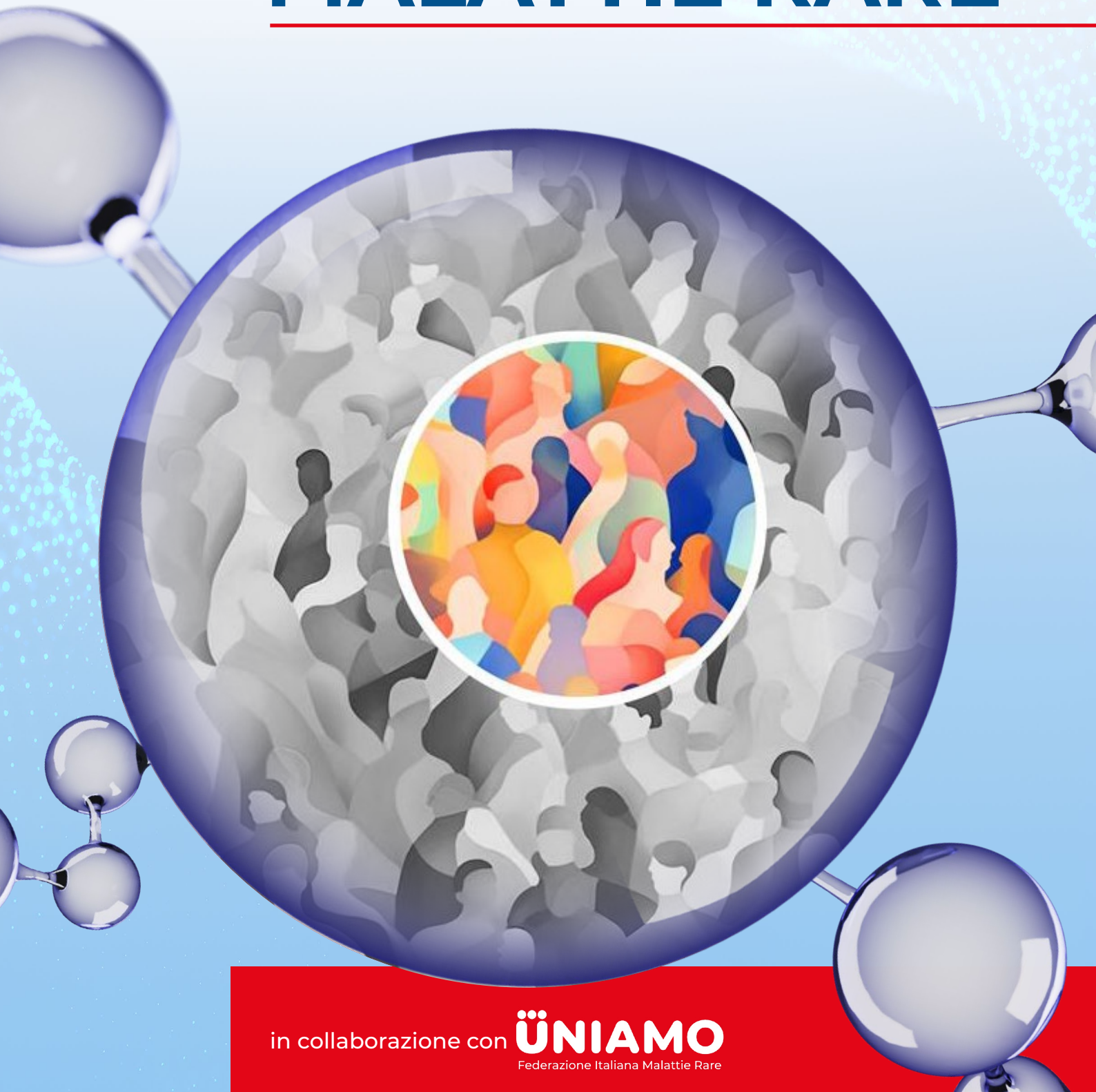


MALATTIE RARE





**Questa special issue è stata realizzata
con il contributo non condizionante di**





Indice

- 4. Ricerca e innovazione nelle malattie rare: perché è opportuno pensare oltre la terapia**
di Annalisa Scopinaro, Presidente UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare
- 6. Governo in campo per favorire innovazioni sulle Malattie rare. A che punto siamo?**
Intervista a On. Marcello Gemmato, Sottosegretario di Stato al Ministero della Salute
- 8. Farmaci orfani in Italia: accesso, sfide e prospettive future**
Intervista a Robert Giovanni Nisticò, Presidente AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco
- 12. Il Centro Nazionale Malattie Rare: cabina di regia per la ricerca e il monitoraggio**
Intervista a Marco Silano, Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)
- 15. FOCUS CTCL**
- 16. Linfomi Cutanei a Cellule T: caratteristiche, diagnosi e nuove prospettive**
- 18. Un team multidisciplinare come chiave per la gestione del CTCL**
Intervista a Miriam Teoli, Dermatologa, IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri di Roma
- 21. Comunicare la malattia al paziente**
Intervista a Silvia Alberti Violetti, Dermatologa, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano
- 23. FOCUS XLH**
- 24. Quando il rachitismo ha una causa genetica. Ecco cos'è l'ipofosfatemia X-linked (XLH)**
- 26. XLH: nuove Linee guida per una migliore gestione della malattia**
Intervista a Francesco Emma, Responsabile dell'Unità Operativa Complessa di Nefrologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma
- 29. «Per i pazienti fondamentale diagnosi precoce, approccio multidisciplinare e riconoscimento della malattia»**
Intervista a Nicoletta Schio, Presidente, AIFOSF Associazione Italiana dei Pazienti con Disordini Rari del Metabolismo del Fosfato
- 31. Patologie rare: al centro l'alleanza tra industria, medici e associazioni pazienti**
Commento conclusivo di Claudia Coscia, Southern Cluster General Manager di Kyowa Kirin



Ricerca e innovazione nelle malattie rare: perché è opportuno pensare oltre la terapia

Annalisa Scopinaro
Presidente UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare



In questi anni l'Italia - grazie al contributo e al lavoro comune di Associazioni pazienti, Istituzioni, clinici, aziende e diversi stakeholder - ha fatto un grande lavoro nell'ambito delle malattie rare, arrivando a essere considerata come **un modello per tutti i Paesi europei in termini di assistenza, reti, disponibilità di terapie, tutele**. Il nostro Paese è primo in Europa per numero di patologie screenate alla nascita: ben 49, grazie alla L. 167/2016 e ai successivi emendamenti. Inoltre, **nel 2021, il Parlamento ha trovato una convergenza con l'approvazione all'unanimità della Legge 175/2021**, condensando in un Testo unico diversi aspetti della vita delle persone con malattia rara. Il testo infatti spazia dal diritto alle terapie, rendendole immediatamente disponibili dopo l'approvazione di AIFA, alla ricerca, con sgravi fiscali e incentivi pensati ad hoc, fino ad aspetti sociali come il fondo di solidarietà che ha avuto uno stanziamento specifico. La legge ha inoltre istituito il **Co.Na.M.R.**, il Comitato Nazionale Malattie Rare, che ha il compito di coordinare le azioni sulla tematica. Il primo Piano nazionale Malattie Rare è stato approvato nel 2014 per il triennio 2013-2016; nel 2024 è stato approvato l'aggiornamento, per il periodo 2023-2026.

In Italia ci sono, inoltre: una serie di leggi che garantiscono accessi precoci alle terapie (fondo 5% AIFA, L. 326/2003; uso compassionevole, L. 648/1996); il fondo innovativi (per il quale sono stati fatti stanziamenti ogni anno e che ha visto recentemente una variazione per l'accesso in modalità semplificativa); un fondo dedicato agli NGS (Next Generation Sequencing) che dovrebbe garantire la possibilità di una diagnosi più rapida dando la possibilità di utilizzare le tecniche di sequenziamento del genoma più innovative.

Grazie al PNRR sono stati stanziati 50 milioni di euro per la ricerca sulle malattie rare: durante l'evento di lancio della campagna di Uniamo per il Rare Disease Day 2025, tenutosi il 30 gennaio al Ministero della Salute, è stato fatto il rendiconto di queste progettualità. Infine, siamo al secondo posto in Europa per numero di farmaci orfani approvati.

Tutto questo, però, non basta: solo per il 5% delle patologie rare esiste una cura, la maggior parte non ha trattamenti, il tempo medio per una diagnosi è di oltre quattro anni, ma può arrivare fino a sette anni e in alcuni casi decenni.

C'è ancora moltissimo lavoro da fare. Il focus della campagna #uniamoleforze per il Rare Diseases Day 2025 è stata la ricerca, **tema che va a braccetto con l'innovazione, cioè il fil rouge che guida il lavoro editoriale e la mission di INNLFES**. Ricerca e innovazione, infatti, sono i due cardini sui quali si poggiano le speranze delle persone con malattia rara.



Questi due aspetti vanno intesi nel senso più ampio possibile: in primo luogo, ovviamente, la ricerca finalizzata alla produzione di farmaci, terapie e trattamenti, sulla quale bisogna continuare a insistere attraverso il lavoro comune con le aziende, la sensibilizzazione delle istituzioni e il coinvolgimento delle reti associative, senza perdere di vista la qualità e l'adeguatezza dell'infrastruttura di ricerca (i centri di sperimentazione). **Vista la peculiarità del mercato dei farmaci orfani**, destinati generalmente alla cura o al trattamento di pochi pazienti e di conseguenza meno convenienti per le aziende, risulta cruciale utilizzare gli strumenti giusti per sostenere e incoraggiare questo tipo di ricerca. Non a caso la Federazione ha partecipato attivamente alla revisione della legislazione europea sui farmaci orfani, con contributi frutto di lavori di gruppo interstakeholders; allo stesso tempo ha lavorato a documenti di consenso sull'accesso ai farmaci (consultabili [qui](#) e [qui](#)) per individuare strumenti che possano rendere più scorrevole il tragitto del trattamento dall'approvazione di EMA alla disponibilità al paziente.

Il benessere di una persona, però, non si esaurisce nella terapia, ma riguarda anche e soprattutto la sua possibilità di partecipare alla vita sociale e lavorativa di una comunità. Ecco perché serve investire anche nella ricerca finalizzata alla produzione di **dispositivi medici e ausili dal grande valore innovativo**, che migliorano notevolmente la qualità della vita di molte persone con malattia rara permettendo loro di svolgere un'attività lavorativa, praticare uno sport e impegnarsi in molte attività: in poche parole, di vivere una vita piena. In questo senso, **l'innovazione tecnologica e la ricerca rivestono un ruolo fondamentale anche nei percorsi preventivi e riabilitativi**, in quanto possono darci le risposte sull'efficacia di un determinato trattamento, nell'ottica di un'assistenza sempre più patient centered.

È chiaro che investire nella ricerca e nell'innovazione, di per sé, non è sufficiente. Soprattutto, non deve rimanere uno slogan. Negli ultimi anni in campo sanitario e farmaceutico abbiamo assistito a un periodo di grande fertilità - si pensi, ad esempio, a terapie geniche e terapie avanzate - che però non è stato (ancora) accompagnato da un **rinnovamento dei sistemi organizzativi che regolano il nostro SSN**.

