

Disabilità rare e complesse

Bruno Dallapiccola

Ospedale Bambino Gesù, IRCCS, Roma



Convegno Annuale ANFFAS

Roma, 2 Dicembre 2019



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Definizioni di «malattia rara»

- USA <math><80/100.000</math> o <math><1:1.250</math>



- Cina <math><76/100.000</math> o <math><1:1.315</math>



- Europa <math><5/10.000</math> o <math><1:2.000</math>



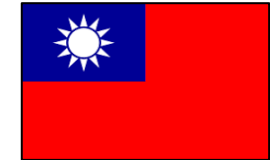
- Giappone <math><40/100.000</math> o <math><1:2.500</math>



- Australia <math><10/100.000</math> o <math><1:10.000</math>



- Taiwan <math><10/100.000</math> o <math><1:10.000</math>



- Corea <math><5/100.00</math> o <math><1:20.000</math>



I numeri delle malattie rare

- 6-8.000 malattie compresi 350 tumori rari



- 6-8.000 malattie esclusi i tumori rari



Persone affette dalle malattie rare

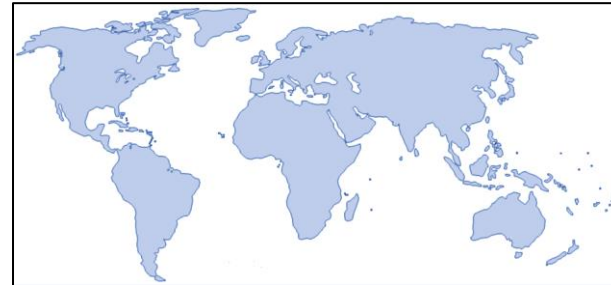
6-8% della popolazione; 3,5-5,9 (Orphanet); 1,3-2% Regione Veneto



≥ 1 milione?



25-30 milioni

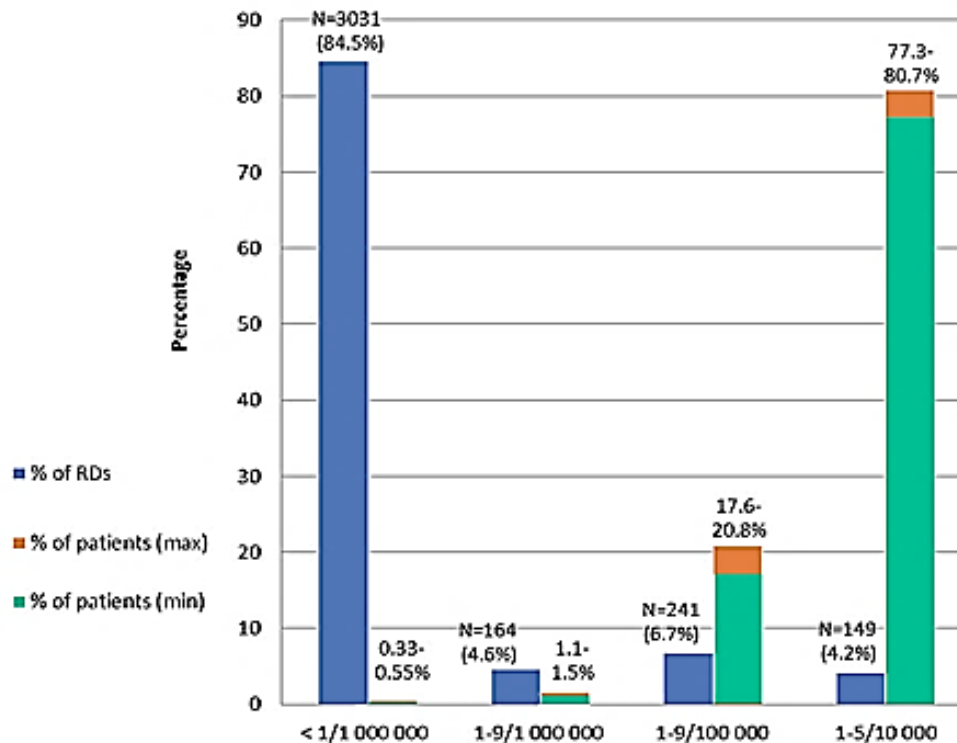


264-446 milioni



Distribuzione delle malattie e dei malati rari in base alla loro frequenza

Nguengang Wakap S et al, *EJHG* 2019; Sep 16. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0



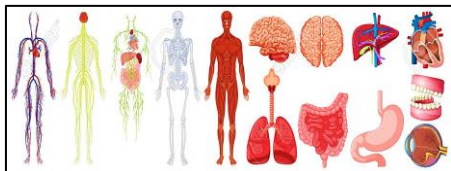
Caratteristiche comuni delle malattie rare

- **Croniche**
la maggior parte
- **Letali**
30% riducono le attese di vita a meno di 5 anni
- **Incurabili**
il 95% non dispone di una terapia specifica
- **Pediatriche**
Circa il 60%
- **Genetiche**
Circa 80%

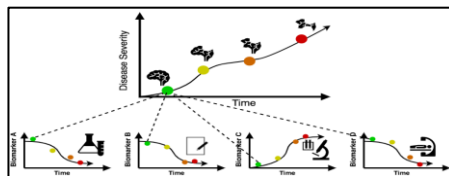


Il significato di «malattia complessa»

