

Position paper sulle malattie rare

Maggio 2024

Il Ministero della Salute ha inserito tra le sue priorità le malattie rare, avviando positivamente i lavori del Comitato Nazionale, del quale fa parte Farmindustria con un rappresentante. Per questo sono stati identificati nel documento i messaggi prioritari e le proposte di misure per favorire l'accesso alle terapie disponibili e ai servizi assistenziali del malato raro.

MALATTIE RARE: COSA SONO E PECULIARITÀ

Nell'Unione Europea, una malattia si definisce rara quando ha un'incidenza fino a 5 casi ogni 10.000 persone.

Secondo l'Istituto Superiore di Sanità (ISS)¹ le patologie rare sono tra le 7.000 e le 8.000 e toccano circa 350 milioni di individui nel mondo (tra il 3,5% e il 5,9%² della popolazione complessiva), 30 milioni in Europa³ e oltre 2 milioni in Italia. Le malattie rare colpiscono prevalentemente i bambini in una percentuale pari al 75%⁴.

Queste patologie sono gravemente disabilitanti e spesso mortali. Avere un farmaco che tratti la patologia può fare la differenza e regalare una vita migliore ai malati e a coloro che gli sono accanto, grazie all'abbattimento delle sofferenze e dei limiti posti di frequente dalle patologie rare. Talvolta "quella" nuova terapia 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.

¹ <https://www.iss.it/it/malattie-rare>

² (2020) Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database, European Journal of Human Genetics: <https://www.nature.com/articles/s41431-019-0508-0>

³ Eurordis (<https://www.eurordis.org/it/content/che-cosa-e-una-malattia-rara>)

⁴ Eurordis (<https://www.eurordis.org/it/what-is-a-rare-disease/>)

IL VIAGGIO VERSO LA PRESA IN CARICO DEL MALATO RARO

La complessità diagnostico-assistenziale della maggior parte delle malattie rare richiede un approccio e una gestione multidisciplinare integrata del paziente. Sono infatti fondamentali il coordinamento rapido fra tutti gli specialisti, l'integrazione di tutti i servizi socio-sanitari e l'implementazione dei diversi sistemi informativi, per favorire la comunicazione tra gli specialisti e il pediatra di libera scelta (PLS)/medico di medicina generale (MMG) per la gestione routinaria del paziente, anche attraverso servizi di telemedicina (ad esempio, teleconsulto).

Il primo passo per una presa in carico globale del malato raro, dalla diagnosi all'assistenza sul territorio, è il sospetto diagnostico che deve sorgere nel MMG, nel PLS o ancora nel medico specialista.

Da quel momento iniziano sequenziamento del DNA di nuova generazione, esami presso laboratori specializzati e visite specialistiche per raccogliere il maggior numero di informazioni sulla patologia e aprire così la strada verso la diagnosi, grazie anche all'attenta caratterizzazione clinica operata da medici pediatri e genetisti. Tappe di un iter molto spesso lungo e faticoso.

Anche la presa in carico della persona affetta da malattia rara è spesso complessa: per arrivare a un corretto follow-up e avere accesso ai farmaci adeguati, una malattia rara deve essere non solo diagnosticata correttamente, ma anche riconosciuta dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN). La persona che convive con una malattia rara deve ottenere infatti un codice che identifichi la propria patologia e ottenere l'esenzione per le prestazioni correlate a essa. Solo a questo punto per il malato raro viene definito il percorso terapeutico e assistenziale con la relativa struttura di riferimento.

Anche in questo caso i tempi possono essere lunghi, determinando un ulteriore ritardo in un percorso già molto articolato.

Bisogna inoltre considerare che le malattie rare si inseriscono su quadri di comorbidità pre-esistenti o concomitanti che complicano ulteriormente il quadro non solo diagnostico ma anche di trattamento e gestione del paziente.

Per favorire la presa in carico del malato raro, è intervenuto il Consiglio Europeo con la Raccomandazione (2009/C 151/02) dell'8 giugno 2009, ponendo le basi per l'approvazione di piani e/o strategie per le malattie rare da parte degli Stati Membri e definendo la struttura

per il sistema dei servizi sanitari per le malattie rare⁵ e il collegamento fra i centri specialistici nei diversi Paesi all'interno delle reti europee di riferimento allo scopo di mettere a fattor comune le diverse competenze multidisciplinari.

È necessario che vengano definite strategie ottimali e omogenee sul territorio nazionale per migliorare sempre più la capacità di diagnosi e gestione di queste patologie, mettendo al centro il malato raro, con il coinvolgimento delle Associazioni di Pazienti, e identificando anche percorsi dedicati in caso di emergenze.

Il Piano Nazionale per le Malattie Rare 2023-2026 va in questa direzione.

Proposte di intervento/azione

- Attuare l'articolo 9, comma 1 della Legge n. 175/2021 per favorire il potenziamento e un miglior coordinamento della Rete Nazionale Malattie Rare.
- Prevedere l'inserimento di sessioni ECM sulle patologie rare nella formazione obbligatoria di MMG/PLS e di lezioni dedicate a questa tematica e alla "gestione digitale" del malato raro nei corsi di specializzazione delle facoltà di medicina.
- Prevedere un iter facilitato per un aggiornamento periodico dei tariffari delle prestazioni LEA e della lista delle malattie rare e relative prestazioni/codici identificativi, affinché una patologia non ancora riconosciuta dal SSN possa essere inclusa a beneficio dei pazienti.

PASSAGGIO DALL'ETÀ PEDIATRICA A QUELLA ADULTA

Secondo EURORDIS, circa il 75% delle malattie rare inizia in età infantile e, negli anni, è migliorata la prognosi di molte malattie rare complesse, permettendo così a un numero sempre maggiore di piccoli pazienti di raggiungere l'adolescenza e l'età adulta.

Migliorare la gestione delle malattie rare, l'appropriatezza delle prestazioni e l'implementazione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) non può prescindere dal considerare le diverse fasi di vita del paziente.

⁵ La struttura per il sistema dei servizi sanitari per le malattie rare è costituita dai centri di competenza per l'assistenza del malato raro a livello nazionale e regionale.

Costruire percorsi di presa in carico in grado di adattarsi alle necessità nel passaggio tra infanzia ed età adulta rappresenta uno dei cardini della Legge n. 175/2021⁶ (la cosiddetta Legge Quadro sulle malattie rare): l'art. 4 comma 1, prevede infatti che il piano diagnostico terapeutico e assistenziale personalizzato elaborato dai centri di riferimento per le malattie rare garantiscano altresì “un percorso strutturato nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta”.

L'età evolutiva e il passaggio dall'età pediatrica a quella adulta sono infatti tra i momenti più critici nella gestione del paziente per alcuni aspetti peculiari tra cui: il continuo cambiamento dei bisogni nelle differenti fasi della crescita, la possibilità che la malattia e/o disabilità possano ritardare il normale sviluppo e la necessità di favorire l'inserimento nella comunità sociale.