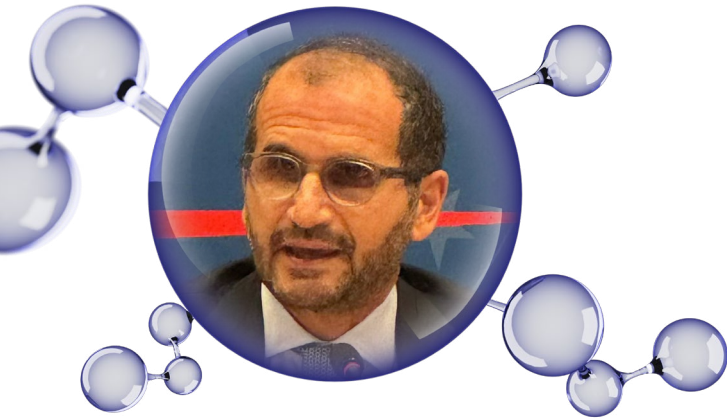
È importante capire che stiamo vivendo un cambiamento radicale in ambito sanitario, stimolato anche dalla normativa europea (basti pensare allo European Health Data Space e all'Artificial Intelligence Act) che può rappresentare una grande opportunità solo se siamo in grado di individuare e affrontare le criticità del sistema che, ad oggi, ci impediscono di portare la persona al centro di ogni decisione, programmazione, investimento. **Innovare significa anche - e soprattutto - mettere in discussione un tipo di visione ormai obsoleta**, accettando che tale idea ormai abbia smesso di funzionare: in questo caso si tratta della divisione della sanità e in generale della società per settori, per silos, per compartimenti stagni.

Investire nella ricerca e nell'innovazione non significa solo aumentare le risorse una tantum o creare fondi *ad hoc*. **Significa includere i pazienti nei gruppi di ricerca**, con la consapevolezza del valore incommensurabile del loro vissuto; **significa sistematizzare i bandi di ricerca** al fine di creare percorsi che durino nel tempo e che abbiano un obiettivo definito; **significa poter lavorare sull'uso secondario dei dati** per mettere in condivisione diverse esperienze; **significa creare reti** tra professionisti, università, aziende. Questo vuol dire rivoluzionare i sistemi organizzativi e cambiare visione per accogliere l'innovazione e diffonderla tra i pazienti.

Perché la terapia deve essere concepita come un punto di partenza, non come l'arrivo: il punto di arrivo è la persona e la sua vita di tutti i giorni.



Governo in campo per favorire innovazioni sulle Malattie rare. A che punto siamo?



On. Marcello Gemmato

***Sottosegretario di Stato
al Ministero della Salute***

On. Gemmato, parliamo innanzitutto del Piano Nazionale delle Malattie rare: perché è uno strumento importante per pazienti, famiglie e istituzioni?

«Il Piano Nazionale delle Malattie Rare 2023-2026 rappresenta uno strumento fondamentale di programmazione per le istituzioni centrali e locali, la comunità scientifica e accademica e non ultimi i pazienti e i loro caregiver. Il suo aggiornamento è avvenuto a distanza di ben sette anni dall'ultima versione: il Governo Meloni, oltre ad averne accelerato l'adozione, lo ha dotato di risorse economiche adeguate, con un finanziamento di 50 milioni di euro disponibili per le Regioni, che sono quindi nelle condizioni di implementare azioni specifiche per migliorare la diagnosi, il trattamento e l'assistenza alle persone con malattie rare.

Le principali linee di intervento del Piano riguardano la prevenzione primaria, la diagnosi precoce, il miglioramento dei percorsi assistenziali, il trattamento farmacologico e non farmacologico, la formazione e l'informazione, la ricerca.

Inoltre, il Piano punta a rafforzare la cooperazione con le reti europee, per integrare e ottimizzare l'approccio scientifico e assistenziale a livello nazionale».

Quali gli obiettivi prioritari che ci si prefigge di raggiungere con l'attuazione del Piano?

«Superare le diseguaglianze di accesso ai trattamenti e ai percorsi assistenziali fra Nord e Sud ma anche fra aree diverse delle stesse Regioni. Favorire diagnosi tempestive e accurate per garantire trattamenti adeguati e il più possibile precoci. Investire nella formazione dei medici e degli operatori sanitari per migliorare la conoscenza e quindi la gestione delle malattie rare. Potenziare i centri di eccellenza e le reti di supporto per garantire un'assistenza continua e di qualità. Rafforzare la ricerca e promuovere la collaborazione con le reti europee per sviluppare nuove terapie. In sintesi, il Piano punta a semplificare i percorsi assistenziali, ridurre il peso burocratico e migliorare l'accesso ai trattamenti - farmacologici e non - e alle informazioni corrette e puntuali».



Quali attività sono state messe in campo per aiutare i pazienti e le loro famiglie nella diagnosi, nel percorso terapeutico e nella gestione delle malattie rare?

«Con l'insediamento del Comitato Nazionale Malattie Rare (CoNaMR) e l'approvazione del Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026 stiamo lavorando, con il supporto delle Regioni, per migliorare la rete nazionale ottimizzando i percorsi assistenziali e integrandoli con le European Reference Networks (ERN), per garantire una presa in carico più efficace e uniforme sul territorio. Oltre alle risorse già stanziare, grazie alla Ricerca Finalizzata e ai fondi PNRR sono stati destinati 136 milioni di euro a 176 progetti di ricerca, con l'obiettivo di sviluppare nuove terapie e trattamenti sempre più innovativi. Particolare attenzione è stata riservata all'accesso ai farmaci orfani, con 15 nuove autorizzazioni nel 2024 e un'attività costante di monitoraggio sulla disponibilità di farmaci di fascia C e sull'uso off-label. Il nostro obiettivo è superare le disomogeneità regionali, garantendo equità di accesso ai farmaci, ai dispositivi medici e ai trattamenti riabilitativi. Infine, stiamo investendo nella formazione dei professionisti sanitari e nel potenziamento dell'informazione ai cittadini, perché la conoscenza e la consapevolezza sono strumenti essenziali per affrontare le malattie rare. La strada è tracciata e il nostro impegno continua, con l'obiettivo di garantire a tutti i pazienti le migliori opportunità di cura e assistenza».



Il nostro obiettivo è superare le disomogeneità regionali, garantendo equità di accesso ai farmaci, ai dispositivi medici e ai trattamenti riabilitativi



Parlando di innovazioni, quali possono contribuire a soddisfare gli “unmet medical need” dei malati rari

«Il nostro Paese è tra i più attivi in Europa nella ricerca e nell'accesso ai farmaci orfani, con 146 terapie autorizzate, di cui 113 rimborsate dal SSN, e 15 nuove approvazioni nel 2024. Sul fronte della sperimentazione clinica, l'Italia è protagonista in 166 studi europei, 15 dei quali con il nostro Paese come riferimento. Investire nella ricerca significa garantire trattamenti sempre più mirati. Negli ultimi anni sono stati destinati 136 milioni di euro a progetti innovativi, con particolare attenzione alla storia naturale delle malattie rare, elemento essenziale per lo sviluppo di nuove cure. L'intelligenza artificiale sta rivoluzionando il settore: accelera la diagnosi, ottimizza i percorsi terapeutici e supporta la scoperta di nuovi farmaci, riducendo i tempi di sviluppo. Queste tecnologie migliorano anche il monitoraggio dell'aderenza terapeutica, rendendo la presa in carico più efficace. L'innovazione è la chiave per migliorare la qualità della vita dei pazienti e garantire risposte terapeutiche avanzate e sostenibili. L'obiettivo resta assicurare un accesso equo e tempestivo alle cure su tutto il territorio nazionale».



Farmaci orfani in Italia: accesso, sfide e prospettive future



Robert Nisticò

**Presidente AIFA -
Agenzia Italiana
del Farmaco**

All'inizio del mese di febbraio, Aifa ha ammesso alla rimborsabilità da parte del SSN di sei farmaci, di cui un farmaco orfano: Talvey (talquetamab), indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario. Complessivamente quanti sono i farmaci orfani disponibili in Italia?

«Nel corso del 2024, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concesso l'autorizzazione a 12 nuovi farmaci orfani, portando il totale di quelli approvati a livello comunitario a 167. Nello stesso periodo, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato sette nuovi farmaci orfani, a cui si aggiunge il recente **Talvey**, portando così a **154 il numero complessivo di farmaci orfani disponibili in Italia**. Il dato è in aumento rispetto al 2023, che si è chiuso con 146 farmaci orfani disponibili nel nostro Paese su un totale di 155 autorizzati dall'Ema. Sebbene si registri un progressivo miglioramento, con **otto nuovi farmaci resi accessibili ai pazienti italiani**, resta ancora un divario tra il numero totale di farmaci orfani autorizzati in Europa e quelli effettivamente disponibili nel nostro Paese. Questo ritardo può essere attribuito a diversi fattori, tra cui i tempi di valutazione nazionali, le negoziazioni sui prezzi e i rimborsi e anche alle strategie di accesso al mercato da parte delle aziende farmaceutiche. L'incremento della disponibilità di farmaci orfani è senz'altro un segnale positivo, soprattutto per i pazienti affetti da malattie rare che spesso dispongono di poche opzioni terapeutiche. Ma, per garantire un accesso equo e tempestivo a queste cure, è fondamentale continuare a lavorare su meccanismi che possano ridurre i tempi di approvazione e di accesso a livello nazionale, favorendo un allineamento più rapido con le decisioni regolatorie europee. La nuova organizzazione di AIFA è volta proprio a superare questi gap, con l'obiettivo di rendere più efficiente il processo di valutazione e di rimborsabilità, garantendo così ai pazienti italiani un accesso più tempestivo alle terapie innovative».



In che modo l'Italia tutela l'ingresso sul mercato dei cosiddetti farmaci orfani per garantire ai malati rari l'accesso alle migliori terapie disponibili?

«Uno dei primi strumenti adottati a tutela di questi farmaci è la loro designazione orfana, riconosciuta a livello europeo dall'EMA e recepita anche dall'Italia. Questo status consente alle aziende farmaceutiche di beneficiare di incentivi specifici tra cui esenzioni da alcuni costi burocratici e agevolazioni fiscali, favorendo così la ricerca e lo sviluppo di trattamenti per le malattie rare. **L'Italia ha messo in atto, inoltre, una serie di misure per facilitare l'ingresso sul mercato dei farmaci orfani**, garantendo così ai pazienti con malattie rare un accesso più rapido ed equo alle terapie disponibili. Grazie a un quadro normativo dedicato, il nostro Paese segue un approccio che punta a incentivare le aziende farmaceutiche, semplificare le procedure di approvazione e ridurre i tempi di attesa per i malati.

