

# POSITION PAPER SU MALATTIE RARE

# ASPETTI NORMATIVI E REGOLATORI EUROPEI E ITALIANI

## L'accesso alle terapie: importanza per le persone con malattia rara e normativa di riferimento

Una malattia si definisce rara quando ha un'incidenza fino a **5 casi ogni 10.000 persone**. Le patologie rare sono tra **5.000 e 8.000** nel mondo e colpiscono prevalentemente i **bambini** in una percentuale che va **dal 50% al 75%**. La loro rarità rende spesso più complessa la ricerca di farmaci per la loro cura.

Per le persone con malattia rara, **avere finalmente un farmaco che curi la patologia** con la quale convivono, spesso dalla nascita, è un momento di **emozione indimenticabile**.

Un primo passo verso una migliore qualità della vita, grazie all'abbattimento delle sofferenze e dei limiti posti di frequente dalle patologie rare. Talvolta **"quella" nuova cura** può far guardare



con **realistica speranza** alla stessa guarigione.

Per arrivare all'approvazione di un **farmaco orfano** non basta studiare una molecola, bisogna innanzitutto capire **come funziona la malattia** e, proprio per questo, le **aziende** del settore sono **impegnate nello studio e nella conoscenza** delle malattie rare e, di conseguenza, anche nella diagnosi.

Di tutte le malattie rare, solo poco più di 100 hanno una specifica terapia a disposizione.

Per questo l'accesso immediato dei malati rari a queste terapie, spesso **l'unico trattamento disponibile**, rappresenta un **diritto non rinviabile**.

Un diritto che incontra ostacoli che fanno male ai pazienti e ai loro famigliari.

Proprio **l'accesso alla terapia farmacologica**, autorizzata a livello nazionale dall'Agenzia Italiana del Farmaco, infatti **non è omogeneo o ugualmente tempestivo** sull'intero territorio. Spesso solo perché intervengono **valutazioni di tipo economicistico** da parte delle strutture competenti a livello locale

(regionale, provinciale e ospedaliero) **a limitarne o a ritardarne l'uso**, soprattutto nel caso di malattia rara negli adulti.

**Dalla diagnosi** del centro di riferimento **all'effettiva erogazione del farmaco** quando disponibile possono trascorrere molti mesi (**fino a 9-12 mesi**). In alcuni casi, si arriva anche al non riconoscimento della terapia prescritta.

Questo comporta **situazioni fortemente discriminanti** tra persone affette dalla stessa malattia rara e a parità di severità, che possono ricevere o meno il trattamento approvato **a seconda della Regione in cui vivono**. O in altri casi, l'inizio dell'erogazione della terapia per problematiche burocratiche può avvenire quando ormai è troppo tardi per il malato raro. O ancora si assiste alla sospensione della terapia salvavita per carenza di risorse della struttura ospedaliera. **Differenze che determinano migrazioni del paziente raro** da una città all'altra o da una Regione all'altra per accedere ad una terapia disponibile.



L'**eliminazione del processo di accesso regionale** per farmaci orfani e medicinali con caratteristiche di farmaco orfano ma approvati prima del Regolamento (CE) n. 141/2000 (i cosiddetti *orphan-like*) che abbiano completato il processo di rimborsabilità e prezzo con l'Agenzia Italiana del Farmaco **potrebbe evitare questa disomogeneità**.

Per superare alcune problematiche legate al percorso regolatorio, sarebbe importante che il **termine dei 100 giorni** per la conclusione della **procedura di rimborsabilità e prezzo** (la cosiddetta "procedura dei cento giorni") prevista per i farmaci orfani e per i farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica **venga rispettata**.

Dall'ultima analisi di IQVIA emerge che, in Italia, tra il 2015 e il 2018, **il tempo medio impiegato dall'autorizzazione all'immissione in commercio a livello europeo e l'accesso al farmaco è di 458 giorni**.

Il nostro Paese ha inoltre previsto alcuni importanti strumenti che facilitano l'accesso precoce, in alcune situazioni definite, a farmaci non ancora

100

disponibili sul territorio nazionale per il trattamento delle malattie rare (come la Legge n. 648/96 e la Legge n. 326/03).

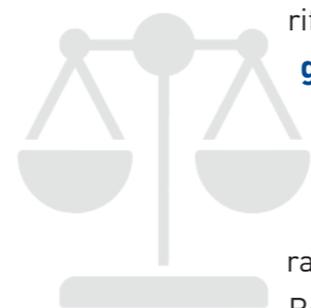
Si tratta tuttavia di provvedimenti che non sempre sono nati per rispondere alle esigenze e alle problematiche legate alle malattie rare (come ad esempio la Legge n. 648/96) e che rischiano di allungare i tempi di accesso.