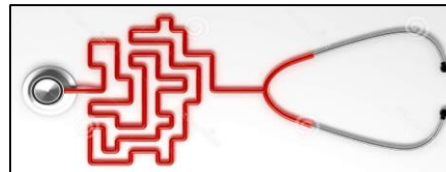
Malattia multisistemica



Malattia evolutiva/progressiva



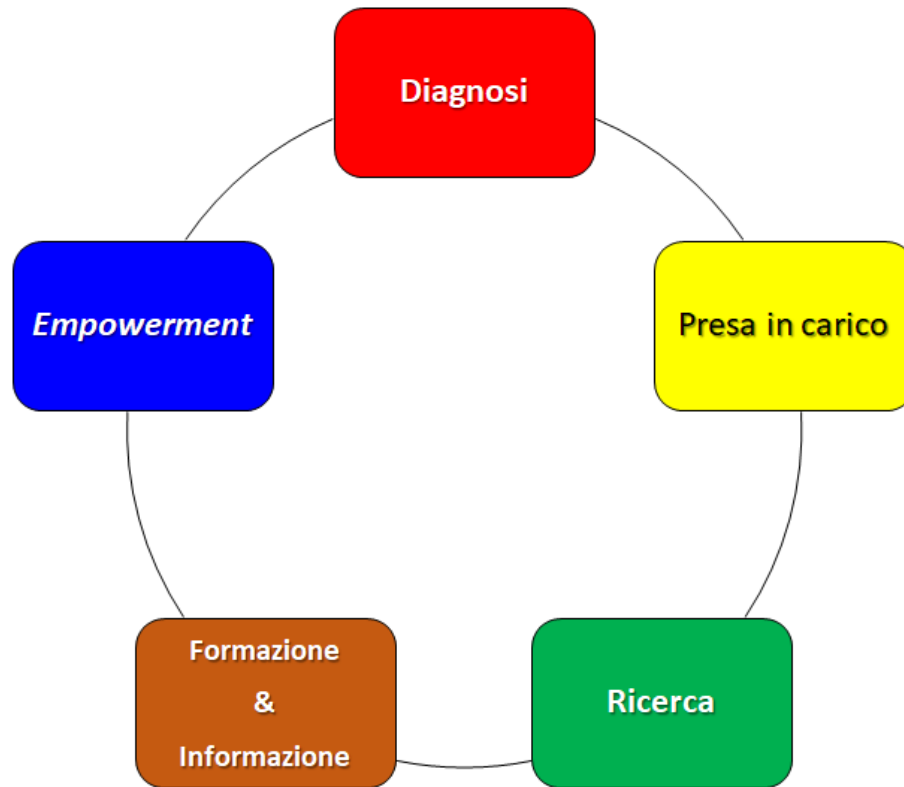
Complessità della diagnosi



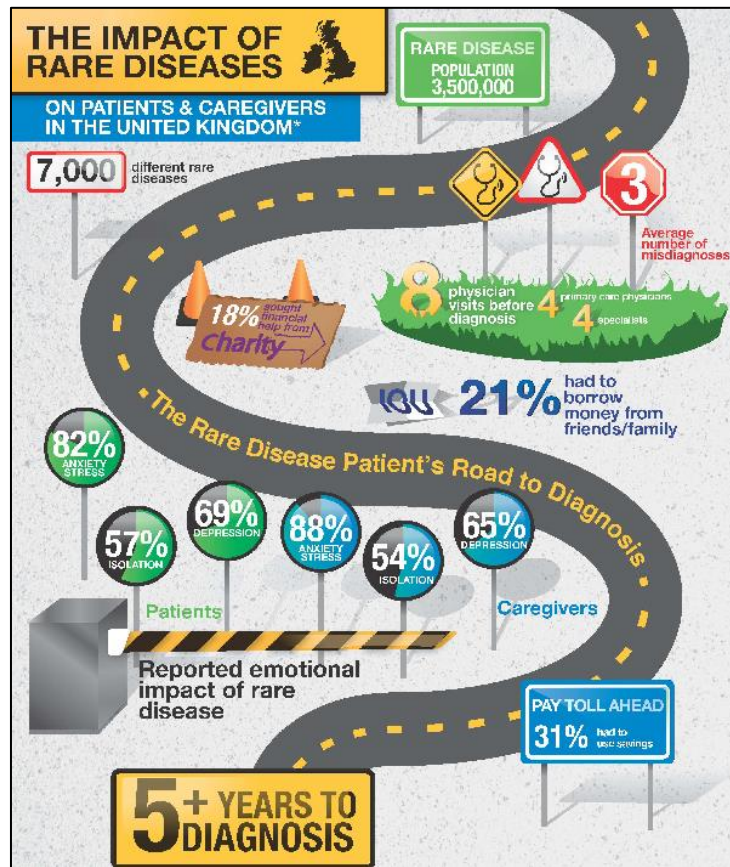
Complessità della presa in carico



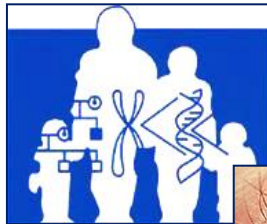
Le pietre angolari delle malattie rare



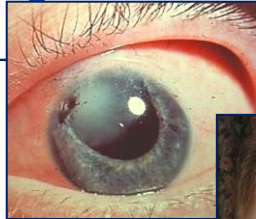
Diagnosi



Diagnosi clinica, strumentale e di laboratorio



Storia familiare



Segni di orientamento



Diagnosi "a colpo d'occhio"

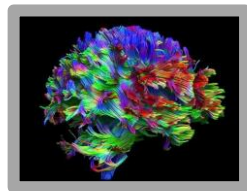


Cambiamento del fenotipo in funzione dell'età

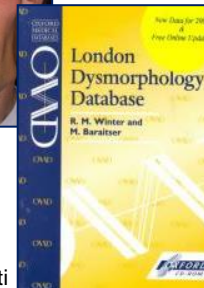
L'aiuto dei database dedicati



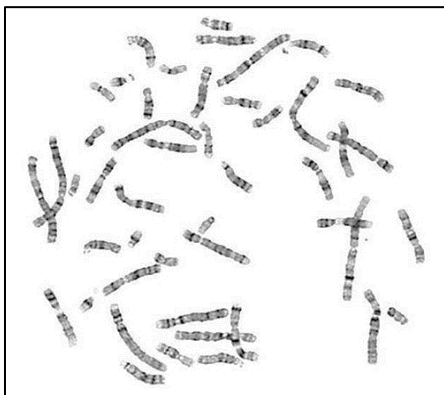
Analisi di laboratorio



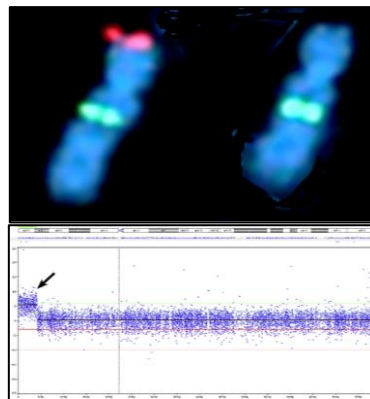
Indagini strumentali



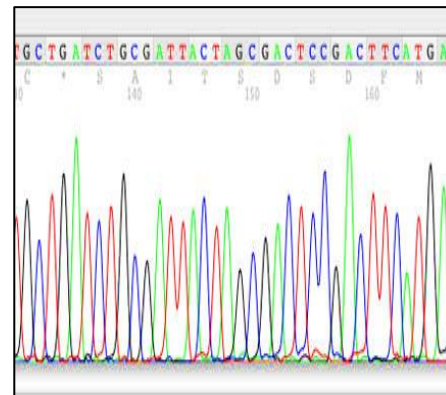
Approccio genetico tradizionale alle malattie



Patologia cromosomica
≥10 MB



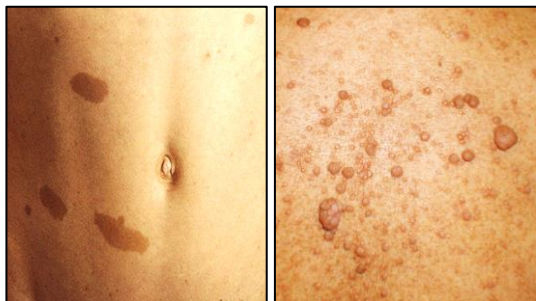
Patologia genomica
migliaia/milioni di basi



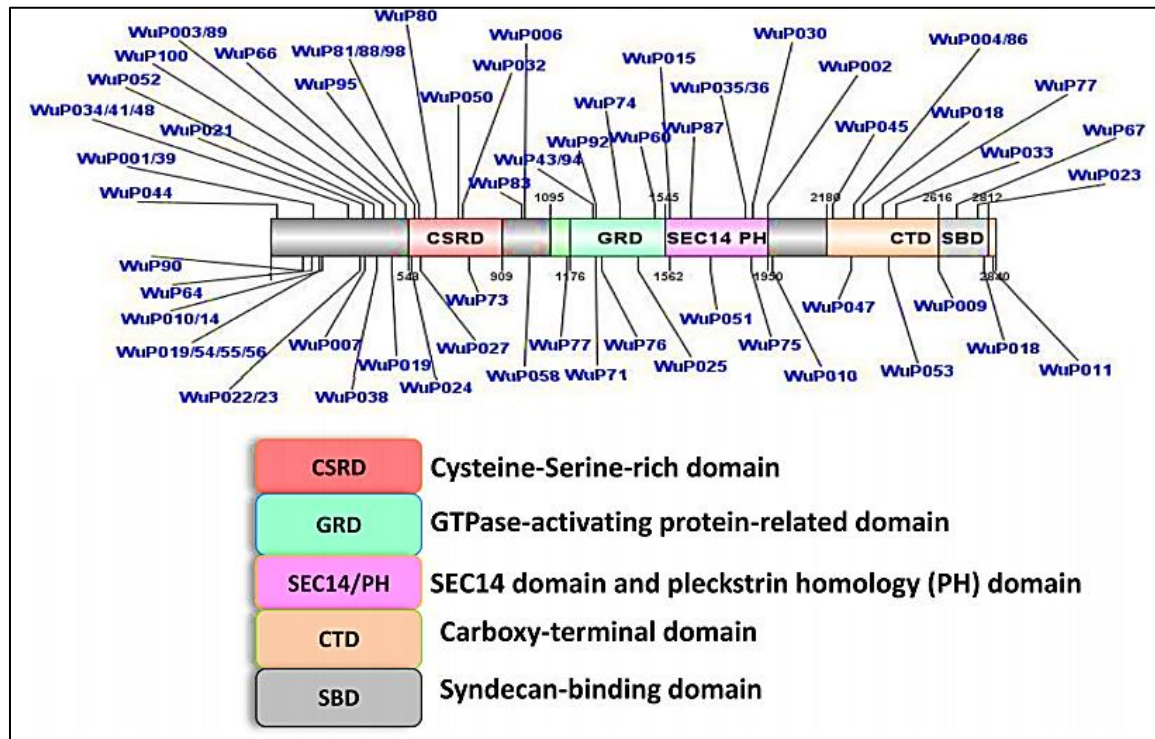
Patologia genica
una/alcune basi



Analisi di grossi geni a struttura complessa ad es. neurofibromina (*NF1*)