Proprio con quest'obiettivo l'AIFA ha previsto procedure semplificate e strumenti specifici, come l'**uso compassionevole, che consente a chi non ha alternative terapeutiche di accedere a farmaci ancora in fase sperimentale**; la **legge 648/1996**, che permette l'utilizzo di farmaci non ancora autorizzati per una determinata patologia ma che hanno già dimostrato efficacia in studi clinici o sono stati approvati per la stessa indicazione in altri Paesi, e il **Fondo 5%** per l'impiego di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie. Inoltre, se un farmaco viene riconosciuto come innovativo, può accedere a un percorso preferenziale che ne facilita la disponibilità sul mercato, spesso con il supporto di un fondo dedicato. A questo proposito, il Fondo per i farmaci innovativi e orfani, istituito dal Governo, rappresenta un elemento chiave per evitare che i costi diventino un ostacolo per le Regioni nell'acquisto di terapie essenziali. Grazie a questa risorsa finanziaria, i farmaci più innovativi possono essere resi disponibili con maggiore rapidità, senza che vi



È fondamentale continuare a lavorare su meccanismi che possano ridurre i tempi di approvazione e di accesso a livello nazionale



siano disuguaglianze territoriali nell'accesso alle cure. In definitiva, l'Italia sta cercando di rispondere in modo sempre più efficace alle necessità delle persone che convivono con malattie rare, con strumenti normativi, finanziari e regolatori che mirano a superare gli ostacoli burocratici e a garantire un accesso equo alle migliori terapie disponibili. E la recente riforma che ha modificato l'assetto organizzativo dell'Agenzia contribuirà sempre più ad accelerare le approvazioni, rendere il processo più trasparente e garantire che i pazienti italiani possano accedere alle cure innovative con tempi più allineati rispetto agli altri Paesi europei. Nonostante i progressi fatti, infatti, rimane ancora un divario tra i farmaci autorizzati a livello europeo e quelli effettivamente disponibili in Italia, che siamo impegnati a colmare».

Chi convive con una malattia rara in che modo può avere accesso al farmaco orfano?

«Quando un farmaco orfano è già stato autorizzato da AIFA ed è rimborsato dal SSN, l'accesso è relativamente semplice: il paziente deve rivolgersi a un centro specializzato per le malattie rare, dove uno specialista può prescrivere e avviare la procedura per la somministrazione. In alcuni casi, se il farmaco è stato riconosciuto come innovativo, può beneficiare di un percorso agevolato grazie al Fondo per i Farmaci Innovativi e Orfani, che ne facilita l'accesso senza oneri aggiuntivi per le Regioni.



Tuttavia, come dicevamo, chi ha una malattia rara spesso si trova ad affrontare il difficile problema dell'accesso alle terapie. Per far fronte a questa situazione, esistono percorsi alternativi che permettono comunque ai pazienti di accedere alle cure, come l'uso compassionevole, la Legge 648/1996 e il Fondo nazionale AIFA 5%. Se la situazione lo richiede, le Regioni possono intervenire direttamente, stanziando fondi propri per garantire ai pazienti l'accesso a medicinali ancora in attesa di negoziazione nazionale. Un'altra possibilità è l'importazione dall'estero, un'opzione percorribile se il farmaco è disponibile in altri Paesi ma non ancora in Italia. In questo caso, la richiesta viene gestita dalla farmacia ospedaliera su indicazione del medico specialista, con la possibilità di ottenere un supporto economico pubblico per coprire i costi».

Cosa prevede la normativa in merito alla negoziazione del prezzo dei farmaci orfani in Italia?

«La negoziazione del prezzo dei farmaci orfani in Italia segue un iter ben definito, con l'obiettivo di garantire ai pazienti l'accesso alle cure necessarie senza compromettere la sostenibilità economica del SSN. Trattandosi di terapie destinate a un numero ristretto di persone, il loro costo tende a essere elevato, rendendo fondamentale un equilibrio tra innovazione e accessibilità. Raggiungere questo equilibrio è una delle sfide principali per i sistemi sanitari. Quando un farmaco orfano viene autorizzato dall'EMA, non è automaticamente disponibile in Italia: per essere rimborsato dal SSN, deve prima essere valutato da AIFA. Il processo di negoziazione è condotto dalla Commissione Scientifica ed Economica del Farmaco (CSE) che analizza l'efficacia e la sicurezza del farmaco e ne discute il prezzo con l'azienda produttrice. **La decisione finale dipende da diversi fattori, tra cui il valore terapeutico del farmaco, il numero di pazienti** che potrebbero beneficiarne e il suo **impatto economico** sul sistema sanitario.

Per alcuni farmaci orfani, in particolare quelli riconosciuti come innovativi, è previsto un **percorso agevolato**: l'accesso al Fondo per i Farmaci Innovativi e Orfani consente una rimborsabilità immediata, evitando che le Regioni debbano affrontare lunghe trattative sui costi e accelerando così la disponibilità della terapia per i pazienti. Inoltre, in molti casi, per rendere più sostenibile l'acquisto di questi farmaci, l'AIFA utilizza accordi di rimborso condizionato, chiamati Managed Entry Agreements (MEA), che prevedono diverse modalità di gestione del rischio economico, come lo sconto sul prezzo iniziale, il rimborso del farmaco in caso di inefficacia (*Payment by Results*) o forme di condivisione del rischio economico tra SSN e aziende farmaceutiche (*Cost Sharing e Risk Sharing*). Questi strumenti permettono di bilanciare i costi elevati con la necessità di garantire ai pazienti un accesso rapido ai trattamenti più innovativi.

In definitiva, **l'innovazione costa e costerà sempre di più**, non solo in Italia ma anche in Europa e nel resto del mondo. **Noi dobbiamo fare in modo che raggiunga il paziente**, garantendo un equilibrio tra innovazione terapeutica e sostenibilità economica, utilizzando strumenti regolatori per facilitare la negoziazione del prezzo e accelerare l'accesso ai trattamenti. Questo processo è complesso e, per alcuni pazienti, questo può tradursi in ritardi nell'ottenere le cure di cui hanno bisogno. Perciò il nostro obiettivo è un costante **miglioramento delle procedure**, in modo da ridurre le tempistiche e garantire un accesso più rapido ed equo alle terapie per le malattie rare».



Aifa ha istituito lo sportello “Aifa Ascolta” per valorizzare il ruolo delle associazioni dei pazienti al fine di migliorare l’assistenza farmaceutica. Quanto è importante e in che modo viene coinvolta la comunità rara nei processi decisionali dell’Agenzia che portano all’approvazione e messa in commercio di una nuova terapia?

«L’istituzione dello sportello **“AIFA Ascolta”** rappresenta un segnale forte di apertura e dialogo con la comunità dei pazienti, in particolare con quella delle malattie rare, che da anni chiede di essere maggiormente coinvolta nei processi decisionali che portano all’approvazione e all’accesso ai farmaci. In un contesto in cui le terapie innovative possono davvero fare la differenza nella vita delle persone, è fondamentale che le loro voci trovino spazio all’interno delle istituzioni regolatorie. Le malattie rare pongono sfide particolari: spesso i pazienti si trovano di fronte a un percorso diagnostico lungo e complesso, a terapie limitate e a difficoltà di accesso ai farmaci. Per questo, il contributo diretto delle associazioni è essenziale, perché permette di portare all’attenzione dell’AIFA non solo dati scientifici, ma anche esperienze di vita reale, bisogni concreti e criticità del sistema. **La valutazione di un farmaco orfano non può basarsi solo su parametri clinici:** deve considerare anche l’impatto sulla qualità della vita, la sostenibilità economica e le esigenze quotidiane delle persone che lo assumeranno. Attraverso “AIFA Ascolta” e altre iniziative di coinvolgimento, l’Agenzia sta facendo passi avanti per rendere il processo più trasparente e inclusivo.

Dare voce ai pazienti significa migliorare la comprensione del profilo di efficacia e sicurezza di un farmaco, individuare ostacoli all’accesso e costruire un sistema regolatorio più equo. Si parte dall’ascolto per integrare il punto di vista dei pazienti nelle decisioni che riguardano la loro salute. Il coinvolgimento della comunità di malati rari non è dunque solo una questione di partecipazione formale, ma un elemento chiave per garantire che le terapie approvate siano realmente utili, sicure e accessibili. Questa apertura al dialogo rappresenta un modello di regolamentazione più moderno e sensibile ai bisogni reali dei pazienti, rari e non solo, che non sono solo destinatari delle cure, ma protagonisti del cambiamento»



Il Centro Nazionale Malattie Rare: cabina di regia per la ricerca e il monitoraggio



Marco Silano

Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)

«Il sistema di assistenza e di presa in carico delle persone con malattie rare in Italia è il migliore al mondo». Lo afferma, «senza timore di smentita», Marco Silano, direttore del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il Centro è la cabina di regia delle attività di ricerca e monitoraggio delle malattie rare in Italia, per migliorare diagnosi, cure e qualità di vita dei pazienti, e rispondere in modo efficace ai reali bisogni dei malati rari e delle loro famiglie.

«È stato istituito nel 2008 - racconta Silano -, con la riorganizzazione dell'Istituto Superiore di Sanità. E il Testo unico sulle malattie rare, la Legge 175 del 2021, ha istituzionalizzato per legge la nostra mission: attività di ricerca, consulenza e documentazione su diagnosi, monitoraggio e terapia delle malattie rare».

Direttore, come si concretizza e declina questa mission nell'attività del Centro?

«Svolgiamo attività di sorveglianza attraverso i registri, che sono fondamentali per ottenere informazioni epidemiologiche sempre più dettagliate. Conduciamo attività di ricerca sulle cause, quindi sulla genetica delle malattie rare. **A noi compete il controllo esterno di qualità dei test diagnostici** per migliorare la qualità dei risultati dei test utilizzati nella pratica clinica. Coordiniamo il monitoraggio degli screening neonatali delle malattie metaboliche e dello screening neonatale stesso. Monitoriamo le malattie ultra rare e senza diagnosi, le cosiddette malattie rare emergenti. Gestiamo il Registro nazionale delle malformazioni congenite. E nell'ambito del laboratorio Health Humanities, facciamo ricerca sulla medicina narrativa, per migliorare l'assistenza dei pazienti attraverso le scienze umane e non solo attraverso le scienze mediche».

Perché inserire la medicina narrativa nei percorsi terapeutici dei malati rari?

«Perché proprio la ricerca ne evidenzia i benefici nel promuovere la salute: anche le scienze umane sono infatti importanti nel percorso di cura, possono migliorare l'outcome e il risultato clinico. Questa consapevolezza e sensibilità si sta ampliando a tutti i tipi di assistenza e presa in carico delle persone con patologie».



In effetti è bene ricordare che è importante non solo la ricerca che punta, auspicabilmente, a trovare una nuova terapia, ma anche quella che consente di migliorare i percorsi assistenziali...

«Certamente. Il fine della ricerca è migliorare la qualità di vita dei pazienti. La ricerca non è solo quella fatta al bancone. È altrettanto importante la ricerca che contribuisce a definire i percorsi assistenziali migliori, la presa in carico, la telemedicina».

La telemedicina è già parte integrante dei percorsi assistenziali dei malati rari?

«A livello territoriale già esistono esperienze di telemedicina. Si tenga presente che i percorsi assistenziali sono definiti, appunto, dalle regioni e dalle province autonome. Noi condividiamo le evidenze scientifiche e monitoriamo i percorsi attivi a livello periferico».

A proposito di monitoraggio, il Registro nazionale malattie rare è stato istituito nel 2001 ed è stato il primo importante strumento di sorveglianza per comprendere l'epidemiologia delle malattie rare e supportare la programmazione nazionale e regionale. Come funziona?

«Le regioni e le province autonome ci inviano entro il 30 giugno i dati demografici e clinici dei pazienti diagnosticati con malattie rare nell'anno precedente. Noi li sistematizziamo, li rendiamo omogenei e li condividiamo attraverso delle pubblicazioni. Avere un registro è molto importante, perché il monitoraggio consente di sapere quanti sono i malati e quante risorse bisogna mettere in campo. Inoltre, è uno strumento utile anche per verificare le attività diagnostico-assistenziali. Perché, per esempio, se negli ultimi dieci anni è aumentato del 10% il numero di diagnosi di una determinata malattia rara, e improvvisamente riscontriamo una diminuzione del 40%, vuol dire che in quell'anno qualcosa non ha funzionato nel percorso assistenziale».