Questa transizione rappresenta un passaggio delicato in quanto coinvolge adolescente, famiglia, mondo della terapia pediatrica e quello dell'adulto in un contesto di vulnerabilità legato alla patologia.

Per molte malattie rare disabilitanti, la gestione del paziente viene fatta capitalizzando sulle problematiche cliniche comuni, indipendentemente dalla condizione.

Tuttavia, il “passaggio di consegne” nel percorso di cura è piuttosto un processo che evolve e si modifica nel tempo, che si dovrebbe basare sulla fondamentale e costante comunicazione tra specialisti pediatrici e dell'adulto. Inoltre, è fondamentale che tutti gli specialisti coinvolti conoscano la storia naturale della patologia e il contesto sociale, per favorire: l'attribuzione di un'adeguata priorità a bisogni e obiettivi raggiungibili in termini di salute, un consapevole coinvolgimento attivo del paziente, anche nel suo contesto sociale/scolastico, il riconoscimento del ruolo di familiari e caregiver e il contributo delle Associazioni di pazienti.

Per la cura delle patologie rare in età evolutiva, il paziente e la famiglia sono protagonisti e i principali responsabili della qualità della vita. È inoltre noto che la transizione verso l'età adulta comporta bisogni nuovi anche nel lavoro di cura nella famiglia, con diversi carichi assistenziali e necessità emergenti.

È necessario sviluppare una cultura della cronicità in età evolutiva e assicurare la presa in carico: le patologie nei bambini e negli adolescenti spesso non sono gestite in un ambiente pediatrico dedicato e seguono un approccio prevalentemente di tipo biomedico (è ancora poco diffuso un approccio psicosociale).

⁶ La Legge n. 175/2021 contiene le disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani.

La complessità diagnostico-assistenziale della maggior parte delle malattie rare richiede un approccio e una gestione multidisciplinare integrata del paziente, che possono essere affrontati positivamente con il ricorso ai servizi di telemedicina. Relativamente alla transizione del paziente da età pediatrica a quella adulta, ferme restando le peculiarità di ciascuna patologia e, laddove presenti, dei PDTA, è necessario dare piena attuazione a quanto previsto dalla Legge Quadro sulle Malattie Rare, prevedendo azioni puntuali, a seconda dei bisogni e degli assetti organizzativi dei sistemi sanitari regionali:

- a livello organizzativo (es. costituzione di ambulatori in grado di gestire la transizione);
- a livello clinico (integrando le équipes curanti sulla base dei bisogni);
- di integrazione dei sistemi informativi (anche facendo leva sugli investimenti del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza per il Fascicolo Sanitario Elettronico 2.0);
- di garanzia di opportuni programmi informativi ed educativi nei contesti di vita (es. scuola, attività ludiche).

Attualmente le modalità con cui gestire la persona affetta da malattia rara nell'età di transizione sono lasciate alle decisioni dei singoli Istituti, con difformità e inefficienze, non esistendo in Italia, rispetto ad altri Paesi europei, strutture dedicate alla gestione di questo passaggio di età. Una situazione a livello territoriale non più accettabile che va affrontata in modo mirato e senza soluzione di continuità, anche strumenti digitali di gestione, organizzazione e informazione.

Proposte di intervento/azione

- Mappare sul territorio nazionale le unità dedicate alla presa in carico del paziente in età di transizione affetto da patologia rara, o con riferimento a gruppi di patologie, e studiare le modalità di implementazione e funzionamento degli esempi virtuosi, inclusi gli aspetti di sostenibilità nel lungo termine.
- Sensibilizzare sull'importanza di avere centri realmente specializzati, con una dotazione di risorse e strutture digitali adeguate per accompagnare il paziente e la propria famiglia nel suo intero percorso.
- Dare piena attuazione a quanto previsto dalla Legge Quadro sulle Malattie Rare attraverso la definizione di politiche pubbliche volte a incentivare la diffusione di unità di transizione e modelli di continuità delle cure, i relativi investimenti regionali e la valutazione della completa erogazione delle prestazioni necessarie ai bisogni specifici nella transizione tra età pediatrica e adulta, anche con il coinvolgimento delle Associazioni di pazienti.

- Evidenziare con le Regioni l'opportunità di prevedere l'inclusione nei modelli di transizione di diverse figure, incluse lo specialista pediatrico, il medico dell'età adulta e, ove opportuno, una figura di *case manager* in grado di guidare e coordinare le cure nel tempo. Il *case manager* rappresenterebbe la figura che assicura il coordinamento dei medici coinvolti nella gestione del paziente e possibilmente il punto di contatto tra il paziente, la famiglia, i caregiver, il territorio e l'ospedale, avvalendosi anche del supporto delle Associazioni di pazienti. In tale modello il coordinamento clinico delle attività spetterebbe al pediatra in grado di guidare i programmi terapeutici fino al passaggio definitivo al medico dell'età adulta.
- Sensibilizzare le Regioni sull'importanza di istituire una robusta rete di collegamento tra le "unità di transizione" e la medicina del territorio, in linea con gli obiettivi posti dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, sfruttando le attività di coordinamento da parte del *case manager* e coinvolgendo MMG e PLS nel supportare la gestione della condizione nella quotidianità in relazione soprattutto agli aspetti socio-familiari.
- Dialogare con Ministero della Salute e Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas) per assicurare l'implementazione e la diffusione di un Fascicolo Sanitario Elettronico 2.0 che permetta un'agevole consultazione della storia clinica del paziente in ambito multi-specialistico e tra pediatra e medico dell'età adulta.
- Proporre alle Regioni l'implementazione di percorsi di educazione e *coaching* del paziente e della famiglia, attraverso interventi di tipo psicosociale che permettano una transizione all'età adulta consapevole e forniscano strumenti di conoscenza e inserimento sociale che supportino l'evoluzione psico-fisica del paziente.

ASPETTI NORMATIVI E REGOLATORI ITALIANI, EUROPEI E INTERNAZIONALI

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

Trattandosi di patologie gravi e fortemente invalidanti, l'accesso immediato dei malati rari ai farmaci orfani, spesso l'unico trattamento disponibile, rappresenta un diritto non rinviabile.

A livello centrale, l'Italia si posiziona fra i primi Paesi per numero di farmaci orfani disponibili (82% di quelli orfani approvati dall'European Medicines Agency (EMA), confermato anche per quelli non oncologici).

Rispetto ai maggiori Paesi europei, l'Italia presenta difficoltà a garantire un tempestivo accesso di farmaci orfani e non orfani destinati alla cura delle malattie rare, a cui si aggiunge una disomogeneità di accesso sul territorio nazionale.

Dall'ultima analisi di IQVIA⁷ emerge che, in Italia, tra il 2018 e il 2021, il tempo medio impiegato dall'autorizzazione all'immissione in commercio a livello europeo all'accesso al farmaco orfano è di 477 giorni, ponendo il nostro Paese dopo, ad esempio, Germania (89 giorni), Austria (211 giorni), Danimarca (243 giorni), Inghilterra (362 giorni) o Paesi Bassi (415 giorni).