**Sono necessari interventi mirati.** La Commissione Affari Sociali della Camera ha recentemente **avviato l'esame del testo unificato delle proposte di legge** per il **sostegno** della **ricerca** e della **produzione dei farmaci orfani** e della cura delle malattie rare (TU C. 164 e abb.): **un segnale importante di attenzione** che prevede disposizioni rilevanti per facilitare l'accesso ai farmaci da parte dei pazienti. Su tutte, la previsione (articolo 5, comma 3) dell'immediata disponibilità, a prescindere dall'inserimento nei prontuari ospedalieri da parte delle autorità locali, dei farmaci per le malattie rare inseriti in una sezione da costituire all'interno della Legge n. 648/96. La proposta di accelerare la disponibilità dei farmaci per le malattie rare con-

sentirebbe a quei pazienti che non possono essere utilmente trattati con altre terapie di vedere assicurato il loro diritto alla tutela della salute, come sancito dall'articolo 32 della nostra Costituzione.

La proposta di legge all'esame del Parlamento è tuttavia suscettibile di alcune precisazioni. Come rilevato anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco, l'attuale formulazione della norma si presta a fraintendimenti nella parte in cui specifica che la lista dei medicinali per le malattie rare, che beneficiano di questa agevolazione, è inserita in un'apposita sezione dell'elenco di cui alla Legge n. 648/96. Come noto, tale elenco ha finalità diverse (medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale; medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica; medicinali da impiegare per un'indicazione diversa da quella autorizzata) che nulla hanno a che vedere con l'accesso rapido a terapie regolarmente registrate.

Sarebbe pertanto **fondamentale una riformulazione della disposizione** eliminando ogni



riferimento alla Legge n. 648/96 e **garantendo** in tal modo che tutti i **medicinali autorizzati** dall'Agenzia Italiana del Farmaco per il trattamento delle malattie rare siano **resi disponibili** dalle Regioni **indipendentemente dall'inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri** o altri analoghi elenchi.

### Proposte di intervento/azione

- Sensibilizzare l'Agenzia Italiana del Farmaco sull'importanza di **rispettare il termine dei 100 giorni** per la conclusione della procedura di rimborsabilità e prezzo, come previsto per i farmaci orfani e per i farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica.
- Sensibilizzare il Parlamento e il Ministero della Salute sull'esigenza di modificare la normativa vigente per **eliminare il processo di accesso regionale per farmaci orfani** e medicinali con caratteristiche di farmaco orfano ma a

provati prima del Regolamento (CE) n. 141/2000 (i cosiddetti *orphan-like*) che abbiano completato la procedura di rimborsabilità e prezzo.

- Sensibilizzare la Commissione Affari Sociali della Camera sull'importanza di riformulare l'articolo 5, comma 3, della proposta di legge per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare (TU C. 164 e abb.), eliminando ogni riferimento alla Legge n. 648/96 – estranea alla condivisibile finalità di accelerare la disponibilità dei farmaci per le malattie rare – e garantendo in questo modo che tutti i **medicinali autorizzati** dall'Agenzia Italiana del Farmaco per il trattamento delle malattie rare siano **resi disponibili** dalle Regioni **indipendentemente dall'inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri** o altri analoghi elenchi.

### Piano Nazionale Malattie Rare: una strategia integrata per le malattie rare

Un tema molto importante è quello dell'**approvazione del nuovo Piano Nazionale Malattie**



**Rare** con un **finanziamento adeguato**. Si auspica che il Ministero della Salute approvi il prima possibile il nuovo Piano Nazionale, che dovrebbe essere elaborato dopo un **confronto costruttivo con tutti gli interlocutori coinvolti**.

L'obiettivo principale del Piano dovrebbe essere lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo per l'Italia sulle malattie rare, centrata sui bisogni della persona e della sua famiglia e definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse, tenuto conto delle esperienze già maturate e nel quadro delle indicazioni europee.

### Proposta di intervento/azione

- Sensibilizzare il Ministero della Salute sull'importanza di **approvare il nuovo Piano Nazionale Malattie Rare**, con l'intesa della Conferenza Stato-Regioni, **con un finanziamento adeguato** e l'avvio di un **confronto costruttivo con tutti gli stakeholder**.

