

L'Oms e le malattie rare: collaborate, prevenite, innovate

Dalla ricerca di una dimensione collettiva della sanità al superamento delle criticità che limitano l'accesso alle cure

L'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) ha puntato su un approccio comunitario che coinvolga la sanità pubblica. Tra le azioni già intraprese per le malattie rare vi sono il tentativo di formare banche dati aperte e condivise, nonché il sostegno di progetti di ricerca internazionali e network fra ricercatori. Resta ancora molto da fare perché il problema è complesso: la rarità ne intralicia la comprensione; e la ricerca di una soluzione diventa una sfida. Vediamo dunque quali sono gli obiettivi per il prossimo futuro.

Le malattie rare e il loro contesto

Le patologie definite "rare" ammontano a circa 7000. Si tratta per l'80 per cento di malattie genetiche e per il 20 per cento di tumori rari, malattie autoimmuni e infezioni; queste ultime fanno riferimento soprattutto a malattie tropicali, presenti solo in alcune aree del pianeta, caratterizzate da una profonda povertà e svantaggiate dalla mancanza di investimenti per contrastarle. Nel loro complesso le malattie rare, ad oggi diagnosticabili, colpiscono 350 milioni di persone in tutto il mondo, con una prevalenza variabile se prese singolarmente e a seconda dell'area geografica. In media si registra un caso ogni 2000 persone. Sono peculiari perché possono manifestarsi con sintomi diversi da paziente a paziente. Sono croniche, progressive e persistono per tutta la vita del malato.

Da questo quadro si comprende la gravità di una malattia rara, acuita da una scarsa probabilità di cura e dalle esigue evidenze scientifiche su cui costruire diagnosi e trattamenti. E si comprende anche perché rappresentino una sfida per medici e ricercatori e perché sia prioritario formare una rete per condividere informazioni e risorse, oltre a creare un linguaggio comune. In questo l'Europa si è impegnata tanto: il primo European reference network (vedi pp. 9-10) per le malattie rare è stato lanciato nel marzo 2017, coinvolgendo 900 gruppi specializzati, 300 ospedali e 26 nazioni. Oggi si sono formati 24 network, ciascuno impegnato ad affrontare gruppi differenti di malattie.

Un'altra criticità è associata al rischio economico e commerciale che l'industria farmaceutica e i finanziatori della ricerca corrono quando i numeri sono così piccoli. Negli ultimi anni diversi paesi hanno adottato apposite leggi riguardanti le malattie rare con la finalità di incentivare la ricerca e lo sviluppo dei farmaci cosiddetti orfani destinati alla cura delle malattie rare. Tale strategia pare essere stata vincente: secondo un recente studio pubblicato su *PLoS One*, le case farmaceutiche che hanno ottenuto l'autorizzazione a immettere sul mercato un farmaco orfano hanno maggiori profitti rispetto alle aziende che non trattano questa tipologia di prodotto¹.

Occorre però rafforzare progetti volti ad aumentare il peso socio-economico di tali patologie. E diventa necessario l'intervento di un organismo sovranazionale come l'Oms che sappia guidare, tutelare e coordinare.

Cosa resta ancora da fare?

