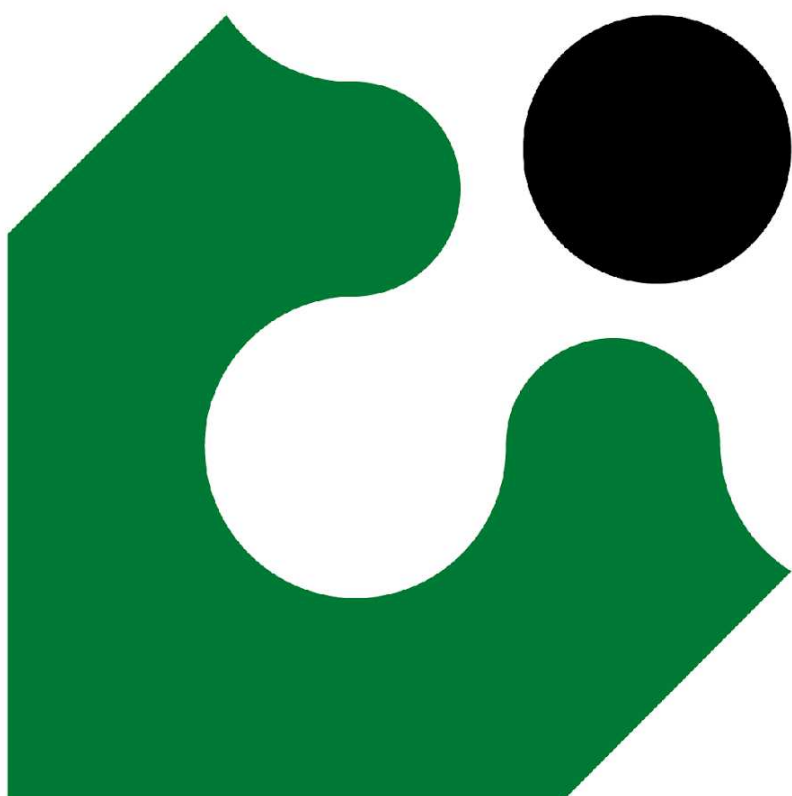


Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

Giacomo Pietro Comi
Lorenzo Maggi
Angela Pasquariello

**Corso di formazione manageriale per
Dirigenti di Struttura Complessa**
anno 2024



Corso di formazione manageriale per Dirigente di struttura complessa

Codice edizione : UNIMI DSC 2401/AE-BE

Ente erogatore : Università degli Studi di Milano

GLI AUTORI

*Giacomo Pietro Comi, Direttore S.C. Neurologia, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
giacomo.comi@policlinico.mi.it*

*Lorenzo Maggi, Dirigente Medico, Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta
lorenzo.maggi@istituto-besta.it*

*Angela Pasquariello, Responsabile S.S. Farmacia Ospedaliera, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta
angela.pasquariello@istituto-besta.it*

Il docente di progetto :

*Marta Marsilio, Docente di Economia Aziendale presso l'Università Statale di Milano, Presidente dell'IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"
marta.marsilio@unimi.it*

Il Responsabile didattico scientifico :

Federico Lega, , Professore ordinario Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute e Presidente Del Collegio Didattico - Collegio Didattico del Corso di Laurea Magistrale in Management delle Aziende Sanitarie e del Settore Salute, Università degli Studi di Milano

Publicazione non in vendita.
Nessuna riproduzione, traduzione o adattamento
può essere pubblicata senza citarne la fonte.
Copyright® PoliS-Lombardia

PoliS-Lombardia
Via Taramelli, 12/F - 20124 Milano

INDICE

INDICE	3
INTRODUZIONE	4
OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO	7
DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO	8
METODOLOGIA ADOTTATA	10
DESCRIZIONE DEL PROGETTO, IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI E TEMPISTICHE	23
ANALISI DEI COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE	29
RISULTATI ATTESI	31
CONCLUSIONI	32
CONTRIBUTO PERSONALE	33
RIFERIMENTI NORMATIVI	34
BIBLIOGRAFIA	35
SITOGRAFIA	35

1. INTRODUZIONE

1.1 ANALISI CRITICA DEL CONTESTO

Per malattia rara si intende una condizione patologica con prevalenza non superiore a 5 casi su 10.000. La legislazione nazionale, rappresentata dal D.M. 279/2001 e dalla Legge 175/2021, tutela fortemente il diritto alla salute delle persone affette da malattie rare. A livello regionale è adottato un percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, attualmente in fase di aggiornamento, che consenta un rapido ed equo accesso ad essi in prima istanza dal Presidio di Rete Malattia Rara (PRMR) autorizzato dal Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare (CCRMR) e successivamente dall'ASST di afferenza del paziente lombardo o dall'ASL di afferenza del paziente fuori regione.

Negli ultimi anni il focus della medicina si è spostato sulle malattie rare-consentendo di migliorare le conoscenze, in alcuni casi con possibilità di diagnosi precoce e trattamento efficace.

La disponibilità di un numero sempre maggiore di opzioni terapeutiche molto differenti tra loro anche dal punto di vista gestionale, impongono la ridefinizione di un processo decisionale che deve portare a scelte ben definite di politica sanitaria, prediligendo in particolare la delocalizzazione dell'erogazione terapeutica a livello territoriale rispetto al PRMR autorizzato dal CCRMR.

In considerazione della complessità della gestione globale dei trattamenti per malattie rare e dei diversi attori in campo, vanno ridefiniti modelli organizzativi con efficienza ed efficacia tali da far fronte alle nuove sfide poste dalle malattie rare: l'efficientamento dell'organizzazione sanitaria interna, la pratica clinica, le modalità di erogazione delle differenti opzioni terapeutiche, gli impatti economici, gli impatti sui requisiti strutturali minimi, il supporto dell'innovazione tecnologica.

Lo scopo del progetto è analizzare i percorsi per l'accesso alle terapie farmacologiche nell'ambito delle malattie rare neuromuscolari presso due IRCCS pubblici e Presidi di rete malattia rara (PRMR) in regione Lombardia, individuarne le criticità e proporre nuovi modelli potenzialmente più efficaci ed appropriati che assumano una linea focalizzata sulla personalizzazione considerando l'innovatività e il monitoraggio d'uso come elementi centrali per l'appropriatezza e la sostenibilità del SSR e del SSN.

1.2 STRATEGICITA' DEL PROGETTO

Attualmente le principali criticità correlate all'erogazione delle terapie farmacologiche innovative e non nell'ambito delle malattie rare sono rappresentate da:

- Frammentarietà documentale rilasciata al paziente dallo Specialista del Presidio di rete ai fini dell'appropriata e puntuale erogazione delle terapie farmacologiche
- Assenza di un percorso omogeneo di condivisione dei fabbisogni dei nuovi farmaci o dell'estensione del loro uso per area terapeutica da comunicare alla Farmacia Ospedaliera
- Rischio di ritardo nell'accesso alle terapie farmacologiche o disparità locali di accesso ad esse correlate all'indisponibilità di convenzioni attive da parte della centrale acquisti regionale

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

- Rischio di mancata continuità o disparità locali di continuità terapeutica in corrispondenza della chiusura dei Trials Clinici e/ o dei programmi di uso compassionevoli correlati all'indisponibilità di convenzioni attive da parte della centrale acquisti regionale
- Sistema di e-procurement nella Pubblica Amministrazione non rispondente alla rapidità di introduzione di nuovi farmaci attesa nell'ambito delle malattie rare per le quali spesso non esistono alternative terapeutiche disponibili
- Mancata attuazione della reale presa in carico dei pazienti affetti da malattia rara a livello territoriale come previsto dal percorso regionale sopracitato e contrariamente alla prossimità dei servizi prevista dal PNRR. Il paziente resta confinato alla possibilità erogativa esclusiva del Presidio di Rete con relativi disagi logistici e a costi indiretti ad essi associati
- Eccessivo ricorso al servizio di home delivery proposto dalle aziende farmaceutiche, inizialmente concepito per casi specifici e selezionati per affrontare la pandemia COVID, con relativo impatto organizzativo sulla Farmacia Ospedaliera del Presidio di rete. Viene a mancare la possibilità nel medio-lungo termine di delocalizzare ai fini della fornitura terapeutica sia i pazienti lombardi presso le proprie ASST sia i pazienti fuori regione presso la propria ASL, pur a fronte di evidente stabilità clinica dichiarata da parte dello Specialista
- Perdita del Follow-up da parte del Presidio di rete malattia rara versus il Centro erogatore della terapia farmacologica con relativo mancato aggiornamento di modifiche terapeutiche e rischio di sospensione terapeutica o continuità erogativa di una terapia non più efficace e sicura.

