaci orfani?** Il gruppo Chiesi è coinvolto da circa 30 anni nel campo di ricerca sulle malattie rare, da quando abbiamo lanciato il surfattante naturale, prodotto salvavita per neonati prematuri, che permette al bambino di ripristinare la funzionalità polmonare, una patologia che colpisce circa 50 mila bambini nel mondo ogni anno. Un anno fa abbiamo lanciato una nuova divisione specifica per le malattie rare, in cui ci occupiamo di tre ambiti: malattie rare metaboliche, in particolare quelle da accumulo lisosomiale, malattie del sangue e del sistema immunitario e malattie oftalmologiche. Contiamo già su circa 220 persone (sulle 6.500 del gruppo Chiesi) e abbiamo tutte le competenze necessarie per sviluppare prodotti partendo da zero e conducendo tutto lo sviluppo clinico, quello regolatorio e la commercializzazione. Siamo presenti in più di venti Paesi tra Europa, Canada, Sta-

ti Uniti, Brasile e Australia. **Com'è la ricerca per malattie rare?** L'attività di ricerca e sviluppo per farmaci orfani è un po' diversa da quella per le altre malattie. Comprende quattro fasi di sviluppo, più rapide di quelle tradizionali: la prima è lo studio di tossicologia ed efficacia in modelli animali. La seconda fase, esplorativa, è la prima dello sviluppo clinico: serve per stabilire la sicurezza del prodotto nei pazienti e deter-



Il lavoro portato avanti da 30 anni (e in tre continenti) nel campo dei farmaci orfani si inserisce nella vocazione sociale dell'azienda benefit

minare la dose migliore per l'efficacia del farmaco, cioè il miglior profilo rischio/beneficio. Poi la fase confermativa clinica, con uno studio più grande di quello esplorativo, nella quale determiniamo in maniera definitiva efficacia e sicurezza del prodotto. In parallelo alle tre fasi si svolge la quarta fase, formulativa, di costruzione del prodotto farmaceutico da un punto di vista chimico. **Quali tipi di farmaci sviluppate?** Prodotti biologici tradizionali, ri-

combinanti, come gli enzimi e le proteine, ma anche le *small molecules*, le molecole piccole che possono essere sintetizzate con la chimica. Sono tecnologie molto consolidate e ben conosciute, con un ottimo profilo di sicurezza per i pazienti, e che garantiscono una buona efficacia. I prodotti biologici, in particolare gli enzimi ricombinanti, vengono definiti dal processo: cambiando il processo, cambiano le caratteristiche chimico-fisiche del prodotto e gli effetti sui pazienti. Il processo deve essere determinato in maniera molto rigorosa per garantire sempre la qualità del prodotto, destinato a pazienti - spesso bambini - molto fragili. **Come ha influito la pandemia sulla ricerca per le malattie rare e cosa ci si può aspettare in futuro?** Con il Covid il mondo è cambiato significativamente. Per le terapie di malattie rare abbiamo visto due effetti: le autorità regolatorie in molti casi sono diventate più lente perché davano precedenza ai vaccini anti Covid. L'altro sugli studi clinici: quelli già avviati non hanno subito variazioni, solo qualche ritardo nelle visite. Invece nuove sperimentazioni sono state molto rallentate: pazienti, famiglie e medici si sono mostrati timorosi di avviare trial che potessero esporre i malati al Covid, specie se si svolgevano in ospedale. Per il futuro ci dedicheremo a cure innovative come la terapia genica, costruendo partnership con aziende che si occupano di queste tecnologie. E crediamo che le tecnologie digitali faciliteranno un maggiore coinvolgimento dei pazienti, sempre più capaci di avere informazioni. Valorizzare il loro ruolo è fondamentale e fa parte del nostro compito di società benefit, che punta anche a un vantaggio sociale. **Enrico Negrotti**

Novartis investe sulla ricerca in "open science" «È decisivo collaborare con università e biotech»

