

**Il Manifesto delle malattie
autoinfiammatorie rare**



Sapere è potere: sensibilizzare per una migliore qualità di vita

**Un manifesto per le persone che convivono
con le malattie autoinfiammatorie rare**

“ *Il futuro è entusiasmante e non dobbiamo mai smettere di crederci!* **”**

 **NOVARTIS**

1.

Riconoscimenti

Novartis desidera ringraziare per il loro contributo e la loro collaborazione:

Saskya Angevare

Irina Bakradze

Linda Bergamini

Gabriele Bona

Wendy Costello

Atar Dvir

Gabi Erbis

Anton Gruss

Nacho Llorca

Michal Nudel

Norma O'Keefe

Malena Vetterli

AIFP - Italia

<https://www.febbriperiodiche.it>

AMRI Onlus - Italia

<http://www.amri.it>

Aspanijer - Spagna

www.aspanijer.org

ENCA - Associazione internazionale

<https://www.enca.org>

FMF & AID Global Association -

Associazione internazionale

www.fmfandaid.org

KAISZ - Paesi Bassi

<http://www.kaisz.nl>

Kourir - Francia

<https://www.kourir.org>

Mifrakim Tz'eirim - Israele

<https://mifrakim.org.il>

Sunflower Foundation - Russia

<https://www.fondpodsolnuh.ru>



Professor Miloš Jeseňák

Specialista in malattie immunologiche rare presso il Centro per le sindromi da febbre periodica del Dipartimento di pediatria e del Dipartimento di pneumologia e fisiologia, Facoltà di medicina Jessenius di Martin, Università Comenius di Bratislava, Ospedale universitario di Martin, Slovacchia

Per la localizzazione italiana si ringraziano:



Dr. ssa Linda Bergamini - Psicologa consulente presso Spedali Civili di Brescia.

Dr. ssa Maria Cristina Maggio - Ricercatrice Universitaria, Specialista in Pediatria presso Università degli Studi di Palermo.

Prof. Raffaele Manna - Centro di Ricerca delle Febbri Periodiche e malattie rare UCSC, Roma.

Dr. Luigi Sinigaglia - Specialista in Reumatologia e in Medicina Interna. Past President della Società Italiana di Reumatologia.

Prefazione

Il Manifesto delle malattie autoinfiammatorie rare

Novartis ha sviluppato il manifesto delle malattie autoinfiammatorie rare in collaborazione con un gruppo di pazienti, professionisti della salute e organizzazioni di pazienti che fanno parte della comunità internazionale delle malattie autoinfiammatorie rare. Il manifesto si pone l'obiettivo di accrescere la consapevolezza di queste patologie rare per promuovere il cambiamento e migliorare la vita dei pazienti. Il Manifesto invita ad azioni concrete per aspetti cruciali del percorso clinico del paziente che richiedono un'attenzione urgente da parte dei vari interlocutori, tra i cui professionisti della salute, le organizzazioni di pazienti, i pazienti e le istituzioni.

Una sfida globale rara e in evoluzione

Le malattie autoinfiammatorie rare sono un gruppo di patologie rare, emergente e in rapida evoluzione, caratterizzate da attacchi spontanei e invalidanti di infiammazione sistemica, che includono febbri ricorrenti, eruzioni cutanee e grave affaticamento.²⁻⁷ Nella maggior parte dei casi, le malattie autoinfiammatorie rare sono ereditarie, insorgono nell'infanzia e persistono per tutta la vita adulta.^{6, 8-11} A causa dei sintomi aspecifici delle malattie autoinfiammatorie rare, l'identificazione e la diagnosi della patologia sono spesso ritardate, posticipando notevolmente la terapia e l'assistenza appropriate per i pazienti.

I molteplici aspetti dell'impatto delle malattie autoinfiammatorie rare

I sintomi e le conseguenze delle malattie autoinfiammatorie rare comportano un impatto fisico, emotivo, sociale e finanziario significativo per i pazienti, le loro famiglie e gli operatori sanitari con conseguenze su tutte le aree della vita, dall'istruzione alle relazioni.^{2, 12-14} La rarità e lo scarso livello di consapevolezza riguardo a queste patologie si traducono in una mancanza significativa di comprensione e sostegno da parte della società a chi ne soffre, appesantendo ulteriormente il carico della malattia.² Le malattie autoinfiammatorie rare durano per tutta la vita, quindi questi oneri sono costanti e continuano dall'infanzia all'adolescenza fino all'età adulta, compromettendo gradualmente la qualità della vita dei pazienti e imponendo un significativo carico finanziario a lungo termine sui sistemi sanitari. I pazienti pediatrici subiscono un impatto particolarmente forte della malattia in quanto i sintomi ostacolano lo sviluppo fisico, educativo e sociale ed il passaggio dalle cure pediatriche a quelle dell'adulto è uno dei periodi più difficili.^{2, 14-16}

La necessità di migliorare l'assistenza e il sostegno per tutta la vita del paziente

Grazie a una maggiore comprensione scientifica e ai progressi tecnologici, vi sono stati miglioramenti significativi nella diagnosi e nel trattamento delle malattie autoinfiammatorie rare. Tuttavia, i pazienti incontrano ancora delle barriere lungo il loro percorso verso una gestione e un'assistenza sanitaria ottimali. La consapevolezza e la conoscenza approfondita delle malattie autoinfiammatorie rare rimangono limitate tra i professionisti della salute e i pazienti. Tutto questo, unito a sintomi comuni ad altre malattie, implica che fare una diagnosi accurata è difficile e può subire notevoli ritardi: alcuni pazienti aspettano molti anni o anche decenni prima di ricevere una diagnosi precisa.^{2, 17-19}

Inoltre, sebbene le attuali opzioni di trattamento per le malattie autoinfiammatorie rare possano offrire un controllo sintomatico,²⁰⁻²² per alcuni pazienti la prescrizione di un farmaco efficace e anche ben tollerato può risultare complicata.^{10, 20, 22, 23} I ritardi diagnostici, le difficoltà di accesso alle cure specialistiche e la gestione inefficace possono ostacolare un'assistenza ottimale e possono avere un impatto sostanziale sulla salute e sulla qualità della vita a lungo termine di questi pazienti.^{17, 24} Per prevenire le complicanze e migliorare gli esiti della malattia, vi è la necessità di una diagnosi più accurata e tempestiva, di una selezione appropriata delle terapie a disposizione, personalizzata per il singolo paziente, e più opzioni di trattamento che possano agire sulle cause delle malattie autoinfiammatorie rare.²⁵

Novartis, i pazienti, gli esperti e le organizzazioni di pazienti che hanno collaborato per creare il manifesto si impegnano insieme a occuparsi delle esigenze e a sostenere i diritti delle persone colpite da malattie autoinfiammatorie rare, che comprendono i pazienti, le loro famiglie e i professionisti della salute coinvolti nella loro cura. Questi obiettivi sono raggiunti attraverso collaborazioni con varie organizzazioni ed esperti della salute.

Il manifesto mira a unificare le parti interessate per contribuire a sensibilizzare e a educare sulle malattie autoinfiammatorie rare, nonché a migliorare la vita delle persone che convivono con esse.

Il Manifesto delle malattie autoinfiammatorie rare



Visione:

sensibilizzare ed educare sulle malattie autoinfiammatorie rare.



Missione:

migliorare la vita delle persone affette da malattie autoinfiammatorie rare.