Il fine della ricerca è migliorare la qualità di vita dei pazienti. La ricerca non è solo quella fatta al bancone. È altrettanto importante la ricerca che contribuisce a definire i percorsi assistenziali migliori, la presa in carico, la telemedicina



Il Registro, però, è importante anche per la ricerca...

«Certo. I dati epidemiologici sono fondamentali per fare ricerca. Ma in fondo già conoscere la distribuzione delle malattie rare sul territorio è ricerca: può mettere in luce per esempio zone con maggiore prevalenza. Il Registro è lo strumento principe per il monitoraggio delle malattie rare. I dati, che arrivano su base annuale da regioni e province autonome, riguardano le "malattie rare LEA", cioè quelle inserite nell'allegato 7 del DPCM sui LEA, che elenca le malattie per le quali il Servizio sanitario nazionale garantisce l'esonero dal pagamento delle prestazioni sanitarie necessarie per la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio della patologia. Ma le malattie rare sono molto di più».



Ritardo diagnostico, migrazione sanitaria, farmaci orfani: quali sono le sfide più urgenti da affrontare per soddisfare i bisogni della comunità rara?

«Le sfide sono tantissime. La più challenging, per quanto riguarda l'attività del Centro, è la disponibilità di dati affidabili, riproducibili e che si possano incrociare tra loro. Il nostro Registro deve cioè potersi integrare con altre banche dati per conoscere meglio i pazienti con malattie rare e programmare al meglio le attività di sanità pubblica. Altra sfida prioritaria è riuscire a estendere gli screening neonatali: sono fondamentali per la diagnosi precoce, e la diagnosi precoce può contribuire ad assicurare una buona qualità di vita alle persone con malattia rara, perché consentono di poter essere trattate tempestivamente».

Però sono solo una cinquantina le malattie oggetto di screening neonatale che, come sappiamo, rappresenta uno dei principali programmi di medicina preventiva pubblica...

«Proprio per questo la sfida è aumentare in modo sostenibile il numero di condizioni per cui facciamo screening. Nei nuovi LEA sono state inserite altre 13 malattie, tra cui la SMA, le malattie lisosomiali e neuromuscolari».

Direttore, qual è il rapporto del Centro con le associazioni dei pazienti? Perché, se è vero che la voce dei pazienti è importante sempre, lo è ancora di più per le malattie rare. Come è stato ricordato in occasione del lancio della campagna Uniamo per il mese delle malattie rare, la voce e le esigenze dei pazienti devono costituire parte integrante del processo di ricerca per sviluppare terapie mirate e migliorare la qualità di vita...

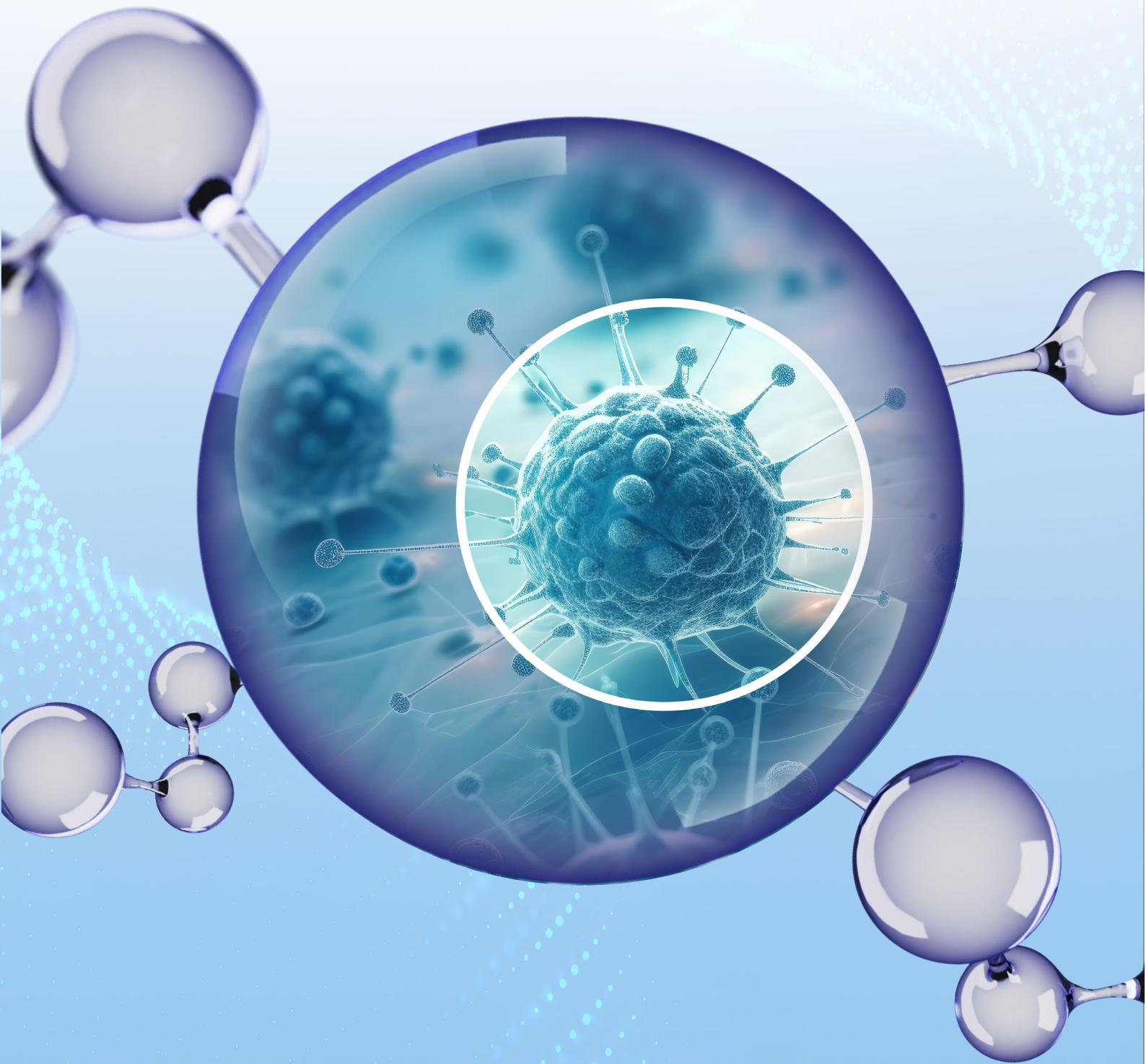
«Unire le forze è fondamentale e il Centro collabora attivamente con la Federazione Italiana Malattie Rare-Uniamo e con Eurordis. Con Uniamo, che è l'ente di rappresentanza della comunità delle persone con malattia rara, abbiamo un *Memorandum of Understanding*. Di fatto, mette nero su bianco che in tutte le nostre attività di ricerca è importante la stretta collaborazione con gli stakeholder, e i primi stakeholder per noi sono le persone che hanno una malattia rara. Il *Memorandum*, cioè, sancisce la collaborazione con i pazienti: tutte le attività che l'Istituto superiore di sanità e il Centro svolgono devono mettere al centro i bisogni assistenziali dei pazienti. È inutile fare ricerca se non intercettiamo i bisogni reali: i pazienti devono essere il nostro primo riferimento e questo accordo lo permette».

Il 28 febbraio è la Giornata delle malattie rare: quale messaggio è importante veicolare (anche) in questa occasione?

«Quest'anno la campagna di sensibilizzazione di Uniamo è dedicata alla ricerca. Il messaggio è molto chiaro: le evidenze scientifiche, quelle relative al bancone e quelle epidemiologiche, sono fondamentali per l'avanzamento della presa in carico del paziente. Senza ricerca non si migliora l'assistenza. E la ricerca non si fa da soli, ma in rete, unendo le forze».



FOCUS CTCL





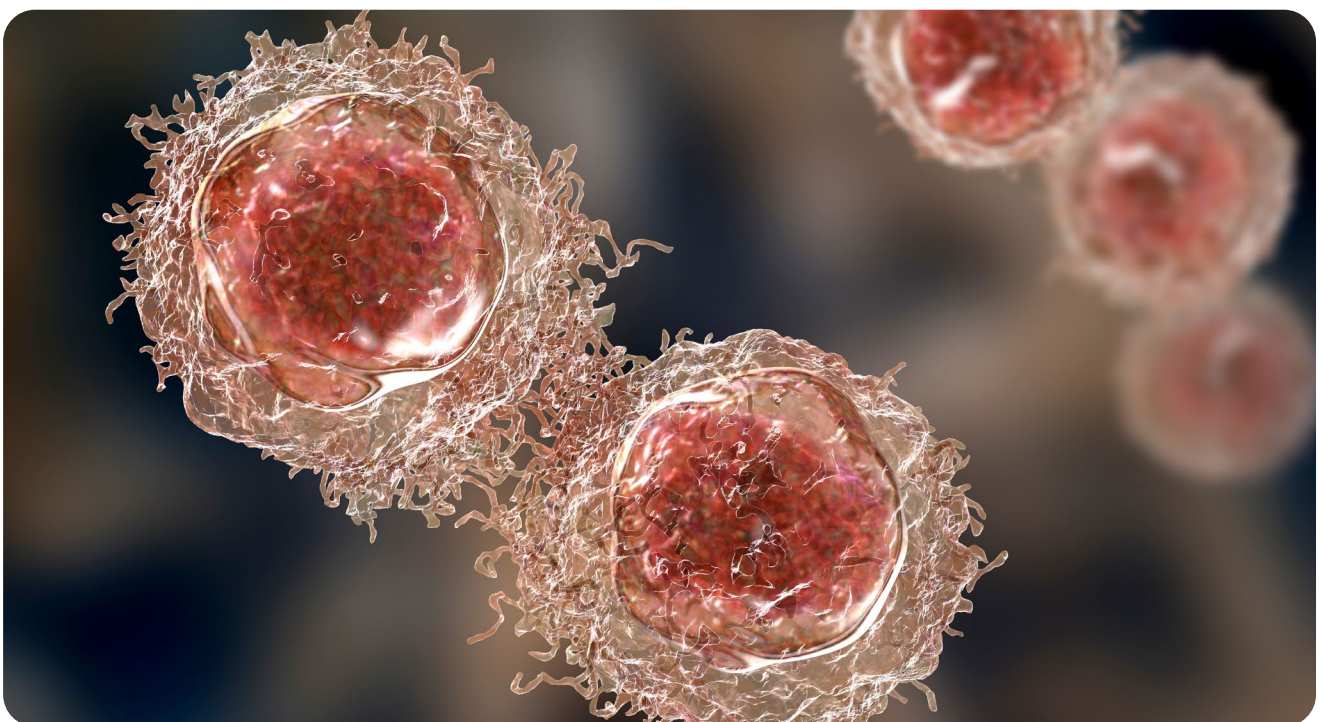
Linfomi Cutanei a Cellule T: caratteristiche, diagnosi e nuove prospettive

I linfomi cutanei a cellule T (CTCL) costituiscono un gruppo eterogeneo di linfomi non-Hodgkin che si manifestano primariamente a livello cutaneo, pur potendo estendersi ai linfonodi, al sangue periferico e ad altri organi. Queste patologie rappresentano circa il 75% dei linfomi primitivi cutanei, con un'incidenza in crescita che attualmente si attesta intorno ai **6,4 casi per milione di persone**, con maggiore prevalenza negli uomini e nelle persone di età avanzata.