Si è registrata una riduzione della durata dall'iter autorizzativo dall'autorizzazione EMA alla determina di prezzo e rimborso⁸, ma i tempi sono ancora lontani da quelli indicati dal D.L. n. 158/2012, convertito dalla L. n. 189/2012⁹. Secondo una recente analisi di OSSFOR¹⁰, si stima che solo il 15% dei farmaci analizzati ha avuto una durata del processo di autorizzazione inferiore ai 100 giorni.

L'accesso alla terapia farmacologica, autorizzata a livello nazionale dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), non è sempre omogeneo o ugualmente tempestivo sull'intero territorio. Tempistiche diverse sia per il completamento del percorso diagnostico che nell'accesso alle cure legate ai differenti criteri scelti dalle Regioni per l'individuazione dei centri di eccellenza e dei centri prescrittori. O ancora valutazioni di tipo economicistico da parte delle strutture competenti a livello locale (regionale, provinciale e ospedaliero) possono arrivare 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.

⁷ EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey. April 2023

(https://www.efpia.eu/media/s4qf1eqo/efpia_patient_wait_indicator_final_report.pdf)

⁸ Da 24 mesi in media nel periodo 2012/2014 a 20 mesi nel triennio 2018/2021.

⁹ L'articolo 12 comma 5 bis prevede il termine di 100 giorni per la conclusione della procedura negoziale per i farmaci orfani, calcolati dalla data di presentazione della domanda.

¹⁰ OSSFOR, "Investimenti e trasparenza dei processi: le condizioni per garantire equità di accesso ai malati rari" VI RAPPORTO ANNUALE OSSFOR, 2023.

http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2023/01/VI_Rapporto_OSSFOR_Web.pdf

In altri, l'inizio dell'erogazione della terapia per problematiche burocratiche può avvenire quando ormai è troppo tardi per il malato raro¹¹. O ancora si assiste alla sospensione della terapia salvavita per carenza di risorse della struttura ospedaliera.

Esistono quindi situazioni fortemente discriminanti tra persone affette dalla stessa malattia rara e a parità di severità, che potrebbero ricevere o meno il trattamento approvato a seconda della Regione in cui vivono e possono determinare migrazioni del paziente raro da una città all'altra o da una Regione all'altra per accedere a una terapia disponibile. A questo si possono aggiungere le difficoltà a garantire sempre la continuità terapeutica nelle terapie localmente.

A livello regionale, si evidenzia inoltre – a sostanziale parità di casistica – una forte variabilità nel consumo di farmaci orfani e quindi nella spesa, da cui emerge l'opportunità di approfondire le cause e identificare le migliori strategie per ridurre le differenze.

Il diritto alla cura – ancora più rilevante nel caso delle malattie rare – incontra quindi ostacoli che impattano negativamente su pazienti e loro famigliari e l'equità, intesa come possibilità di uniformi condizioni di accesso dei malati rari alle terapie disponibili e di continuità terapeutica, sembra ancora un traguardo da raggiungere.

Questa disomogeneità potrebbe essere evitata grazie all'accelerazione 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.

Per superare alcune problematiche legate al percorso regolatorio, sarebbe inoltre 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 rispettato. Con questo obiettivo, potrebbe essere previsto un processo di revisione HTA e di negoziazione del prezzo semplificato nel caso in cui l'azienda abbia consultato l'AIFA in fase di sviluppo, che riconosca da un punto di vista economico un appropriato valore clinico del nuovo farmaco, concordando gli elementi rilevanti degli studi clinici o prevedendo un uso dei *Managed Entry Agreement* quale strumento per gestire l'incertezza iniziale dei dati.

¹¹ Si deve infatti considerare che nel 25,7% dei casi le malattie rare possono portare a morte precoce prima dei 5 anni di età, mentre il 36,8% può determinare un'aspettativa di vita ridotta (Fonte: EURORDIS. (2005). European Conference on Rare Diseases 2005 Report: https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/ev_pre2005_frep_en.pdf)

Il nostro Paese ha inoltre previsto alcuni importanti strumenti che facilitano l'accesso precoce, in alcune situazioni definite, a farmaci non ancora 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. Inoltre, l'attuale meccanismo del Fondo previsto dalla Legge n. 326/03 prevede che le strutture anticipino le spese sostenute per la cura del paziente e formulino una richiesta di rimborso sulla base di nuovi criteri di accesso – recentemente definiti da AIFA – che hanno ristretto le possibilità per numerosi pazienti.

Sarebbe quindi auspicabile per i pazienti una revisione della disciplina relativa agli strumenti di accesso precoce così come maggiore trasparenza sia sui criteri di assegnazione dei Fondi previsti dalla Legge n. 326/2003, sia sulla loro utilizzazione, valutando anche la congruità dei Fondi disponibili, rispetto ai bisogni.

Sono necessari interventi mirati. Quanto inserito nella Legge Quadro sulle Malattie Rare è un segnale positivo: il testo infatti prevede che nelle more dei periodici aggiornamenti per il loro inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri o in altri elenchi analoghi predisposti dalle competenti autorità regionali o locali i farmaci destinati alla cura delle malattie rare sono resi comunque disponibili dalle Regioni.

L'articolo 38-quater del Decreto-Legge 6 novembre 2021, n. 152, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 233/2021, ha poi previsto la riduzione a due mesi del termine per l'aggiornamento dei prontuari terapeutici ospedalieri e di ogni altro strumento analogo regionale da parte di Regioni e Province Autonome per i farmaci per la cura di malattie rare e per l'identificazione dei centri prescrittori. Un passo importante verso un accesso omogeneo su tutto il territorio nazionale, da attuare rapidamente per garantire la certezza dei tempi di accesso e l'eliminazione delle attuali differenze a livello territoriale.

Proprio per la complessità delle malattie rare, l'accesso immediato dei malati rari ai farmaci orfani rappresenta ancora di più un diritto non rinviabile.

Proposte di intervento/azione

- Porre l'attenzione dell'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, anche assicurando un dialogo aperto e continuo con le aziende.