Identificando i principali bisogni insoddisfatti attraverso la mappatura del percorso clinico del paziente, questo manifesto propone domande mirate che possono aiutare a superare le barriere per una cura ottimale, verso l'obiettivo a lungo termine di **migliorare la vita delle persone affette da malattie autoinfiammatorie rare in tutto il mondo.**

Malattie autoinfiammatorie rare:

invito all'azione

Pazienti, assistenti, professionisti della salute, organizzazioni di pazienti e istituzioni devono affrontare insieme i bisogni dei pazienti e ridurre l'impatto della malattia per le persone che convivono con le malattie autoinfiammatorie rare e per le loro famiglie. È fondamentale che tutte le parti interessate, compresa l'intera comunità delle malattie autoinfiammatorie rare e non solo, adottino misure cruciali per il **miglioramento della vita quotidiana di tutte le persone affette da malattie autoinfiammatorie rare. Chiediamo:**



Ai professionisti della salute e alle istituzioni di:

- Garantire il miglioramento continuo dei processi diagnostici e l'accesso ai trattamenti innovativi, alla gestione della malattia e ai servizi sanitari specialistici.



Alle associazioni di pazienti di:

- Dare ai pazienti il potere di essere al centro delle decisioni relative alle cure.
- Promuovere lo sviluppo di rapporti collaborativi, olistici e a lungo termine e una comunicazione efficace tra i pazienti e i professionisti della salute.
- Sostenere il miglioramento delle cure e delle aspettative di salute dei pazienti.



A tutte le parti interessate di:

- Aumentare la consapevolezza e il riconoscimento dell'ampio impatto che le malattie autoinfiammatorie rare hanno sulle vite delle singole persone, sui sistemi sanitari e sulla società in generale.
- Coinvolgere i pazienti affinché partecipino attivamente alla ricerca e allo sviluppo scientifici.

Capitolo	Pagina
1. Riconoscimenti	1
2. Prefazione	3
3. Contenuto	5
4. Comprendere le malattie autoinfiammatorie rare	6
5. I molteplici aspetti dell'impatto delle malattie autoinfiammatorie rare	8
6. Identificare le barriere per un'assistenza ottimale all'interno del percorso clinico del paziente	11
7. Evidenze e necessità di intervento urgente	13
8. Appendici	15
9. Riferimenti	19

Abbreviazioni

AID	Malattia autoinfiammatoria
AOSD	Malattia di Still dell'adulto
CAPS	Sindrome periodica associata a criopirina
FMF	Febbre mediterranea familiare
HIDS	Sindrome da iper-IgD
JIA	Artrite idiopatica giovanile
PFAPA	Febbre periodica, stomatite aftosa, faringite, adenite
PFS	Sindrome da febbre periodica
SAID	Malattia autoinfiammatoria sistemica
SJIA	Artrite idiopatica giovanile sistemica
SURFS	Sindrome da febbre ricorrente indifferenziata sistemica
TRAPS	Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale
UNC-SAID / uSAID	Malattia autoinfiammatoria sistemica non classificata

3.

Comprendere le malattie autoinfiammatorie rare

L'International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Autoinflammatory Diseases (Congresso internazionale della febbre mediterranea familiare e delle malattie autoinfiammatorie sistemiche) definisce le malattie autoinfiammatorie rare come “sindromi causate da una risposta eccessiva del sistema immunitario innato, che risulta in episodi di infiammazione spontanea a carico di più organi”.²⁶

Le malattie autoinfiammatorie rare includono un gran numero di sindromi rare diverse, che comportano un'attivazione anomala della prima linea di difesa dell'organismo contro le infezioni (il sistema immunitario innato), che quindi innesca la seconda linea di difesa (il sistema immunitario adattativo).²⁷ Nella maggior parte dei casi le malattie autoinfiammatorie rare sono ereditarie ed insorgono durante l'infanzia. I pazienti manifestano spontaneamente una serie di **segni e sintomi** correlati a febbre e infiammazione, che possono interessare più organi, tra cui addome, torace, articolazioni, pelle e occhi.^{8, 11, 27, 28} Questi sintomi spesso si riacutizzano improvvisamente e possono essere molto invalidanti, con un **impatto importante** su ogni aspetto della vita dei pazienti.^{2, 4, 5} Le caratteristiche cliniche (sintomi e loro gravità) possono variare notevolmente da un individuo all'altro e da una sindrome all'altra.^{8, 11, 15, 29}

Dati e cifre

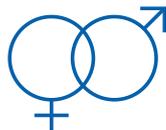


La più comune e nota malattia autoinfiammatoria genetica rara è la **febbre mediterranea familiare (FMF)**.²¹



La FMF colpisce circa **150.000** persone in tutto il mondo.³⁰

La frequenza delle altre malattie autoinfiammatorie rare è inferiore a questa e per molte di esse non è ancora stata quantificata,²³ probabilmente perché queste sindromi non sono riconosciute e diagnosticate efficacemente, pertanto non sono riportate in una percentuale significativa di pazienti.^{29, 31, 32}



Le malattie autoinfiammatorie rare colpiscono **entrambi i sessi in egual misura**.²³

Nella maggior parte dei casi le malattie autoinfiammatorie rare sono **ereditarie**, insorgono nell'**infanzia** e persistono per tutta la vita adulta. Altre malattie autoinfiammatorie rare sono **acquisite** e si manifestano in qualsiasi momento durante l'età adulta.^{6, 8, 10, 11}



Sono stati identificati più di **30** geni associati a malattie autoinfiammatorie rare.⁶



Il 25% delle persone affette da malattie rare aspetta **5-30 anni** dall'insorgenza dei sintomi prima di ricevere una diagnosi e il **40%** riceve una diagnosi iniziale errata.³³

Le malattie autoinfiammatorie rare sono causate da difetti nei geni che regolano l'immunità innata, con conseguente produzione eccessiva delle proteine proinfiammatorie dette citochine, tra cui l'IL-1, l'IL-6 e il TNF. La patogenesi della malattia può essere complessa ed è probabilmente influenzata dalla presenza di molteplici alleli genetici modificatori, modifiche epigenetiche e fattori ambientali.^{29, 34} Nella maggior parte dei casi le sindromi autoinfiammatorie hanno una diagnosi clinica accertata, ma un assetto genetico complesso; sono note come malattie autoinfiammatorie rare complesse, poligeniche o multifattoriali.^{6, 11, 26, 35, 36} Tuttavia, in almeno il 50% dei pazienti non viene riscontrata alcuna mutazione; in questi casi la diagnosi può essere fatta in base alle caratteristiche cliniche tipiche della malattia.^{15, 17}

La maggior parte delle malattie autoinfiammatorie rare ha un quadro clinico complesso con segni e sintomi sovrapposti, che ne rendono difficile la classificazione.³⁷⁻³⁹ Dal 1990, oltre 40 diverse sindromi sono state classificate come malattie autoinfiammatorie rare.^{6,15,40} Il gruppo più comune e ben caratterizzato di malattie autoinfiammatorie rare è rappresentato dalle sindromi da febbre periodica (PFS).⁴¹ Man mano che lo spettro delle malattie si amplia includendo nuove sindromi influenzate da molteplici fattori genetici e ambientali, si aggiunge complessità al quadro clinico, con sovrapposizione tra malattie autoinfiammatorie rare e malattie autoimmuni.^{29,34,42} Vi è spesso una mancanza di criteri diagnostici o di classificazione distinti,^{24,43,44} tuttavia le sindromi possono in linea di massima essere suddivise in tre categorie.^{19,24}