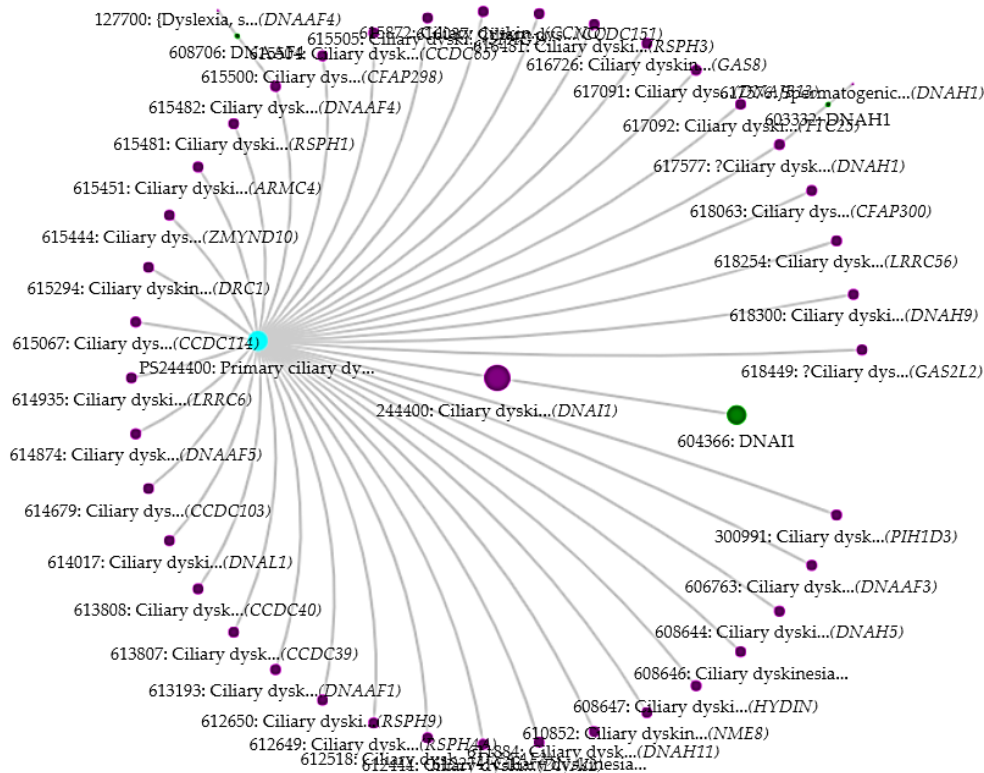
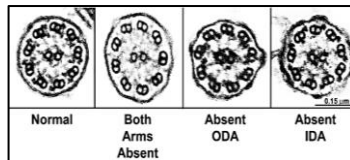
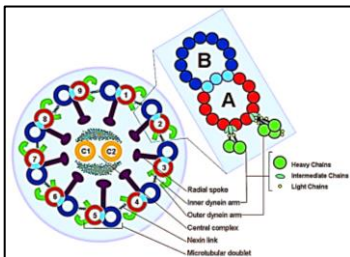


- *NF1* regola la proteina Ras.
- Cromosoma 17q11.2.
- 350 kb di DNA genomico.
- 62 esoni, 58 costitutivi, 4 con splicing alternativi.
- Nell'esone 27b sono presenti 3 geni (*EVI2B*, *EVI2A*, *OMG*).



Pannelli di geni per malattie geneticamente eterogenee ad es. disgenesia ciliare primitiva

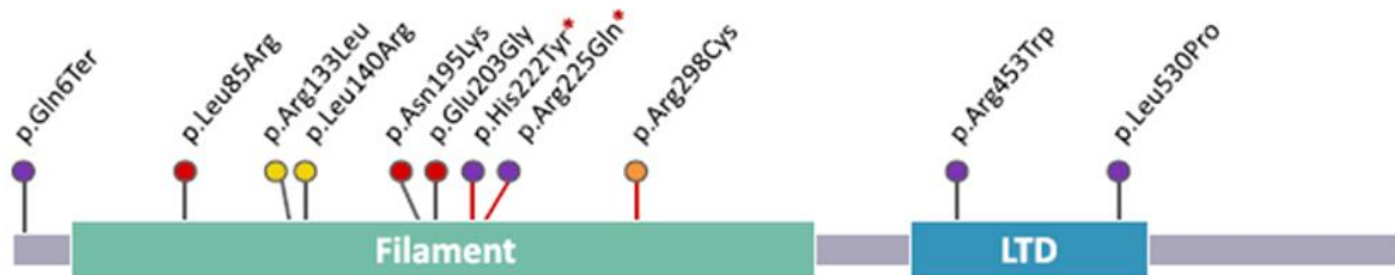
SPLITTING



**8% delle
malattie mendeliane
con difetto noto
sono geneticamente
eterogenee**

LUMPING

Malattie diverse da mutazioni diverse dello stesso gene ad es. malattie correlate alle mutazioni del gene *LMNA/C*



Malattie dominanti varianti monoalleliche



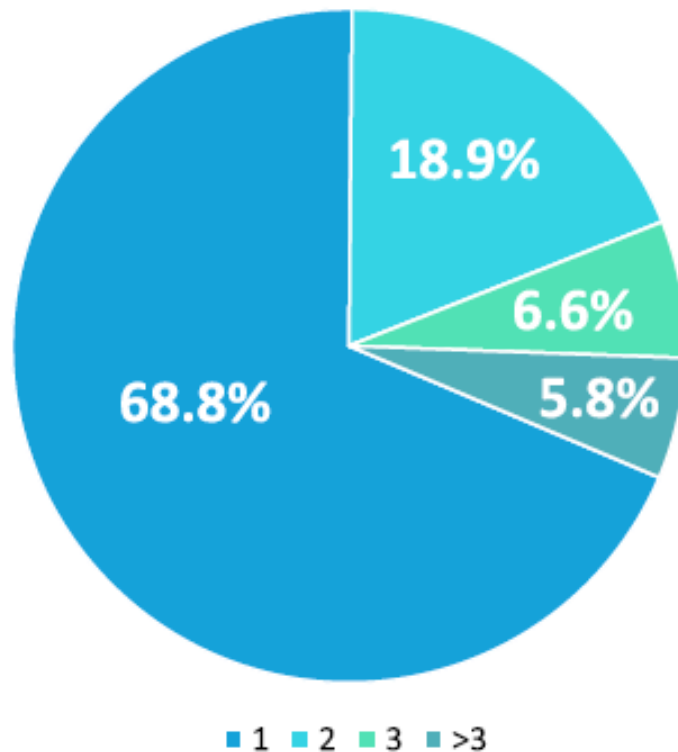
- Cardiomiopatia dilatativa, tipo 1A
- Progeriadi Hutchinson-Gilford
- Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss, 2

Malattie recessive varianti bialleliche

- Malattia assonale di Charcot-Marie-Tooth, tipo 2B1
- Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss, 2



Percentuale di geni-malattia associati a una o più condizioni cliniche distinte



Numero di malattie Mendeliane



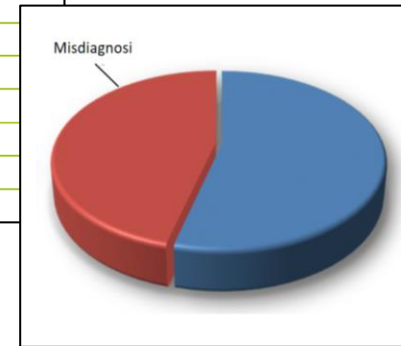
Ritardi e errori nella diagnosi

The Voice of 12,000 Patients

Experiences and Expectations of Rare Disease Patients
on Diagnosis and Care in Europe

Source of information	Delay in diagnosis for 50% of patients	Delay in diagnosis for 75% of patients
CF	1.5 months	15 months
TS	4 months	3 years
DMD	12 months	3 years
CD	12 months	5.8 years
PWS	18 months	6.1 years
MFS	18 months	11.1 years
FRX	2.8 years	5.3 years
EDS	14 years	28 years

- Ritardo diagnostico medio: 7,6 anni negli USA; 5,6 anni in UK
- 40% dei pazienti riceve inizialmente una diagnosi sbagliata

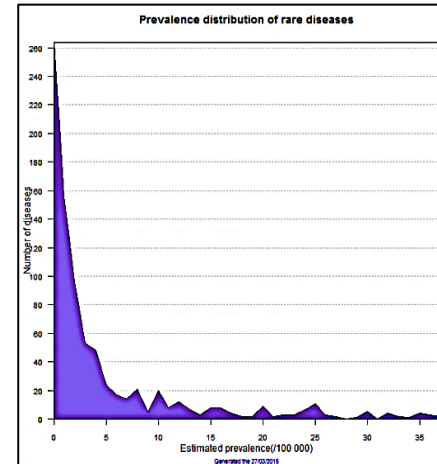


Pazienti senza diagnosi

- Per definizione, un paziente senza diagnosi è un malato raro (*Aymé 1985*).
- Il 6% dei pazienti rari resta senza diagnosi per tutta la vita (*National Institute of Health*).
- Fino al 40% dei bambini disabili non ha una diagnosi (*Roxby P, BBC News, UK, 2/2/2014*).
- >75% dei malati rari ha una malattia genetica (*Nguengang Wakap et al. 2019*)

Perché senza diagnosi?