- Evidenziare con il Parlamento e il Ministero della Salute l'esigenza di modificare la normativa vigente per accelerare il 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 la procedura di rimborsabilità e prezzo.
- Monitorare l'effettivo aggiornamento dei prontuari regionali relativi alla disponibilità dei farmaci per la cura delle malattie rare entro i due mesi, come previsto dall'art. 38-quater del D.L. n. 152/2021.
- Definire un nuovo percorso regionale di accesso accelerato che preveda:
 1. l'introduzione della possibilità che AIFA condivida con le Regioni preliminarmente la valutazione del dossier di rimborsabilità sottomesso dall'azienda produttrice così da evitare duplicazioni nella sottomissione dei dossier regionali per la richiesta di inserimento dei nuovi farmaci destinati alla cura delle malattie rare in PTOR/PTO;
 2. l'anticipazione a livello regionale dell'identificazione dei centri prescrittori che attualmente viene effettuata solo dopo la pubblicazione della determina di rimborsabilità nella Gazzetta Ufficiale.
- Prevedere il coinvolgimento delle società scientifiche e delle autorità regolatorie nella definizione dei criteri per l'individuazione dei centri di eccellenza e dei centri prescrittori per contribuire a una maggiore uniformità a livello regionale, cercando di ridurre parzialmente le disparità sul territorio.
- Considerando le molteplici complessità delle patologie rare, avviare un dialogo precoce con l'Agenzia Italiana del Farmaco su tematiche cliniche e scientifiche, finalizzato all'acquisizione delle conoscenze che l'azienda ha maturato sin dall'inizio del percorso di sviluppo clinico del farmaco orfano, e di utilizzare modalità "agili" (come videoconferenze, teleconferenze, ecc...), anche per favorire il dialogo, velocizzando così il più possibile l'iter di approvazione dei nuovi farmaci orfani e quelli destinati alla cura delle malattie rare.

- Porre all'attenzione dell'Agenzia Italiana del Farmaco l'importanza di adottare, in linea con quanto stabilito a livello europeo, linee guida sull'utilizzo dei processi di HTA per i nuovi farmaci orfani o quelli destinati alla cura delle malattie rare che:
 - a. tengano conto dei dati di Real World Evidence;
 - b. prevedano un adattamento dei modelli farmaco-economici basato sulle peculiarità dei farmaci impiegati nel trattamento delle malattie rare.
- Identificare le modalità ottimali per la raccolta di dati clinici utili a una migliore comprensione della malattia, fruibili dall'Agenzia Italiana del Farmaco e dall'azienda farmaceutica durante il percorso di rimborsabilità del farmaco.
- Promuovere maggiore trasparenza sui criteri di assegnazione dei Fondi previsti dalla L. n. 326/2003 e sulla loro utilizzazione, per valutare la congruità dei Fondi disponibili rispetto ai bisogni.
- Individuare risorse adeguate a garantire l'accesso alle terapie disponibili e processi semplificati e più rapidi di accesso ai farmaci orfani alle persone affette da malattia rara.
- A seguito dell'entrata in vigore della riforma di AIFA, introdurre schemi di accesso precoce, tenendo conto anche di quelli sviluppati in altri Paesi, che – con particolare attenzione alle malattie rare – introducono modelli di dialogo precoce per ottimizzare i tempi e migliorare l'accesso alle terapie.
- Collaborare per identificare una strategia di rafforzamento e di effettivo utilizzo dei canali disponibili per l'accesso alle terapie per le persone affette da malattia rara.
- Favorire l'implementazione di percorsi concreti e strutturati di confronto anticipato (già dalla fase II) con le autorità nazionali per identificare le possibili barriere all'accesso, indirizzare la ricerca e permettere una più rapida valutazione delle tecnologie che rifletta le tempistiche di legge.
- Porre all'attenzione di AIFA la piena integrazione dell'EU *Joint Clinical Assessment* (JCA) all'interno della valutazione nazionale, evitando così duplicazioni valutative.
- Rafforzare la programmazione dell'accesso alle nuove terapie attraverso il miglioramento del programma di Horizon Scanning coordinato da AIFA con il coinvolgimento delle Regioni, per l'identificazione e la valutazione preventiva del loro impatto su spesa farmaceutica e organizzazione dei servizi assistenziali.

- Valutare, in sinergia con EFPIA, l'applicazione della normativa per l'assistenza sanitaria transfrontaliera per migliorare l'attuazione della Direttiva europea e favorire un accesso più omogeneo alle terapie tra i diversi Stati Membri, valorizzando le eccellenze nazionali.

2. Legge Quadro sulle Malattie Rare e Piano Nazionale Malattie Rare: una strategia integrata per le malattie rare

Dopo un itinerario lungo e complesso, è stata approvata la prima legge dedicata alla cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani (Legge n. 175/2021), attraverso l'unificazione di cinque differenti proposte di legge presentate in Parlamento negli ultimi anni. Il testo approvato risente di un necessario processo di mediazione per arrivare a un testo unico e condiviso. Se da un lato la nuova legge riconosce e mette a sistema l'insieme delle regole che dovrebbero tutelare le persone affette da malattia rara, dall'altro è fondamentale la "messa a terra" della stessa da parte del Governo.

Prima sfida sarà quella dell'attuazione del Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026, su cui la Conferenza Stato-Regioni ha sancito l'intesa a fine maggio 2023, con un finanziamento complessivo di 50 milioni di euro per due anni.

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.

Piano che individua gli obiettivi strategici per migliorare prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione delle malattie rare, tenuto conto dei modelli organizzativi adottati dalle Regioni. Proprio per garantire maggiore omogeneità nella tutela della salute dei malati e migliorare la qualità dell'assistenza alla luce dei progressi scientifici.

Proposta di intervento/azione

- Dare attuazione alla Legge n. 175/2021 attraverso la rapida adozione dei decreti attuativi previsti, in particolare dell'articolo 5 relativo all'immediata disponibilità dei farmaci orfani.
- Garantire, così come previsto dalla Legge n. 175/2021, equità e omogeneità nell'accesso alle terapie per la cura delle malattie rare su tutto il territorio nazionale.
- Attuare rapidamente il Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026.

- Coinvolgere le Associazioni di pazienti nell'identificazione delle necessità e delle priorità dei relativi interventi.

3. 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 sorveglianza, migliorare gli interventi di diagnosi e trattamento, promuovere l'informazione e la formazione.

Sono 223 i presidi attualmente accreditati che – 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'Unione Europea per poter svolgere il ruolo di centri di *expertise* e partecipare agli *European Reference Networks* (ERN).

L'Italia è al primo posto per numero di clinici partecipanti alle ERN, rappresentando quasi il 23% del totale. Gli esperti italiani, inoltre, sono presenti in tutte le 24 ERN esistenti (il dato mediano è di 12 esperti italiani per ERN).

Va tuttavia rilevata una disuguaglianza nella distribuzione delle strutture ospedaliere che partecipano alle ERN: in 7 Regioni/Province Autonome non vi è alcun centro specialistico aderente a una ERN e circa i 2/3 dei centri specialistici si trovano al Nord.

Sono ancora molte le difformità nei collegamenti 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 l'attuazione dell'articolo 9, comma 1 della Legge n. 175/2021 possa sollecitare un potenziamento e un miglior coordinamento della RNMR.

Il Registro Nazionale per le Malattie Rare è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità nel 2001¹² e 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 per la tipologia e l'organizzazione delle informazioni raccolte e per le finalità a 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.

I dati contenuti nel Registro Nazionale sono relativi a tutte le patologie previste nell'allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017. Il gruppo delle malattie rare del sistema nervoso centrale e periferico è il più numeroso (oltre il 16%), seguito dal gruppo delle malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche (circa il 14%) e da quello delle malattie del sangue e degli organi ematopoietici (13%).