Tipo	Monogenica	Poligenica, complessa o multifattoriale	Indifferenziata
Causa	Alterazioni o mutazioni in un singolo gene. ⁶	Alterazioni in più geni che da soli presentano basso rischio ma che, combinati fra loro o con fattori di rischio esterni, possono causare la malattia. ^{6,14}	Le malattie autoinfiammatorie rare indifferenziate o non definite sono considerate malattie autoinfiammatorie rare dal punto di vista clinico, ma spesso hanno un quadro clinico che non corrisponde ad alcuna diagnosi specifica. ^{6,45-47} Possono essere causate da una o più alterazioni in un gene o essere multifattoriali. ⁴⁶
Esempi	FMF , una rara malattia autoinfiammatoria relativamente comune. Sindrome periodica associata al recettore del TNF (TRAPS) Sindromi periodiche associate a criopirina (CAPS). ⁴¹	Artrite idiopatica giovanile sistemica (SJIA) , la forma pediatrica della malattia di Still, una malattia autoinfiammatoria rara che colpisce il 10-15% dei bambini con artrite idiopatica giovanile (JIA) negli Stati Uniti e in Europa. Malattia di Still dell'adulto (AOSD) , la forma dell'adulto della malattia di Still. Malattia di Behçet. Febbre periodica, stomatite aftosa, faringite, adenite (PFAPA). Sindrome di Schnitzler. ^{36,48,49}	Nessun esempio di sindrome disponibile: i pazienti che non rientrano in una sindrome specifica, comunemente ricevono la diagnosi di "malattia autoinfiammatoria rara indifferenziata" o "PFS generica". Altri termini utilizzati per descrivere clinicamente questa categoria includono: ⁵⁰ <ul style="list-style-type: none"> • PFS indifferenziata. • Malattia autoinfiammatoria sistemica (SAID). • Sindrome da febbre ricorrente indifferenziata sistemica (SURFS). • Malattia autoinfiammatoria indifferenziata. • Malattia autoinfiammatoria sistemica non classificata (UNC-SAID o uSAID). • Autoinfiammazione da causa sconosciuta.

Questa tabella non è rappresentativa di tutte le malattie autoinfiammatorie, ma si limita a fornire una panoramica delle principali sindromi descritte in questo manifesto. Per un elenco completo, vedere: [Tabella comparativa dell'Autoinflammatory Alliance \(alleanza delle malattie autoinfiammatorie\)](#).

Possibili sintomi nelle persone con malattie autoinfiammatorie rare*^{2,9,11,27,51}



I sintomi cutanei, ad esempio un'eruzione cutanea, sono sintomi chiave.



Il sintomo più comune è la febbre ricorrente.



Infiammazione/ raccolta di liquido/ dolore al torace e all'addome.



Affaticamento grave.



Infiammazione/ ingrossamento degli organi interni.



Dolore/ indolenzimento/ gonfiore articolare.



Dolore muscolare.

* Per cercare i possibili sintomi associati a malattie autoinfiammatorie rare, consultare: [Il database delle malattie autoinfiammatorie \(http://www.autoinflammatory-search.org\)](http://www.autoinflammatory-search.org).

I molteplici aspetti dell'impatto delle malattie autoinfiammatorie rare

I sintomi imprevedibili e insidiosi pongono gravi oneri fisici, emotivi, sociali e finanziari sui pazienti affetti da malattie autoinfiammatorie rare, sulle loro famiglie e su coloro che li curano.

I sintomi delle malattie autoinfiammatorie gravano sui pazienti per tutta la vita

- I sintomi infiammatori in genere si manifestano spontaneamente e durano da giorni a settimane, spesso separati da intervalli di settimane o mesi liberi da sintomi e salute generale buona, cosicché i pazienti spesso soffrono considerevolmente durante le riacutizzazioni.⁵²
- Tuttavia, alcuni soggetti possono manifestare una risposta di fase acuta continua, talvolta con un peggioramento dei sintomi.¹⁵
- Nei casi gravi i sintomi a lungo termine e persistenti possono trasformarsi in condizioni di salute irreversibili, come la perdita di funzionalità d'organo e la disabilità, con conseguente potenziale peggioramento della qualità della vita o decesso.^{8,15,53-55}

“L'affaticamento è così pesante al mattino... che quindi influisce sul resto della giornata”⁵⁶

I bambini e i giovani sono particolarmente colpiti dall'impatto delle malattie autoinfiammatorie rare

- È stato dimostrato che le malattie autoinfiammatorie rare influiscono sui rapporti personali, sulla scuola, sull'occupazione e sulla partecipazione alla vita sociale.^{2,57} Di conseguenza, la qualità della vita nei pazienti con malattie autoinfiammatorie rare è significativamente inferiore a quella della popolazione generale e i bambini ne risentono più di tutti.^{58,59}
- I bambini con malattie autoinfiammatorie rare spesso perdono giorni di scuola a causa delle riacutizzazioni dei sintomi e a causa dei molti appuntamenti medici, con conseguenze sul loro rendimento.^{2,16} In uno studio sono state documentate assenze da scuola nel 78% dei pazienti.²
- Inoltre, poiché la malattia è in gran parte “invisibile” al di fuori degli episodi acuti, i pazienti potrebbero non sempre sembrare realmente malati cronici e quindi possono essere giudicati erroneamente.^{2,16}
- I pazienti segnalano una mancanza di comprensione e di sostegno da parte degli insegnanti e dei loro compagni, oltre a bullismo.^{2,60}
- Tra gli insegnanti c'è la convinzione errata che le malattie autoinfiammatorie rare siano contagiose e i bambini si sentono quindi trattati in modo diverso rispetto ai loro compagni.⁶¹
- Un'istruzione primaria con ripetute interruzioni può prolungare il percorso scolastico del paziente, con conseguenze negative per l'istruzione superiore e l'occupazione lavorativa nel corso della vita. In uno studio sulla qualità della vita, il 46% dei pazienti indica che la sua malattia ha ritardato l'istruzione e nel 17% ha reso irrealizzabile il conseguimento del diploma di scuola superiore.¹⁴

“I bambini a scuola sono spesso giudicati in modo errato, siamo così stanchi. Gli insegnanti pensano che non siano motivati e non vogliono imparare. L'estrema stanchezza fa parte della loro malattia”²

Il passaggio dall'infanzia all'età adulta è uno dei periodi più difficili per i pazienti

- I sintomi delle malattie autoinfiammatorie rare possono ostacolare lo sviluppo fisico, educativo e sociale dei bambini, che da adulti devono affrontare la sfida di essere gli unici responsabili della gestione della loro malattia.^{2, 16, 62}
- Per questi motivi, il passaggio dall'infanzia all'adolescenza e all'età adulta è uno dei periodi più impegnativi per i pazienti; il processo dovrebbe essere graduale e richiede un adeguato livello di assistenza medica e di sostegno.^{16, 63}

L'impatto delle malattie autoinfiammatorie rare va oltre i pazienti e pesa sia sulle loro famiglie sia su coloro che se ne prendono cura

- I sintomi associati alle malattie autoinfiammatorie rare, come l'affaticamento e il dolore cronico, possono essere fisicamente debilitanti e le riacutizzazioni costanti possono rendere difficili o quasi impossibili le attività quotidiane apparentemente semplici.^{1, 2, 59, 64, 65}
- La limitazione delle attività quotidiane e l'imprevedibilità dei sintomi possono influire negativamente sul benessere emotivo e sulla vita quotidiana dei pazienti, delle loro famiglie e di coloro che se ne prendono cura.^{2, 16, 59, 66}

L'esclusione sociale è una sfida cruciale per le persone che convivono con una malattia autoinfiammatoria rara e per coloro che se ne prendono cura

- La malattia spesso limita le attività sociali dei pazienti e delle loro famiglie.²
- L'esclusione sociale è stata segnalata dal 78% dei pazienti coinvolti in un sondaggio.²