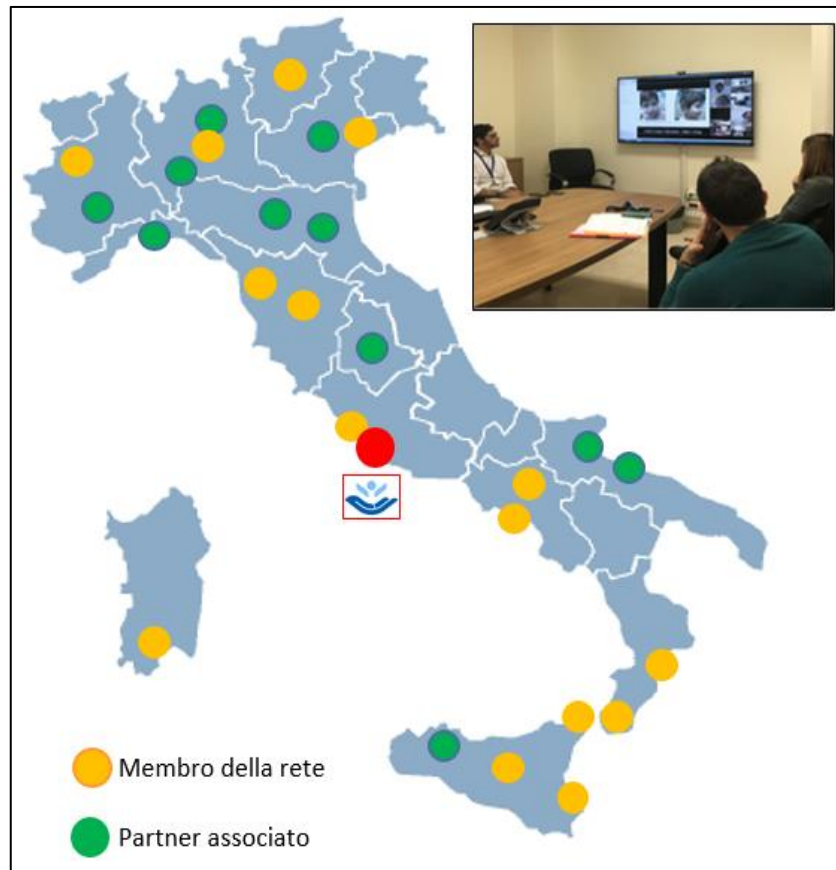
- I numeri della “rarietà” (*secondo Orphanet*):
 - >3 000 MR hanno frequenze <1/1.000.000.
- Mancanza di “maniglie” diagnostiche.
- Presentazione atipica di una malattia nota.
- Associazione casuale di due malattie rare.
- Nuove malattie.



Nasce il primo ambulatorio in Italia dedicato alle malattie rare senza diagnosi

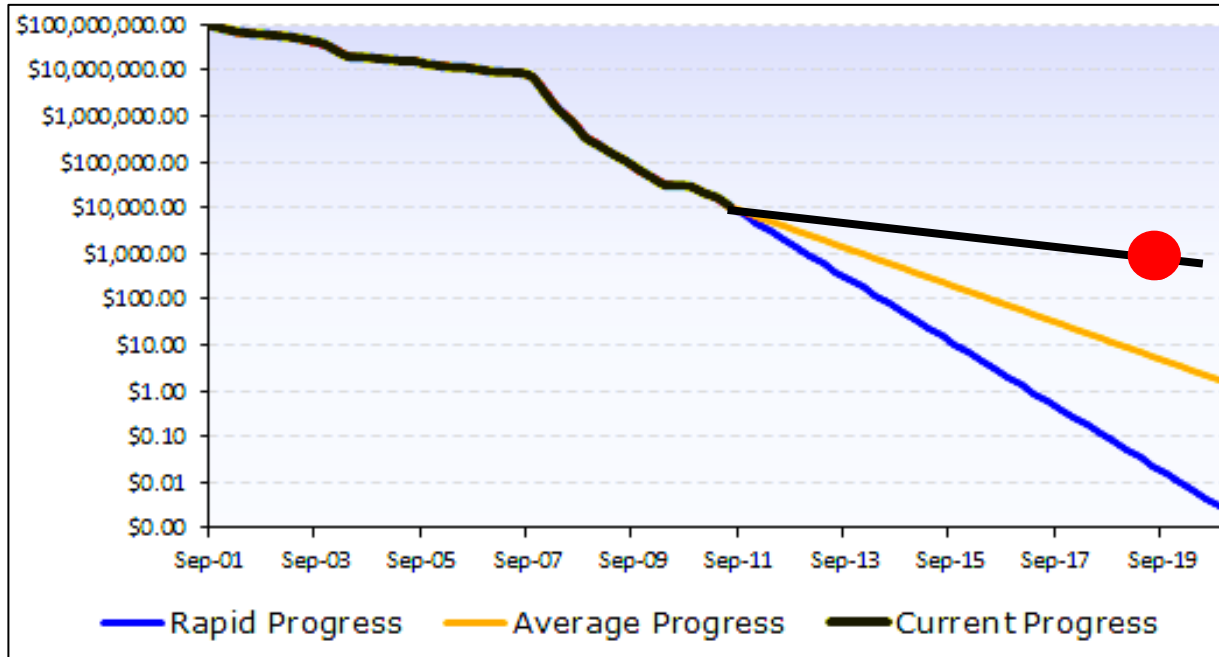
Nella sede di San Paolo un nuovo percorso dedicato per ridurre i tempi diagnostici e di presa in carico

12 ottobre 2016



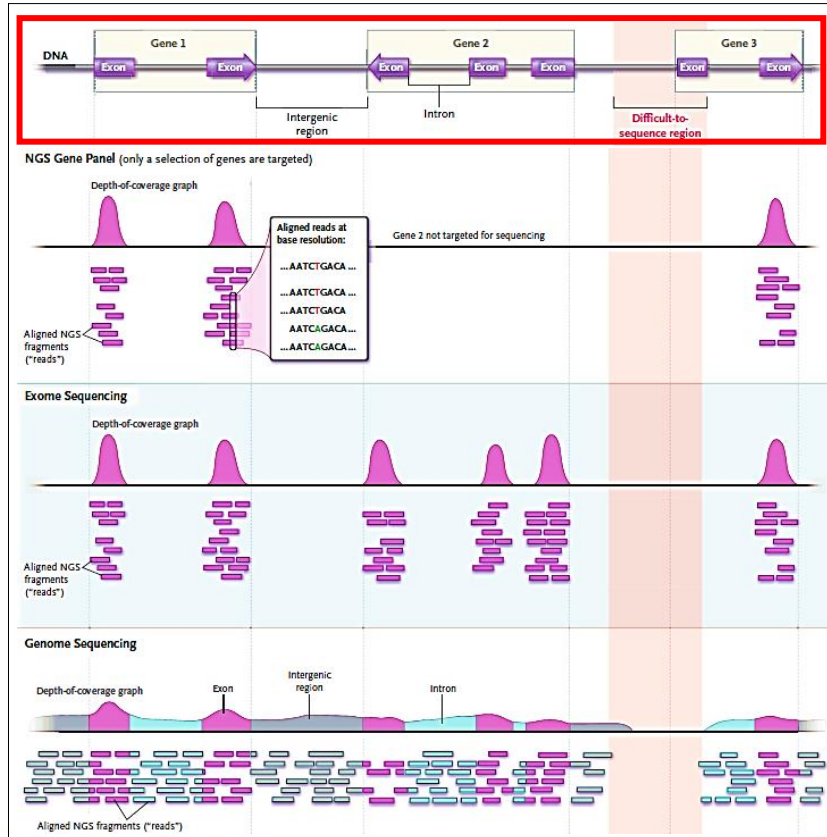
La rivoluzione tecnologica

dal 2000 ad oggi i costi e i tempi delle analisi genomiche sono stati abbattuti di >100.000 volte