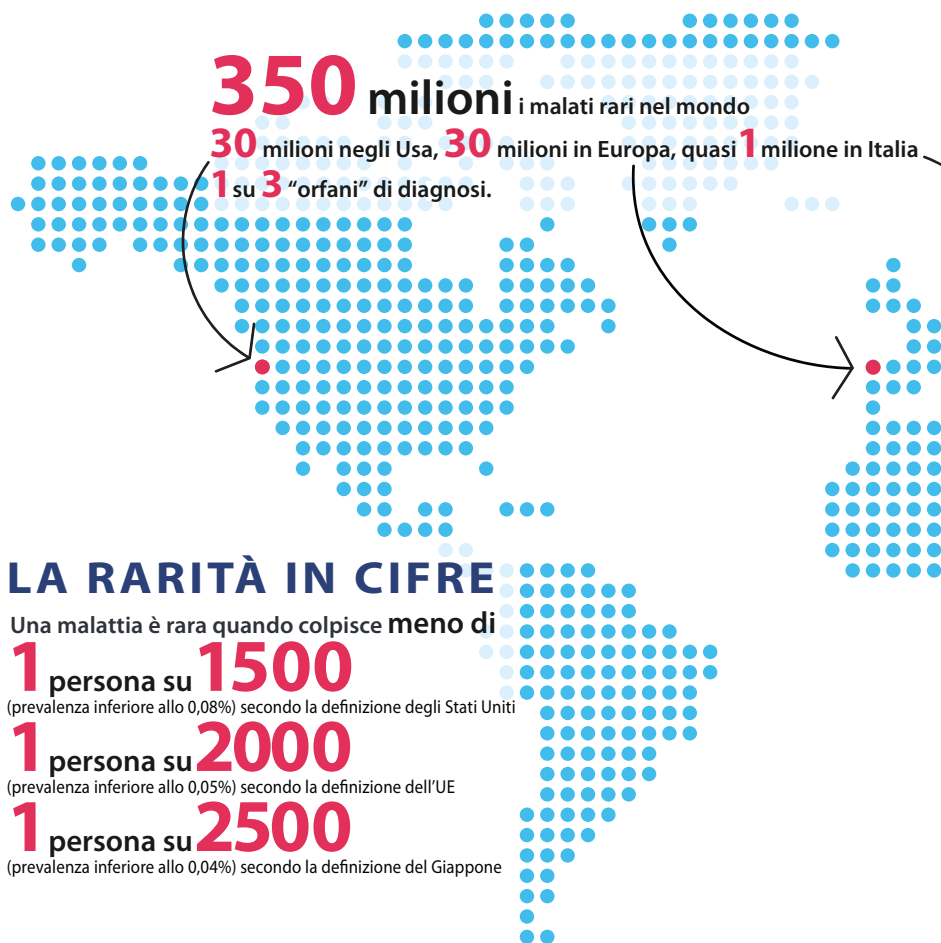
L'Oms ha puntato a una dimensione pubblica e collettiva della sanità per favorire la prevenzione delle malattie rare. Essa consiste nella combinazione di tre strategie: diagnosi precoce; sviluppo di cure ottimali per la prevenzione dei sintomi che si manifestano in seguito alla cronicizzazione della malattia; disponibilità di farmaci e trattamenti.

La prevenzione è utile anche perché le malattie rare sono per la maggior parte genetiche e quindi rischiano di essere tramandate per diverse generazioni. Oggi è possibile diagnosticare tempestivamente la presenza di una malattia rara grazie alla conoscenza acquisita dei meccanismi di azione sottesi alla sua manifestazione clinica e alla disponibilità di sistemi diagnostici sempre più sensibili. La direzione caldeggiata dall'Oms è di rafforzare le strategie di intervento preventivo, rendere più sensibili i sistemi diagnostici, creare linee guida per medici e operatori sanitari e socio-sanitari impegnati nella cura delle malattie rare. In questa direzione si muove anche il portale Orphanet, che ha messo a punto un metodo di selezione, valutazione e disseminazione delle linee guida per la pratica clinica dedicata alle malattie rare².

Perché le conoscenze vengano sfruttate al

meglio e in modo diffuso si rende necessario un accesso equo ai dati scientifici. Tuttavia, a fronte dell'avanzamento dei supporti informatici e conseguentemente delle infrastrutture dedicate alla raccolta dei dati, come emerso nel report del 2017 *The state of open data*³, c'è ancora una sorta di resistenza nel mondo scientifico alla filosofia della libera consultazione dei dati e del loro riutilizzo. Negli ultimi anni sono state sviluppate diverse banche dati delle malattie rare esistenti, quali per esempio l'International classification of diseases-11 (Icd-11), Orphanet, Omin, Snomed-CT; tuttavia ciascun sistema presenta delle limitazioni non da ultima la interoperabilità. L'Oms sollecita dunque la creazione di una nomenclatura e una piattaforma condivise. Recentemente è stato inaugurato un nuovo server web, GenIO⁴, che aiuta i medici nella diagnosi delle malattie rare, grazie all'immissione dei dati genetici e delle manifestazioni cliniche.