Il Clinico e il Farmacista Ospedaliero del PRMR hanno un ruolo cruciale nella presa in carico del paziente affetto da malattia rara dalla formulazione della diagnosi alla continuità terapeutica, ma hanno anche la potenzialità di esporre alla Direzione Generale Welfare Regione Lombardia (DGWRL) e al Centro di Coordinamento della Rete Regionale delle Malattie Rare (CCRMR) le deviazioni operative dalla normativa nazionale e regionale al fine di garantire agli assistiti un concreto diritto alla Salute garantendo un equo e precoce accesso alle cure.

E' necessario armonizzare l'ambito ospedaliero con quello territoriale investendo principalmente nella digitalizzazione della pubblica amministrazione e nell'evidenza della formazione di tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione di malattie rare.

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

1.3 SWOT ANALYSIS

Nell'ambito della pianificazione strategica viene effettuata l'analisi SWOT (strengths, weakness, opportunities, threats) al fine di identificare le variabili intrinseche ed estrinseche di cui tener conto prima di raggiungere gli obiettivi che portano al progetto finale.

Tabella 1: SWOT analysis

ELEMENTI INTERNI	STRENGTHS (PUNTI DI FORZA)	WEAKNESSES (PUNTI DI DEBOLEZZA)
	<ul style="list-style-type: none"> → Consolidamento normativo tutela di precocità e omogeneità di accesso alle cure (Legge 175/2021 e PNMR 2023/2026) → PNRR: promozione della prossimità e della digitalizzazione → Percorso regionale di presa in carico di paziente affetto da MR e PDTA specifici (in revisione) → Monitoraggio di Ricerca Clinica Profit e No-Profit → Monitoraggio programmi di accesso anticipato dei farmaci (Legge 648/96, Legge 326/2003, D.M. 07.09.2017) → Garanzia della precocità di accesso alle terapie di imminente introduzione in commercio e continuità terapeutica → monitoraggio fabbisogni ai fini della trasmissione dei dati di assestamento da inviare alla DGWRL 	<ul style="list-style-type: none"> → Frammentarietà documentale che rallenta l'iter di approvvigionamento ed erogativo del farmaco → Relativamente povera condivisione della programmazione dei fabbisogni inerenti i PRMR a livello regionale → Mancata o difficoltosa presa in carico da parte dell'ASST del paziente lombardo o della ASL del paziente Regione → Assenza di requisiti strutturali interni tali da consentire l'adeguata gestione logistica della crescente numerosità delle terapie erogate → incremento crescente della complessità gestionale di nuovi farmaci nel passaggio dalla Ricerca all'Assistenza isorisorse umane e strutturali: acquisto e rendicontazione, Registri AIFA, allestimento, Distribuzione Diretta → Scarsa formazione del personale sanitario e non sanitario, rispettivamente, sul percorso regionale di presa in carico del paziente affetto da malattia rara e sull'iter procedurale amministrativo
ELEMENTI ESTERNI	OPPORTUNITIES (OPPORTUNITA')	THREATS (MINACCE)
	<ul style="list-style-type: none"> → Piano Triennale per la Trasformazione Digitale DGWRL 2021-2023 → Interoperabilità e integrazione informative tra DGWRL, CCRMR, PRMR lombardi → Riduzione dei tempi di presa in carico con sgravio di difficoltà logistiche da parte di pazienti/ caregivers → Programmazione dei fabbisogni da parte dell'Ente rispetto alla reale numerosità dei pazienti con oculata copertura amministrativa dei costi da sostenere 	<ul style="list-style-type: none"> → rischio di mancata continuità erogativa dei trattamenti in corrispondenza della chiusura di Trials Clinici o di programmi di Uso Compassionevole → Assenza di convenzioni ARIA e complessità amministrative che precludono o rallentano l'accesso alla nuova terapia o alla continuità terapeutica alla conclusione dei trial clinici → Blocco della delocalizzazione di pazienti fuori-Provincia e fuori-Regione imputabile al servizio di Home delivery proposto dall'Azienda farmaceutica a discapito dell'organizzazione interna della Farmacia del PRMR → Mancata applicazione della normativa sanitaria nazionale e regionale da parte delle ASST di afferenza dei pazienti lombardi o delle ASL dei pazienti fuori Regione

2. OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO

2.1 OBIETTIVI STRATEGICI

Il progetto si propone di ipotizzare una strutturazione organizzativa potenziale per un equo, precoce e continuo accesso alle cure per pazienti lombardi (in prima istanza) affetti da malattie rare neuromuscolari previa rivisitazione della normativa nazionale (L. 175/2021) e regionale (percorso di presa in carico del paziente affetto da malattia rara) superando le criticità esistenti.

L'obiettivo generale del progetto si esplicita nel consentire la precocità di accesso alle terapie farmacologiche ed nel migliorare la presa in carico dei pazienti con diagnosi di malattia rara neuromuscolare formulata dal Presidio di Rete Malattia Rara (PRMR) autorizzato dal Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare (CCRMR). Il progetto prende in considerazione il contesto di due IRCCS pubblici e PRMR lombardi, la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta e la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

In riferimento all'analisi SWOT rappresentata sopra, l'obiettivo strategico generale è quello di enfatizzare le opportunità e attuare degli strumenti di mitigazione delle problematiche.

2.2 OBIETTIVI STRATEGICI SPECIFICI

Gli obiettivi strategici specifici sono declinati su due livelli:

- livello MESO regionale
- livello MICRO Presidio di Rete Malattia Rara (PRMR)

A livello regionale l'obiettivo è di implementare i percorsi di presa in carico, in particolare terapeutica, dei pazienti affetti da malattia rara. Tali percorsi sono già in parte definiti mediante riferimenti normativi specifici, nazionali e regionali. Tuttavia, il progetto ambisce ad una maggiore integrazione ospedale-territorio tramite la creazione di una rete che coinvolga le diverse figure sanitarie interessate (Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare - CCRMR, Specialista del Presidio di Rete malattia rara-PRMR, Farmacista ospedaliero del PRMR, Farmacista ospedaliero dell'ASST di afferenza del paziente, Farmacista referente malattie rare dell'ATS di afferenza del paziente, Medico di Medicina Generale o Pediatra si libera scelta) mediante incontri periodici e son possibile ampliamento delle funzionalità della piattaforma già messa a disposizione del CCRMR, dedicata al momento ai soli piani terapeutici ed alle esenzioni. Lo scopo è quello di garantire la sostenibilità della presa in carico e somministrazione delle terapie, in particolare innovative, coinvolgendo anche il territorio e delocalizzando alcune attività al momento a carico esclusivo del solo PRMR, con conseguenti criticità già discusse.

A livello locale l'obiettivo è di implementare i percorsi già esistenti di presa in carico e prosecuzione delle terapie, in particolare innovative, per i pazienti affetti da malattia rara in due PRMR lombardi mediante un puntuale monitoraggio delle fasi di passaggio da clinical trials e programmi terapeutici ad uso compassionevole alla somministrazione post-marketing e definizione in accordo con la Centrale Acquisti regionale ARIA di una modalità di approvvigionamento ad hoc per tali farmaci.

3. DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO

3.1 LIVELLO REGIONALE

A livello regionale potrebbe essere perseguita l'esportazione del modello organizzativo già in essere presso alcune Regioni che prevede una cabina di regia regionale nel percorso di presa in carico dei pazienti affetti da malattie rare mediante l'estensione dell'applicazione di infrastrutture digitali che consentano una più efficiente presa in carico del paziente a livello territoriale coinvolgendo i seguenti attori:

1. Direzione Generale Welfare Regione Lombardia (DGWRL): assicura cure omogenee sul territorio regionale, effettua programmazione e pianificazione, fornisce indicazioni per l'attuazione e l'implementazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), delinea le principali linee d'azione nelle aree rilevanti delle malattie rare e rafforza il raccordo strategico con le altre regioni
2. Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare (CCRM): promuove e coordina tutte le attività relative alla gestione delle malattie rare
3. Presidi di Rete autorizzati per la gestione delle Malattie Rare (PRMR): certificano la malattia rara diagnosticata, prendono in carico il paziente dal punto di vista clinico ed erogano la terapia fino a quando non possa farsene carico l'ASST di afferenza del paziente (se applicabile)
4. Centrale di committenza regionale ARIA: agevola l'iter di approvvigionamento farmaci previa attuazione di un percorso ad hoc di approvvigionamento per le malattie rare. Riduzione dei costi di sistema se l'introduzione dei farmaci è subordinata fin dall'inizio alla valutazione tecnica delle centrali di committenza anche perché vengono convogliati i fabbisogni di differenti PRMR.
5. Agenzie Tutela Salute (ATS) della regione Lombardia: oltre al controllo della corretta rendicontazione in File F dei trattamenti, possono monitorare il raccordo tra PRMR e ASST ai fini della presa in carico
6. Agenzie Socio-Sanitarie Territoriali (ASST): attuano la presa in carico dei pazienti Lombardi
7. Federfarma Lombardia: può coordinare le farmacie territoriali nell'erogazione terapeutica di farmaci di fascia A e/o preparazioni galeniche. Anche i trattamenti off-label se previsti da PDTA potrebbero essere erogati mediante il canale territoriale per agevolare i pazienti.

3.2 PRESIDIO DI RETE MALATTIA RARA (PRMR)

All'interno del PRMR traggono giovamento dalla concretizzazione del progetto le seguenti figure o Servizi :

- Direzione Strategica in quanto viene implementato un processo di efficientamento che parte dalle criticità dettagliatamente enucleate fino ad arrivare alla formulazione di un percorso interno che:
 - o garantisca la puntuale formulazione dei fabbisogni onde garantire ai pazienti precocità di accesso e continuità di cura;
 - o snellisca la presa in carico dei pazienti extra provincia ed extra regione liberando risorse Mediche, Sanitarie, Amministrative;

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

- ottimizzi le risorse strutturali che diventano più coerenti all'effettiva possibilità di rispondere alla domanda interna (area stoccaggio farmaci, poltrone occupate per le terapie infusionali).
- Farmacia Ospedaliera: in relazione alla riduzione della numerosità dei pazienti extra provincia ed extra regione, si elencano i presunti vantaggi:
 - riduzione degli accessi dei pazienti per il ritiro dei farmaci per le terapie croniche domiciliari (Distribuzione Diretta);
 - riduzione della frequenza di RI-formulazione dei fabbisogni da trasmettere al Provveditorato in seguito ad introduzione di strategie terapeutiche innovative;
 - riduzione del carico amministrativo correlato a: gestione dei contratti di fornitura, emissione degli ordini e validazione delle fatture;
 - riduzione della numerosità di preparazione galeniche non sterili o oncologiche sterili allestite in UFA;
 - riduzione della numerosità delle dispensazioni farmaci nei Registri AIFA;
 - mitigazione delle criticità logistiche correlate a spazi insufficienti o non idonei per garantire il corretto stoccaggio dei farmaci (es. disponibilità di nuovi elettromedicali per la conservazione dei farmaci a temperature controllata).
- UU.OO interessate:
 - ottimizzazione delle risorse umane sia mediche che amministrative;
 - riduzione dei solleciti ai Medici di inoltrare alla Farmacia della documentazione sanitaria necessaria ai fini della programmazione dei fabbisogni o ai fini della presa in carico del paziente extra provincia dall'ASST di afferenza o del paziente extra-regione dall'ASL di afferenza.
- Provveditorato: riduzione di procedure amministrative correlate alla formulazione di nuovi contratti di fornitura o all'aggiornamento di quelli in essere per i quali viene prematuramente esaurito l'impegno di spesa.
- Economico-Finanziario: riduzione delle continue richieste di ampliamento di budget ad ATS e DGWRL ai fini della copertura economica amministrativa per far fronte a continui aumenti dei fabbisogni.

4. METODOLOGIA ADOTTATA

4.1 ANALISI DEL CONTESTO EUROPEO

Nel marzo 2011 è stata adottata la Direttiva Europea (2011/24/UE) che ha istituito un quadro giuridico per l'assistenza sanitaria transfrontaliera all'interno dell'Unione europea. La direttiva chiarisce le regole di accesso all'assistenza sanitaria in un paese dell'UE diverso dal paese di origine del paziente e specifica le regole per il rimborso. Uno degli obiettivi principali della direttiva è quello di promuovere la cooperazione tra i sistemi sanitari degli Stati membri attraverso l'istituzione delle Reti europee di Riferimento (ERN), vale a dire reti di centri di expertise e prestatori di cure sanitarie organizzate a livello transfrontaliero. L'articolo 12 della Direttiva identifica nelle malattie rare il settore strategico da cui cominciare, infatti le reti ERN costituiscono un ottimo modello per superare alcuni dei problemi specifici delle malattie rare: la scarsità dei pazienti, di risorse dedicate e la frammentazione delle competenze. Tali Reti devono soddisfare criteri e condizioni puntualmente specificati nella Decisione delegata della Commissione (2014/286/UE). La Lombardia è tra le Regioni che maggiormente contribuiscono con i propri Presidi alle Reti di riferimento europee per le malattie rare (ERNS).

In tutti gli Stati membri dell'UE si applica il Regolamento (CE) n. 141/2000 che definisce i criteri per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano, l'iter per accedervi, le responsabilità e gli incentivi che si applicano agli sponsor in merito ai prodotti designati come tali. Un farmaco è designato orfano qualora:

- destinato alla diagnosi, profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione grave e cronica;
- destinato a condizione che colpisce non più di 5 individui su 10.000;
- se, senza incentivi, è improbabile che generi un ritorno sufficiente a giustificare l'investimento necessario;
- se non esistono metodi di diagnosi, profilassi o terapia soddisfacenti autorizzati nella Comunità europea o se esistono ma il nuovo medicinale dimostra di generare benefici superiori ai precedenti.

La designazione di orfano viene fatta da parte del COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) sul beneficio significativo correlato sul miglioramento della salute del paziente, per esempio, in termini di efficacia, di *compliance* o di sicurezza o in base a un beneficio anche in termini di innovatività.

4.2 ANALISI DEL CONTESTO NAZIONALE e REGIONALE

Il *Decreto Ministeriale 279 del 2001*, documento di istituzione della Rete Nazionale Malattie Rare, prevedeva la creazione di un'organizzazione mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, promuovere informazione e formazione. La Rete per le malattie rare della Lombardia, designata nel dicembre 2001, è attualmente costituita da 54 Presidi, dalle 8 Agenzie di Tutela della Salute e dal Centro di Coordinamento regionale (sede di Ranica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS). In ciascun Presidio di Rete sono stati identificati gli specialisti referenti per ciascuna malattia rara in modo da agevolare i medici di medicina generale e i pediatri nel mappare punti di riferimento per i propri assistiti. Nel 2017 (con successivi aggiornamenti) è stato diffuso il documento per la

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

definizione di un percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici.

Più recentemente, è stata emanata la Legge 175/2021 per rafforzare la tutela del diritto alla salute delle persone affette da malattie rare mediante norme che garantiscano l'uniformità dell'erogazione dei medicinali nonché attraverso il sostegno alla ricerca.

Come quasi tutte le leggi, anche la legge 175/2021 sulle malattie rare per diventare operativa ha bisogno di molti regolamenti (ed altri atti di natura amministrativa a livello statale e regionale) per poter dispiegare i suoi effetti e le sue principali novità.