Sequenziamento di seconda generazione

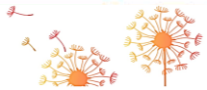
Next Generation Sequencing (NGS)



uno/pochi geni/pannelli di geni

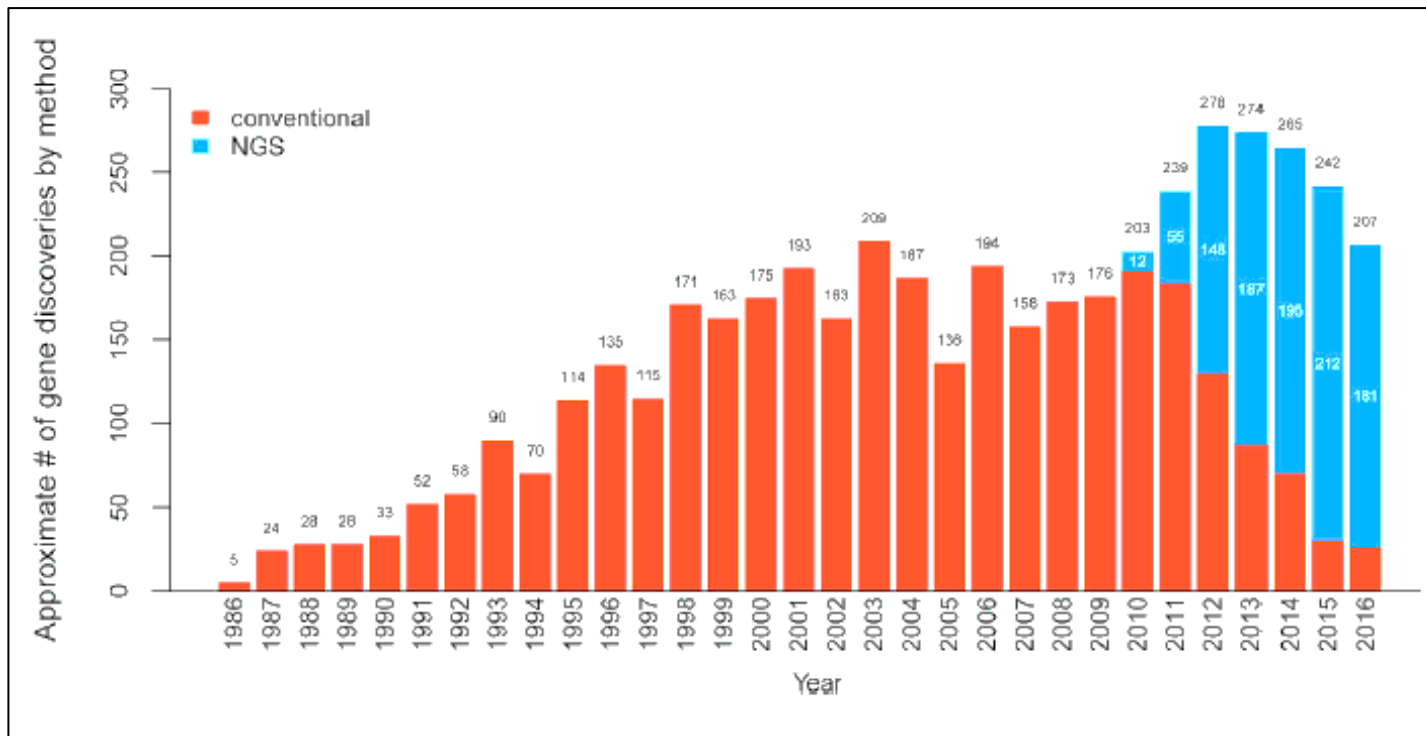
esoma (WES, <2% del genoma)

intero genoma (WGS, 3.1 Mld di basi)



Impatto del sequenziamento di seconda generazione sulla scoperta di nuovi geni

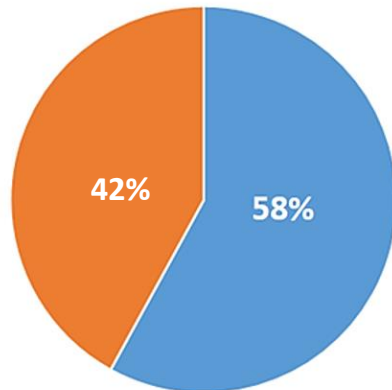
Boycott et al, Am J Hum Genet, 2017; 100:695-705



Progetto OPBG «pazienti senza diagnosi» (2016-2018) - 1.272 casi



Esoma clinico - 620 pazienti
>5.000 geni-malattia noti



■ diagnosticati ■ non diagnosticati

Esoma per ricerca - 652 pazienti
>20.000 geni

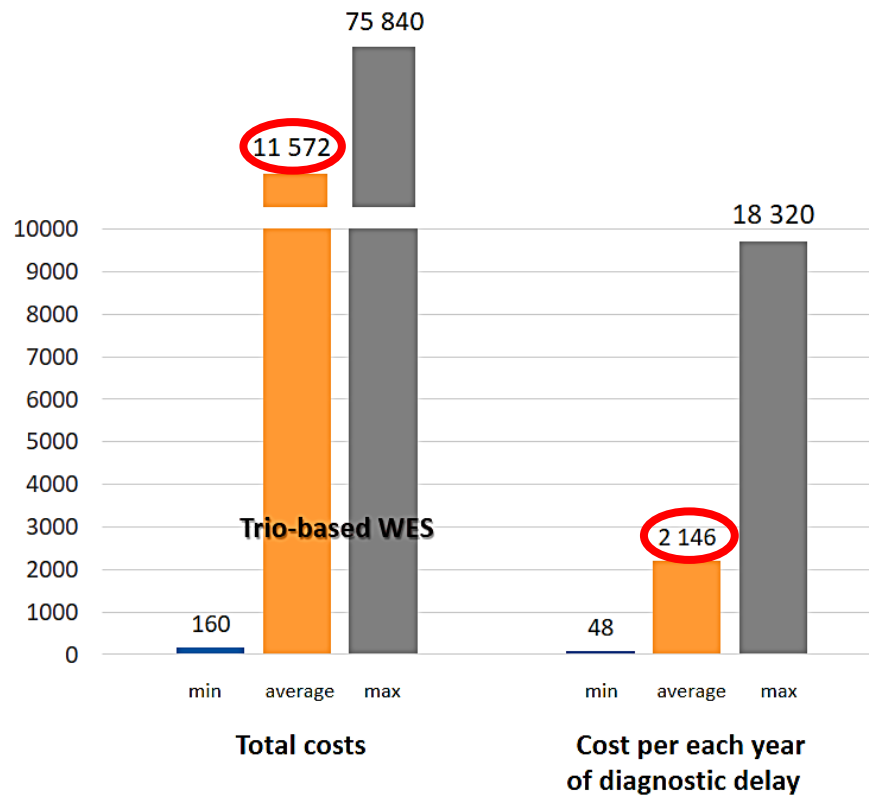
Novel disease genes	7.0%
Known disease genes	31.0%
<i>phenotypic expansion & allelic disorders</i>	16%
<i>recently identified disease genes (<3 years)</i>	21%
<i>false negative</i>	1%
<i>postzygotic events</i>	1%
Digenic events	4.0%
Struttural rearrangements	0.5%
Novel candidates	19.0%
Unsolved	38.5%

Principali risultati del progetto OPBG «pazienti senza diagnosi»

disease gene	year	inheritance	disease	ref.
<i>KCNH1</i>	2014	AD	Zimmerman-Laband syndrome	Nat Genet, 2015, 47:661-7
<i>KCNJ6</i>	2014	AD	Keppen-Lubinsky syndrome	Am J Hum Genet, 2015, 96:295-300
<i>NKX6-2</i>	2014	AR	hypomyelinating leukodystrophy	Brain, 2017, 140:2550-6
<i>TBCD</i>	2014	AR	early-onset neurodegenerative disorder	Am J Hum Genet, 2016, 99:962-73
<i>TBCE</i>	2014	AR	early-onset progressive encephalopathy	Am J Hum Genet, 2016, 99:974-83
<i>TUBB2A</i>	2014	AR	early-onset neurodegenerative disorder	Hum Mol Genet, 2018, 27:1892-904
<i>CDC42</i>	2015	AD	variable syndromic traits	Am J Hum Genet, 2018, 102:309-20
<i>DYNC2LI1</i>	2015	AR	Ellis-van Creveld syndrome	Clin Genet, 2018, 93:632-9
<i>CREBBP</i>	2015	AD	syndromic disorder	Am J Med Genet A, 2016, 170:2681-93
<i>SPEN</i>	2015	AD	syndromic disorder	Manuscript in preparation
<i>TBCK</i>	2015	AR	infantile syndromic encephalopathy	Am J Hum Genet, 2016, 98:771-81
<i>ATP6V1C1</i>	2016	AD	syndromic disorder	Manuscript in preparation
<i>FN1</i>	2016	AD	spondylometaphyseal dysplasia	Am J Hum Genet, 2017, 101:815-23
<i>KIF5B</i>	2016	AR	epileptic encephalopathy	Manuscript in preparation
<i>SCUBE3</i>	2016	AR	syndromic disorder	Manuscript in preparation
<i>TET1</i>	2016	AR	syndromic disorder	Clinical/functional validation ongoing
<i>CDC42</i>	2017	AD	hematological/autoinflammatory disease	J Exp Med, 2019, in press
<i>CLTC</i>	2017	AD	epileptic encephalopathy	Am J Hum Genet, 2017, 101:664-85
<i>DHDDS</i>	2017	AD	epileptic encephalopathy	Am J Hum Genet, 2017, 101:664-85
<i>H3F3A,H3F3B</i>	2017	AD	neurodevelopmental disorder	PNAS, under revision
<i>KCNK4</i>	2017	AD	syndromic disorder	Am J Hum Genet, 2018, 103:621-30
<i>PIGK</i>	2018	AR	congenital disorder of glycosylation	Am J Hum Genet, under revision
<i>ARF3</i>	2018	AD	syndromic disorder	Functional validation
<i>UGDH</i>	2018	AR	epileptic encephalopathy	Nat Commun, in press
<i>POU3F3</i>	2018	AR	syndromic disorder	Am J Hum Genet, 2019, 105:403-12
<i>VPS4</i>	2019	AD	neurodevelopmental disorder	Clinical/functional validation ongoing
<i>TARS</i>	2019	AR	neurodevelopmental disorder	Clinical/functional validation ongoing
<i>NRROS</i>	2019	AR	epileptic encephalopathy	Clinical/functional validation ongoing
<i>MAPK1</i>	2019	AD	syndromic disorder	Clinical/functional validation ongoing
<i>CSNK1A1</i>	2019	AD	syndromic disorder	Clinical/functional validation ongoing