Un altro obiettivo dell'Oms è lo sviluppo della ricerca traslazionale, ossia dei processi che portano a una maggiore comprensione dell'eziogenesi di una malattia e alla creazione di farmaci adeguati o al ricollocamento di farmaci già esistenti per scopi differenti. L'Europa nel 2011 ha fondato l'International



rare disease research consortium, per unire gli sforzi dei principali enti di ricerca del vecchio continente, degli Usa, del Canada e del Giappone, con la promessa di superare il numero di 200 nuovi farmaci prodotti per curare alcune malattie rare entro il 2020. Ma aumentare il volume di nuove molecole potenzialmente utili per le malattie rare non è sufficiente in un'ottica di equità e accessibilità. I farmaci orfani che più di frequente arrivano all'approvazione e al commercio interessano le patologie oncologiche o quelle legate al metabolismo che, essendo le più frequenti tra quelle rare, garantiscono un maggior ritorno economico. Ciò crea inevitabili disuguaglianze tra i pazienti, che vedono una limitazione nell'accessibilità alle cure già penalizzata dal problema della rimborsabilità dei farmaci dopo la loro immissione sul mercato.

La disuguaglianza ha poi un'ulteriore risonanza se si allarga lo sguardo a livello globale, soprattutto in quei paesi dove povertà, mancanza di educazione e centri specializzati possono rendere ancora più arduo l'accesso alle terapie. Ciò accade soprattutto per i paesi che investono meno di due dollari pro capite per la sanità e che quindi non possono affrontare i prezzi, spesso molto elevati, dei farmaci orfani. Secondo alcuni⁵ il futuro dello sviluppo di nuove molecole per le malattie rare dipenderà molto dai farmaci biogenerici, che coprono più del 50 per cento dei farmaci orfani. Tuttavia il mercato dei farmaci orfani manterrà un segno positivo solo se i governi promuoveranno questo tipo di farmaci, specialmente in Asia.

In generale occorre un ripensamento radicale a livello dei paesi ricchi per assicurare ricerca e sviluppo di nuovi farmaci e un ritorno economico e per prevenirne l'"orfizzazione"⁶. E i maggiori punti critici

in tal senso si concentrano sull'esclusività del mercato e sulla libertà di fissare il prezzo da parte delle case farmaceutiche: due fattori che limitano fortemente l'accesso alle cure⁷.

Ricerca, reti e pazienti

L'Oms denuncia la necessità di reimpostare le regole per i clinical trial e l'immissione dei farmaci sul mercato per questo particolare tipo di malattie, in quanto è impossibile attenersi ai principi applicati alle altre patologie caratterizzate da una diffusione ben più ampia. I piccoli numeri, il fatto che i malati siano dispersi in tutto il mondo, i problemi etici e amministrativi che variano da continente a continente e la scarsa preparazione dei medici nel riconoscere e curare le patologie sono dei fattori limitanti che impediscono lo sviluppo, la sperimentazione e la diffusione dei farmaci. Può accadere nel caso dei farmaci per le malattie rare che le evidenze cliniche alla fine della sperimentazione siano più significative delle evidenze statistiche. Ma questo pone dei quesiti morali.

A tal proposito, un gruppo di ricercatori americani ha appena pubblicato le linee guida⁸ volte a favorire l'interazione tra associazioni di pazienti affetti da malattie rare e industria farmaceutica.

Inoltre, un recente articolo pubblicato su *Pharmacogenomics* propone un maggior accesso a test farmacogenetici per superare le limitazioni nella sperimentazione dei farmaci orfani, perché sarebbero in grado di valutare l'azione dei farmaci in base alle varianti genetiche⁹.