*“ Spesso dobbiamo annullare gli appuntamenti sociali, perché nostro figlio ha una riacutizzazione della malattia... e i nostri amici non capiscono: perché annullano di nuovo? In pratica ormai non ci invita più nessuno ”*²

I pazienti e le loro famiglie spesso soffrono di stress emotivo e psicologico

- Lo stress emotivo che pesa sui genitori e i familiari dei pazienti è significativo a causa della natura imprevedibile delle malattie autoinfiammatorie rare.²
- Il rischio genetico associato alla malattia causa timori riguardo la pianificazione familiare e le relazioni.²
- Alle malattie autoinfiammatorie rare sono associate condizioni psicologiche, tra cui ansia e depressione, che ne aumentano il carico emotivo complessivo.^{2, 67}
- Oltre alle limitazioni educative/di occupazione e sociali, lo stress della vita quotidiana si ingrandisce e contribuisce a sentimenti di ansia, isolamento, solitudine, senso di colpa e tristezza nei pazienti e in coloro che se ne prendono cura.^{2, 66}

*“ La parte più dura è l'isolamento. Ho 28 anni e non ho vissuto le stesse esperienze dei miei coetanei ”*¹⁷

*“ La pressione psicologica... è molto più alta per i genitori con figli malati. Ogni cosa comporta un enorme impegno di tempo ”*²

“Volevamo stipulare un’assicurazione sulla vita per nostra figlia quando aveva 4 o 5 anni... [ma] ci è stato detto che sarebbe stata di scarso beneficio data la sua malattia e [quindi] lei non ne ha una²”

Circa un paziente su quattro con malattie autoinfiammatorie rare è disoccupato e molti hanno difficoltà finanziarie

- Le ripetute interruzioni e le assenze dal lavoro dovute alla malattia per i pazienti e per coloro che se ne prendono cura, possono influenzare negativamente la produttività lavorativa, la sicurezza lavorativa e le opportunità di carriera/opzioni lavorative.^{2,14,68}
- I pazienti adulti spesso devono assentarsi dal lavoro e il 26% dei pazienti è disoccupato.^{2,14,68}
- I costi indiretti, tra cui l’incapacità di lavorare come paziente che convive i con sintomi della malattia o come genitore che si prende cura di un bambino con una malattia autoinfiammatoria rara, rappresentano un onere finanziario significativo per i pazienti e le loro famiglie.^{13,14,33}
- I costi diretti per l’accesso alle cure e ai trattamenti, compresi i costi di viaggio, aumentano ulteriormente l’impatto finanziario.^{13,33}

“E’ stato molto malato... le costanti pressioni da parte del suo datore di lavoro lo hanno [fatto sentire] insicuro e responsabile²”

La gestione delle malattie autoinfiammatorie rare influisce sui sistemi sanitari e sui sistemi di assistenza sociale

- Le malattie autoinfiammatorie rare generano costi e uso di risorse sostanziali, tra cui visite specialistiche, esami diagnostici, copertura assicurativa e congedi per malattia.^{12,13}
- Di recente, è stato stimato che per i sistemi sanitari il costo totale del trattamento relativo a un paziente con SJIA è di £1.929 nel primo anno dopo la diagnosi.¹²
- I costi di cura per le complicanze a lungo termine, come il danno d’organo, che si manifestano a causa dei lunghi ritardi nella diagnosi e della gestione inadeguata della malattia, possono contribuire ulteriormente al carico economico sui sistemi sanitari.^{2,14,24,55,69}
- I pazienti necessitano di cure dall’infanzia all’età adulta, ponendo un onere economico a lungo termine sui sistemi sanitari nazionali e sulle assicurazioni private.^{2,12,58}

5.

Identificare le barriere all'assistenza ottimale nel percorso clinico del paziente

Per iniziare ad affrontare i bisogni delle persone che convivono con malattie autoinfiammatorie rare, è necessario identificare le barriere da superare in ogni fase del percorso clinico del paziente.

Stabilire una diagnosi più rapidamente possibile è fondamentale per consentire ai pazienti di ricevere il trattamento e le cure più appropriati.¹⁶ Tuttavia, la diagnosi delle sindromi autoinfiammatorie può essere impegnativa e quindi i pazienti spesso risentono di gravi ritardi nella diagnosi e di conseguenza nel trattamento, che durano molti anni o addirittura decenni, a causa della ripetizione di esami, delle molte visite mediche e delle diagnosi errate.^{17,19,70,71} Ciò può avere un impatto sostanziale sulla salute e sulla qualità di vita a lungo termine.^{24,71}

“Quando abbiamo ricevuto la diagnosi, sono stato felice di sentire che finalmente avevano trovato cosa c'era che non andava in me”⁷²

David

Paziente con SJIA ora in remissione

La mancanza di dimestichezza con le malattie autoinfiammatorie rare tra i medici di medicina generale implica che le diagnosi finali sono spesso fatte da specialisti con esperienza nelle malattie autoinfiammatorie rare presso centri di eccellenza.^{2,18,73} Inoltre, questi specialisti sono membri essenziali del team multidisciplinare coinvolto nella gestione continua e nel monitoraggio dei pazienti con malattie autoinfiammatorie rare.⁴³ Tuttavia, l'accesso a cure specialistiche appropriate può essere difficile ed è una barriera importante che può ritardare l'inizio del trattamento.⁷³

“Per me è più di un appuntamento con un medico. È un giorno in cui posso parlare di me e della mia salute con qualcuno che mi ascolta davvero e che ha anche delle risposte da darmi. Ecco perché sono fortunata ad aver incontrato questi medici così incredibili”⁷²

Emma

Paziente con sindrome di Muckle Wells seguita presso il Centro per le malattie autoinfiammatorie di Tübingen, Germania

Dopo lunghi periodi di incertezza, è fondamentale trovare il trattamento, le cure e il sostegno adeguati. Negli ultimi anni i significativi progressi compiuti nelle conoscenze sulle malattie autoinfiammatorie rare hanno dato origine a maggiori opzioni terapeutiche e a miglioramenti delle cure.²⁰ Quando i pazienti trovano regimi terapeutici ben tollerati ed efficaci per loro, sono in grado di condurre una vita piena e produttiva.⁷⁴ Tuttavia, il trattamento e la gestione continua della malattia comportano ancora una serie di sfide:

“ La disponibilità di nuove ed efficaci modalità di trattamento dovrebbe essere lo strumento trainante più importante per consentire ai pazienti con malattie autoinfiammatorie rare di vivere una vita di massima qualità e senza limitazioni, poiché le terapie innovative hanno dimostrato chiaramente di avere la capacità di offrirla. D'altro canto, il trattamento delle malattie autoinfiammatorie rare deve essere affidato a medici qualificati con esperienza nella gestione di queste particolari malattie. L'esperienza garantisce che venga prescritta la terapia corretta e più efficace, un miracolo per la maggior parte dei pazienti con malattie autoinfiammatorie ⁷² ”

Prof. Milos Jeseňák

Specialista in malattie infantili rare presso il Centro per la febbre periodica, Dipartimento di pediatria e Dipartimento di pneumologia, Facoltà di medicina Jessenius di Martine, Università Comenius di Bratislava, Ospedale universitario (Martin)

Ostacoli per il raggiungimento di una diagnosi tempestiva

La scarsa consapevolezza delle malattie autoinfiammatorie rare tra i medici di base causa ritardi diagnostici.⁵

- La rarità di queste sindromi ne rende difficile l'identificazione da parte dei medici di base.²
- L'elevato numero di malattie autoinfiammatorie rare identificate (più di 30)⁷⁵ e di malattie rare (circa 7.000),⁷⁶ rende difficile ai medici di base conoscerle tutte e quindi diagnosticarle correttamente.²

Ostacoli per l'accesso alle cure specialistiche

In tutto il mondo c'è una carenza di specialisti, che comporta difficoltà di accesso alle visite o lunghi tempi di attesa.