Analisi costo-efficacia del WES - anno 2017 (€)



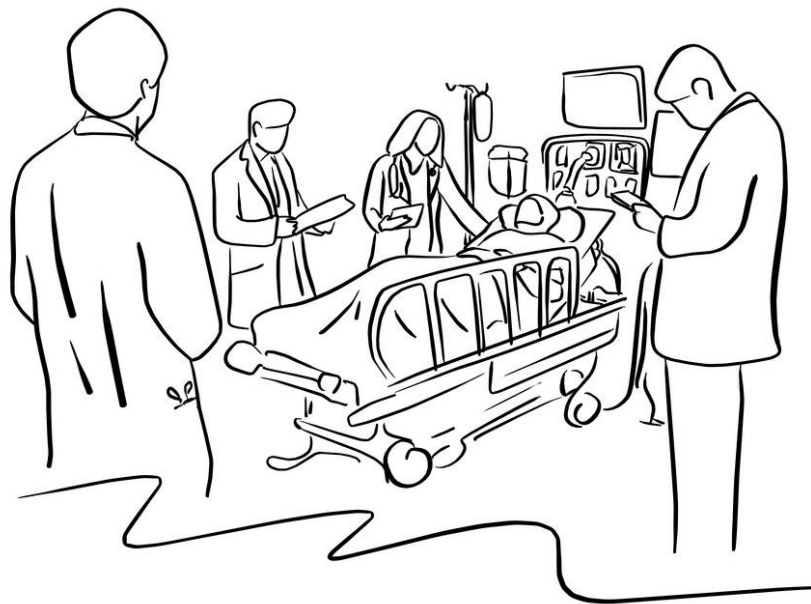


Geni, malattie, geni-malattia fatti e limiti

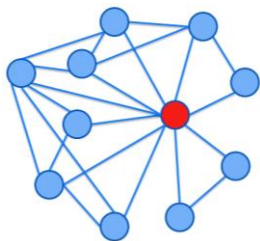
Number of Entries in OMIM (Updated November 27 th , 2019)					
MIM Number Prefix	Autosomal	X-Linked	Y-Linked	Mitochondrial	Totals
Gene description	15 397	738	51	37	16 223
Phenotype description, molecular basis known	5 304	343	5	33	5 685
Phenotype description or locus, molecular basis unknown	1 430	118	4	0	1 552
Other, mainly phenotypes with suspected Mendelian basis	1 647	104	3	0	1 754



Presa in Carico



Rete Regionale/Nazionale



Associazioni

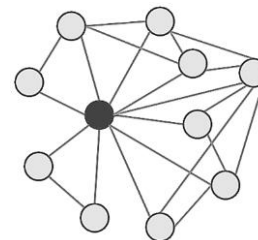


Centro di Esperienza

Territorio

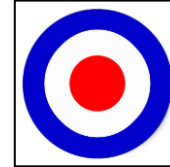
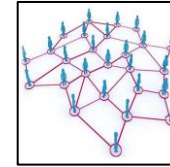


European Reference Network



Numeri e fatti delle ERN

- 24 Reti (gruppi di malattie).
- 942 Centri (189 Italiani).
- 313 Ospedali (66 Italiani).
- ERN più piccola: 18 Centri.
- ERN più grande: 73 Centri.
- Ampia variabilità del numero delle malattie incluse nelle diverse reti.



Le ERN in sintesi

- Mettono in rete i più importanti centri di eccellenza per le MR.
- Condividono un approccio multidisciplinare.
- Armonizzano la presa in carico dei malati rari in Europa.
- Sviluppano linee-guida cliniche.
- Favoriscono diagnosi accurate, implementano terapie innovative.
- Condividono e disseminano buone pratiche cliniche.
- Promuovono l'assistenza transfrontaliera.
- Identificano strategie per ottimizzare i costi.
- Promuovono ricerche collaborative
- Implementano e condividono registri (sorveglianza epidemiologica).
- Promuovono l'*empowerment* e il coinvolgimento dei pazienti.



Principali articolazioni della presa in carico terapeutica

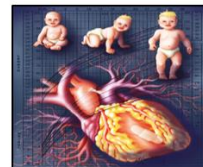
Farmaci convenzionali



Trapianto di organi



Chirurgia riparativa



Protesi



Farmaci orfani



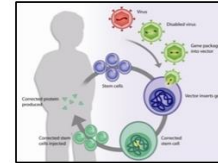
Dietetapia/Integratori



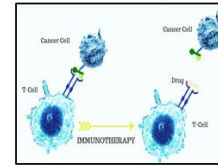
Vitamine/cofattori/substrati



Terapia genica



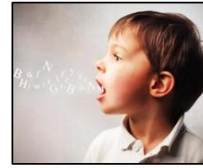
Immunoterapia



Riabilitazione robotica



Logopedia

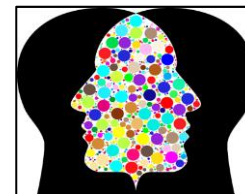
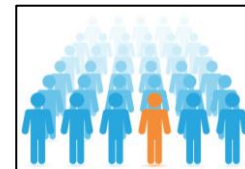


Psicomotricità

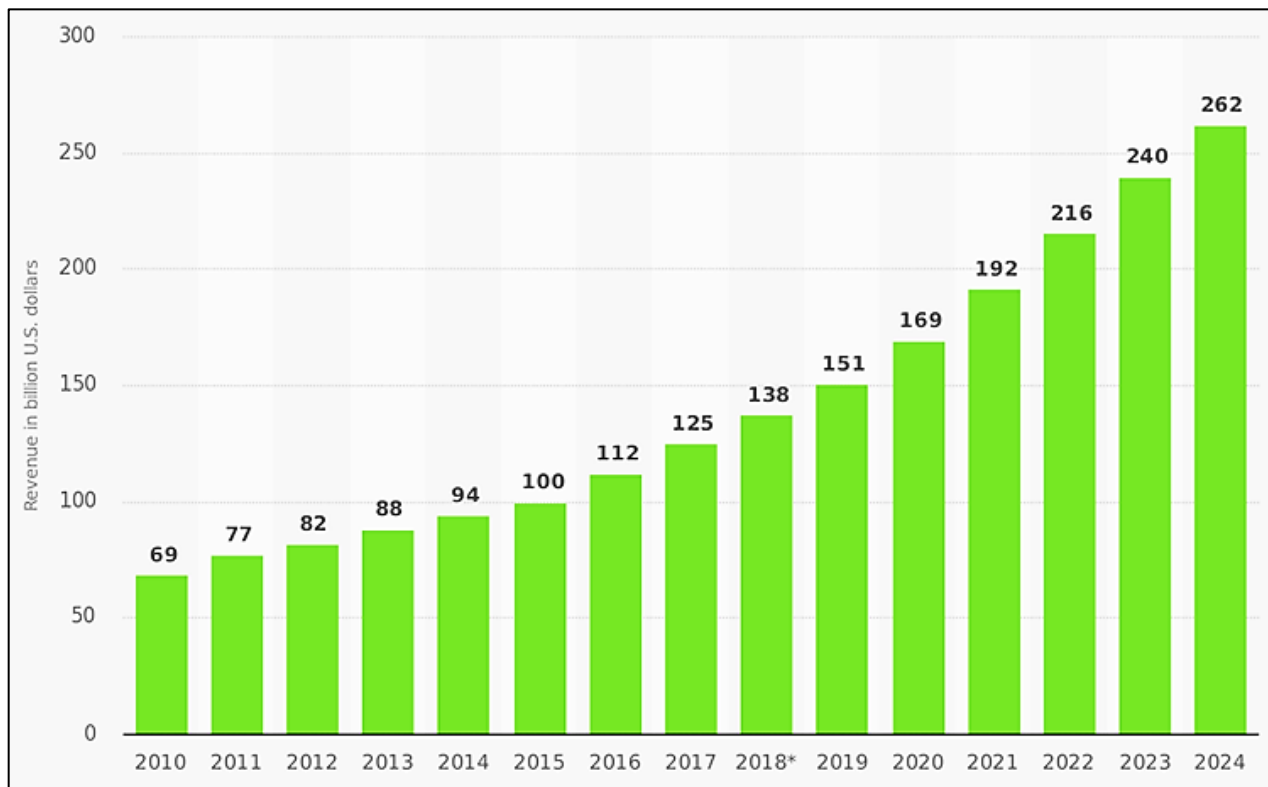


Alcune specificità delle sperimentazioni sui malati rari

- Difficoltà nell'arruolamento dei pazienti e perciò nel programmare e nel replicare le sperimentazioni;
- difficoltà nel loro collegamento con il Centro che si fa carico della cura;
- mancanza di strumenti di valutazione degli *endpoint* clinici e degli esiti a causa dell'elevata eterogeneità delle malattie e la scarsa conoscenza della loro storia naturale;
- impossibilità di soddisfare i bisogni medici a causa della gravità delle malattie;
- riduzione degli standard previsti per l'introduzione delle nuove cure a causa dell'accelerazione del loro trasferimento ai pazienti (accesso anticipato).