«Per impegnarsi nell'ambito delle malattie rare, un'azienda deve essere orientata a quella che si chiama "open science" perché spesso lo sviluppo non si fa in un singolo laboratorio aziendale, ma aprendosi verso l'esterno». Gaia Panina, direttore medico di Novartis Italia, sottolinea che nel campo dello sviluppo dei farmaci orfani occorre anche la collaborazione con le autorità regolatorie, e che il nostro sistema Paese è ancora penalizzato da storiche carenze: «Di cultura scientifica e di investimenti in ricerca e sviluppo. Ma non ci mancano ottimi ricercatori». **Che cosa fa Novartis per sviluppare i farmaci orfani?** Novartis fa da sempre ricerca nell'ambito delle malattie rare. Siamo molto presenti nell'area delle gravi malattie del sistema nervoso centrale, malattie autoinfiammatorie, oftalmologiche, oncematologiche, renali. E ci occupiamo anche di indicazioni pediatriche di farmaci già in commercio per l'adulto, ma che per il bambino rappresentano uno spazio di malattia rara. Nelle malattie rare un'azienda deve essere orientata alla collaborazione: i successi li ottiene chi crea team multidisciplinari, in cui l'expertise del laboratorio di ricerca aziendale è affiancato all'accademia, e alle compagnie di biotech. Negli Stati Uniti abbiamo coinvolto anche il mondo del non profit: ricerche finanziate dall'industria, dal governo e da grosse associazioni di pazienti. **Cosa serve per fare ricerca nelle malattie rare?** Oltre alla condivisione si deve lavorare con i malati: fondamentale coinvolgerli sin dall'inizio per capirne i bisogni. Gli studi clinici vanno disegnati con loro, oltre che con le au-

torità regolatorie, e quando il farmaco arriva sul mercato, occorre poi offrire servizi, aiutare i pazienti e i medici. Abbiamo algoritmi di intelligenza artificiale che affiancano i clinici nel porre diagnosi, oppure offriamo servizi per esami a domicilio per monitorare la patologia. È importante collaborare con le autorità regolatorie per creare un contesto favorevole sin da quando si disegnano gli studi, perché è difficile reclu-



La società si aspetta risultati importanti nelle malattie neurodegenerative e nell'oftalmologia. In arrivo soluzioni innovative per l'atrofia muscolare

ture i pochi pazienti delle malattie rare. Occorre che la patologia abbia la designazione di "malattia rara" per velocizzare l'iter di approvazione dei farmaci. Infine bisogna dialogare con le autorità per valutare il fatto che le terapie avanzate, spesso geniche, a somministrazione singola, possono avere un impatto economico importante, ma curano definitivamente il paziente, che non ha più bisogno di assistenza sanitaria come prima.

Da multinazionale fate ricerca anche all'estero: cosa cambia in Italia? Incentivi fiscali per chi fa ricerca in Italia sono praticamente nulli. Da noi manca anche la cultura dell'innovazione, perché mancano competenze: siamo in coda tra i Paesi dell'Ocse per numero di laureati, soprattutto in alcune materie. E c'è molto analfabetismo scientifico: c'è voluta la pandemia per capire che la ricerca scientifica è importante e che i nostri ricercatori sono bravi. Poi bisogna lavorare in collaborazione, con un rapporto di fiducia: sia del contesto sociale verso l'azienda, sia verso la scienza, che precede se si condivide. **Con il Covid è cambiato qualcosa?** Dal punto di vista della ricerca sono cadute molte barriere: si sono condivisi molti dati, a partire dal sequenziamento genico del virus. La pandemia ha mostrato quanto la ricerca scientifica sia importante e quanto sia di valore quella svolta dall'industria farmaceutica. Gli iter approvativi sono stati rapidi, lo stress test ha dimostrato che il sistema può funzionare più velocemente. E il nuovo governo ha detto di voler investire in ricerca e sviluppo. **Che futuro vi aspettate della ricerca sulle malattie rare?** Nelle malattie neurodegenerative possiamo aspettarci molto, anche nell'oftalmologia (distrofie retiniche che portano a cecità). Siamo prossimi all'approvazione di una terapia genica per la atrofia muscolare spinale, a singola somministrazione: sviluppata da un'azienda che Novartis ha acquisito e la cui piattaforma sarà adattabile per la ricerca su altre patologie: malattia di Huntington, atassia di Friedreich, malattia da accumulo lisosomiale. **Enrico Negrotti**