- I professionisti della salute specializzati in malattie autoinfiammatorie rare sono pochi o non disponibili in alcuni Paesi, con solo alcuni esperti e centri di riferimento disponibili in Europa e nel mondo.⁷⁴⁻⁷⁸
- Di conseguenza, i pazienti e le loro famiglie spesso si trovano ad affrontare lunghe liste d'attesa per gli appuntamenti.⁷⁴⁻⁷⁸

Ostacoli per il trattamento e l'assistenza appropriati

Trovare il trattamento ottimale può essere un processo lungo e impegnativo.

- Le attuali opzioni di trattamento possono fornire un controllo dei sintomi,²⁷⁻²⁹ tuttavia la loro tollerabilità può essere un problema per alcuni pazienti.^{10, 18, 27, 29}
- Prima di trovare un'opzione appropriata, i pazienti possono doversi sottoporre a tentativi con numerose terapie.^{10, 81}

La mancanza di criteri diagnostici chiari e di test definitivi implica che il raggiungimento di una diagnosi è un processo complicato.^{24, 43, 44}

- A causa della mancanza di criteri diagnostici per le malattie autoinfiammatorie rare, la diagnosi si basa principalmente sui segni clinici.^{16, 23, 24} Il raggiungimento di una diagnosi accurata richiede ai medici l'esclusione di una serie di possibili cause o malattie: questo processo può essere lungo e impegnativo.¹⁶
- Le analisi genetiche, sebbene abbiano accorciato il tempo richiesto per la diagnosi, sono costose e non sempre danno risposte chiare, tanto che solo il 50% dei pazienti affetti ottiene risultati positivi.^{16, 23, 24}

I pazienti potrebbero dover coprire lunghe distanze per accedere a cure specialistiche.

- A causa della carenza di specialisti, i pazienti spesso devono recarsi in altre regioni o persino in altri Paesi per accedere a servizi specialistici, con conseguenti costi personali significativi.^{24, 39, 75}

L'accesso a terapie efficaci varia in base al Paese e può essere complesso.

- Le barriere fisiche, come la necessità di percorrere lunghe distanze per un'assistenza e una gestione della malattia adeguate, sono particolarmente rilevanti e impegnative soprattutto per i pazienti giovani, per i quali il viaggio deve spesso essere fatto con la famiglia.^{13, 39}

La scarsa conoscenza delle malattie autoinfiammatorie rare tra i medici di base causa ritardi diagnostici.⁵

- La rarità di queste patologie ne rende difficile l'identificazione da parte dei medici di base.²
- L'elevato numero di malattie autoinfiammatorie rare identificate (più di 30)⁷⁵ e di malattie rare (circa 7.000),⁷⁶ rende difficile per i medici di base conoscerle tutte e quindi diagnosticarle correttamente.²

Mancanza di conoscenza dei centri specialistici.

- In primo luogo, molti pazienti non sanno dell'esistenza di strutture assistenziali specializzate nella gestione di queste malattie.⁷⁷

I pazienti non sono sempre attrezzati per gestire efficacemente la propria malattia a lungo termine.

- I pazienti, in particolare i più giovani, potrebbero non possedere naturalmente le capacità di autogestione necessarie per riuscire a gestire la propria malattia fino all'età adulta.^{63, 78}
- I problemi di aderenza alla terapia, in particolare data la natura a lungo termine delle malattie autoinfiammatorie rare, possono determinare esiti meno favorevoli per i pazienti,^{18, 83} dimostrando la necessità di una migliore autogestione e di maggiori opzioni di trattamento.

Evidenza e necessità di azioni urgenti

Adottando misure adeguate in ogni fase del percorso clinico del paziente è possibile ottenere cambiamenti e superare le barriere per ottenere cure ottimali.

L'analisi del percorso assistenziale dimostra che il percorso clinico del paziente rimane complesso e che i pazienti, le famiglie e i professionisti della salute si trovano incessantemente ad affrontare **molteplici barriere** che ostacolano l'assistenza ottimale. Per migliorare il percorso clinico del paziente, è essenziale identificare le azioni appropriate in ogni fase, dal punto di vista sia del professionista della salute sia del paziente, che consentano di superare questi ostacoli.

Azioni per migliorare la diagnosi

- Fornire ai medici di base la formazione e la conoscenza delle malattie autoinfiammatorie rare, compresi i segni e i sintomi precoci e dei criteri diagnostici meglio definiti, possono essere i primi passi per consentire loro di distinguere e diagnosticare in modo accurato le malattie autoinfiammatorie rare all'inizio del percorso clinico del paziente.⁷⁹
- L'educazione e l'adozione di un approccio strutturato e graduale nella presa in carico di un paziente con sospetta malattia autoinfiammatoria rara da parte degli operatori sanitari, sono fondamentali per garantire il rapido coinvolgimento degli specialisti e una gestione continuativa delle cure.

Azioni per migliorare l'accesso ai team specialistici

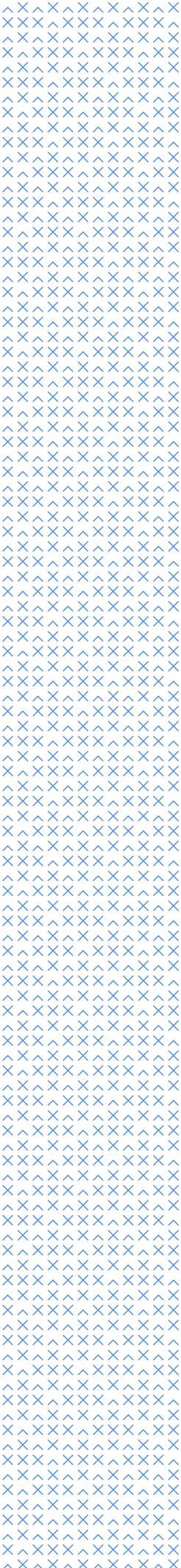
- Facilitare il collegamento dei centri di eccellenza con altri centri di esperti al fine di creare reti di centri per gruppi di malattie autoinfiammatorie rare con esigenze simili, aiuterà a migliorare l'accesso alle cure specialistiche per i pazienti.
- L'implementazione di schemi di rimborso per i costi sostenuti dai pazienti durante i viaggi ridurrà il carico economico sui pazienti e migliorerà l'accesso alle cure specialistiche.
- Fornire informazioni e risorse per aumentare la conoscenza da parte degli operatori sanitari e dei pazienti in merito alle strutture specialistiche locali, compresi i centri di eccellenza, aiuterà a migliorare l'accesso ad un sostegno e ad un'assistenza di alto livello.⁷⁷

Azioni per migliorare il trattamento e le cure

- Tutti gli operatori sanitari (infermieri, medici di base e specialisti) devono essere formati sulle migliori pratiche terapeutiche e di gestione delle malattie autoinfiammatorie, che consentiranno loro di armonizzare le strategie di trattamento e garantire che i pazienti ricevano le migliori cure possibili.²⁴
- Ulteriori ricerche per migliorare la comprensione dei meccanismi della malattia potrebbero consentire lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche mirate alle cause delle malattie autoinfiammatorie rare.²³
- Una maggiore consapevolezza tra i medici specialisti può anche favorire un'intensificazione della ricerca e dell'innovazione nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e degli studi accademici, facilitando la progettazione di sperimentazioni e studi sui pazienti che convivono con le malattie autoinfiammatorie rare.