La Legge 175/2021 contribuisce a definire i Livelli Essenziali di Assistenza per le malattie rare e, in particolare, sono posti a carico del SSN:

- i trattamenti sanitari, compresi nel piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato e indicati come essenziali, quali il monitoraggio diagnostico, gli accertamenti clinici, le terapie farmacologiche, le cure palliative e le prestazioni sanitarie;
- i dispositivi medici e i presidi sanitari, presenti nei piani diagnostici terapeutici assistenziali personalizzati, compresi la manutenzione ordinaria e straordinaria e l'eventuale addestramento all'uso.

I farmaci di classe A e H prescritti per l'assistenza dei pazienti affetti da una malattia rara possono essere erogati da:

- farmacie dei presidi sanitari
- aziende sanitarie territoriali di appartenenza del paziente
- farmacie pubbliche e private convenzionate con il Servizio sanitario nazionale.

I trattamenti compresi nel piano diagnostico terapeutico, già previsti dai livelli essenziali di assistenza (LEA) o qualificati salvavita, sono posti a totale carico del SSN facendo riferimento:

- alle prestazioni rese nell'ambito del percorso diagnostico a seguito di sospetto di malattia rara, compresi gli accertamenti diagnostici genetici sui familiari utili per la formulazione della diagnosi, anche in caso di diagnosi non confermata
- alle prestazioni correlate al monitoraggio clinico
- alle terapie farmacologiche, anche innovative, di fascia A o H, i medicinali da erogare ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n.648, i prodotti dietetici e le formulazioni galeniche e magistrali preparate presso le farmacie ospedaliere e le farmacie pubbliche e private convenzionate con il SSN
- alle cure palliative e le prestazioni di riabilitazione motoria, logopedica, respiratoria, vescicale, neuropsicologica e cognitiva, di terapia psicologica e occupazionale, di trattamenti nutrizionali, in regime ambulatoriale, semiresidenziale, residenziale e domiciliare
- alle prestazioni di assistenza sociosanitaria. Allo stesso modo, i dispositivi medici e i presidi sanitari, presenti nei piani diagnostici terapeutici assistenziali personalizzati, sono posti a carico del SSN, compresi la manutenzione ordinaria e straordinaria e l'eventuale addestramento all'uso.

In deroga alle disposizioni in materia di prescrizioni farmaceutiche, per le prescrizioni relative a una malattia rara il numero di pezzi prescrivibili per ricetta può essere superiore e tre quando previsto dal Piano diagnostico terapeutico assistenziale Personalizzato del paziente.

In deroga alle disposizioni che regolano l'importazione di farmaci dall'estero, viene consentita l'importazione di farmaci in commercio in altri paesi anche per usi non consentiti nei paesi di

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

provenienza, purché siano compresi nel Piano diagnostico terapeutico assistenziale. L'importazione viene richiesta da una struttura ospedaliera, anche se i farmaci vengono utilizzati per assistenze domiciliari, ed il relativo costo viene posto a carico del Servizio sanitario nazionale.

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 sono resi comunque disponibili dalle Regioni. Tuttavia, l'assenza di un elemento di coercizione non assicura l'effettivo e tempestivo aggiornamento di questi elenchi. Attraverso uno dei decreti attuativi previsti dalla norma potrebbe essere utile specificare in che modo i trattamenti terapeutici debbano essere resi comunque disponibili dalle Regioni.

In Italia la disponibilità di farmaci orfani è determinata dal rilascio dell'AIC per i singoli prodotti mediante pubblicazione nella Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana. La Legge 189/2012, art. 19, comma 3 (Legge Balduzzi) specifica che la domanda di prezzo riguardante i farmaci orfani ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000 può essere presentata anteriormente al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la tempistica per la valutazione da parte di AIFA ai fini della classificazione e della rimborsabilità del SSN viene ridotta a 100 giorni. I pazienti che non hanno alternative terapeutiche possono accedere alle cure facendo riferimento, qualora le evidenze scientifiche ne supportino l'impiego sicuro, a modalità di accesso precoce (*pre-authorization access schemes* o *early access schemes*):

- Legge 648-96 qualora i prodotti siano inseriti nelle liste di farmaci per malattie rare erogabili a carico del SSN
- Legge 94-98 (c.d. Legge Di Bella) qualora i prodotti restino a carico della Struttura erogatrice
- Legge 326-2003, art. 48 (Fondo 5% AIFA)
- Decreto Ministeriale 7 settembre 2017 (Uso compassionevole)

Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) promette nuove e ingenti risorse per il sistema sanitario che dovrebbero rilanciare il SSN. È necessario potenziare la tecnologia che per esplicarsi necessita di una rivisitazione dei processi attuali e di una cultura del dato fondata non tanto sulla proliferazione di informazioni, ma sulla raccolta utile dei dati, con una loro classificazione e una destinazione d'uso specifici.

Per quanto riguarda l'ambito delle malattie rare, di grande importanza è la Componente 1 della Missione 1 (M1C1) che ha l'obiettivo di trasformare la Pubblica Amministrazione (PA) attraverso una strategia centrata sulla digitalizzazione con un'offerta di servizi sempre più efficienti e facilmente accessibili. Per fare ciò, si agisce sui seguenti punti:

- Sugli aspetti di "infrastruttura digitale", spingendo la migrazione al cloud delle amministrazioni
- accelerando l'interoperabilità tra gli enti pubblici
- snellendo le procedure secondo il principio "once only"
- rafforzando le difese di cybersecurity
- estendendo i servizi ai cittadini, migliorandone l'accessibilità.

Infine, a complemento degli interventi di digitalizzazione la Componente 1 si prefigge il rafforzamento delle competenze del capitale umano nella Pubblica Amministrazione e una drastica semplificazione burocratica. Questa componente riguarda la Pubblica Amministrazione in modo capillare, con riflessi

sulle dotazioni tecnologiche, sul capitale umano e infrastrutturale, sulla sua organizzazione, sui suoi procedimenti e sulle modalità di erogazione dei servizi ai cittadini. La digitalizzazione delle infrastrutture tecnologiche e dei servizi della Pubblica Amministrazione è un impegno non più rimandabile in quanto unica soluzione in grado di accorciare drasticamente le “distanze” tra Enti e individui e ridurre radicalmente i tempi di attraversamento della burocrazia. Questo è ancora più vero alla luce della transizione “forzata” al distanziamento sociale imposto dalla pandemia Covid.

4.3 ALTRE ESPERIENZE REGIONALI

È interessante osservare come l’implementazione dei servizi per le malattie rare sia stata articolata in altri Sistemi Sanitari Regionali. A tal fine abbiamo acquisito, in via preliminare e non esaustiva, alcuni elementi di analisi su quanto attuato nella vicina Regione Veneto. In tale Regione lo sviluppo della Rete ha avuto un aspetto modulare che ha ottemperato alle esigenze di implementazione delle norme nazionali, tenendo conto delle esperienze pregresse locali e dell’articolazione concreta del territorio. Vi sono elementi molto simili a quanto avviene in Regione Lombardia, in particolare al carattere di rete della presa in carico, al controllo dell’appropriatezza prescrittiva ed alla presenza di un Coordinamento regionale per le malattie rare.

Tra le realizzazioni modulari del sistema regionale veneto, vi è quello di “un sistema informativo e relativi applicativi informatici, che rendono possibile la gestione del paziente congiunta e in tempo reale tra i vari attori del sistema, indipendentemente dal setting assistenziale e dal luogo fisico dove si trova il paziente”, linea di indirizzo che presenta alcune analogie con quanto contenuto nel presente PW (DGR n. 491 del 17 aprile 2018).