Anche il Registro Nazionale per le Malattie Rare presenta criticità importanti, soprattutto in termini di completezza e aggiornamento delle informazioni da trasmettere e della metodologia di elaborazione degli stessi. In base ai dati del Registro Nazionale il numero delle persone esenti in Italia per una patologia rara sarebbe superiore alle 600.000, con una prevalenza sulla popolazione dell'1,03%. In realtà sulla base delle stime di prevalenza sulla popolazione mondiale, il numero di persone affette da una malattia rara in Italia sarebbe decisamente superiore, compreso tra 2,1 e 3,5 milioni.

Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) dedica alle malattie rare due programmi di ricerca da 100 milioni l'uno da attivare tra il 2023 e il 2025, ma dedica investimenti molto più rilevanti nella missione Salute (Innovazione, ricerca e digitalizzazione del servizio sanitario nazionale) che potrebbero implicare benefici sostanziali anche per le persone affette da patologie rare se indirizzate a produrre innovazione nella gestione digitale dei dati e nel supporto a processi innovativi nell'uso dei registri di patologia.

Proposte di intervento/azione

- 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 per la raccolta di dati omogenei e completi da condividere anche a livello europeo.

¹² Articolo 3 del DM n. 279/2001

- Utilizzare in maniera ottimale i fondi PNRR della missione Salute anche per potenziare lo sviluppo di un'infrastruttura basata sulle nuove tecnologie che consenta una reale integrazione della Rete nazionale delle malattie rare con le 24 ERN esistenti e per lo sviluppo di piattaforme che migliorino l'accesso dei pazienti ai vari centri di riferimento per la diagnosi e la cura delle malattie rare anche in cooperazione con gli altri Paesi UE.

4. 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 la concessione di alcuni benefici regolatori a favore delle imprese impegnate nella ricerca e sviluppo di farmaci orfani (articolo 8). 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, fino a quando sussiste l'esclusiva di mercato, 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, l'esclusiva di mercato non è assoluta, poiché i farmaci che mostrano superiorità clinica possono essere approvati e commercializzati durante il periodo di 10 anni. Di conseguenza, ci possono essere più opzioni di trattamento per alcune malattie rare.

Si tratta di una misura importante concessa nell'ambito di una procedura regolatoria, il cui obiettivo indiretto è tutelare gli investimenti effettuati nella ricerca scientifica.

Grazie al Regolamento sui farmaci orfani, sono stati raggiunti risultati importanti: in Europa il totale dei farmaci orfani che hanno ottenuto l'autorizzazione per l'immissione in commercio sono passati da 8 nel 2002 a 176 a fine 2023, di cui 17 nel 2023. Nuove terapie che hanno avuto un impatto positivo sulla salute e sulla vita di 6,3 milioni di malati rari.

La Commissione Europea ha pubblicato la nuova proposta di Regolamento, un'azione prevista nella strategia farmaceutica dell'UE, per aggiornare anche il quadro giuridico sui farmaci per le malattie rare, favorendo la Ricerca di nuove risposte ai bisogni terapeutici ancora insoddisfatti e garantendo un accesso omogeneo nei vari Paesi UE.

Visti i risultati positivi, l'attuale Regolamento può essere considerato un successo europeo. È tuttavia necessario fare di più per rispondere alle esigenze ancora insoddisfatte dei pazienti partendo dalle misure già previste.

La proposta della Commissione si basa su presupposti anti-industriali che non riconoscono l'innovazione farmaceutica: se da un lato, snellisce la struttura e le procedure dei Comitati, dall'altro mina il fattore di prevedibilità per la Ricerca, indebolisce l'esclusiva di mercato e desta preoccupazione la definizione di esigenza medica altamente insoddisfatta, come sottolineato anche nel documento di posizione del Governo Italiano e nei successivi pareri approvati da Camera e Senato.

Occorre infatti ricordare che tutte le malattie rare sono state, in un passato recente, prive di soluzioni e fare quindi attenzione a non creare una dicotomia tra le diverse patologie rare. Inoltre, il concetto di "bisogno insoddisfatto" è già in parte implicito quando si parla di "beneficio significativo" previsto nell'attuale Regolamento europeo.

La designazione di farmaco orfano è importante e, sebbene sia stato confermato il criterio di prevalenza, la proposta introduce la possibilità di stabilire criteri specifici per determinate condizioni, andando così a minare il fattore di prevedibilità per la Ricerca, fondamentale per favorire le scelte di investimento delle aziende farmaceutiche.

Le misure a sostegno della R&S previste dall'attuale Regolamento sono essenziali e hanno garantito un quadro normativo certo e quindi la crescita degli investimenti in Europa. È quindi fondamentale mantenere un sistema semplice e prevedibile di incentivi per i farmaci orfani con l'attuale esclusiva di mercato di 10 anni come base, prevedendo poi una modulazione che tenga conto delle sfide scientifiche specifiche legate allo sviluppo di un determinato medicinale.

Proposta di intervento/azione

- Evidenziare con le Istituzioni nazionali ed europee le peculiarità della Ricerca e sviluppo nelle malattie rare e le criticità della proposta di Direttiva e Regolamento, con focus anche sulla proprietà intellettuale e sull'esclusiva di mercato, pubblicata dalla Commissione Europea in sinergia con l'*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA).

5. La risoluzione dell'Assemblea Generale dell'ONU sulle malattie rare

La risoluzione UNGA n. 76/132 “*Addressing the challenges of persons living with a rare disease and their families*” del 16 dicembre 2021 è forse un *unicum* nella storia delle Nazioni Unite poiché per la prima volta le malattie rare entrano a far parte del sistema ONU. E l'Italia è stato uno dei Paesi co-sponsor dell'adozione della risoluzione.

L'invito agli “Stati membri ad accelerare gli sforzi per raggiungere l'obiettivo della copertura sanitaria universale entro il 2030 per garantire una vita sana e promuovere il benessere di tutte le persone, comprese quelle che vivono con una malattia rara per tutto il corso della vita” rappresenta un'occasione rilevante per le persone affette da patologie rare e per le loro famiglie che ora confidano nell'impegno dei vari Governi a dare seguito alle raccomandazioni dell'Assemblea Generale.

Proposta di intervento/azione:

- Collaborare con il Governo alla stesura di un piano d'azione, con una tempistica definita, da completare entro il 2030 che risponda all'invito della Risoluzione UNGA sulle malattie rare con particolare attenzione a:
 - risolvere la mancanza di conoscenza e consapevolezza su queste patologie e aumentare le competenze nel campo delle malattie rare;
 - promuovere la partecipazione effettiva e significativa delle persone che vivono con una malattia rara al processo decisionale, anche attraverso le loro organizzazioni rappresentative, per rafforzare l'efficacia della politica nazionale, regionale e internazionale e dei programmi di sviluppo relativi alle persone che vivono con una malattia rara;
 - rafforzare i sistemi sanitari regionali per migliorare l'equità e l'uguaglianza sanitaria;
 - garantire a tutte le persone che vivono con una malattia rara prodotti sanitari essenziali, servizi sanitari, farmaci essenziali, diagnostici e tecnologie sanitarie entro il 2030;
 - tutelare la capacità economica delle persone affette da malattia rara e delle loro famiglie.