I due sottotipi più comuni sono la **micosi fungoide (MF)** e la **sindrome di Sézary (SS)**, che insieme rappresentano oltre il 60% dei CTCL. La micosi fungoide è la forma più frequente e presenta un decorso generalmente cronico, caratterizzato inizialmente da chiazze o placche eritematose ben delineate che possono persistere per anni prima di evolvere in lesioni nodulari più profonde. La sindrome di Sézary, invece, è una forma più rara ma aggressiva, caratterizzata dalla presenza di linfociti T neoplastici nel sangue, eritrodermia diffusa e severo prurito, con un coinvolgimento sistemico precoce.

Il quadro clinico dei CTCL è estremamente variabile e può sovrapporsi a condizioni dermatologiche più comuni, come eczema, psoriasi o parapsoriasi, portando a diagnosi errate o ritardate. Studi retrospettivi hanno evidenziato che il tempo medio dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi è di circa 3-4 anni, ma in alcuni casi può protrarsi per oltre un decennio.

Un elemento distintivo è la persistenza delle lesioni nel tempo, che evolve in maniera graduale e progressiva. Nelle fasi iniziali della micosi fungoide, le lesioni si presentano come chiazze eritematose e desquamative che si localizzano prevalentemente su tronco, glutei e radice degli arti. Con il tempo queste possono progredire a placche infiltrate di colore rosso-violaceo e, negli stadi avanzati, evolvere in lesioni tumorali nodulari che talvolta ulcerano. La sindrome di Sézary, invece, si distingue per un coinvolgimento ematologico precoce con la presenza delle caratteristiche cellule di Sézary nel sangue periferico, eritrodermia generalizzata e linfadenopatia diffusa.





L'approccio diagnostico si basa sulla biopsia cutanea, che permette di analizzare il quadro istologico. L'infiltrato tipico della micosi fungoide è caratterizzato da linfociti atipici disposti a banda nella dermide con epidermotropismo, ossia la migrazione delle cellule neoplastiche negli strati epidermici. Tuttavia, nelle fasi iniziali, i reperti istologici possono essere aspecifici, rendendo necessarie biopsie ripetute e il supporto di analisi molecolari.



L'analisi clonale del recettore T (TCR) consente di identificare la presenza di un clone T neoplastico, mentre tecniche più avanzate, come il sequenziamento di nuova generazione (NGS), sono in fase di studio per migliorare l'accuratezza diagnostica



Nei casi con sospetto coinvolgimento sistemico, è fondamentale uno stadiamento completo, che prevede esami ematochimici, immunofenotipizzazione, TAC o PET per valutare l'estensione della malattia.

Per le forme iniziali e localizzate (stadi I-IIA), si privilegiano terapie dirette alla cute, come corticosteroidi topici, retinoidi, immunomodulatori topici e fototerapia con UVB a banda stretta o PUVA. Nei casi più avanzati, con coinvolgimento linfonodale o ematologico, si ricorre a terapie sistemiche, tra cui interferoni, retinoidi, inibitori delle istone deacetilasi (HDACi) e anticorpi monoclonali. **Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche rimane l'unica opzione potenzialmente più efficace per i pazienti con CTCL avanzato**, ma il rischio di mortalità e complicanze post-trapianto limita l'applicabilità di questa procedura a una selezione ristretta di pazienti.

Negli ultimi anni, le opzioni terapeutiche si sono ampliate grazie all'introduzione di **farmaci biologici innovativi**. Ad esempio, il mogamulizumab, anticorpo monoclonale anti-CCR4, è un farmaco approvato in Europa ed è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da micosi fungoide (MF) o sindrome di Sézary (SS) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia sistemica. Brentuximab vedotin, un coniugato anticorpo-farmaco diretto contro CD30, è stato approvato per le forme CD30-positive. Parallelamente, la ricerca sta esplorando il ruolo degli RNA non codificanti (ncRNA) come nuovi bersagli terapeutici, con particolare interesse per i microRNA (miRNA) coinvolti nella regolazione della proliferazione e sopravvivenza delle cellule tumorali. Nuove strategie mirate, come l'uso di inibitori di CCR8 e il potenziamento delle immunoterapie con inibitori del checkpoint, sono in fase di studio per migliorare la risposta al trattamento nei pazienti con malattia avanzata.

L'identificazione di nuovi biomarcatori e lo sviluppo di terapie target sempre più efficaci potranno migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti affetti da CTCL, trasformando queste patologie in condizioni sempre più gestibili nel lungo termine. L'integrazione tra innovazione terapeutica e gestione multidisciplinare rappresenta la chiave per affrontare con successo le difficoltà poste dai linfomi cutanei a cellule T.



Un team multidisciplinare come chiave per la gestione del CTCL



Miriam Teoli

***Dermatologa, IRCCS
Istituti Fisioterapici
Ospitalieri di Roma***

Il linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) è una patologia rara la cui diagnosi risulta spesso tardiva a causa dell'apparente somiglianza con altre malattie dermatologiche e della complessità delle sue manifestazioni cliniche. Per questo motivo, è fondamentale un approccio in cui specialisti di diversi ambiti collaborino per individuarlo nel modo più tempestivo possibile. All'**Istituto Dermatologico Santa Maria e San Gallicano IRCCS**, in sinergia con l'Istituto Tumori Regina Elena, è stato sviluppato **un modello di presa in carico che prevede la cooperazione tra dermatologi, ematologi, radiologi e patologi**, garantendo ai pazienti un percorso altamente specializzato. Si tratta di una peculiarità all'interno del panorama italiano in termini di gestione dei pazienti con CTCL.

Come funziona l'approccio multidisciplinare

«Nel nostro Istituto il paziente viene preso in carico da un team multidisciplinare già dalla diagnosi», sottolinea la dottoressa Miriam Teoli, dermatologa che segue i pazienti che arrivano all'Unità Operativa Porfirie e Malattie Rare del San Gallicano.

«Non basta l'esperienza del dermatologo», ricorda la dottoressa Teoli. «La conferma deve arrivare dall'anatomo-patologo esperto in dermatopatologia; in alcuni casi, come nella sindrome di Sézary, entra in gioco l'ematologo. Un altro contributo importante è quello del radiologo», spiega. Mentre il dermatologo identifica le manifestazioni cutanee iniziali, il patologo esegue la diagnosi istologica per distinguere il linfoma da altre condizioni dermatologiche.

«La biopsia cutanea è essenziale ma spesso il quadro istologico iniziale non è risolutivo. Serve una stretta collaborazione tra dermatologo e anatomo-patologo per analizzare le alterazioni a livello cellulare e confermare il sospetto diagnostico».

L'ematologo valuta il coinvolgimento del sangue periferico e dei linfonodi: «L'analisi del sangue con citometria a flusso consente di valutare la presenza di cellule tumorali circolanti, un elemento chiave per identificare forme avanzate come la sindrome di Sézary, una variante aggressiva del CTCL». A supporto, il radiologo utilizza tecniche di imaging avanzato per identificare eventuali possibili metastasi viscerali attraverso TAC o PET.

«Questi tre ambiti devono essere strettamente interconnessi per garantire una diagnosi accurata, una stadiazione precisa della malattia, e il percorso più adeguato a ogni paziente».



Affianco al paziente

L'accesso al percorso di diagnosi e cura avviene attraverso gli ambulatori del San Gallicano.

«Il paziente arriva attraverso un primo livello, di solito quello dei nostri ambulatori dermatologici, che sono ambulatori dove accedono pazienti con qualsiasi patologia dermatologica. Se vi è il sospetto di un linfoma cutaneo, il paziente viene poi inviato all'ambulatorio specialistico dedicato, dove viene effettuata la diagnosi approfondita», racconta Teoli.

«Noi abbiamo anche uno **sportello per le malattie rare**, dove il paziente può inviare una mail, fare una telefonata o venire di persona per essere indirizzato verso il percorso più corretto. È un grande aiuto, perché permette di snellire l'accesso alle cure e di offrire un supporto concreto alle persone che si trovano ad affrontare una diagnosi così complessa».

La gestione del paziente con linfoma cutaneo a cellule T prosegue con la presa in carico.

«Se il coinvolgimento è prevalentemente cutaneo, la gestione è dermatologica. Se invece la malattia si manifesta con un interessamento sistemico o linfonodale, allora il paziente passa sotto la supervisione dell'ematologo».



La biopsia cutanea è essenziale ma spesso il quadro istologico iniziale non è risolutivo. Serve una stretta collaborazione tra dermatologo e anatomo-patologo per analizzare le alterazioni a livello cellulare e confermare il sospetto diagnostico



Il caso della sindrome di Sézary

Un esempio emblematico è la sindrome di Sézary, la forma leucemica della malattia che colpisce i linfociti circolanti nel sangue.

«Se il paziente ha un coinvolgimento linfonodale significativo, l'ematologo assume il ruolo principale, con il supporto del dermatologo per la gestione delle manifestazioni cutanee. Al contrario, se il coinvolgimento è limitato alla pelle, il paziente può essere seguito direttamente dai dermatologi del San Gallicano. Spessissimo la sindrome di Sézary viene gestita da noi dermatologi, se il coinvolgimento linfonodale non è tale da richiedere l'intervento dell'ematologo».

Ogni decisione terapeutica viene discussa all'interno del Disease Management Team, in cui dermatologi, ematologi, patologi e altri specialisti valutano settimanalmente i casi più complessi.

«Questo ci permette di definire il miglior percorso terapeutico, valutando le opzioni disponibili caso per caso», sostiene la dottoressa Teoli.

«Abbiamo pazienti che vengono seguiti per molti anni con terapie croniche e una grande varietà di opzioni terapeutiche. Fortunatamente, oggi possiamo prescrivere farmaci molto innovativi. Siamo uno dei pochi centri a Roma in grado di prescrivere anticorpi monoclonali per il trattamento della sindrome di Sézary e della micosi fungoide negli stadi più avanzati».

Le opzioni terapeutiche variano in base alla gravità della malattia e alle caratteristiche del paziente.



«Nelle fasi iniziali si possono utilizzare terapie locali, come la fototerapia e trattamenti topici. Per forme più avanzate abbiamo farmaci immunomodulanti e anticorpi monoclonali. Nei casi più gravi si può ricorrere al trapianto allogenico di midollo. Questa vasta disponibilità terapeutica, unita alla stretta collaborazione con il Regina Elena, ci permette di offrire ai pazienti soluzioni personalizzate con un alto standard di cura».

Oltre 600 pazienti all'anno

Nonostante la rarità della patologia, il San Gallicano e il Regina Elena seguono tra i 600 e i 700 pazienti all'anno, includendo sia nuove diagnosi che follow-up.

«Questi numeri dimostrano quanto sia cruciale un approccio multidisciplinare nella gestione di queste malattie», evidenzia Miriam Teoli.

«Le terapie innovative e l'integrazione tra discipline stanno trasformando la gestione di queste patologie. Se da un lato la guarigione completa non è sempre possibile, dall'altro oggi abbiamo a disposizione trattamenti in grado di ottenere remissioni prolungate, migliorando la qualità della vita dei pazienti. Il nostro obiettivo è continuare a perfezionare i percorsi di cura, offrendo ai pazienti le migliori opportunità terapeutiche disponibili».