Azioni per aumentare l'emancipazione dei pazienti

- Il miglioramento della comprensione scientifica delle malattie autoinfiammatorie rare e la fornitura di strumenti appropriati aiuteranno i pazienti a riconoscere precocemente la propria patologia e a comprendere le cure di cui hanno bisogno nei diversi stadi della stessa.
- Inoltre, una maggiore consapevolezza della malattia da parte della società contribuirà a rimuovere il pregiudizio e favorirà l'implementazione di servizi di supporto per le malattie autoinfiammatorie negli ambienti accademici e lavorativi.²

- 
- È importante sottolineare che, creare e costruire un ambiente di fiducia in i cui pazienti, le persone che se ne prendono cura e gli operatori sanitari possano lavorare in modo collaborativo, è fondamentale per ottimizzare le cure.¹⁷
 - Fornire ai pazienti il supporto e le competenze di autogestione appropriati, per aiutarli a partecipare al processo decisionale e a gestire autonomamente i loro sintomi, garantirà un processo di transizione agevole dalle cure pediatriche alle cure dell'adulto.^{63,78}

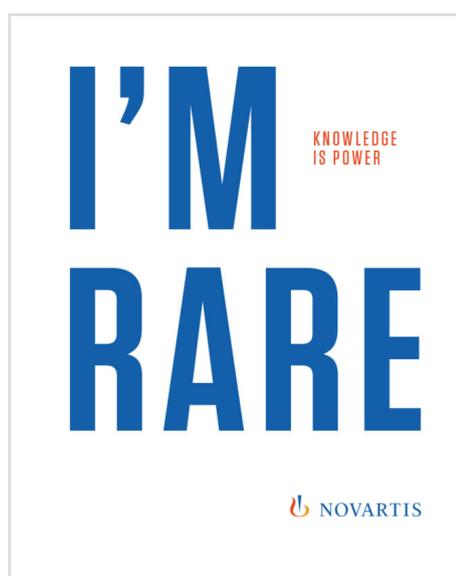
L'individuazione precoce e una diagnosi precisa, l'aumento delle opzioni terapeutiche, l'ottimizzazione della gestione della malattia e la facilitazione del coinvolgimento e dell'emancipazione dei pazienti, garantiranno che questi ricevano un trattamento e un'assistenza efficaci, adatti a loro come individui.

Appendice A: Attività precedenti

La collaborazione tra Novartis e i pazienti, i professionisti della salute e i rappresentanti di associazioni pazienti ha portato alla realizzazione di programmi formativi, tra cui:

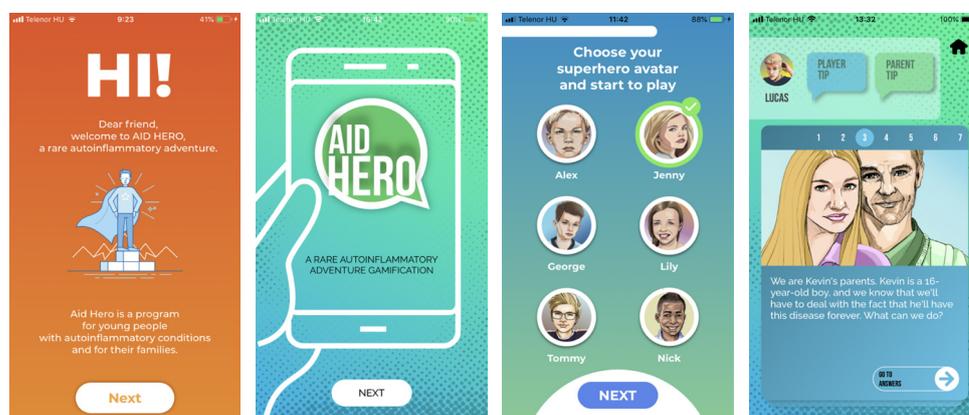
I'm Rare

[eBook](#) creato per sensibilizzare e sviluppare reti di pazienti, attraverso la condivisione di storie ed esperienze personali.¹



App AID Hero

Programma educativo per i giovani affetti da malattie autoinfiammatorie e per le loro famiglie, ideato per creare consapevolezza sulle malattie autoinfiammatorie rare.



Appendice B: Link utili

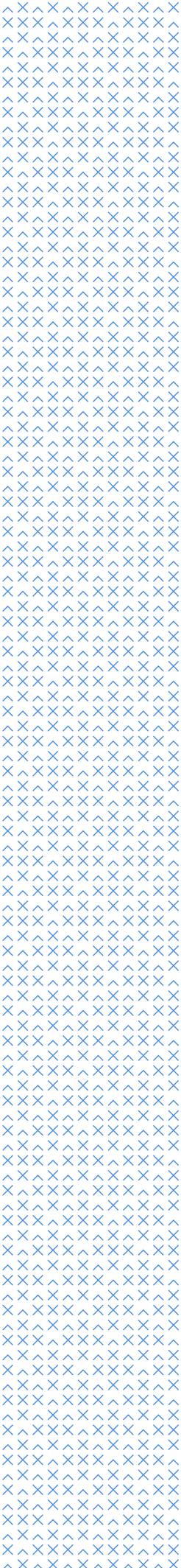
Esistono diverse organizzazioni che sostengono e supportano la comunità delle malattie autoinfiammatorie rare in tutto il mondo. Questi gruppi possono fornire informazioni specializzate e sostegno a persone di tutto il mondo. Di seguito è riportato un breve elenco delle organizzazioni rilevanti, seppur questo elenco non sia esaustivo e in tutto il mondo esistano molti altri gruppi. Inoltre, Novartis ha creato un sito Web (<http://www.periodicfevers.com>) per fornire informazioni e risorse aggiornate per le persone affette da malattie autoinfiammatorie rare e le loro famiglie.

Organizzazione (sito Web)	Sede	Descrizione	Materiali/Risorse utili
AIFP https://www.febbriperiodiche.it	Italia	L'Associazione italiana per le febbri periodiche (AIFP). Gli obiettivi principali dell'AIFP sono: sensibilizzare i medici sulle febbri periodiche tramite l'organizzazione di eventi e sostenere i pazienti e le loro famiglie fornendo informazioni (pubblicazioni, sito Web) e dettagli sui gruppi di sostegno.	
AMRI Onlus http://www.amri.it	Italia	L'Associazione italiana per le malattie reumatiche infantili (AMRI) è un'organizzazione senza scopo di lucro che sostiene i bambini affetti da malattie reumatiche.	
Aspanijer http://aspanijer.org/wordpress/?page_id=154	Spagna	Aspanijer è l'Associazione dei genitori di bambini e giovani affetti da malattie reumatiche della comunità di Valencia.	
Autoinflammatory Alliance (Alleanza autoinfiammatoria): già nota come Alleanza NOMID http://www.nomidalliance.org	Internazionale	L'Autoinflammatory Alliance è un ente pubblico senza scopo di lucro che si dedica a promuovere la conoscenza, la diagnosi e il trattamento corretti e a migliorare le cure per le persone affette da malattie autoinfiammatorie.	<p>Schema di classificazione e nomenclatura delle malattie autoinfiammatorie</p> <p>Uno schema comparativo delle varie malattie autoinfiammatorie rare con le caratteristiche principali di ciascuna.</p> <p>Brochure di informazioni generali</p> <p>Un opuscolo che include le informazioni principali sulle malattie autoinfiammatorie rare e l'Autoinflammatory Alliance, un'organizzazione di pazienti con focus sulle malattie autoinfiammatorie rare.</p> <p>Database SAID</p> <p>Un database che fornisce informazioni sui sintomi e i segni delle malattie autoinfiammatorie rare al fine di contribuire ad aumentare la consapevolezza di queste patologie.</p> <p>Supporto SAID: Infografica TRAPS</p> <p>Un'infografica che presenta in modo conciso le informazioni importanti sulla TRAPS.</p>
ENCA https://www.enca.org	Internazionale	La European Network for Children with Arthritis and Autoinflammatory Diseases (Rete europea per i bambini con artrite e malattie autoinfiammatorie, ENCA) è una rete internazionale per le associazioni nazionali che lavorano con i bambini e i giovani affetti da malattie reumatiche pediatriche e con le loro famiglie.	