SCREENING NEONATALE E DIAGNOSI PRECOCE

Il ritardo nella diagnosi e nel trattamento di una malattia rara che ha una terapia a disposizione può generare eventi fatali o disabilità permanenti, che hanno un importante impatto anche socio-economico che si ripercuote sulla famiglia per intere generazioni.

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 oltre che risparmiare alle famiglie un doloroso e costoso percorso.

Per questo motivo dotarsi di un'infrastruttura adeguata e in grado di garantire un accesso equo ai test specifici per la diagnosi di malattia rara è una priorità importante, specie al progredire della ricerca clinica.

La diagnosi di molte malattie rare spesso richiede un lungo periodo di tempo (fino a diversi anni) e potrebbe trarre beneficio dal ricorso a sistemi e servizi di intelligenza artificiale.

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 quasi 50 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 31 maggio 2021, il panel delle patologie oggetto di *screening* neonatale, tenendo conto dell'evoluzione nel tempo delle evidenze scientifiche in campo diagnostico-terapeutico, a partire da malattie neuromuscolari di origine genetica, immunodeficienze congenite severe e malattie da accumulo lisosomiale.

All'esito del lavoro istruttorio svolto al Ministero della Salute, si attende ora la conclusione formale del primo aggiornamento del panel, che dovrà poi essere effettivamente implementato a livello regionale. Il tavolo di lavoro ministeriale dovrà poi definire un

protocollo operativo con l'indicazione delle modalità di presa in carico del paziente positivo e di accesso alle terapie.

Alla luce di questi recenti avanzamenti, è auspicabile che:

- il decreto di aggiornamento del panel sia adottato quanto prima e sia seguito da un processo di valutazione continua delle patologie suscettibili di essere inserite in futuro, anche in considerazione dei progressi scientifici a livello diagnostico e terapeutico;
- il protocollo operativo per la gestione degli screening neonatali tenga conto delle esperienze positive portate avanti nei progetti pilota regionali e nella pratica clinica;
- sia garantito che i fondi già stanziati – e le eventuali ulteriori risorse che saranno previste in futuro – affluiscono alle strutture e ai laboratori deputati allo screening, assicurando la piena operatività del sistema.

Si auspica che la recente approvazione del decreto sulle tariffe dei nuovi LEA possa consentire un'accelerazione del percorso di revisione dello screening neonatale.

Proposta di intervento/azione

- Dare piena attuazione alla Legge n. 167/2006 sullo Screening Neonatale Esteso (SNE) e le sue successive riforme, concludendo il processo di ampliamento del panel previsto dalla legge, costruendo un meccanismo di revisione e valutazione continua delle patologie oggetto di screening e garantendo risorse adeguate ed esigibili al sistema, per assicurare l'accesso dei pazienti alle nuove terapie disponibili.
- Sensibilizzare la popolazione sull'importanza dello screening neonatale esteso con il coinvolgimento delle Associazioni di pazienti.

ACCESSO AL PERCORSO DI CURA

La ricerca nel campo delle malattie rare si sta specializzando su terapie innovative sempre più mirate ed efficaci, sia di sintesi chimica sia di origine biotecnologica. Si tratta di trattamenti che fanno leva su nuovi approcci che necessitano di supporto logistico e infrastrutturale, formazione del personale, potenziamento delle capacità diagnostiche anche sul territorio, di particolari tecnologie e macchinari a livello ospedaliero.

La dotazione di moderne infrastrutture materiali e apparecchiature sanitarie costituisce quindi un elemento fondamentale della capacità del sistema di inserire le persone con malattia rara all'interno dei percorsi di cura. A queste si aggiungono le infrastrutture

organizzative, quali, ad esempio, reti di “referral” verso centri di eccellenza o i servizi di test e di counseling genetico.

Contemporaneamente, le aziende farmaceutiche già da tempo hanno attivato, ove possibile e applicabile, *Patient Support Program* (tra cui *home therapy*) che presentano numerosi vantaggi per la persona con malattia rara e la sua famiglia, anche grazie ai servizi di telemedicina, tra cui:

- garantire, attraverso una migliore fruibilità, l’aderenza e l’appropriatezza del trattamento, potenziando l’efficacia della terapia;
- 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.

Patient Support Program (tra cui *home therapy*), rafforzando l’assistenza domiciliare, possono consentire di concentrare le strutture ospedaliere per il trattamento di pazienti affetti da altre patologie che richiedono necessariamente il ricovero.

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

- Portare all'attenzione della Commissione per l'aggiornamento dei LEA del Ministero della Salute la 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.
- Creare e uniformare i percorsi diagnostici terapeutici assistenziali attraverso l'elaborazione di apposite linee guida generali, da adattare e integrare poi a seconda della patologia, con la previsione anche di percorsi dedicati in caso di emergenze, attraverso l'emanazione di una norma nazionale, con il coinvolgimento delle Associazioni di pazienti.
- Mantenere l'allungamento della durata di piani terapeutici e Registri di monitoraggio e lo snellimento delle procedure di gestione di entrambi inclusa l'implementazione di un potenziale sistema di alert che informi il medico o la farmacia dell'imminente scadenza del piano terapeutico.
- Portare all'attenzione delle Istituzioni l'importanza di programmare accuratamente i fabbisogni terapeutici delle persone affette da una malattia rara per garantire l'immediata disponibilità delle terapie in caso di emergenze e la continuità terapeutica.
- Semplificare le procedure di acquisto a livello regionale, rendendole più rapide ed efficaci, per garantire un accesso immediato e uniforme in tutto il territorio.
- Promuovere un più ampio utilizzo dei servizi di telemedicina – come da misura finanziata e recentemente potenziata nell'ambito della revisione del PNRR e gestita da Agenas – attraverso il ricorso da parte dei medici alle piattaforme disponibili (per ospedali, ambulatori, ecc...) a livello regionale e omogenee a livello nazionale. Piattaforme che saranno fondamentali per il rafforzamento dell'assistenza domiciliare integrata e una più efficace integrazione con tutti i servizi socio-sanitari, valorizzando le risorse già esistenti sul territorio, a partire dalla rete delle farmacie e dall'impegno delle imprese.