Comunicare la malattia al paziente



Silvia Alberti Violetti

***Dermatologa, Fondazione
IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore
Policlinico di Milano***

È un **tumore raro, indolente e cronico**. Così la dermatologa **Silvia Alberti Violetti** definisce la **micosi fungoide**: un tumore della pelle appartenente alla famiglia dei linfomi cutanei a cellule T ([Cutaneous T-Cell Lymphomas, CTCL](#)). Sono tumori rari caratterizzati da un accumulo anomalo di linfociti T maligni nella pelle e spesso confusi con malattie più comuni e benigne.

La micosi fungoide si manifesta infatti con arrossamenti ed eruzioni cutanee, chiazze o placche secche e squamose e, in alcuni casi, evolve in tumori cutanei. Non sempre, infatti, progredisce verso la malattia in stadio avanzato, e se lo fa, l'evoluzione avviene lentamente.

La micosi fungoide, insomma, insorge in modo subdolo e dalla diagnosi in poi bisogna imparare a convivere con l'incertezza, «perché **nell'80% dei casi** tende a rimanere lì, **indolente**» precisa Alberti Violetti.

«È un primitivo cutaneo - aggiunge -. Nasce nella pelle, esplode nella pelle, ed è un grande imitatore di altre patologie della pelle: assomiglia all'eczema, alla psoriasi e alla pitiriasi rosea. Il ritardo medio per una diagnosi è tre anni».

All'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano Silvia Alberti Violetti coniuga l'attività di ricerca all'attività clinica. È la referente della Clinica Dermatologica per il servizio di fototerapia e collabora con i colleghi e le colleghe dell'Ematologia e del Centro Trapianti del Policlinico e con dermatologi, ematologi e radioterapisti di altri centri, in Italia e nel mondo, per poter offrire le migliori cure ai pazienti con linfomi cutanei e malattie oncologiche cutanee.

Dottoressa, la diagnosi è come una spada di Damocle: quando arriva segnala un pericolo, una minaccia incombente, ma non è detto che la malattia progredisca e, se accade, la progressione, dalla fase iniziale a quella tumorale, può richiedere diversi anni o addirittura decenni...

«L'aspetto cruciale è proprio come evolve la malattia nel paziente, perché l'80% rimane in una fase early stage, ha un decorso cronico, e solo il 20% tende a progredire. Ma la parola linfoma spaventa, non evoca nulla di bello. È essenziale dunque spiegare e far comprendere».



E allora come comunicare una diagnosi così difficile?

«Noi abbiamo il dovere di dire le cose giuste, ma anche il dovere di non spaventare. È importante spiegare che non c'è un tasto on-off ma che nell'80% dei casi la malattia tende a rimanere indolente. La parola indolente è fondamentale. Ma crea scompiglio. Dobbiamo quindi spiegare che è importante monitorare la situazione, tenerla sotto controllo, ma non possiamo fare trattamenti preventivi. Quindi è fondamentale fare le stadiazioni, gli esami, controllare i linfonodi e il sangue per modificare se necessario la terapia. Perché di fatto, al momento della diagnosi, non abbiamo dati molecolari per sapere se si manifesterà e quando un'eventuale progressione».

Tutto questo crea confusione nel paziente?

«Tendenzialmente sì: il paziente esce abbastanza confuso. E necessita di un po' di tempo, nella mia esperienza sei mesi-un anno, per familiarizzare con le chiazze e i rossori della propria pelle e non associare la minima variazione di rossore, indotta anche solo dallo sfregamento, o dalla doccia, a un peggioramento clinico. Perché il paziente la pelle la osserva e la giudica. Proprio per questo è fondamentale renderlo consapevole per evitare ansia inutile. Questo è un obiettivo importante. Anche perché è fondamentale avere la piena compliance del paziente, sempre, e è uno dei nostri compiti è sollecitarla».



Noi abbiamo il dovere di dire le cose giuste, ma anche il dovere di non spaventare. È importante spiegare che non c'è un tasto on-off ma che nell'80% dei casi la malattia tende a rimanere indolente



Perché ovviamente l'aderenza alla terapia è fondamentale per l'efficacia stessa del trattamento. Da qui deriva l'importanza della sinergia, dell'alleanza medico-paziente...

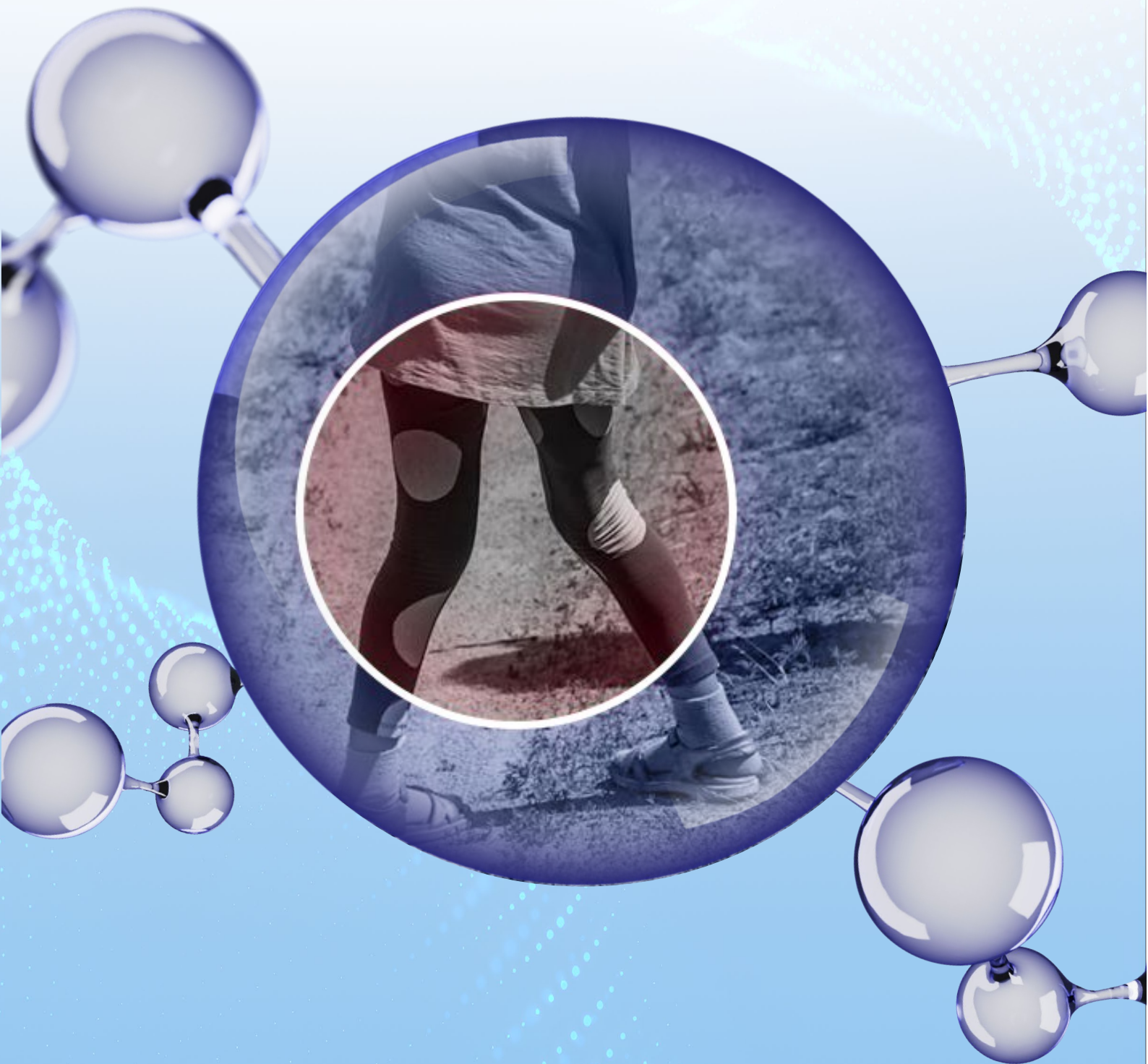
«La diagnosi di linfoma spaventa il paziente e tendenzialmente la paura lo motiva a seguirti e ad affidarsi, cioè il paziente si fida di te. Il problema della aderenza alla terapia è la gestione logistica. Ci sono, per esempio, delle terapie estremamente buone ed efficaci, a seconda dello stadio della malattia come la radioterapia e la fototerapia che hanno anche pochi effetti collaterali, ma i centri specialistici non sono presenti ovunque. Questo fa sì che sulla carta siano un'ottima terapia ma nella pratica non sempre».

Quanto è importante anche il supporto psicologico?

«La connotazione oncologica è un grosso fardello psicologico per i nostri pazienti. Mediamente, quando un paziente viene da me dopo la diagnosi, il suo primo problema non è il prurito o come vestirsi ma la paura di morire. Il paziente con linfoma cutaneo è un po' abbandonato da questo punto di vista. Per questo è importante fare sensibilizzazione su questo fronte».



FOCUS HLX





Quando il rachitismo ha una causa genetica. Ecco cos'è l'ipofosfatemia X-linked (XLH)

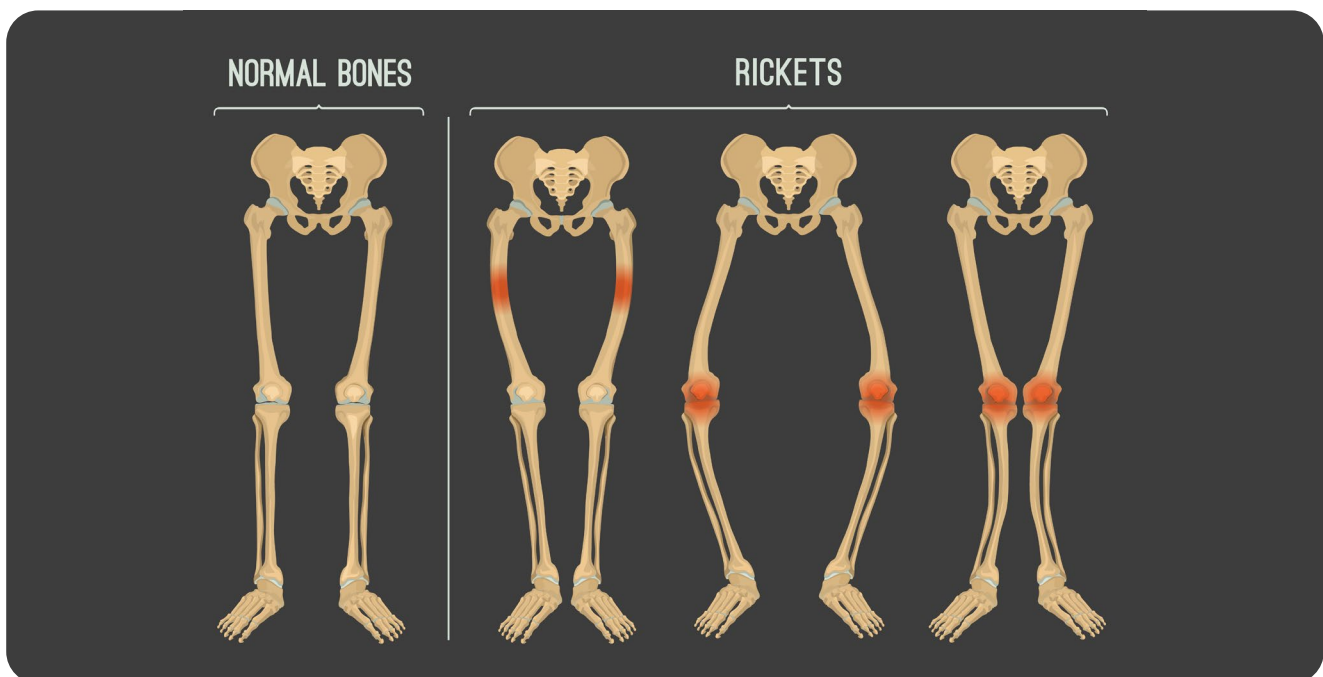
Rara, ereditaria, progressiva. L'ipofosfatemia X-linked (XLH) è una malattia metabolica che si stima colpisca un nuovo nato ogni 25 mila.