Organizzazione (sito Web)	Sede	Descrizione	Materiali/Risorse utili
FMF & AID https://www.fmfandaid.org	Internazionale	FMF & AID è un'organizzazione globale non profit, impegnata ad aiutare i pazienti e le loro famiglie a ottenere una diagnosi rapida e un trattamento corretto, oltre a sostenerli e a fare opera di sensibilizzazione.	
ICAN https://icanireland.ie	Irlanda	L'obiettivo principale dell'Irish Children Arthritis Network (Rete irlandese per l'artrite infantile, ICAN) è fornire una rete di supporto nazionale per i bambini affetti da artrite e le loro famiglie attraverso un sostegno concreto, pratico ed emotivo.	
KAISZ http://www.kaisz.nl	Paesi Bassi	KAISZ è un'organizzazione attiva nel sensibilizzare e fornire supporto a coloro che vivono e/o affrontano una malattia autoinfiammatoria.	
KOURIR https://www.kourir.org	Francia	KOURIR è l'associazione pazienti francese per la JIA e altre malattie reumatiche pediatriche; la sua mission è sostenere genitori e bambini, aumentare la consapevolezza sulle malattie reumatiche pediatriche a livello locale, nazionale e internazionale e promuovere la ricerca su queste malattie.	
Mifrakim Tz'eirim https://mifrakim.org.il	Israele	Mifrakim Tze'irim, l'associazione israeliana per i pazienti affetti da artrite reumatoide, fornisce ai pazienti sostegno e strumenti. Mira a sensibilizzare il pubblico sulla malattia e il suo effetto quotidiano sui pazienti, ad ampliare le conoscenze e a diffondere informazioni sulla malattia, sui diritti dei pazienti e sulle innovazioni terapeutiche.	
Sunflower Foundation http://www.fondpodsolnuh.com	Russia	La Sunflower Foundation è un'organizzazione che sostiene i pazienti con disturbi del sistema immunitario e lavora per salvare le vite di bambini e adulti che soffrono di immunodeficienza primaria e malattie autoimmuni.	
Versus Arthritis https://www.versusarthritis.org	Regno Unito	Sito Web di Versus Arthritis, gruppo di sostegno ai pazienti con sede nel Regno Unito che incentra la propria attenzione su campagne per contrastare i pregiudizi sull'artrite e garantire che l'artrite sia riconosciuta come priorità nel Regno Unito.	

1. Novartis. I'm Rare 2019 [Available from: https://www.periodicfevers.com/globalassets/periodicfevers/lifestyle/01_im-rare.pdf].
2. Erbis G, Schmidt K, Hansmann S, Sergiichuk T, Michler C, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Living with autoinflammatory diseases: identifying unmet needs of children, adolescents and adults. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):81.
3. Savic S, Wood P. Does this patient have periodic fever syndrome? *Clinical Medicine*. 2011;11(4):396–401.
4. Gurcay E, Akinci A. Autoinflammatory Diseases and Physical Therapy. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28(4):183–91.
5. Toutou I, Galeotti C, Rossi-Semerano L, Hentgen V, Piram M, Kone-Paut I, et al. The expanding spectrum of rare monogenic autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:162.
6. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhausel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*. 2020;109:102421.
7. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133–44.
8. Cancer Therapy Advisor. Periodic Fever Syndromes. 2017 [Available from: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/pediatrics/periodic-fever-syndromes/>].
9. Beth Israel Deaconess Medical Center. Treatment for Autoinflammatory Diseases [Available from: <https://www.bidmc.org/centers-and-departments/rheumatology/autoinflammatory-disease-center>].
10. Hoffman HM. Therapy of autoinflammatory syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1129–38.
11. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Autoinflammatory Diseases 2017 [Available from: <https://www.niams.nih.gov/health-topics/autoinflammatory-diseases>].
12. Thornton J, Lunt M, Ashcroft DM, Baildam E, Foster H, Davidson J, et al. Costing juvenile idiopathic arthritis: examining patient-based costs during the first year after diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):985–90.
13. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Schontube M, Zink A. Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):836–42.
14. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, van der Meer JWM, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):301–10.
15. Russo RA, Brogan PA. Monogenic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):1927–39.
16. Novartis. Rare autoinflammatory conditions 2017 [Available from: <https://www.periodicfevers.com/specialists/rare-autoinflammatory-conditions/>].
17. Hausmann JS, Lomax KG, Shapiro A, Durrant K. The patient journey to diagnosis and treatment of autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):156.
18. Novartis. Determining the presence of periodic fever syndromes 2017 [Available from: <https://www.periodicfevers.com/specialists/doctors-advice-on-diagnosis/>].
19. Bonnekoh H, Krause K. How to Diagnose and Manage Systemic Autoinflammatory Diseases in Childhood. *Current Treatment Options in Allergy*. 2015;2(3):235–45.
20. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L, et al. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. *Front Immunol*. 2020;11:865.
21. Ciccarelli F, De Martinis M, Ginaldi L. An update on autoinflammatory diseases. *Curr Med Chem*. 2014;21(3):261–9.
22. Cleveland Clinic. Periodic Fever Syndrome [Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/17354-periodic-fever-syndrome>].
23. De Sanctis S, Nozzi M, Del Torto M, Scardapane A, Gaspari S, de Michele G, et al. Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management. *Ital J Pediatr*. 2010;36:57.
24. Chuamanochan M, Weller K, Feist E, Kallinich T, Maurer M, Kummerle-Deschner J, et al. State of care for patients with systemic autoinflammatory diseases - Results of a tertiary care survey. *World Allergy Organ J*. 2019;12(3):100019.
25. Ostrov BE. Immunotherapeutic Biologic Agents in Autoimmune and Autoinflammatory Diseases. *Immunol Invest*. 2015;44(8):777–802.
26. Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Prevalence of polymorphisms of the genes responsible for autoinflammatory diseases among 236 patients with recurrent fever in a rheumatology institute in Japan. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:163.
27. The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research. Autoinflammatory diseases 2020 [Available from: <https://www.wehi.edu.au/research-diseases/immune-health-and-infection/autoinflammatory-diseases>].
28. University College London. Autoinflammatory Syndromes [Available from: <https://www.ucl.ac.uk/amyloidosis/national-amyloidosis-centre/autoinflammatory-syndromes>].
29. Schnappauf O, Aksentijevich I. Current and future advances in genetic testing in systemic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 6):44–55.
30. Wang D, Bonfrate L, de Bari O, Wang T, Portincasa P. Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*. 2014;5(5):1–11.
31. Kenealy S, Creagh EM. Autoinflammatory diseases: Consequences of uncontrolled inflammasome activation. *EMJ Allergy Immunol*. 2018;3(1):106–13.
32. Toplak N, Dolezalova P, Constantini T, Sediva A, Pasic S, Ciznar P, et al. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:29.
33. EURODIS. The Voice of 12,000 patients - Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe 2009 [Available from: https://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf].
34. Alvarez-Errico D, Vento-Tormo R, Ballestar E. Genetic and Epigenetic Determinants in Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:318.

35. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr.* 2016;105(10):1140–51.
36. Ombrello MJ. Advances in the genetically complex autoinflammatory diseases. *Semin Immunopathol.* 2015;37(4):403–6.
37. Moghaddas F. Monogenic autoinflammatory disorders: beyond the periodic fever. *Intern Med J.* 2020;50(2):151–64.
38. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol.* 2017;70(1):1–8.
39. Galozzi P, Punzi L, Sfriso P. Clinical Overlapping in Autoinflammatory Diseases: The Role of Gene Duplication. *Front Immunol.* 2017;8:392.
40. Rowczenio D, Shinar Y, Ceccherini I, Sheils K, Van Gijn M, Patton SJ, et al. Current practices for the genetic diagnosis of autoinflammatory diseases: results of a European Molecular Genetics Quality Network Survey. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(10):1502–8.
41. Ozen S, Demir S. Monogenic Periodic Fever Syndromes: Treatment Options for the Pediatric Patient. *Paediatr Drugs.* 2017;19(4):303–11.
42. Martorana D, Bonatti F, Mozzoni P, Vaglio A, Percesepe A. Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations. *Front Immunol.* 2017;8:344.
43. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, Jansson AF, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):17.
44. Lainka E, Bielak M, Hilger V, Basu O, Neudorf U, Wittkowski H, et al. Translational research network and patient registry for auto-inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):237–42.
45. Tucker LB, Lamot L, Niemietz I, Chung BK, Cabral DA, Houghton K, et al. Complexity in unclassified auto-inflammatory disease: a case report illustrating the potential for disease arising from the allelic burden of multiple variants. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):70.
46. De Pieri C, Vuch J, De Martino E, Bianco AM, Ronfani L, Athanasakis E, et al. Genetic profiling of autoinflammatory disorders in patients with periodic fever: a prospective study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:11.
47. Garg S, Wynne K, Omoyinmi E, Eleftheriou D, Brogan P. Efficacy and safety of anakinra for undifferentiated autoinflammatory diseases in children: a retrospective case review. *Rheumatol Adv Pract.* 2019;3(1):1–7.
48. Modica RF, Lomax KG, Batzel P, Cassanas A. Impact of systemic juvenile idiopathic arthritis/Still's disease on adolescents as evidenced through social media posts. *Open Access Rheumatol.* 2018;10:73–81.
49. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1141–9.
50. SAutoinflammatory disease Support. What are Undifferentiated Autoinflammatory Diseases?
51. Novartis. SJIA: Systemic juvenile idiopathic arthritis [Available from: <https://www.periodicfevers.ca/en/the-science/sjia/>].
52. Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician.* 2017;63(10):756–62.
53. de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Genetically defined autoinflammatory diseases. *Oral Dis.* 2016;22(7):591–604.
54. Koga T, Kawakami A. Diagnosis and treatment of autoinflammatory diseases in adults: a clinical approach from rheumatologists. *Immunol Med.* 2018;41(4):177–80.
55. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V. Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage. *World J Nephrol.* 2016;5(1):66–75.
56. Novartis. Data on file.
57. Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):1–9.
58. Angelis A, Kanavos P, Lopez-Bastida J, Linertova R, Serrano-Aguilar P, Network B-RR. Socioeconomic costs and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis: a cost-of-illness study in the United Kingdom. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:321.
59. Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, Sen HE, Nalcacioglu H, Bilgici A, et al. Functional capacity, strength, and quality of life in children and youth with familial Mediterranean fever. *Pediatr Phys Ther.* 2014;26(3):347–52.
60. SAutoinflammatory disease Support. Impact of Familial Mediterranean Fever, MKD/HIDS, and TRAPS on Patients and Families 2016 [Available from: <http://sautoinflammatorydiseasesupport.org/impact-of-familial-mediterranean-fever-mkdhids-and-traps-on-patients-and-families/>].
61. SAutoinflammatory disease Support. Are the Periodic Fever Syndrome Symptoms Contagious? 2013 [Available from: <http://sautoinflammatorydiseasesupport.org/are-the-periodic-fever-syndrome-symptoms-contagious/>].
62. Hausmann JS, Dedeoglu F. Autoinflammatory diseases in pediatrics. *Dermatol Clin.* 2013;31(3):481–94.
63. Pratsidou-Gertsis P. Transition of pediatric patients with an Auto-inflammatory Disease: an alternative version of the Daedalus and Icarus myth. *Mediterr J Rheumatol.* 2018;29(3):156–62.
64. Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):132.
65. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636–44.
66. Marques MC, Tennermann N, Lapidus S, Schulert G, Tousseau J, Sinha R, et al. Patients Perspectives on Living with a Systemic Autoinflammatory Disease: Impact on Quality of Life [abstract]. *Arthritis Rheumatology.* 2020;72.
67. Chi H, Jin H, Wang Z, Feng T, Zeng T, Shi H, et al. Anxiety and depression in adult-onset Still's disease patients and associations with health-related quality of life. *Clinical Rheumatology.* 2020.
68. Dandekar P, Gregson J, Campbell R, Bourhis F. Hyper Immunoglobulin D syndrome (HIDS): understanding what it is like to live with this rare condition. *Pediatric Rheumatology.* 2015;13(1):P24.
69. Aksu K, Dokuyucu O, Ertenli AI, Gul A, Karaaslan Y, Kasapcopur O, et al. Cost of Familial Mediterranean Fever (FMF) Disease In Turkey [abstract]. 2015.
70. Hausmann JS, Lomax KG, Shapiro A, Durrant K. Impact of Familial Mediterranean Fever, MKD/HIDS, and TRAPS on Patients and Families, Data From Patient Interviews. Poster presented at PReS 2016, September 28–October 1, Genoa, Italy [P235].
71. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy.* 2012;67(12):1465–74.
72. Novartis. Real life stories [Available from: <https://www.periodicfevers.com/lifewithperiodicfevers/real-life-stories/>].
73. Williams R, Hawkins P, Lane T. Recognising and understanding cryopyrin-associated periodic syndrome in adults. *Br J Nurs.* 2019;28(18):1180–6.

- 
74. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. A Decade of Innovation in Rare Diseases 2015 [Available from: <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA-Decade-of-Innovation-Rare-Diseases.pdf>].
 75. National Institutes of Health. Rare autoinflammatory diseases research: Saving lives, giving hope to families [Available from: <https://www.nih.gov/sites/default/files/about-nih/impact/rare-autoinflammatory-diseases-case-study.pdf>].
 76. Boulanger V, Schlemmer M, Rossov S, Seebald A, Gavin P. Establishing Patient Registries for Rare Diseases: Rationale and Challenges. *Pharmaceut Med.* 2020;34(3):185–90.
 77. Rare Disease UK. Centres of Excellence for Rare Diseases 2013 [Available from: <https://www.raredisease.org.uk/media/1601/centres-of-excellence.pdf>].
 78. Hausmann JS, O'Hare K. Improving the Transition from Pediatric to Adult Care for Adolescents and Young Adults with Autoinflammatory Diseases. In: Efthimiou P, editor. *Auto-Inflammatory Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*: Springer.
 79. MedPage Today. Cutaneous Manifestations of Autoinflammatory Diseases 2017 [Available from: <https://www.medpagetoday.com/resource-centers/advances-in-dermatology/cutaneous-manifestations-autoinflammatory-diseases/1374>].

MLR ID 20912 - March 2021

Novartis Farma SpA

L.go U.Boccioni 1 -21040 Origgio (VA)

Codice aziendale 10210979000 - Luglio 2021