- Istituire un sistema di monitoraggio dell'aderenza alla terapia e identificare le modalità di mitigazione nel caso in cui si verifichi un livello non accettabile che possa precludere il successo terapeutico mettendo a rischio il beneficio farmaco-economico della terapia stessa.
- Istituire piattaforme di consulenza specialistica per pediatri di libera scelta e medici di medicina generale che li supportino e guidino nel percorso diagnostico delle malattie rare e permettano di indirizzare il paziente a centri di cura dedicati, accelerando i tempi di accesso alla gestione consapevole della condizione. Tali piattaforme, d'altro canto, potrebbero servire da strumento di comunicazione tra lo specialista e MMG e PLS per la gestione routinaria del paziente.
- Avviare una ricognizione delle infrastrutture materiali e organizzative, per effettuare una programmazione degli investimenti del SSN che sia in grado di rispondere tempestivamente alle necessità infrastrutturali e operative che sorgeranno dall'innovazione diagnostica e terapeutica nel campo delle malattie rare, affinché i traguardi della scienza siano concretamente fruibili dalle persone con malattia rara.
- Creare percorsi di diagnosi e assistenza facilitati per le malattie rare, con il coinvolgimento delle Associazioni di pazienti, con potenziale snellimento delle modalità di accesso alle indagini strumentali e di laboratorio necessarie al monitoraggio della cura.

HOME THERAPY

Un'adeguata assistenza domiciliare presenta numerosi vantaggi per il paziente e il caregiver, 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 valutata e decisa dal medico del Centro di riferimento, infatti presenta diversi benefici, soprattutto se implementata con i servizi di telemedicina:

- garantisce, attraverso una migliore fruibilità, l'aderenza e l'appropriatezza del trattamento, potenziando l'efficacia della terapia;
- 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;
- garantisce un livello di produttività più elevata evitando di perdere una giornata di lavoro o di scuola.

L'*home therapy* per i malati rari, rafforzando l'assistenza domiciliare, può consentire di concentrare le strutture ospedaliere per il trattamento di pazienti affetti da altre patologie che richiedono necessariamente il ricovero.

Durante l'emergenza sanitaria, anche 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 e che è stato confermato con la Determinazione del 9 maggio 2023.

Da anni le Associazioni dei pazienti reclamano giustamente una maggiore diffusione della terapia domiciliare, ma le difformità di accesso nelle Regioni sono ancora significative.

A livello politico, 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.

È importante inoltre considerare che la Missione 6 Salute del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza prevede appositi stanziamenti per il potenziamento dei servizi domiciliari, in linea con le raccomandazioni della Commissione Europea del 2019. In considerazione della situazione di particolare fragilità e difficoltà dei malati rari e dell'insorgenza delle patologie rare sin dall'età pediatrica, l'accesso ai servizi previsti nel PNRR dovrebbe essere esteso a tutti i pazienti rari, a prescindere dall'età.

Le Regioni dal canto loro 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 potrebbero migliorare la qualità di vita dei pazienti e determinare inoltre un minore costo per il SSN. Da questo punto di vista la possibilità di partnership pubblico-privato nell'*home therapy* rappresenta un'opportunità per il SSN.

Sarebbe infine 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

- 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 collaborazione pubblico-privato.
- Porre l'attenzione del Ministero della Salute sulle risorse del PNRR destinate al potenziamento dei servizi domiciliari e sull'importanza di estendere l'accesso a questi servizi per i malati rari a prescindere dall'età.
- Prevedere la possibilità per i servizi sanitari regionali di avvalersi di prestazioni aggiuntive legate al supporto logistico, digitale e organizzativo per assicurare la somministrazione domiciliare, ove prevista dall'autorizzazione all'immissione in commercio o consentita dalla Regione, nell'ambito della partnership pubblico-privato.
- Prevedere la possibilità della raccolta di dati e della loro condivisione tra gli attori coinvolti, identificando chiare finalità, a tutela del paziente: come, ad esempio, l'ampliamento delle informazioni sulla storia naturale della malattia e dei dati di *Real World Evidence* a supporto delle successive interlocuzioni tra AIFA e aziende farmaceutiche.

DISTRIBUZIONE FARMACI

La pandemia ha portato l'attenzione sull'importanza della prossimità della cura, mettendola in correlazione con l'appropriatezza delle terapie nelle varie voci di spesa.

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 e affidati al circuito di distribuzione ordinaria che passa attraverso la rete capillare delle farmacie territoriali.

Durante l'emergenza Covid-19, il passaggio della distribuzione dei farmaci A-PHT da quella 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; questo cambiamento potrebbe essere confermato anche dopo l'emergenza sanitaria per ridistribuire 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 monitorato l'utilizzo della ricetta dematerializzata da parte delle Regioni, in modo da 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 continuo presso la struttura, una criticità terapeutica o l'esigenza di diagnostica differenziale.

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, quali farmacie convenzionate pubbliche o private, 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 durante la pandemia, potrebbero essere individuate le terapie che, prima e meglio delle altre, potrebbero essere spostate nel prontuario della distribuzione per conto.

Proposta di intervento/azione

- Dialogare con AIFA e Regioni per individuare i farmaci A-PHT per le patologie rare che potrebbero essere erogati tramite distribuzione per conto. Questo al fine di ridistribuire sul territorio il carico dell'assistenza e rendendo più capillare e omogenea la distribuzione di tali farmaci in tutte le Regioni e migliorando la qualità di vita dei pazienti affetti da malattia rara e delle loro famiglie.

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 e per lo più donne.

Il ruolo del *caregiver* familiare è stato definito dalla Legge n. 205 del 27 dicembre 2017, che riconosce questa importante figura e istituisce un Fondo per il sostegno del ruolo di cura e di assistenza dello stesso.

Nella stessa direzione va il Disegno di Legge n. 1461, rappresentando un ulteriore passo in avanti nel riconoscimento dei diritti di chi si occupa a tempo pieno di un familiare con disabilità.

Il suo ruolo rende importante la sua formazione per migliorare competenze, anche digitali, e conoscenze sulla patologia e/o sulla disabilità legata alla persona di cui si prende cura, sui diritti e sulle reti socio-sanitarie e assistenziali in cui si inserisce l'attività svolta.

Ma il *caregiver* è, a tutti gli effetti, una *componente informale* della rete di assistenza e una risorsa che si integra con i servizi socio-assistenziali e per tale motivo la sua formazione è ancora più strategica per il ruolo chiave del *caregiver* nella futura medicina di prossimità.

Per questo il ruolo del *caregiver* andrebbe inquadrato all'interno delle due componenti della Missione 6 Salute del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR): assistenza domiciliare e territoriale da una parte e innovazione, ricerca, digitalizzazione e formazione dall'altra.

È necessario, inoltre, che il percorso di formazione 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.

Si ritiene pertanto fondamentale continuare a favorire la formazione, con un ruolo attivo delle Associazioni di pazienti, 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

- Evidenziare con i Ministeri della Salute e del Lavoro e delle Politiche Sociali l'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.
- Porre all'attenzione delle Regioni l'importanza di emanare dei provvedimenti attuativi della Legge n. 205/2017 per consentire l'utilizzo dei fondi.
- Promuovere con tutti gli attori di competenza l'inserimento e la formazione del *caregiver* all'interno dei nuovi modelli sanitari.