Uno dei moduli della piattaforma riguarda la dispensazione dei farmaci per le malattie rare, che integra in modo sinergico i centri esperti e le farmacie locali. Una piattaforma digitale collega in tempo reale i centri esperti, le farmacie ospedaliere, le farmacie territoriali e i medici di medicina generale. Questa piattaforma permette una gestione integrata del percorso terapeutico del paziente, dalla prescrizione alla dispensazione, fino al monitoraggio degli effetti del trattamento. Nei centri esperti, i medici specialisti possono prescrivere farmaci, inclusi quelli innovativi e orfani, direttamente attraverso la piattaforma digitale, previa compilazione del Registro AIFA, dove necessario. Il sistema supporta la prescrizione guidata, offrendo ai medici informazioni aggiornate sui protocolli terapeutici, le linee guida e le eventuali restrizioni o monitoraggi richiesti per specifici farmaci. Questo non solo facilita l’appropriatezza prescrittiva, ma assicura anche che tutte le informazioni necessarie per la dispensazione e il monitoraggio siano correttamente registrate.

Una volta effettuata la prescrizione, il sistema genera automaticamente un piano terapeutico digitale. Questo piano, accessibile a tutti gli attori coinvolti nel percorso di cura del paziente (medico specialista, medico di medicina generale, farmacista ospedaliero e territoriale), fornisce una visione completa e aggiornata della terapia del paziente. Il piano include non solo i dettagli della prescrizione, ma anche informazioni su eventuali monitoraggi richiesti, possibili effetti collaterali da sorvegliare e interazioni con altri farmaci.

Per i farmaci che richiedono una dispensazione ospedaliera, come molti farmaci orfani e terapie avanzate, il sistema facilita la gestione logistica all’interno della farmacia ospedaliera. I farmacisti ricevono notifiche in tempo reale delle nuove prescrizioni e possono gestire efficacemente l’inventario, assicurando che i farmaci necessari siano sempre disponibili. Il sistema supporta anche la preparazione di terapie personalizzate, come nel caso di molti farmaci biologici, fornendo ai farmacisti tutte le informazioni necessarie per la corretta formulazione e dosaggio.

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

Un aspetto del sistema veneto è l'integrazione delle farmacie territoriali nella rete di dispensazione dei farmaci per le malattie rare. Una tale modalità è ovviamente operativa anche in Regione Lombardia, ma non è integrata in una piattaforma digitale. Per i farmaci che non richiedono una dispensazione ospedaliera, i pazienti possono ritirarli presso le farmacie locali convenzionate.

Questo approccio, supportato dalla piattaforma digitale, offre il vantaggio di una maggiore accessibilità e una suddivisione più equa delle attività che non gravano sul Centro Prescrittore. di seguito si sintetizzano le attività:

- I pazienti possono ritirare i farmaci in una farmacia territoriale vicino a casa, riducendo la necessità di spostamenti frequenti verso i centri ospedalieri
- viene preservata la continuità assistenziale: i farmacisti territoriali, avendo accesso al piano terapeutico digitale, possono fornire un supporto informato ai pazienti, contribuendo a migliorare l'aderenza terapeutica
- le farmacie territoriali diventano punti di contatto frequente con il sistema sanitario, permettendo un monitoraggio più ravvicinato dell'aderenza terapeutica e degli eventuali effetti collaterali
- il sistema permette una gestione ottimizzata delle scorte di farmaci a livello territoriale, riducendo il rischio di sprechi o carenze. A monte vien effettuato un "censimento" delle Farmacie erogatrici di determinati farmaci così come degli ospedali somministratori in caso di terapie infusionali
- la piattaforma digitale supporta anche la gestione dei farmaci off-label e di quelli in fascia C, spesso cruciali nel trattamento delle malattie rare. Il sistema facilita l'iter autorizzativo per questi farmaci, tracciando ogni fase del processo e assicurando che tutte le necessarie valutazioni e approvazioni siano ottenute prima della dispensazione.
- nel sistema digitale è integrato il modulo di farmacovigilanza. Questo permette la segnalazione rapida e standardizzata di eventuali reazioni avverse o effetti inattesi dei farmaci. Le segnalazioni, che possono essere effettuate sia dai professionisti sanitari che dai pazienti stessi, vengono immediatamente condivise con il centro di farmacovigilanza regionale e, quando appropriato, con le autorità nazionali ed europee. Questo sistema di farmacovigilanza attiva è particolarmente prezioso per i farmaci orfani e le terapie innovative, per i quali i dati di sicurezza a lungo termine sono spesso limitati.
- il sistema prevede l'integrazione di strumenti di supporto per i pazienti. Attraverso un'app dedicata, i pazienti possono accedere a informazioni personalizzate sui loro trattamenti, ricevere promemoria per l'assunzione dei farmaci e la prenotazione dei controlli, e comunicare facilmente con il team di cura in caso di dubbi o problemi. Questo approccio centrato sul paziente mira a migliorare l'aderenza terapeutica e l'empowerment dei pazienti nella gestione della propria condizione.
- il sistema supporta anche la gestione di terapie domiciliari complesse, sempre più comuni nel trattamento delle malattie rare. Per le terapie infusionali domiciliari, ad esempio, la piattaforma coordina la preparazione del farmaco presso la farmacia ospedaliera, la consegna a domicilio e l'intervento dell'infermiere per la somministrazione. Tutti questi passaggi sono tracciati digitalmente, garantendo sicurezza e continuità del trattamento.
- il sistema consente anche di gestire l'accesso a terapie avanzate, come le terapie geniche e cellulari. Queste terapie, spesso estremamente costose e complesse da gestire, richiedono un

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

coordinamento preciso tra centri specializzati, farmacie ospedaliere e centri di produzione. La piattaforma digitale supporta ogni fase di questo processo, dalla selezione dei pazienti eleggibili alla programmazione della produzione, fino al monitoraggio a lungo termine degli outcome.

In conclusione, il sistema innovativo di dispensazione dei farmaci per le malattie rare della Regione Veneto rappresenta un esempio di integrazione di centri esperti, farmacie ospedaliere e territoriali in una rete coordinata e supportata da una robusta infrastruttura digitale.

4.4 ANALISI DEL CONTESTO LOCALE

FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO, MILANO

La Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, con le attività delle SC di Neurologia e della SSD Malattie Neuromuscolari e Rare, è un centro di eccellenza riconosciuto a livello internazionale, specializzato nella diagnosi, assistenza e ricerca di patologie neuromuscolari rare, per la maggior parte geneticamente determinate. Questo Centro, uno dei pochi in Italia, offre un servizio integrato che comprende assistenza ambulatoriale, Day Hospital, ricovero e avanzate analisi diagnostiche di laboratorio, con un focus particolare sulla diagnosi genetica e sullo studio di biopsie muscolari e del nervo periferico. L'attività clinica si eplica tramite ambulatori dedicati di II livello per le malattie neuromuscolari quali distrofie muscolari, miopatie congenite, metaboliche e mitocondriali, neuropatie periferiche acquisite (disimmuni) e genetiche con presa in carico del paziente dal punto di vista diagnostico, follow-up, counseling e terapia; ambulatori per Neuropatie e Malattie Mitocondriali; ambulatori per le Malattie del Motoneurone, ambulatorio dedicato alle Malattie Neuromuscolari dell'età pediatrica, inoltre viene fornita una attività di MAC per la somministrazione di terapia infusioneale, fornendo terapie avanzate ai pazienti affetti da Malattia di Pompe, Atrofia muscolare spinale, Miastenia Gravis e Miopatie infiammatorie

Il centro é inoltre attivamente impegnato nello sviluppo di nuove terapie, inclusi approcci molecolari e genetici, sia a livello pre-clinico che clinico. Abbiamo contribuito con successo alle sperimentazioni cliniche che hanno portato all'inclusione nella farmacopea ufficiale di farmaci per l'Atrofia Muscolare Spinale (Nusinersen, Risdiplam, Onasemnogene Abeparvovec), la Malattia di Pompe o Glicogenosi tipo II (con una nuova formulazione terapeutica dell'enzima ricombinante in arrivo) e la Miastenia Gravis (mediante l'uso di anticorpi monoclonali). Abbiamo sviluppato la prima terapia genica con vettori adenoassociati (AAV) per la SMARD1 a livello preclinico e la programmazione del primo trial clinico di terapia genica per tale patologia. con il prodotto identificato e ottimizzato dal nostro gruppo per la SMARD1 (NCT05152823 in corso). Abbiamo partecipato al trial di terapia genica con vettore AAV9-SMN in pazienti SMA (STRIVE-EU, NCT03461289, pubblicato in Lancet Neurol 2021) che ha contribuito all'approvazione del prodotto di terapia genica per la SMA e al suo uso clinico. Abbiamo inoltre partecipato al trial di terapia genica per la DMD Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001), farmaco recentemente approvato da FDA. Questi progressi hanno notevolmente ampliato le opzioni terapeutiche a disposizione dei pazienti.