In Italia sono circa 2.000 le persone che convivono con questa forma di rachitismo legata a un difetto del cromosoma X.

A causarla è una mutazione nel gene PHEX che porta alla perdita di fosfato per via renale, con conseguente riduzione dei livelli di fosfato anche nel sangue (ipofosfatemia). Questo influisce negativamente sulla mineralizzazione delle ossa, causando rachitismo. Ma non solo.

La XLH non compromette infatti solo lo sviluppo dello scheletro: è una malattia multisistemica che si manifesta con un'ampia gamma di sintomi nel corso della vita.

La diagnosi precoce e il corretto monitoraggio nel tempo sono essenziali per ottimizzare la presa in carico dei pazienti, evitare complicanze a lungo termine e garantire le cure più efficaci per una migliore qualità della vita.



Perdita di fosfato

Se le forme più comuni di rachitismo sono dovute alla carenza di vitamina D, la XLH è legata al gene PHEX: se mutato, determina una produzione eccessiva dell'ormone FGF23, che causa un'eccessiva perdita di fosfato attraverso le urine e un insufficiente assorbimento a livello intestinale che a sua volta inibisce la produzione di vitamina D attiva. Il fosfato è un minerale essenziale per la salute di ossa, muscoli e altri processi cellulari.

L'ipofosfatemia X-linked è una malattia a trasmissione dominante, legata al cromosoma X, il che vuol dire che basta una sola copia mutata perché la malattia si manifesti.



I sintomi

Deformità progressive degli arti inferiori, bassa statura sproporzionata, dolore osseo, articolare e muscolare, ritardo nella deambulazione e anomalie dentali, come frequenti ascessi, sono i sintomi tipici nell'infanzia.

I primi segni, come le alterazioni scheletriche e le gambe arcuate, solitamente iniziano a comparire durante **il primo o il secondo anno di vita**, quando il bambino inizia a camminare, e via via creano difficoltà nella deambulazione.

Il ritardo nella crescita è uno dei principali sintomi clinici della XLH, che può essere associata anche a **craniosinostosi**, ovvero a una forma anomala del cranio.

In età adulta, il rachitismo evolve in **osteomalacia**, e la riduzione della densità ossea è accompagnata da dolore osseo diffuso, artropatie, calcificazioni dei tendini e dei legamenti, problemi di deambulazione e una maggiore predisposizione a fratture.

Come diagnosticare

La diagnosi di XLH è spesso tardiva e questo ha un effetto negativo sul decorso della malattia.

L'ipofosfemia X-linked non può essere rilevata direttamente attraverso lo screening neonatale esteso standard. Tuttavia, è possibile identificare la malattia nei neonati con una storia familiare di XLH attraverso **test genetici specifici e il dosaggio del fosfato**. Questi test possono aiutare a individuare la mutazione nel gene PHEX e a rilevare bassi livelli di fosfato nel sangue fin dai primi momenti di vita. Il dosaggio del fosfato nel sangue può essere un indicatore della presenza della malattia fin dai primi momenti di vita. Altri esami concorrono alla diagnosi corretta. Come una dettagliata valutazione delle alterazioni della crescita e del metabolismo osseo e la valutazione radiologica delle lesioni scheletriche. Le indagini genetiche inoltre sono utili per confermare la diagnosi e per identificare le mutazioni che sono alla base dell'XLH.

Trattamento

Come si legge nelle nuove Linee guida pubblicate su Nature Reviews Nephrology, **la XLH richiede una cura multidisciplinare per tutta la vita**. Il trattamento di prima linea per i bambini sintomatici è il **burosumab**, terapia che consente di normalizzare l'omeostasi del fosfato curando nella maggior parte dei casi il rachitismo. Questo farmaco contrasta l'eccessiva attività dell'ormone FGF23 e riduce la perdita renale di fosfato.

La terapia convenzionale per gli adulti, invece, prevede la compensazione delle perdite di fosforo e la ridotta attivazione della vitamina D attiva con opportune integrazioni. Nell'adulto si raccomanda di iniziare il trattamento con vitamina D attiva insieme a fosforo orale (sali di fosfato) nei pazienti con segni biochimici e/o clinici di osteomalacia, dolore muscoloscheletrico o rigidità e il trattamento con burosumab nei pazienti con pseudofratture o risposta muscoloscheletrica insufficiente alla terapia con fosfato orale e vitamina D attiva.

In base alla gravità della malattia - delle deformità a carico delle gambe e dell'anca - possono essere necessari anche interventi chirurgici di tipo ortopedico.

Oltre la terapia farmacologica

Essendo una malattia cronica e debilitante, l'impatto sulla vita è grande e va oltre le difficoltà deambulatorie: **alle complicanze fisiche si affiancano infatti quelle psicologiche**. La tipica quotidianità scandita da scuola, giochi e attività sportive rischia di essere pesantemente compromessa dal dolore e dalle frequenti ospedalizzazioni e sui pazienti incombe anche il disagio emotivo e quello sociale. Per questo le associazioni di pazienti sottolineano l'importanza di un adeguato supporto psicologico.



XLH: nuove Linee guida per una migliore gestione della malattia



Francesco Emma

Responsabile dell'Unità Operativa Complessa di Nefrologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma

Francesco Emma, responsabile dell'Unità operativa complessa di Nefrologia e coordinatore dell'Area di ricerca di Pediatria traslazionale e genetica clinica all'Ospedale pediatrico Bambino Gesù IRCCS di Roma, è tra gli esperti che hanno lavorato alla stesura delle **Linee guida sull'ipofosfatemia X-linked (XLH)**.

Le nuove raccomandazioni, [pubblicate](#) a inizio anno su *Nature Reviews Nephrology*, aggiornano l'edizione precedente, redatta nel 2019, e sono uno strumento importante per orientare al meglio la pratica clinica e la presa in carico delle persone che convivono con questa malattia rara e progressiva.

L'XLH è caratterizzata da una carenza di vitamina D e da una perdita di fosfato nelle urine, rendendo necessaria una strategia terapeutica mirata. **L'intervento terapeutico deve tenere conto delle specificità della patologia** e delle esigenze del singolo paziente, con un monitoraggio continuo per prevenire possibili complicanze.

Come spiega infatti Emma, «le Linee guida aggiornate nascono dall'esigenza di fornire raccomandazioni basate sulle più recenti evidenze scientifiche per la gestione dell'XLH. Il documento pubblicato nel 2019 rappresentava la raccolta più completa di informazioni sull'ipofosfatemia X-linked disponibile all'epoca. Tuttavia, nel momento della sua redazione, le evidenze scientifiche su alcune opzioni terapeutiche emergenti all'epoca erano ancora limitate. Oggi, grazie ai nuovi dati disponibili, si è reso necessario un addendum delle Linee guida, che integra le più recenti conoscenze sulla gestione della malattia e ne ridefinisce le raccomandazioni». Infatti, sono stati raccolti i contributi di esperti internazionali per delineare un percorso chiaro e condiviso di diagnosi e trattamento, migliorando la qualità dell'assistenza per i pazienti di tutte le età.



Le Linee guida sono uno strumento importante per la pratica clinica e, indirizzando la gestione della XLH, possono contribuire a migliorare i risultati della pratica clinica e la qualità della vita in questi pazienti. Come le Linee guida possono migliorare il percorso del paziente?

«Il ruolo principale delle linee guida è fornire ai centri meno specialistici indicazioni chiare che consentano loro di seguire i pazienti con l'aiuto dei centri più specializzati. Le linee guida hanno inoltre un importante ruolo di armonizzazione delle prese in carico e dei trattamenti nei vari centri. Questo è un aspetto molto importante, perché solo quando i pazienti sono trattati in maniera uguale si possono confrontare e capire chi ha bisogno di ulteriori cure».

Dalle Linee Guida emerge anche quanto sia importante una presa in carico multidisciplinare dell'XLH. Quali professionisti sanitari dovrebbero essere coinvolti nel team multidisciplinare per la gestione ottimale dei pazienti con XLH?

«Dipende dalla situazione clinica dei pazienti. Noi speriamo che in futuro i pazienti trattati precocemente possano stare bene e aver bisogno di meno assistenza. I vari specialisti da coinvolgere sono elencati nelle linee guida e comprendono genetisti, pediatri, endocrinologi, nefrologi, radiologi, dentisti, otorino, fisiatri, fisioterapisti, reumatologi, psicologi, dietisti, assistenti sociali, a seconda dell'età e dei bisogni dei pazienti».



Le linee guida hanno inoltre un importante ruolo di armonizzazione delle prese in carico e dei trattamenti nei vari centri



Nelle Linee guida si affronta anche la questione dolente della diagnosi che spesso è tardiva.

«Sì. Sono fondamentalmente tre i fattori che concorrono a ritardare la diagnosi».

Quali sono?

«Innanzitutto, la comparsa dei sintomi. Finché i bambini non camminano i sintomi non sono molto evidenti. Solo quando iniziano a camminare, le gambe piano piano assumono la forma arcuata e ci si rende conto che qualcosa non va. Alcuni pazienti iniziano a camminare un po' più tardi, altri hanno le bozze frontali un po' bombanti, ma per chi non è esperto non è facile intercettare questi segni. Quindi il primo motivo di diagnosi ritardata è da ricondurre al fatto che **i sintomi compaiono progressivamente**, spesso dopo il primo anno di vita. Pertanto, anche la terapia inizia quando il paziente ha già sviluppato delle lesioni ossee significative.

Il secondo motivo è legato al fatto che l'ipofosforemia non viene spesso diagnosticata correttamente nei primi anni di vita, perché non si utilizzano i valori di riferimento corretti per l'età».

Cioè?

«Nei primi mesi di vita il **valore del fosfato** è normalmente più alto e questo vuol dire che l'ipofosforemia ha valori diversi di riferimento a seconda dell'età. In altre parole, livelli di fosfato che sembrano normali per un bambino di 4-5 anni non lo sono per un bambino di 6 mesi».



Veniamo dunque al terzo fattore che concorre a ritardare la diagnosi.

«Il terzo motivo è un po' disarmante: pur essendo una malattia a trasmissione X linked dominante, capita ancora che **i figli di genitori affetti non vengano sistematicamente soggetti a screening** per la trasmissione di questa malattia. Ma adesso che c'è una terapia specifica, credo che la sensibilità aumenti e che questa evenienza diventi sempre meno frequente».

Lei diceva che se non si è esperti è difficile cogliere precocemente i segni della malattia. Sono pochi in Italia i centri clinici specializzati e gli specialisti da consultare?

«Sì, in Italia sono pochi i centri clinici specializzati. Sono centri che si trovano presso istituzioni di ricerca (Irccs) o accademiche. Perché parliamo di una malattia estremamente specialistica. Poi, una volta fatta la diagnosi, non è particolarmente complesso seguire i pazienti e, con l'aiuto dello specialista, possono essere seguiti anche in centri vicino casa.