### La rete di assistenza per le malattie rare: contesto nazionale ed europeo

Il Decreto ministeriale 18 maggio 2001, n. 279 ha disegnato il quadro generale della **rete nazionale di assistenza delle malattie rare**, introducendo nel nostro ordinamento sanitario **tutele per le persone** con **malattia rara** in termini di:

- assistenza e presa in carico;
- tutela socio-sanitaria;
- identificazione di specifiche competenze diagnostiche e di monitoraggio a livello locale e nazionale da parte dei presidi della rete regionale.

La **Rete Nazionale per le Malattie Rare** (RNMR) - che è parte integrante del SSN - è costituita **da tutte le strutture e i servizi dei sistemi regionali** che concorrono, secondo le specifiche competenze e funzioni, per attivare azioni di prevenzione e di sorveglianza, migliorare gli interventi di diagnosi e trattamento, promuovere l'informazione e la formazione.



L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha previsto - compatibilmente con l'organizzazione regionale - **il riconoscimento di Centri di Coordinamento regionali o interregionali** per favorire il lavoro in rete. Nel corso del tempo sono state create aree interregionali sempre più vaste, con un progressivo fenomeno di parziale armonizzazione delle proposte assistenziali.

I **presidi accreditati** - individuati dalle Regioni in base a documentata esperienza nel trattamento di una o più malattie rare - costituiscono i **nodi della Rete** e devono rispettare i requisiti previsti dall'UE per poter svolgere il ruolo di centri di *expertise* e partecipare agli *European Reference Networks* (ERN). I **presidi** sono **collegati ai servizi ospedalieri e territoriali** più prossimi ai luoghi di residenza dei malati rari **per assicurarne un'adeguata presa in carico e gestione globale** da parte dei centri di competenza con caratteristiche di unità funzionali, costituite da una o più unità organizzative/operative.

Sono ancora **molte le difformità** nei collega-

menti tra presidi e servizi territoriali e le carenze in molte aree del territorio, che ostacolano l'accesso omogeneo dei malati rari ai farmaci disponibili.

Si auspica che i Centri di Coordinamento Regionali e/o interregionali adottino un'azione più incisiva di monitoraggio e, ove necessario, di supporto ai presidi e ai servizi territoriali, sulla base delle linee di indirizzo del Tavolo congiunto costituito presso la segreteria della Conferenza Stato-Regioni e del Tavolo Tecnico permanente costituito dalla Commissione Salute delle Regioni.

Il **Registro Nazionale per le Malattie Rare** (RNMR) è stato **istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità** nel 2001 (come previsto dall'articolo 3 del DM n. 279/2001) ed è stato implementato con gli Accordi Stato-Regioni del 2002 e del 2007, mediante il **flusso dei dati** proveniente dai registri regionali o interregionali. Questi ultimi si differenziano comunque per la tipologia e l'organizzazione delle informazioni raccolte e per le finalità ad essi attribuite dalle singole amministrazioni regionali. In particolare, alcuni di essi hanno finalità principalmente

epidemiologiche e programmatiche, mentre altri sono strutturati per svolgere compiti di supporto alle attività assistenziali e per coordinare la presa in carico dei malati rari.

Il RNMR risiede presso il Centro Nazionale delle Malattie Rare, istituito presso l'ISS nel 2008, con **finalità di prevenzione, trattamento e sorveglianza**. Il **Centro Nazionale per le Malattie Rare (CNMR)** svolge una **missione di ricerca, consulenza e documentazione** sulle malattie rare e i farmaci orfani e **collabora** stabilmente con le **Istituzioni nazionali e internazionali** e con le **Associazioni dei Pazienti**.

Anche il **Registro Nazionale per le Malattie Rare** presenta **criticità importanti**, soprattutto in termini di completezza e aggiornamento delle informazioni da trasmettere al Registro Nazionale e della metodologia di elaborazione degli stessi. In questo campo, è ancora più **necessario** avere a disposizione **dati omogenei e completi** da condividere anche a livello europeo. Sarebbe quindi importante prevedere momenti di formazione da parte del CNMR, sede del Registro.

A causa del numero esiguo di pazienti e delle limitate esperienze disponibili, la Commissione Europea (CE) ha considerato indispensabile

l'istituzione di una **Rete Europea di riferimento per le Malattie Rare** per garantire la diagnosi e la cura di tali patologie.

Attualmente sono attive **24 reti** di riferimento europee, delle quali **23** vedono la **partecipazione dell'Italia**.