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

Dal 2017, il laboratorio della struttura è certificato dalla Regione Lombardia e, dal 23/11/2023, è stato riconosciuto come Laboratorio ultraspecialistico di anatomia patologica (SMeL). L'Unità ha inoltre ottenuto e mantenuto negli ultimi due decenni la certificazione ISO 9001, un riconoscimento della sua eccellenza nei servizi diagnostici e nella ricerca sulle malattie neuromuscolari e rare. Il Centro partecipa attivamente a reti cliniche europee e internazionali (tra cui l'ERN Neuromuscolare), nonché a reti di biobanche, tra cui EuroBioBank, BioRedepository e Telethon Network of Genetic Biobank. La sua ricerca, concentrata sulle malattie neuromuscolari e rare, ha portato a importanti scoperte, con risultati ampiamente documentati e pubblicati, ottenendo finanziamenti in modo continuativo per progetti di ricerca in questo settore. Il centro ha apportato un contributo essenziale alla cura di pazienti con patologie neurologiche complesse, fedele alla sua mission e a quella della Fondazione. Le nostre attività cliniche, le ricerche del Laboratorio di Diagnostica Morfologica, l'operato della Biobanca internazionale, la ricerca scientifica e l'innovazione terapeutica costituiscono il fulcro del nostro impegno, generando un impatto diretto e significativo sulla salute e la vita dei pazienti affetti da Malattie Neuromuscolari e Rare.

FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO « C. BESTA », MILANO **NEUROIMMUNOLOGIA E MALATTIE NEUROMUSCOLARI**

L'Istituto Neurologico Carlo Besta costituisce un centro di riferimento regionale e nazionale per le Malattie Neuromuscolari, che includono miopatie genetiche e autoimmuni, malattie del motoneurone quali Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e Atrofie Muscolari Spinali (SMA), patologie ereditarie e acquisite della giunzione neuromuscolare, quali sindromi miasteniche congenite (SMC) e Miastenia Gravis (MG), rispettivamente, e neuropatie immunomediate e genetiche. Complessivamente tali patologie, considerate in gran parte rare, coinvolgono pazienti sia in età adulta sia pediatrica, con un'afferenza annua media di 2113 visite. La presa in carico delle NMD in Istituto include per ciascuna patologia l'inquadramento diagnostico ed il successivo follow-up per il monitoraggio dell'evoluzione clinica di malattia e le indicazioni dei trattamenti disponibili, convenzionali, innovativi o sperimentali. Le prestazioni vengono erogate in regime ambulatoriale, di cui sono previsti ambulatori specifici, di day-hospital oppure mediante ricovero.

Analogamente, l'approccio multidisciplinare in accordo alle raccomandazioni internazionali è reso possibile mediante l'inclusione di specialisti in diverse aree, oltre alla neurologia e la neuropsichiatria infantile, quali cardiologia, endocrinologia, ortopedia, pneumologia, oftalmologia, grazie ai consulenti presso il nostro Istituto e tramite una rete di collaborazioni stabilite nel tempo con altri centri d'eccellenza a Milano. In Istituto sono previsti ambulatori congiunti per la transizione di cura dall'età pediatrica a quella adulta per le patologie ad esordio pediatrico, in modo da garantire la continuità della presa in carico ad ogni età.

Dal 2017 le attività dell'Istituto inerenti le NMD sono inserite nell'ambito dell'European Reference Network on Neuromuscular diseases (ERN-NMD) che riconosce i centri di eccellenza e di rilievo nazionale e internazionale per tali patologie.

Nel 2023 i laboratori di diagnostica di neuroimmunologia e neuropatologia sono stati riaccreditati come Laboratoru Ultraspecialistici (SMeL). Tali laboratori inerenti le malattie rare neuromuscolari hanno ottenuto e mantenuto negli ultimi due decenni la certificazione ISO 9001.

L'Istituto è stato coinvolto in numerosi progetti di ricerca clinica e di base nell'ambito delle malattie neuromuscolari, spontanei o sponsorizzati da grant o private, ai fini di identificare i determinanti

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

genetici e biomarcatori molecolari, sviluppare nuovi approcci terapeutici, creare e/o validare scale di valutazione per quantificare la progressione di malattia e l'efficacia di terapie innovative, e la messa a punto di linee guida malattia-specifiche per migliorare diagnosi, prognosi e cura. Sono state effettuate numerose sperimentazioni farmacologiche cliniche, inclusi trial farmacologici, inerenti SMA in età adulta e in particolare pediatrica, Distrofia Muscolare di Duchenne, Miastenia Gravis, ALS e neuropatie disimmuni. In particolare, l'Istituto ha partecipato a trial farmacologici che hanno condotto all'approvazione di terapie specifiche per SMA e Miastenia Gravis da parte di FDA, EMA ed AIFA.

Globalmente le attività cliniche e di laboratorio dell'Istituto nell'ambito delle malattie rare ne fanno un riconosciuto centro di riferimento nazionale e internazionale per tali patologie.

Considerando Miastenia Gravis e Atrofie Muscolari Spinali, sono stati valutati in Istituto 879 pazienti affetti da Miastenia Gravis e 125 da Atrofie Muscolari Spinali nel 2022.

FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO « C. BESTA », MILANO

S.S. FARMACIA OSPEDALIERA

La S.S. Farmacia Ospedaliera (FO) interna alla Fondazione IRCCS Istituto Neurologico « C. Besta » svolge un ruolo trasversale tra Ricerca e Assistenza gestendo :

- i farmaci sperimentali nell'ambito protocolli clinici di Studi Profit e No-Profit, compreso l'eventuale allestimento di farmaci oncologici e anticorpi monoclonali (mab)
- i farmaci relativi a programmi di uso compassionevole approvati dal Comitato Etico, compreso l'eventuale allestimento di farmaci oncologici e anticorpi monoclonali (mab)
- i farmaci autorizzati in commercio nell'ambito dell'assistenza mediante:
 - erogazione in Distribuzione Diretta di terapie che il paziente assume al domicilio
 - erogazione quotidiana delle terapie infusive a fronte di una dettagliata e puntuale condivisione della programmazione ambulatoriale.

Contestualmente all'erogazione delle terapie in Distribuzione Diretta viene offerto un servizio di *counselling* al paziente da parte del personale farmacista per migliorare e salvaguardare l'aderenza alla terapia. Al paziente viene comunicata la necessità di conformarsi alle raccomandazioni, come da RCP del farmaco e da indicazioni del medico riportate sul referto ambulatoriale o di dimissione ospedaliera, riguardo ai tempi, alle dosi e alla frequenza di assunzione del farmaco per l'intero ciclo di terapia.

La FO offre il servizio di allestimento di preparazioni galeniche personalizzate essendo dotata dei seguenti laboratori di Galenica sia nell'ambito della Ricerca che dell'Assistenza:

- Laboratorio di Galenica non sterile per l'allestimento di preparazioni galeniche personalizzate. Il ricorso alla galenica è correlato all'indisponibilità commerciale di particolari formulazioni adatte per pazienti pediatrici o disfragici o per tamponare l'indisponibilità momentanea di un farmaco o lo stato di carenza sul territorio nazionale.
- Unità farmaci antiblastici per l'allestimento di preparazioni galeniche sterili oncologiche e di anticorpi monoclonali

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

La tabella sottostante rappresenta la numerosità degli accessi totali dei pazienti per mese nell'anno 2023 e nel periodo gennaio-settembre 2024. Il calcolo è relativo agli scarichi di erogazioni in File F in relazione al codice fiscale del paziente.