La Comunità europea, seguendo l'indirizzo dell'Oms, ha impostato dei progetti volti a rafforzare la dimensione comunitaria – anche per i pazienti. A livello europeo è nato Eurordis, che comprende 792 organiz-

zazioni in 69 paesi. Svolge attività educative e di informazione, sostiene le politiche per lo sviluppo di farmaci e per la ricerca. E ha creato concretamente un forum di discussione controllato per i pazienti: la piattaforma Rareconnect, aperta alla creazione di nuove comunità online. Ricercatori dell'Università di Washington hanno creato un altro portale, MyGene2, per raccogliere le persone affette da una mutazione genetica rara, in modo da condividere la propria condizione tanto con i pazienti quanto con i ricercatori.

Aumentare il volume di nuove molecole potenzialmente utili per le malattie rare non è sufficiente in un'ottica di equità e accessibilità.

I pazienti e le associazioni che li rappresentano stanno assumendo un ruolo sempre più attivo tanto nella gestione della malattia quanto nella ricerca. Spesso sono gli stessi pazienti che finanziano la ricerca sulla patologia che li affligge e spingono l'immissione di nuove terapie sul mercato. Se da un lato le associazioni di pazienti giocano un ruolo chiave nello stimolare la ricerca sulle malattie rare, nell'organizzazione di trial clinici e nella definizione di regole e diritti, dall'altro sono attivamente impegnate per salvaguardare i diritti dei pazienti con malattia rara e assicurare cure e innovazioni, partecipare alla creazione di policy e linee guida. Purtroppo però non sempre è garantito il supporto e il contributo delle associazioni: secondo le statistiche riportate da Global Genes, circa il 50 per cento delle malattie rare manca di un'associazione di pazienti di riferimento.

Giulia Annovi, giornalista scientifica

a p.8 →

In Italia

42 casi di malattie rare*
ogni 10.000 abitanti,

255.000 casi*

segnalati da circa **300** presidi ospedalieri
della rete nazionale

7000-8000
le malattie rare ad oggi conosciute
250 nuove ogni anno

80%

di origine genetica

50%

colpiscono i bambini

95%

non può contare
su farmaci
approvati dall'Fda

* per malattie rare con codice di esenzione inserite nel Dm 279/2001.

Farmaci orfani

4500 i farmaci
designati come orfani
negli Usa dal 1983

660 sono passati al commercio,
di cui **77** nel 2017.

1950 in Europa
dal 2000, di cui

142 autorizzati alla
commercializzazione, **14** nel 2017.

- Hughes DA, Poletti-Hughes J. Profitability and market value of orphan drug companies: a retrospective, propensity-matched case-control study. *PLoS One* 2016; e0164681.
- Pavan S, Romme K, Marquina MEM, et al. Clinical practice guidelines for rare diseases: the Orphanet database. *PLoS One* 2017;12:e0170365.
- Hahnel M, Treadway J, Fane BM, et al. The state of open data report. London: Digital Science, 2017.
- Koile D, Cordoba M, de Sousa Serro M, et al. GenIO: a phenotype-genotype analysis web server for clinical genomics of rare diseases. *BMC Bioinformatics* 2018;19:25.
- Venkatesh MP, Sridhar S, Kavya Sravanthi G, Pramod Kumar TM. Grants to stimulate product development for rare diseases. *Int Journal of Chem Tech Research* 2018;11:77-87.
- Gammie T, Lu CY, Babar ZU. Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS One* 2015;10:e0140002.
- Stein S, Bogard E, Boice N, et al. Principles for interactions with biopharmaceutical companies: the development of guidelines for patient advocacy organizations in the field of rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:18.
- Hughes DA, Plumpton CO. Rare disease prevention and treatment: the need for a level playing field. *Pharmacogenomics* 2018;19:243-7.