La CE ha ritenuto fondamentale condividere diversi strumenti, tra cui i Registri e i *database*, le Linee guida, le immagini trasmesse per via telematica e le attività di formazione.

I documenti di riferimento per la costituzione delle reti e l'individuazione delle strutture aderenti sono rappresentati da due Raccomandazioni, successivamente recepite dalle Decisioni della Commissione Europea 2014/286/UE e 2014/287/UE del 10 marzo 2014 in materia di reti di riferimento europee.



## Proposte di intervento/azione

1. Sottolineare l'importanza di adottare un'azione più incisiva di **monitoraggio da parte dei Centri di Coordinamento Regionali e/o interregionali** e, ove necessario, di supporto ai presidi e ai servizi territoriali.
2. Sensibilizzare il Centro Nazionale Malattie Rare sull'**importanza** di prevedere **momenti di formazione** per raccogliere dati omogenei e completi nel Registro nazionale da condividere anche a livello europeo.

## Le misure a favore della Ricerca e Sviluppo nelle malattie rare: la normativa europea

L'**Unione Europea** ha concretamente **riconosciuto** le **peculiarità della R&S** nelle malattie rare con un **Regolamento** (CE n. 141/2000), che prevede con l'articolo 8 la concessione di alcuni **benefici regolatori** a favore delle imprese impegnate nella ricerca e sviluppo di farmaci orfani. Tra questi, il riconoscimento di una esclusiva di

mercato pari a dieci anni, successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio, che può essere ridotta a sei anni se alla scadenza del quinto anno dovessero venire meno i requisiti per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano.

La Commissione Europea non può quindi concedere altre autorizzazioni all'immissione in commercio, né accettare altre richieste relative all'estensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio, esistenti per medicinali analoghi, con le stesse indicazioni terapeutiche.

A **tutela della salute** delle **persone con malattia rara**, il comma 3 dell'articolo 8 prevede **tre eccezioni alla norma**: le prime due legate a circostanze attribuibili al titolare dell'autorizzazione del farmaco orfano (nel caso in cui esso dia il consenso alla commercializzazione di altro medicinale analogo, ovvero non sia in grado di fornire una quantità sufficiente di medicinale), mentre la terza si basa sull'esistenza di un secondo medicinale simile al farmaco orfano già autorizzato, che si presenti come più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore.



Si tratta di una **misura importante** che opera indipendentemente dalla copertura brevettuale, concessa nell'ambito di una procedura regolatoria e non nel contesto del riconoscimento di un diritto di proprietà intellettuale, il cui obiettivo indiretto è **tutelare gli investimenti effettuati nella ricerca scientifica**.

## LESSON LEARNED NELL'ATTUALE FASE E PROPOSTE PER POST COVID-19

### 1. Accesso al percorso di cura

Le **aziende farmaceutiche** già da tempo hanno **attivato**, ove possibile e applicabile, **Patient Support Program e home therapy** che presentano numerosi vantaggi per la persona con malattia rara e la sua famiglia, tra cui:

- facilitare l'aderenza alla terapia e l'accesso al farmaco;
- migliorare il monitoraggio clinico della patologia;
- minimizzare i possibili rischi per il paziente fragile (ad esempio, legati al recarsi presso

l'ospedale o alla farmacia ospedaliera);

- semplificare le attività quotidiane dei caregiver con un supporto concreto.

Con l'emergenza sanitaria Covid-19, le aziende farmaceutiche hanno **potenziato gli sforzi** in tal senso proprio **per andare incontro alla particolare fragilità** delle persone con patologia rara.

Allo stesso tempo, **l'Agenzia Italiana del Farmaco** ha **prolungato la scadenza della validità dei piani terapeutici**

di medicinali soggetti a monitoraggio, nel caso in cui le condizioni cliniche del paziente/di patologia lo permettano, per ridurre il rischio di infezione da Sars-CoV-2 nei pazienti anziani e/o con malattie croniche, e quindi anche per i malati rari, limitando così l'affluenza negli ambulatori specialistici.

I **piani terapeutici** e i **Registri AIFA** sono strumenti che **monitorano e controllano l'impiego**



**dei farmaci orfani** rimborsati dal SSN, assicurandone l'**uso appropriato** e la somministrazione solo nei pazienti che possono trarne beneficio, favorendo inoltre la **raccolta dei dati reali di sicurezza ed efficacia**.