Costi a livello mondiale dei farmaci orfani



Razionalizzare i prezzi dei farmaci orfani

www.thelancet.com Vol 392 September 1, 2018

Viewpoint

Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration  

Lucio Luzzatto*, Hanna I Hyyr*, Arrigo Schieppati, Enrico Costa, Steven Simoens, Franz Schaefer, Jonathan C P Roos, Giampaolo Merlini, Helena Kääriäinen, Silvio Garattini, Carla E Hollak, Giuseppe Remuzzi, on behalf of the Second Workshop on Orphan Drugs participants

- La **negoiazione sui prezzi** dovrebbe avvenire a **livello europeo**, non dei singoli Stati Membri.
- Il **prezzo** dovrebbe essere definito in base: 1. al **costo sostenuto per la ricerca, lo sviluppo e la produzione**; 2. il **valore del farmaco per il paziente e per la sua qualità di vita**.
- Il **prezzo** dovrebbe **tenere conto del profitto**, che dipende dalle **dimensioni della popolazione dei pazienti**, e che pertanto dovrebbe aumentare quando i pazienti sono pochi.



Impatto della genomica nella pratica clinica

Sequenziamento del genoma umano: prima bozza 26 giugno 2000



Personalizzare i rischi, la prevenzione, la terapia



«Precision medicine initiative», 30 Gennaio 2015



*«I medici sanno da sempre che **ogni paziente è unico** e per questo hanno cercato di **adattare le cure ad ogni persona**. Se un giorno fosse possibile, perché non dovremmo **adattare la cura di un tumore al codice genetico del paziente** e questa procedura non dovrebbe diventare routinaria».*

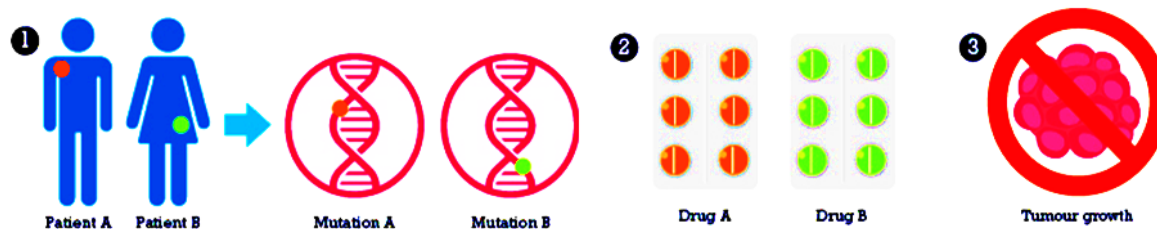
Presidente Barack Obama



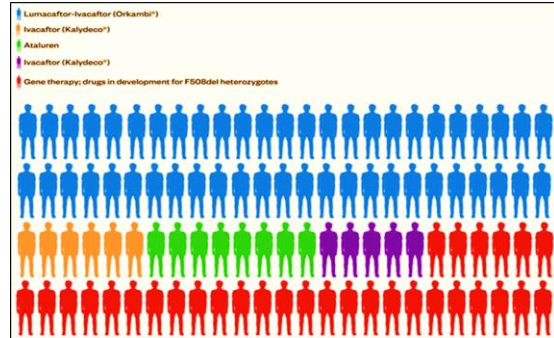
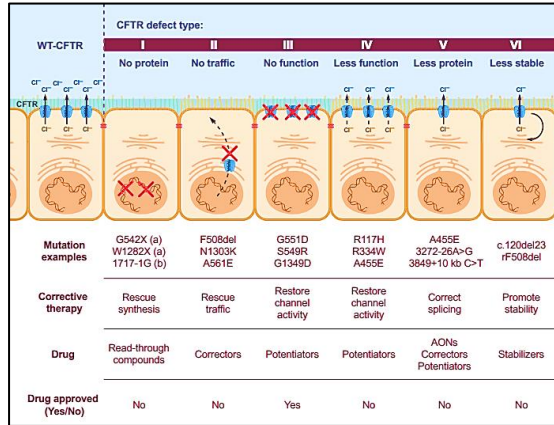
Medicina di precisione



1. Identifica un bersaglio (mutazione/i) responsabile di una malattia;
2. Identifica i «farmaci» in grado di bloccare gli effetti della mutazione;
3. Tratta il paziente e monitorizza la risposta alla terapia.



Nuove molecole per la medicina di precisione della fibrosi cistica

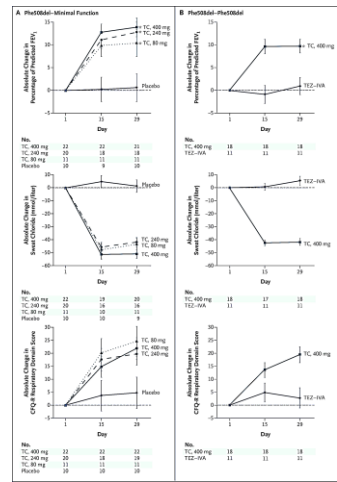


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 25, 2018 VOL. 379 NO. 17

VX-659–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles

J.C. Davies, S.M. Moskowitz, C. Brown, A. Horsley, M.A. Mall, E.F. McKone, B.J. Plant, D. Prais, B.W. Ramsey, J.L. Taylor-Cousar, E. Tullis, A. Uller, C.M. McKee, S. Robertson, R.A. Shilling, C. Simard, F. Van Goor, D. Waltz, F. Xuan, T. Young, and S.M. Rowe, for the VX16-659-101 Study Group*



Will Cost Be a Barrier to Patient Access?

Vertex set Trikafta's list price at \$23,896 for a 28-day pack, which translates to about \$850 a day, or an annual cost of \$311,503.



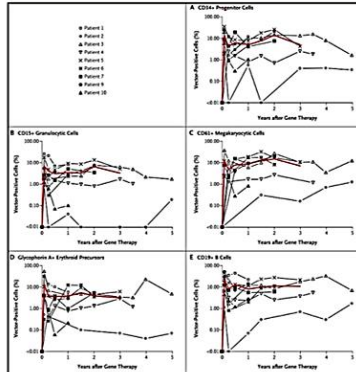
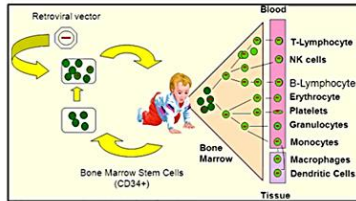
Esempi di medicina di precisione basati sulla terapia genica

ADA-SCID

972 | HUMAN GENE THERAPY, VOLUME 28 NUMBER 11
© 2017 by Mary Ann Liebert, Inc.