Tuttavia, il dato è sottostimato in quanto per diversi farmaci rendicontati in File F un solo movimento di scarico equivale ad accessi multipli del paziente. Ad esempio, Eculizumab per il trattamento della Miastenia Gravis, viene scaricato in File F al compimento della quarta infusione bisettimanale, coerentemente a quanto previsto dal Registro AIFA. La numerosità dei pazienti in trattamento con Eculizumab al 30.09.2024 è pari a n. 18.

L'erogazione dei farmaci in Distribuzione Diretta avviene dal lunedì al venerdì in orario continuato 8-16, esclusi i giorni festivi.

La media annua degli accessi è ricavata dividendo il numero totale degli accessi per 250 giorni lavorativi (standard di riferimento).

Tabella n. 2: numero accessi paziente/ mese/ anno per la fornitura terapeutica

Mese	Numero accessi 2023	Numero accessi 2024 (gen-sett)
Gennaio	831	830
Febbraio	786	796
Marzo	872	832
Aprile	694	784
Maggio	874	920
Giugno	855	758
Luglio	880	979
Agosto	605	584
Settembre	771	867
Ottobre	892	
Novembre	752	
Dicembre	762	
Totale mensilità	9.574 (12m)	7.350 (9m)
Media giornaliera	38,3	40

La FO consente l'attuazione della presa in carico da parte del Servizio Farmaceutico dell'ASST di afferenza dell'assistito lombardo che ne faccia esplicitamente richiesta.

In particolare, viene fornita la copertura terapeutica ai fini della valutazione dell'efficacia e della sicurezza del trattamento da parte dello specialista del PRMR fino a quando, previa verifica della stabilità clinica e della sicurezza del trattamento, non possa farsene carico l'ASST di afferenza.

La FO invia la seguente documentazione richiesta allo specialista ai fini del raccordo con l'ASST:

- certificazione malattia rara
- piano terapeutico
- eventuale modulo di richiesta di importazione del farmaco estero compilato dal Medico per le parti di sua competenza
- eventuale codice Registro AIFA del paziente specificando al Medico la corretta descrizione dell'ASST da cercare nel munù a tendina ai fini della dispensazione del farmaco.

Il dettaglio di tale processo erogativo, a seconda della tipologia di farmaco, è riportato nel percorso regionale per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici.

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

Tabella 3 : Trend dell'offerta offerta terapeutica per SMA (RFG050) e Miastenia Gravis (RFG101)

	MR/ codice esenzione MR	Mese/ Anno di introduzione		Innovatività	Appropriatezza	Setting	Frequenza di somministrazioni
Nusinersen	SMA (RFG050)	2017		SI'	Registro AIFA	Ospedaliero Somministrazioni intratecale	4 dosi di carico: giorni 0, 14, 28 e 63 Mantenimento: ogni 4 mesi
Onasemnogene abeparvovec	SMA (RFG050)	Gennaio 2021		SI'	Registro AIFA	Ospedaliero Somministrazioni endovenosa	One shot
Risdiplam	SMA (RFG050)	Aprile 2022		NO	Registro AIFA	Domicilio del paziente	Giornaliero, assunzione per os
Eculizumab	Miastenia gravis (RFG101)	Novembre 2022		NO	Registro AIFA	Ospedaliero Somministrazioni endovenosa	Bisettimanale
Efgartigimod	Miastenia gravis (RFG101)	Dicembre 2023		NO	Registro AIFA	Ospedaliero Somministrazioni endovenosa	Bisettimanale
Ravulizumab	Miastenia gravis (RFG101)	Ottobre 2024 <u>Coming soon</u>		NO	Registro AIFA	Ospedaliero Somministrazioni endovenosa	Bimestrale

La disponibilità crescente di nuove terapie nell'ambito delle malattie rare neurologiche (sia sperimentale sia disponibili nella normale pratica clinica) ha, da un lato, generato un grande senso di soddisfazione al farmacista ospedaliero essendo un anello imprescindibile di tutta la catena che porta al bisogno clinico soddisfatto degli assistiti ma, dall'altro, impone un continuo adattamento organizzativo per la crescente complessità di gestione.

Nella tabella sottostante si elencano le principali aree terapeutiche per le quali negli ultimi anni è stato sempre più ampliato il ventaglio delle offerte terapeutiche e con esse la numerosità dei pazienti in trattamento : Atrofia Muscolare Spinale (codice di esenzione RFG050) e Miastenia Gravis (codice di esenzione RFG101)

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

Tabella n. 4 : Numerosità di pazienti stratificati per opzioni terapeutiche in riferimento SMA (RFG050) e Miastenia gravis (RFG101)

*schift di diversi pazienti da Risdiplam formulazione commerciale ai trials ; ** per 12 pazienti previsto switch a

	Anno 2021	Anno 2022	Anno 2023	Anno 2024 (9m) + proiezione €12 m
Nusinersen	49	45	44	44
Onasemnogene abeparvovec	4	3	4	2
Risdiplam		49	58	51 *
Totale RFG050 (SMA)	53	97	106	96 pazienti affetti da SMA (9 m)
Eculizumab			12	18 (9 m) **
Efgartigimod			9	17 (9 m)
Ravulizumab				26***
Totale RFG101 (Miastenia Gravis)	0	0	21	35 (9 m) 49 pazienti affetti da Miastenia gravis (entro fine anno 2024)

ravulizumab ; ***previsti per l'ultimo trimestre 2024

Di seguito si riporta la numerosità netta delle sperimentazioni cliniche e dei programmi di uso compassionevole in corso per i quali sono effettivamente gestiti farmaci. L'aggiornamento è al 30.09.2024.

Tabella 5: Numerosità sperimentazioni cliniche e usi compassionevoli attivi al 30.09.2024

Tipologia studio	Numerosità studi clinici	Ambito terapeutico
Clinical Trial	96	Principalmente malattie neuromuscolari (SMA e Miastenia Gravis) sia in ambito pediatrico che per pazienti adulti
Programmi di uso compassionevole	33	Principalmente per il trattamento della Miastenia Gravis: Rozanolixizumab, Zilucloplam, Ravulizumab, Egartigimod

In relazione alle evidenze suesposte, la spesa farmaceutica è costantemente in aumento con necessità di adattare continuamente il budget in fase di assestamento.

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

TABELLA 6 : Costi sostenuti in riferimento a: SMA (RFG050) e Miastenia gravis (RFG101)

	Anno 2022	Anno 2023	Anno 2024 (9m) + proiezione €12 m
Nusinersen	€4.967.462,96	€4.993.144,21	€4.479.276,67 (9m)
Onasemnogene abeparvovec	€1.706.048,00*	€2.574.072,00*	€5.295.563,42 (9m)*
Risdiplam	€2.413.851,75	€5.042.374,11	€4.789.539,83 (9m)
Totale RFG050	€9.087.362,71	€12.609.590,32	€14.564.379,92 (9m) €19.419.173,23 (proiezione 12m)**
Eculizumab	-----	€1.800.750,97	€3.372.193,03 (9m)
Efgartigimod	-----	-----	€1.762.385,37 (9m)
Ravulizumab	-----	-----	Introduzione nel IV°trim2024 €1.394.812,24 (€5.579.248,95/anno)
Totale RFG101	-----	€1.800.750,97	€5.134.578,4 (9m) €8.240.916,77 (proiezione 12m)

*fino a marzo 2024 (scadenza Innovatività) rendicontata in 5 tranches di pagamento annuali

Nella tabella seguente vengono rappresentate in modo analitico le criticità correlate alle principali attività della Farmacia Ospedaliera, l'impatto organizzativo e gli stakeholder.

Tali criticità vanno superate mediante l'introduzione di nuovi modelli organizzativi improntati sulla digitalizzazione dei processi che garantisca una maggiore sinergia tra tutti gli attori coinvolti nella gestione del paziente affetto da malattia rara.