### Proposte di intervento/azione

1. Sensibilizzare il Ministero della Salute sull'importanza di **creare e uniformare i percorsi diagnostici terapeutici assistenziali** attraverso l'elaborazione di apposite linee guida generali, da adattare ed integrare poi a seconda della patologia, attraverso l'emanazione di una norma nazionale.
2. Sottolineare all'Agenzia Italiana del Farmaco la rilevanza di prevedere l'**allungamento della durata di piani terapeutici e Registri di monitoraggio** e lo **snellimento delle procedure di gestione** di entrambi.
3. Sensibilizzare la Commissione per l'aggiornamento dei LEA del Ministero della Salute sulla rilevanza di **facilitare il percorso di inserimento**

**delle malattie rare all'interno dei LEA** (ad esempio, definendo tempi rapidi e certi per l'inclusione di una malattia rara nell'elenco dei LEA), con una modifica normativa a livello nazionale, da attuare poi a livello regionale, consentendo così alle persone con patologia rara di **fruire di servizi e prestazioni sanitarie e farmacologiche in maniera gratuita**, aspetto cruciale ancor di più in questo momento di profonda crisi economica.

4. Porre l'attenzione delle Regioni sull'importanza di **potenziare l'utilizzo di strumenti quali le visite via web e la telemedicina**, attraverso l'implementazione di piattaforme omogenee (per ospedali, ambulatori, ecc...) a livello regionale e il riconoscimento della prestazione medica da remoto da parte delle stesse.

5. Collaborare con l'Agenzia Italiana del Farmaco per **favorire il dialogo** – tramite provvedimenti amministrativi – con **modalità "agili"** (come videoconferenze, teleconferenze, ecc...), velocizzando così il più possibile l'iter di approvazione dei nuovi farmaci orfani.



## 2. Distribuzione farmaci

Le misure attuate da alcune Regioni per favorire l'accesso a terapie con medicinali in PHT durante il periodo dell'emergenza Covid-19 (come quelle adottate ad esempio in Toscana o Campania) suggeriscono alcuni spunti di riflessione.

Alcuni farmaci potrebbero agevolmente essere rimossi dal prontuario PHT ed affidati al circuito di distribuzione ordinaria che passa attraverso la rete capillare delle farmacie territoriali.

In piena emergenza Covid-19, il **passaggio della distribuzione dei farmaci A-PHT dalla distribuzione diretta alla distribuzione per conto** (DPC) è stata una soluzione tesa a ridurre il rischio di infezione presso le strutture ospedaliere per i pazienti più fragili, perché anziani o debilitati; una volta usciti dall'emergenza, questo **cambiamento potrebbe essere confermato per redistribuire sul territorio il carico dell'assistenza**, soprattutto nel caso di medicinali di largo utilizzo, lasciando alle strutture pubbliche la distribuzione dei soli farmaci per i quali ricorrono alcune specifiche condizioni.

A tal proposito, andrebbe **incrementato** da parte delle Regioni, **l'utilizzo della ricetta dematerializzata**, per agevolare la dispensazione del farmaco al paziente.

L'erogazione diretta di **"particolari farmaci"** da parte delle **strutture pubbliche** andrebbe invece mantenuta nel caso in cui vi sia la necessità di un **controllo periodico** presso la struttura, una criticità terapeutica o l'esigenza di diagnostica differenziale, anche per non creare disagio al paziente che deve comunque recarsi presso tali strutture per eseguire il monitoraggio periodico.

Con analogo ragionamento si potrebbe pensare di **trasferire** la somministrazione di **alcuni farmaci**, ove possibile e comunque **sotto la stretta indicazione dello specialista**, fuori dal regime ospedaliero servendosi delle **strutture territoriali**, favorendo la **continuità terapeutica** e agevolando così la persona con malattia rara e la propria famiglia.

Sulla base dell'esperienza della Regione Toscana che ha dato indicazioni per la gestione del



paziente affetto da malattia rara in corso di epidemia da Sars-CoV-2, **potrebbero essere individuate le terapie** che, prima e meglio delle altre, potrebbero essere **spostate nel pronto-aiuto della distribuzione diretta PHT**.

### Proposta di intervento/azione

- Sensibilizzare le Regioni sull'opportunità di rendere **automatico per i farmaci A-PHT** per le patologie rare **l'inserimento** nell'elenco **dei farmaci in distribuzione per conto**, per redistribuire sul territorio il carico dell'assistenza e rendere capillare la distribuzione di tali farmaci in tutte le Regioni.

## 3. Home therapy

Un'adeguata **assistenza domiciliare** presenta **numerosi vantaggi** per il paziente, come, ad esempio, l'integrazione degli aspetti clinico-assistenziali con quelli socio-sanitari. Una necessità ancora più forte per le persone con malattia rara.