Twenty-Five Years of Gene Therapy for ADA-SCID: From *Bubble Babies* to an Approved Drug

Francesca Ferru^{1,2} and Alessandro Aiuti^{1,2,*}



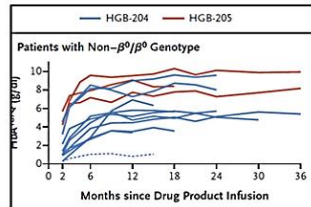
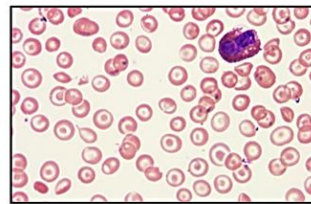
Talassemia

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REPRODUCTION IN FULL | APRIL 27, 2018 | VOL. 378 | NO. 16

Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia

A.A. Thompson, M.C. Walters, J. Eastaugh, J.J. Finelli, A. Khalil, S. Goring, E. Maginn, C.J. Schiller, E. Ryan, M. Semerari, D. Moshchuk, F. Lafont, M. Poon, P. Bourque, A. Shapiro, L. Cassatelli, J. De Zure, F. Rossi, F. Mariani, V. Biondo, C. Rossi, E. Biondo, J.P. Mariani, C. Piantoni, F. Bernardi, S. Chittani, I. Larkins, D.T. Trachsel, M. Anagnostou, P.J. Ho, C. von Figura, M. Kralovc, S. Schindler, S. Sun, C. Verma, G. Nagai, K.W. Kim, D. Gussler, A. Papanicolaou, T. Tomoda, M. Anand, G. Herrera, W. De Wintermantel, S. Hassan, B. Alina, S. Blanche, M. Lachaux, and M. Casazza



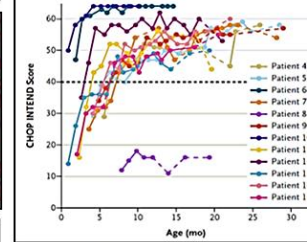
Atrofia muscolare spinale

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REPRODUCTION IN FULL | NOVEMBER 8, 2017 | VOL. 376 | NO. 19

Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy

J.R. Mendell, S. Al-Zahr, K. Shif, W.D. Arnold, L.R. Rubin-Kraze, T.W. Prior, L. Lewis, L. Alfano, K. Berry, K. Chong, J.F. French, S. Nagendran, J. Nigam, D.M. Spence, S. Wang, J.K. Garrow, M.D. Justice, A. Kessler, S. Coleman, L. Brack, S. Lakhani, C. Mariani, K. Mearns, K.D. Fouse, A.H.M. Elghar, and B.R. Kasper



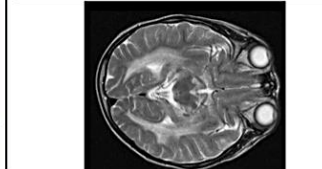
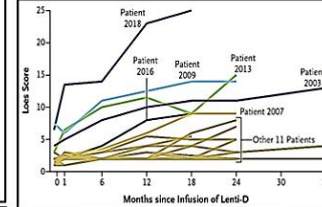
Adrenoleucodistrofia XL

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

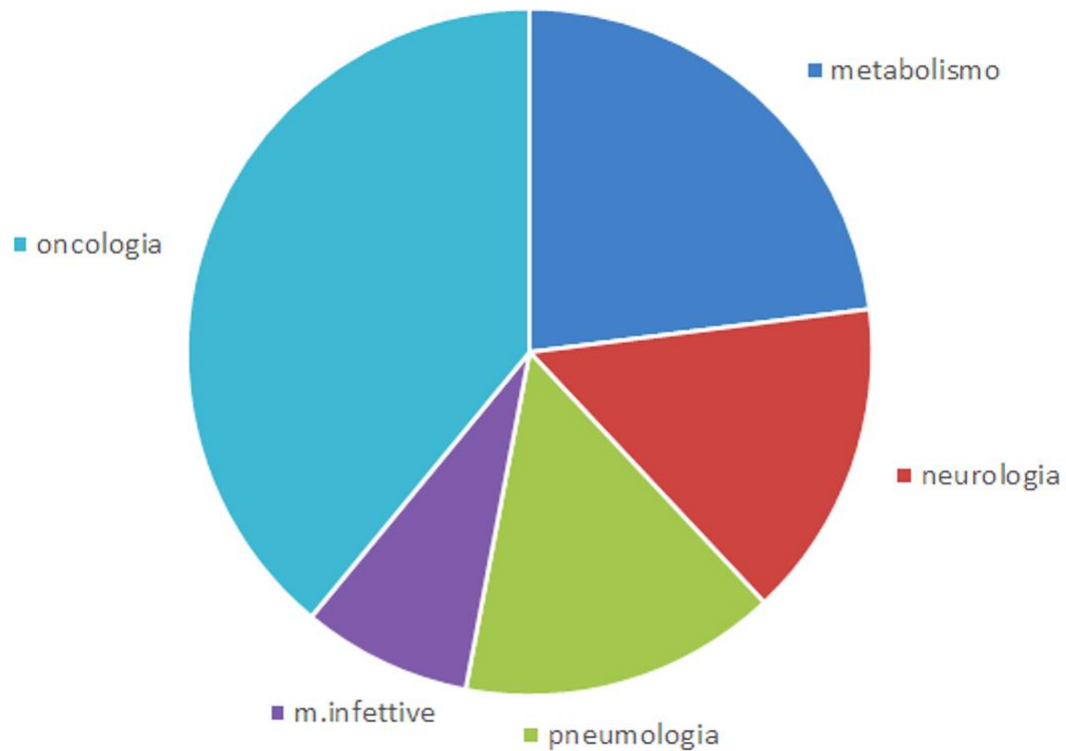
ORIGINAL ARTICLE

Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy

Florian Eichler, M.D., Christine Duncan, M.D., Patricia L. Musolino, M.D., Ph.D., Paul J. Orchard, M.D., Satrio De Oliveira, M.D., Adrian J. Thrasher, M.D., Miriam Aronson, Ph.D., Colleen Duvvareddy, M.S.N., B.N., Troy C. Lund, M.D., Weston P. Miller, M.D., Gerald V. Raymond, M.D., Raman Sankar, M.D., Amj Shah, M.D., Caroline Sevin, M.D., Ph.D., H. Bobby Gaspar, M.D., Paul Gissen, M.D., Herman Amartino, M.D., Drago Brakovic, M.D., Nicholas J.C. Smith, M.D., Araf M. Pakar, M.D., Esther Shamir, M.P.H., Tara O'Meara, B.S., David Davidson, M.D., Patrick Aubourg, M.D., and David A. Williams, M.D.



Aree terapeutiche della medicina di precisione



Le principali ragioni che giustificano la ricerca sulle malattie rare

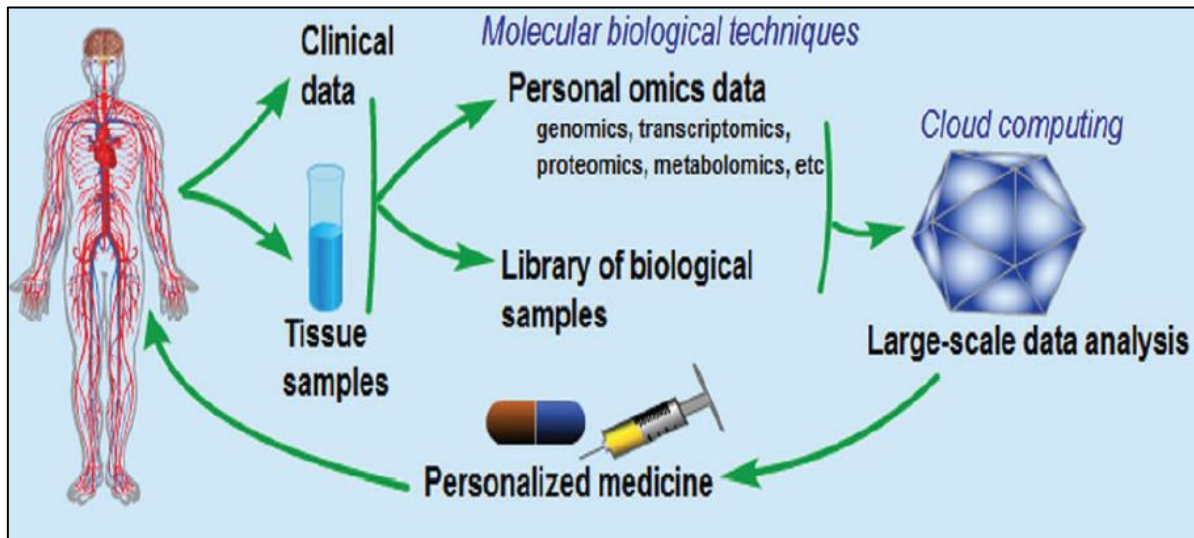


1. Un imperativo etico e di giustizia sociale: la vulnerabilità “straordinaria” richiede misure “straordinarie”
 - Il principio di equità è ripreso da vari documenti dell’UE.
2. Un argomento economico: sono necessari interventi pubblici per superare la percezione della scarsa attrattività della ricerca sulle MR
 - il “diritto alla salute” è un bene pubblico universalmente accettato;
 - i costi della non-ricerca.
3. I benefici collegati alla ricerca sulle MR
 - contribuisce al progresso della ricerca medica;
 - ha ricadute sulle malattie comuni;
 - le MR sono un laboratorio per nuove politiche sulla salute.



Quale ricerca?

Equità



Scienze omiche

Medicina
dei sistemi
& big data

Sostenibilità

Medicina di precisione

Informazione



Un modello per le malattie rare



“L’organizzazione ideale è come una corda formata da un intreccio di fili. Tanto più i fili sono intrecciati e robusti, tanto più la corda sarà capace di sostenere la crescita dell’organizzazione”.

Stefano Zamagni