In ogni caso, nelle linee guida diamo una descrizione esaustiva della malattia e illustriamo tutti i segni e i sintomi precoci».

Capiamo bene che l'XLH è una malattia complessa che necessita di un approccio multidisciplinare e di un'attenta gestione nel corso di tutte le varie fasi della vita. Guardando al futuro, quali sono a suo avviso le prospettive per una gestione della XLH sempre più incentrata sui bisogni dei pazienti, garantendo una presa in carico strutturata e multidisciplinare in tutte le fasi della vita, dall'infanzia all'età adulta?

«Con i recenti progressi, gli elementi più importanti sono la **diagnosi** e il **trattamento precoce** nella prima infanzia, perché questo cambia radicalmente l'evoluzione clinica e i bisogni assistenziali dei pazienti. Molti potrebbero non necessitare più di un'assistenza importante. Rimane la necessità di poter fare affidamento su centri specializzati, distribuiti uniformemente sul territorio nazionale, dove le varie specialità coinvolte sono presenti ed organizzate in team multidisciplinari. Questi centri dovrebbero farsi carico dell'impostazione della terapia e poi collaborare con centri locali per evitare ai pazienti di spostarsi inutilmente».



«Per i pazienti fondamentale diagnosi precoce, approccio multidisciplinare e riconoscimento della malattia»



Nicoletta Schio

**Presidente, AIFOSF
Associazione Italiana
dei Pazienti con Disordini
Rari del Metabolismo
del Fosfato**

«Vogliamo essere una cassa di risonanza per la voce dei pazienti e delle loro famiglie per sensibilizzare le istituzioni e far conoscere questa malattia rara».

Così **Nicoletta Schio**, presidente di AIFOSF, sintetizza l'impegno dell'Associazione italiana dei pazienti con disordini rari del metabolismo del fosfato che guida dal 2022. Una realtà che non vuole far sentire sole le persone che in Italia convivono con l'ipofosfatemia legata all'X.

Quando e perché nasce AIFOSF?

«L'associazione nasce nel 2018, con l'obiettivo di promuovere il progresso nella ricerca, sperimentale e clinica e nella gestione dei disordini rari del metabolismo del fosfato attraverso la collaborazione con le Società scientifiche, il ministero della Salute e le istituzioni sanitarie pubbliche. Di giorno in giorno, ci preme essere vicini ai malati, ai pazienti e alle loro famiglie e fornire un supporto. L'ipofosfatemia X-linked è una malattia che ha un impatto enorme sulla quotidianità. A cominciare dal dover peregrinare a lungo prima di essere presi in carico».

Cosa significa convivere con questa malattia genetica rara?

«La XLH è una patologia subdola, spesso non diagnosticata tempestivamente, e questo rappresenta un problema enorme. **Se non identificata entro i primi due anni di vita, può causare problemi enormi**, un'ampia gamma di sintomi debilitanti e anche difficoltà di inserimento sociale: deformità ossee, fratture, dolori intensi, debolezza, rigidità, ridotta mobilità articolare, malattie dentali, perdita dell'udito e una generale riduzione della qualità di vita. Ognuno di noi ha una storia diversa, ma queste problematiche sono trasversali. **Camminare, lavorare o studiare diventano una sfida quotidiana**. Io mi ritengo fortunata, ma molti pazienti non riescono a proseguire gli studi o a mantenere un'attività lavorativa stabile».



La diagnosi tardiva è dunque il primo ostacolo da superare?

«Sì, la diagnosi precoce è fondamentale perché la tempestività del trattamento può fare la differenza. Io stessa ho partecipato, in Francia, allo studio clinico che ha portato alla sua commercializzazione.

Ricevuta la diagnosi dobbiamo ancora confrontarci con diverse criticità legate all'accessibilità al trattamento. Per questo è importante la collaborazione con varie istituzioni e soprattutto con l'Agenzia italiana del farmaco: per superare gli ostacoli legati ai criteri di eleggibilità e garantire la continuità terapeutica sia per i più giovani, nei cosiddetti momenti di transizione, come il passaggio dall'età pediatrica all'età adulta, sia per gli over 60, che incorrono nell'interruzione della continuità terapeutica».

Quali sono i principali bisogni insoddisfatti dei pazienti con XLH?

«Il primo è la garanzia di poter essere curati in qualunque fase della vita, in altre parole la garanzia di accesso alle terapie. Poi c'è la necessità di poter accedere a consulenze multidisciplinari, perché la malattia colpisce diversi organi e il deterioramento è progressivo. Oggi il supporto medico e la copertura sanitaria non sempre sono adeguati a garantire un approccio multidisciplinare».



Oggi, la XLH può essere trattata con una terapia monoclonale, disponibile da pochi anni, che ha un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti



Anche il supporto psicologico può fare la differenza nel convivere con la malattia?

«Il supporto psicologico è molto importante e l'associazione esiste anche per questo: fare rete e offrire solidarietà. Oltre che poter indirizzare, grazie al nostro comitato scientifico, verso i professionisti specializzati per un supporto psicologico clinico. **Perché la XLH incide pesantemente sulla qualità della vita e sulla gioia di vivere:** il dolore assume un ruolo centrale, riduce la capacità e scalfisce la volontà di fare le cose e via via costruisce una gabbia di solitudine e rassegnazione. Quotidianamente ci si autolimita, sempre più, dovendosi confrontare con grosse difficoltà fisiche. Ma se grazie alla terapia riusciamo a stare meglio, ad avere più forze, a evitare ripetuti interventi chirurgici, migliora anche la vita psichica».

Lei è rientrata in Italia nel 2021. Rispetto alla Francia, c'è qualcosa da migliorare nella presa in carico dei pazienti?

«Ci sono sicuramente due aspetti su cui lavorare. In Italia è ancora difficile ottenere il riconoscimento dell'invalidità per questa patologia così poco conosciuta e i diritti previsti dalla Legge 104. E **il mondo del lavoro è ancora poco inclusivo** nei confronti delle persone malate, è poco pronto a capire che l'handicap in impresa non è sinonimo di inefficienza. L'inclusione deve diventare la regola, non l'eccezione. E invece ci sono strutture ancora senza ascensori, aziende in cui si fa fatica a usufruire di qualche ora per sottoporsi alle terapie e avere una malattia cronica significa essere discriminati. C'è ancora molta strada da fare ma lavorando insieme possiamo cambiare le cose».



Patologie rare: al centro l'alleanza tra industria, medici e associazioni pazienti



Claudia Coscia

Southern Cluster General Manager di Kyowa Kirin

Le malattie rare rappresentano una sfida complessa per il sistema sanitario e per milioni di persone in tutto il mondo. In Italia, **oltre 2 milioni di pazienti convivono con una di queste patologie**, spesso affrontando lunghi tempi di diagnosi e opzioni terapeutiche limitate. La rarità delle malattie stesse rende difficile identificarle precocemente, con il rischio di ritardi nella presa in carico e un impatto significativo nella gestione ottimale di questi pazienti.

Come Kyowa Kirin, azienda farmaceutica giapponese con una lunga tradizione di ricerca e innovazione, poniamo il paziente al centro della nostra missione "Make People Smile". Il nostro obiettivo è sviluppare terapie innovative per migliorare la qualità di vita di chi convive con una malattia rara. Attualmente, il nostro impegno in Italia si concentra in Nefrologia/ Malattie del metabolismo osseo, con un focus sull'ipofosfatemia legata al cromosoma X (XLH), e in Oncoematologia con un interesse specifico per due forme rare di **Linfomi Cutanei a Cellule T (CTCL)**, la **micosi fungoide** e la **sindrome di Sézary**.

L'innovazione è il motore che guida tutte le nostre attività. Il nostro impegno non si limita alla sola innovazione terapeutica: sappiamo quanto sia fondamentale supportare la comunità scientifica e il personale sanitario con programmi di formazione specifici. Per questo motivo, nelle aree terapeutiche di cui ci occupiamo, supportiamo iniziative rivolte ai team multidisciplinari coinvolti nella presa in carico e nel percorso diagnostico terapeutico dei pazienti.

Un altro pilastro del nostro approccio è la collaborazione con le Associazioni Pazienti, che svolgono un ruolo essenziale nel rappresentare le esigenze dei malati rari e delle loro famiglie. **Le Associazioni sono un vero e proprio punto di riferimento per i pazienti** e fungono da ponte tra i loro bisogni e le Istituzioni sanitarie, le società scientifiche, l'industria. Per questo motivo, crediamo che solo attraverso un lavoro sinergico tra tutti questi attori si possa costruire un ecosistema sanitario più efficace e inclusivo, in cui le malattie rare diventino una priorità concreta.

Come Kyowa Kirin, siamo consapevoli che la gestione quotidiana di una malattia rara può essere complessa e impattare profondamente la vita dei pazienti e delle loro famiglie. Vivere con una malattia rara significa affrontare numerose sfide, non solo dal punto di vista clinico ma anche psicologico e sociale. **Il supporto deve quindi essere garantito lungo tutto il corso della malattia, con un'attenzione particolare ai bisogni che cambiano** nelle diverse fasi della vita. Per questo motivo, nell'ambito dell'XLH, ad esempio, abbiamo supportato



lo sviluppo del Patient Support Program “YOU CARE XLH”, realizzato in collaborazione con PHD Lifescience. Questo programma offre un modello assistenziale innovativo, permettendo ai pazienti affetti da XLH di ricevere il farmaco a domicilio in conformità con gli standard ospedalieri. Inoltre, il programma prevede sessioni domiciliari di formazione infermieristica per garantire la corretta gestione, preparazione e somministrazione della terapia. **La possibilità di ricevere la terapia a casa rappresenta un supporto concreto per i pazienti**, riducendo il peso della malattia sulla loro quotidianità e migliorando la qualità della loro vita.



Crediamo che la creazione di un network tra specialisti sia cruciale per fare la differenza, permettendo di giungere a una diagnosi tempestiva e un trattamento adeguato fin dalle prime fasi della malattia



Quando pensiamo alle prospettive future per le persone affette da malattie rare, crediamo che queste debbano essere caratterizzate da percorsi diagnostici più rapidi e da un’attenzione sempre maggiore ai loro bisogni quotidiani. Troppo spesso chi è affetto da una malattia rara deve affrontare un lungo iter prima di ottenere una diagnosi certa, con il rischio di ricevere cure inadeguate o tardive. In questo senso, il Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026 rappresenta un’opportunità concreta per migliorare il panorama attuale, attraverso finanziamenti destinati a facilitare i percorsi dei pazienti, garantire un accesso più equo alle terapie e promuovere la ricerca di soluzioni innovative.

Il nostro obiettivo è continuare a lavorare affinché tutte le persone affette da una malattia rara e le loro famiglie possano guardare al futuro con fiducia. La nostra visione si traduce in un impegno costante nel supporto agli operatori sanitari, nella collaborazione con Istituzioni e con Associazioni di Pazienti, attraverso progetti formativi e servizi pensati per rispondere alle esigenze reali delle persone affette da XLH e da Linfoma Cutaneo a Cellule T. Il nostro è un approccio fedele ai nostri valori fondamentali di *Commitment To Life, Innovation, Integrity e Teamwork/wa*, che ci guidano oggi e continueranno a farlo domani.



INNLFES

special issue

**RESTA AGGIORNATO SUI PROGETTI
E LE NOVITÀ DI INNLFES!**

Seguici sui social



Iscriviti alla newsletter settimanale

ISCRIVITI