L'**home therapy**, che deve essere **sempre valu-**

**tata e decisa dal medico** del Centro di riferimento, infatti presenta diversi benefici:

- garantisce **l'aderenza al trattamento e l'appropriatezza della cura**;
- determina un **miglioramento anche da un punto di vista psicologico** che aiuta il paziente ad affrontare al meglio la propria malattia;
- consente la **somministrazione della terapia nell'ambiente familiare**, garantendo il diritto alla riservatezza sulla condizione patologica del paziente;
- permette di **scegliere il giorno** del trattamento;
- evita di perdere una giornata di lavoro o di scuola.

In questo specifico momento di emergenza sanitaria, riconoscendo la fragilità delle persone con malattia rara, **l'Agenzia Italiana del Farmaco** ha ritenuto opportuno **allargare l'accesso all'home therapy**, con la Determinazione del 30 marzo 2020 contenente le raccomandazioni per la somministrazione domiciliare dei farmaci per terapia enzimatica sostitutiva.



Un provvedimento che ha **minimizzato il potenziale rischio di discontinuità** del trattamento dovuto al timore di contagio in ambiente ospedaliero.

Da anni le Associazioni dei Pazienti chiedono una maggiore diffusione della **terapia domiciliare**, che però **non** viene consentita in maniera **uniforme in tutte le Regioni**.

In **Parlamento**, è stato avviato da tempo il dibattito su questo tema e sono state presentate dai gruppi parlamentari **diverse proposte** che vanno nella direzione di **prevedere l'assistenza e la cura domiciliare** per le persone con patologie rare. Proposte che tuttavia ad oggi non sono state ancora accolte.

Le **Regioni** hanno adottato **differenti approcci**: alcune prevedono per le persone con malattia rara la possibilità di usufruire dell'*home therapy*. Altre, invece, oltre a non riuscire a supportare i pazienti con l'assistenza domiciliare integrata (ADI), non sono disponibili a prevedere forme alternative di assistenza domiciliare private, che potrebbe migliorare la qualità di vita dei pazienti

e determinare inoltre un minore costo per il SSN. Partendo dall'esperienza positiva di questo periodo di emergenza sanitaria, sarebbe **importante** ripartire dal documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara, approvato nel 2012 dalla Conferenza Stato-Regioni, che conteneva una serie di indicazioni per lo svolgimento dell'*home therapy*, e **definire un modello organizzativo a tutela della sicurezza del paziente** e anche dei sistemi sanitari regionali.

#### Proposta di intervento/azione

- Sensibilizzare il Ministero della Salute e il Parlamento sulla rilevanza di prevedere un **quadro normativo chiaro** che permetta l'utilizzo della **home therapy** su tutto il territorio nazionale, che venga recepito a livello regionale, per garantire l'omogeneità delle cure per i pazienti con malattia rara accogliendo, anche, la possibilità di **partnership pubblico-privato**.

#### 4. Formazione *caregiver*

Il **caregiver** è una figura **fondamentale** nell'**assistenza** della persona con malattia rara, con un significativo valore sociale ed economico per il Paese. Si tratta spesso di persone a loro volta anziane ma non mancano i giovani.

Proprio il suo ruolo chiave rende **ancora più importante** la sua **formazione** per migliorare competenze e conoscenze sulla patologia e/o sulla disabilità legata alla persona di cui si prende cura, sui diritti e sulle reti socio-sanitarie ed assistenziali in cui si inserisce l'attività svolta. Inoltre, è necessario che il percorso abbia anche l'obiettivo di creare una **maggiore consapevolezza** del proprio **valore sociale** in termini di benefici per la collettività e sviluppare competenze operative e relazionali.

Le Associazioni dei Pazienti da tempo sono attive in questo campo con percorsi di formazione e supporti attivi su differenti tematiche sia in presenza sia a distanza.

L'emergenza Covid-19 ha dato **un ulteriore impulso alla formazione** sia ampliando i programmi didattici sia sviluppando ulteriormente l'utilizzo di attività a distanza.

Si ritiene pertanto fondamentale continuare a favorire la **formazione**, anche in **collaborazione con medici e infermieri**, tramite **piattaforme online** che meglio si conciliano con l'assistenza al familiare e assicurano la flessibilità nella realizzazione della stessa, garantendo così la possibilità di accedere ai percorsi disponibili.