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. Ciò può determinare la difficoltà di arruolare nei trial clinici un numero statisticamente significativo di pazienti. Realtà molto più evidente se si considerano sia le patologie 'ultrarare' sia l'eterogeneità dei soggetti inclusi negli studi clinici;
2. i dati epidemiologici disponibili sono spesso calcolati su base teorica da stime provenienti da dati europei o internazionali e l'attuale utilizzo e diffusione degli esistenti registri di patologia è subottimale;
3. non tutte le malattie rare sono comprese in modo approfondito e non sempre la diagnosi è precoce e accurata;
4. 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 a un adeguato ricambio generazionale dei clinici. A tale proposito, potrebbe essere favorita l'organizzazione di *network* specifici tra i centri clinici per ottimizzare i tempi e le fasi di arruolamento dei pazienti, includere un numero maggiore di soggetti, seguire metodologie e procedure omogenee per la gestione e la conduzione dei *trial* in conformità alle normative vigenti e alle linee guida di riferimento;

5. 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. Relativamente agli *endpoint*, occorre considerare l'importanza di una loro preliminare definizione con i pazienti e le relative Associazioni, per confermarne non solo il valore clinico per lo specifico studio, ma anche la reale 'fattibilità', a fronte delle condizioni fisiche e/o psicofisiche dei soggetti che non sempre consentono di effettuare praticamente test che teoricamente sarebbero appropriati. Mai come in questi casi, bisogna adattare il disegno dello studio, gli *endpoint* e le procedure di valutazione non tanto alla malattia quanto al malato, anche attraverso la somministrazione di questionari chiari e adeguati per valutare e monitorare lo stato di salute e la qualità di vita dei pazienti. È auspicabile che AIFA tenga conto nelle valutazioni del rischio/beneficio e nelle valutazioni GRADE per l'innovatività dei farmaci orfani dei limiti intrinseci dei disegni sperimentali nelle malattie rare e ultra-rare e che ci sia un'apertura all'uso di dati ancillari (*endpoint* surrogati e dati di RWE) a supporto delle valutazioni.

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 di pazienti;
- agevolare o sensibilizzare la compilazione di registri nazionali;
- facilitare l'interoperabilità tecnica e semantica tra i registri a livello europeo;
- promuovere l'esecuzione di *screening* neonatali o prenatali, laddove utili;
- facilitare l'esecuzione di studi epidemiologici o di storia naturale.

Per quanto riguarda il quarto punto, si potrebbero promuovere nuove e ulteriori campagne di sensibilizzazione rivolte alla classe medica più allargata, rafforzando iniziative formative. Dal lato della ricerca clinica invece, oltre a semplificare la creazione di reti di centri sperimentali, per agevolare l'identificazione di potenziali partecipanti, sul modello *hub & spoke*¹³, si dovrebbe facilitare la realizzazione di studi clinici decentralizzati.

¹³ 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

Si tratta infatti di studi clinici che prevedono la decentralizzazione dalla struttura a favore di una centralizzazione sul paziente, per favorire il coinvolgimento e l'esperienza dei soggetti, riducendone i numerosi disagi che spesso derivano dal dover effettuare viaggi per recarsi presso i centri clinici o gli ambulatori e quindi riducendo il potenziale tasso di abbandono. Si basano sull'integrazione di tecnologie digitali (*device, app, wearable*), processi o procedure monitorati a distanza (servizi di telemedicina) o svolti a casa del paziente (*home health care*). In molti casi, gli studi possono essere 'ibridi', con diverso grado di decentralizzazione che includa almeno una componente a distanza e/o digitale, confermando comunque un reale beneficio per il paziente rispetto agli studi 'tradizionali'. A seguito dell'esperienza della pandemia, l'EMA ha pubblicato le raccomandazioni per l'implementazione di elementi decentralizzati negli studi clinici¹⁴ proprio per favorire l'utilizzo di questi nuovi strumenti, ancora più importanti per le malattie rare.

Inoltre risulta molto importante nell'ambito delle malattie rare supportare la pubblicazione di studi osservazionali, retrospettivi e casi clinici, basati anche sui servizi di telemedicina che sono in grado di migliorare e ampliare la disponibilità di dati di pratica clinica (*Real World Evidence*).

Per quanto concerne il quinto punto, il dialogo con autorità regolatorie, società scientifiche, Associazioni di pazienti 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. In molti casi, anche *endpoint* cosiddetti 'surrogati' costituiscono elementi di adeguata valutazione clinica e possono tradurre evidenze di efficacia, sicurezza e tollerabilità tali sia da incidere positivamente sulla salute dei pazienti e sulla loro qualità di vita sia da correlare anche con il giusto valore economico del farmaco al momento della negoziazione del prezzo.

A livello più operativo, si potrebbero confermare, con eventuali adattamenti, alcune delle misure implementate durante la 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.

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.

¹⁴ https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-03/mp_decentralised-elements_clinical-trials_rec_en.pdf

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

- consentire, semplificare e facilitare l'*home therapy* anche per i partecipanti agli studi, così come definita dai protocolli clinici, anche per il miglioramento della compliance al farmaco in sperimentazione, rendendo disponibili spazi e risorse umane e strutturali dei centri per altre attività cliniche;
- utilizzare più diffusamente innovazione e virtualizzazione attraverso servizi di 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 di pazienti, società scientifiche, ricercatori e aziende farmaceutiche - per meglio affrontare le principali sfide che le malattie rare pongono nella gestione degli studi clinici 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 di pazienti, società scientifiche e ricercatori per affrontare meglio le principali sfide negli studi clinici per le malattie rare ed introdurre approcci ancora più innovativi.
- Porre all'attenzione dell'Agenzia Italiana del Farmaco l'importanza di avviare un aperto 'dialogo precoce' con l'*European Medicine Agency* (EMA) per una rapida acquisizione dei risultati degli studi clinici e velocizzare così i tempi di valutazione da parte di AIFA.
- Confermare, anche dopo la fine dello stato d'emergenza, le indicazioni fornite sulla gestione delle sperimentazioni cliniche in corso di emergenza Covid-19.
- Sensibilizzare il Ministero della Salute e il Ministero dell'Università e della Ricerca sull'importanza che i programmi di ricerca dedicati alle patologie rare previsti dal PNRR prevedano anche lo sviluppo e l'implementazione dei registri di patologia per sfruttare le più evolute innovazioni tecnologiche al fine di ottenere un quadro epidemiologico più attendibile.

- Sensibilizzare i Comitati Etici sull'importanza che le sperimentazioni nell'ambito delle malattie rare acquisiscano carattere di urgenza, considerati i tempi prolungati legati alle peculiarità delle malattie rare (numero esiguo di pazienti, difficoltà logistiche per numero esiguo di centri, complessità del disegno di studio).



Farindustria

Largo del Nazareno 3 - 00187 Roma

T: 06 675801

Avenue de la Joyeuse Entrée 1 - B1040 Bruxelles

T: +32 2 2861255

farindustria@farindustria.it

www.farindustria.it