#### Proposta di intervento/azione

- Sensibilizzare i Ministeri della Salute e del Lavoro e delle Politiche Sociali sull'importanza di **destinare parte delle risorse del fondo** previsto con la Legge n. 205/2017 per attivare **percorsi di formazione strutturati per i caregiver** tramite un decreto attuativo di riparto dei fondi.

## SCREENING NEONATALE E DIAGNOSI PRECOCE

Trattandosi di **patologie complesse e fortemente invalidanti**, la **diagnosi precoce** di una malattia rara è **ancora più rilevante** per aiutare a ridurre i disturbi e le complicanze legati alla progressione naturale della patologia e/o anche la sua mortalità.

La **diagnosi** di molte malattie rare **spesso** richiede un **lungo periodo di tempo**, che può arrivare fino **anche a diversi anni**.

La grande maggioranza di queste malattie ha un'origine genetica, la cui **diagnosi** spesso può essere confermata solo **attraverso specifici esami del DNA**.



Lo **screening neonatale** – fondamentale per consentire la **presa in carico tempestiva** dei pazienti affetti da patologie per le quali la ricerca ha messo a disposizione terapie efficaci ed in grado di evitarne la degenerazione – dovrebbe quindi essere considerato come

un **investimento indispensabile in salute pubblica**.

L'**Italia** ha dimostrato di essere **leader a livello europeo** nel campo degli screening neonatali. L'attuale sistema di screening neonatale esteso indaga infatti un **panel di oltre 40 malattie metaboliche rare**, invalidanti o mortali, attraverso una rete di collaborazione regionale guidata dall'Istituto Superiore di Sanità.

Anche a seguito dei tanti progetti pilota avviati in diverse Regioni, il nostro Paese ha deciso di **potenziare ulteriormente la diagnosi precoce**, dando mandato al Ministero della Salute di **aggiornare**, entro il 30 giugno 2020, il **panel delle patologie** oggetto di **screening neonatale**, tenendo conto dell'**evoluzione** nel tempo delle **evidenze scientifiche** in campo diagnostico-terapeutico, a partire dalle **malattie neuromuscolari** di origine genetica, dalle **immunodeficienze congenite severe** e dalle **malattie da accumulo lisosomiale**. È stata inoltre **prevista** una **dotazione finanziaria crescente** per consentire alle Regioni di erogare le prestazioni.



Sarebbe dunque auspicabile **dare piena attuazione alle norme** che dispongono l'**aggiornamento** del panel degli **screening neonatali**, alla luce della disponibilità di terapie efficaci, se tempestivamente somministrate, e di sistemi di test specifici, sensibili e sostenibili.

### Proposta di intervento/azione

- Sottolineare con il Ministero della Salute l'importanza di dare piena attuazione alla legge n. 167/2006, convocando il **prima possibile** il **tavolo** di lavoro dedicato all'**aggiornamento** del panel delle **patologie sottoposte a screening neonatale** (malattie neuromuscolari genetiche, immunodeficienze congenite severe e malattie da accumulo lisosomiale) e prevedere un **aggiornamento annuale** dello stesso.

## STUDI CLINICI

Le **malattie rare** sono un'area di **specializzazione** della **ricerca** del **settore farmaceutico**, che si caratterizza per i seguenti aspetti che richiedono attenzione e logiche collaborative fra gli attori coinvolti:

1. il **numero di persone** per ciascuna patologia rara è **esiguo e distribuito** su tutto il territorio nazionale. Inoltre, i **dati epidemiologici** disponibili sono **limitati** e l'attuale utilizzo e diffusione degli esistenti registri di patologia è subottimale;
2. non tutte le malattie rare sono comprese in modo approfondito e **non sempre la diagnosi è precoce e accurata**;
3. i **centri specializzati** e i **clinici esperti non sono molti**. Ciò può comportare **difficoltà logistiche** per i partecipanti e insufficiente consapevolezza della patologia rara al di fuori dei centri. Inoltre, nel lungo termine, potrebbero esserci criticità rispetto ad un adeguato

**ricambio generazionale dei clinici;**

4. per la particolarità di queste patologie è necessario (a) **applicare metodologie di ricerca** che aumentino l'**efficienza** del disegno degli studi e l'analisi dei dati, (b) ottenere un consensus sugli **endpoint** clinicamente rilevanti, (c) **mitigare le difficoltà di arruolamento e minimizzare il tasso di abbandono**

dei pazienti durante lo studio, considerati gli impatti logistici.



Queste **peculiarità** comportano difficoltà di arruolamento negli studi e quindi **allungamento dei tempi per la produzione di risultati** che potrebbero aiutare nell'identificazione di utili alternative terapeutiche. Per **facilitare l'identificazione** dei **potenziali partecipanti** è auspicabile:

- **diffondere la conoscenza** dell'esistenza di **studi clinici** in una certa patologia, tramite una propositiva **collaborazione con le Associazioni dei Pazienti;**
- agevolare o sensibilizzare la **compilazione di registri nazionali;**

- promuovere l'**esecuzione di screening neonatali o pre-natali**, laddove utili;
- facilitare l'esecuzione di **studi epidemiologici o di storia naturale.**

Per quanto riguarda il terzo punto, si potrebbero promuovere nuove e ulteriori **campagne di sensibilizzazione** rivolte alla **classe medica** più allargata, rafforzando iniziative formative a riguardo. Dal lato della ricerca clinica invece, si potrebbe **semplificare la creazione di reti di centri sperimentali**, per agevolare l'identificazione di potenziali partecipanti, sul modello **hub & spoke** o, in alternativa, facilitare un modello di studio decentralizzato.



Inoltre, per quanto concerne il quarto punto, il **dialogo con autorità regolatorie, società scientifiche e aziende** potrebbe aiutare l'identificazione di **endpoint clinicamente rilevanti**, auspicando anche l'accettazione dei *Patient Reported Outcome* validati fra gli **endpoint** oltre che un **sempre maggiore coinvolgimento dei pazienti esperti nel disegno dei trial** e nella preparazione dei documenti di studio.

Ad un livello più operativo, si potrebbero confermare, con eventuali adattamenti, alcune delle misure implementate durante il periodo emergenziale dettato dalla pandemia Covid-19, confermando un **continuo e costante rapporto di collaborazione con AIFA**, con la quale **condividere** in tempi opportuni le informazioni relative alle **pipeline aziendali**, e alla quale riservare il compito di confermare a livello internazionale (EMA) l'affidabilità dei dati ottenuti mediante procedure e modalità non precedentemente considerate.

A titolo esemplificativo, ma non esaustivo, potrebbe essere previsto di:

- consentire l'**home therapy** anche per i **partecipanti agli studi;**
- utilizzare più diffusamente innovazione e virtualizzazione attraverso la **telemedicina, mezzi digitali, dispositivi indossabili**, applicazioni per ePRO;
- consentire l'**implementazione di servizi specializzati diretti ai partecipanti**, per evitare costi, come, ad esempio, le **spese viaggio/alloggio** legati agli spostamenti nei centri specializzati che, per le patologie rare, in particolare in ambito pediatrico o in caso di

necessità di accompagnamento di un *caregiver*, potrebbero essere onerosi per le famiglie.

Sono fondamentali il **dialogo** e l'**aperta collaborazione tra i vari attori** che partecipano al macro-processo della ricerca clinica – autorità regolatorie ed Istituzioni, Associazioni dei Pazienti, società scientifiche, ricercatori e aziende farmaceutiche - per meglio **affrontare le principali sfide** che le malattie rare pongono nella gestione degli studi clinici, non solo durante l'emergenza Covid-19, e **identificare approcci ancora più innovativi** che potrebbero ridisegnare la ricerca clinica del futuro.



### Proposta di intervento/azione

- Manifestare la **disponibilità** delle **aziende farmaceutiche** a proseguire l'**aperta collaborazione con autorità regolatorie ed Istituzioni, associazioni pazienti società scientifiche e ricercatori** per affrontare meglio le principali sfide negli studi clinici per le malattie rare ed introdurre approcci ancora più innovativi.

#### **Note**

1 *Recommendations on Quality Criteria for Centers of Expertise for Rare Diseases in Member States del 24 ottobre 2011; Recommendations on Rare Diseases European Reference Networks (RD ERN) del 31 gennaio 2013.*

2 *Si tratta di un modello organizzativo che parte dal presupposto per cui determinate condizioni e malattie complesse necessitano di competenze specialistiche che non possono essere assicurate in modo diffuso e capillare su tutto il territorio. Si caratterizza per la concentrazione della casistica più complessa in un limitato numero di centri di eccellenza (hub) e di centri periferici (spoke), dove vengono inviate le persone che hanno superato una certa soglia di complessità.*

#### **FARMINDUSTRIA**

Largo del Nazareno 3/8 - 00187 Roma

**T: 06 675801**

Avenue de la Joyeuse Entrée 1 - B1040 Bruxelles

**T: +32 2 2861255**

farmindustria@farmindustria.it

**www.farmindustria.it**



**FARMINDUSTRIA**