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

Tabella n. 8 : Attività principali della FO – criticità - impatto organizzativo – stakeholders

	Criticità	Impatto organizzativo	Stakeholders
Validazione documentale a per la presa in carico dalla FO del PRMR e poi dell'ASST	Assenza o frammentarietà documentale fornita al paziente contestualmente alla fornitura dell'inizio terapeutico o in caso di schift farmacologici	Reperimento della documentazione da parte del farmacista sottraendone la presenza in altri contesti ; tempistiche dilazionate di consegna del farmaco	CCRM, Specialisti, Direzione Sanitaria,
Formulazione fabbisogno	rivalutazione in continuo in relazione alla crescente numerosità di pazienti	Maggiore onere amministrativo : consultazione delle convenzioni in NECA, richieste sblocchi di massimale da assegnare all'Ente, adesione alle convenzioni, creazione di nuove anagrafiche, aumento di ordini e fatture	Specialisti, ARIA, Economico-Finanziario, Provveditorato
Tempestività erogativa	Convenzioni in NECA non presenti o presenti ma con Lotto eroso	Invio di modulistica ad hoc ad ARIA per autorizzazione a procedere con Gara Ponte, richiesta di affidamenti diretti al Provveditorato	Specialisti, ARIA, Provveditorato
Interconnessione tra Ricerca e Assistenza	Numerosità crescente di trials clinici, di programmi di usi compassionevoli e di farmaci erogati nella normale pratica clinica presuppone la presenza di un Farmacista dedicato	Monitoraggio in continuo dei trials e dei programmi di uso compassionevole in fase di conclusione in occasione del Conto Economico Trimestrale	Economico-Finanziario
Stoccaggio farmaci	I percorsi gestionali differenziati tra Ricerca e Assistenza non si conciliano con l'esiguità degli spazi di stoccaggio disponibili; la natura biotecnologica dei farmaci di nuova introduzione impone lo stoccaggio a temperatura controllata (2°<T<8°C)	Indisponibilità di locali per l'alloggiamento di elettromedicali ; dotazione di sistemi di allarmi in remoto in caso di fuori range ; installazione/ potenziamento di sistemi per prevenire i furti (porte blindate, inferriate, polizze assicurative, vigilanza) considerato l'alto costo delle nuove terapie disponibili	Direzione Sanitaria, Direzione Medica, Ingegneria Clinica, Ufficio Tecnico
Galenica	Numerosità crescente degli allestimenti isorisorse e in assenza di programmazione condivisa ; criticità nell'acquisire materie prime talvolta per un'esigua quantità di allestimenti <i>ad personam</i>	L'introduzione del farmaco Risdiplam, in particolare, richiede un coinvolgimento in termini di competenze e di ore di lavoro tali da assorbire significativamente il personale farmacista sottraendone la presenza in altri contesti	Specialisti, Direzione Sanitaria, Direzione Medica,
Home delivery	Mancata condivisione a monte della numerosità dei pazienti per i quali attivare il servizio ; impossibilità di delocalizzazione presso l'ASST di afferenza ; onere crescente per la gestione amministrativa e logistica delle terapie; requisiti strutturali non idonei per difficoltà di stoccaggio e ritiri « massivi » da parte dei corrieri	Comunicazione all'azienda preposta della disponibilità del farmaco e della ricetta file f; personale dedicato per i controlli da effettuare contestualmente al ritiro del farmaco da parte del corriere ; per il farmaco Risdiplam il farmacista, attraverso un'app predisposta dall'Azienda farmaceutica, deve prenotare il corriere per il ritiro del farmaco.	Azienda farmaceutica, Ufficio Affari Legali, Direzione Sanitaria

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

Sulla base della sintetica descrizione delle attività in essere presso la FO esposte nella tabella sovrastante, si auspica una forte spinta alla delocalizzazione delle terapie assunte al domicilio dei pazienti presso le rispettive ASST.

E' importante « decongestionare » le FO degli IRCCS in modo da poter concentrare le risorse sulla gestione di terapie non demandabili: farmaci sperimentali, farmaci in programmi di uso compassionevole, farmaci somministrati ambulatorialmente o in day-hospital, terapia genica per SMA. Inoltre, è necessario individuare una via preferenziale del procurement per le terapie per il trattamento di malattie rare.

Dall'analisi della normativa nazionale e regionale, delle modalità erogative e delle criticità gestionali delle terapie per le malattie rare presso due Presidi di Rete, entrambi IRCCS pubblici lombardi, risulta evidente l'importanza della condivisione delle proprie esperienze al fine di individuare le criticità e le possibili azioni utili condivise per migliorare il sistema a livello regionale.

La collaborazione per questo progetto con l'IRCCS Ca'Granda rappresenta un'opportunità di efficientamento a vantaggio di tutti i PRMR della Regione Lombardia.

5. DESCRIZIONE DEL PROGETTO, IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI E TEMPISTICHE

5.1 PROGETTO GENERALE DI DIGITALIZZAZIONE REGIONALE

I punti sui quali intervenire sono rappresentati da :

5.1.1. Digitalizzazione

Attuazione del processo di digitalizzazione mediante la creazione a livello regionale di una "cartella paziente virtuale" che consenta la condivisione dei dati, rispettando il GDPR e la privacy dei pazienti, tra le diverse figure a vario titolo coinvolte :

- Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare (CCRMR)
- Specialista del Presidio di Rete malattia rara (PRMR)
- Farmacista ospedaliero (FO) del Presidio di Rete,
- Farmacista ospedaliero (FO) dell'ASST di afferenza del paziente,
- Farmacista referente malattie rare dell'ATS di afferenza del paziente,
- Medico di Medicina Generale o Pediatra si libera scelta

L'implementazione in essere del Piano Triennale per la Trasformazione Digitale della DGWRL 2024-2026 sta già attivando il processo di digitalizzazione, secondo un sistema organizzato di interoperabilità semantica e tecnologica.

Il CCRMR mette a disposizione una piattaforma che prevede il solo caricamento della certificazione di esenzione malattia rara e il piano terapeutico.

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

Pertanto, le funzionalità di piattaforma dovrebbero essere potenziate, includendo anche la visibilità dell'erogazione di quanto previsto dal Percorso regionale si presa in carico del paziente affetto da malattia rara.

Analogamente ad altre realtà regionali nell'ambito delle malattie rare il sistema di interoperabilità deve consentire il censimento non solo dei PRMR con elevata expertise nella gestione della malattia rara, ma anche ulteriori strutture sanitarie « a supporto » delle funzioni e responsabilità dei PRMR.

Il monitoraggio clinico resta sempre in capo al PRMR ma il sistema prescrittivo ed erogativo si dovrebbe basare sul modello Hub e Spoke.

A tale scopo potrebbero essere censite :

- Strutture ospedaliere o ambulatori appositamente autorizzati a gestire l'infusione di farmaci per via iniettiva allo scopo di « decongestionare » gli ambulatori e day-hospital dei PRMR.
- Farmacie ospedaliere e territoriali, eventualmente autorizzate specificatamente ad allestire in modo centralizzato preparazioni galeniche personalizzate.

I vantaggi della digitalizzazione sono sinteticamente descritti :

- trasparenza delle attività del presidio di rete e dell'ASST del paziente
- monitoraggio e coordinamento delle azioni di tutti gli attori : Specialista nella formulazione dell'apparato documentale, Farmacista del PRMR nell'erogazione terapeutica dalla formulazione della diagnosi, Farmacista dell'ASST di afferenza del paziente per la successiva continuità terapeutica
- miglioramento delle tempistiche relative all'accesso alle terapie innovative e non da parte dei pazienti
- analisi di eventuali problematiche amministrative, interpretative e organizzative che ostacolano o rendono frammentato il passaggio tra setting assistenziale ospedaliero e quello territoriale
- indicatori di performance e di esito che descrivano la capacità complessiva del CCRMR di rispondere ai bisogni dei malati
- monitoraggio di un'adeguata transizione dall'età pediatrica all'età adulta, implementando a monte nel caso di ospedale pediatrici, accordi o convenzioni con gli ospedali dell'adulto.

5.1.2 Definizione di una modalità di approvvigionamento ad hoc per le terapie farmacologiche

La commercializzazione di un nuovo farmaco è subordinata alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della Determina AIFA di autorizzazione all'immissione in commercio. La Direzione Generale Welfare Regione Lombardia (DGWRL) comunica con Protocollo generale la lista dei Centri prescrittori autorizzati alla prescrizione di farmaci per malattie rare.

Secondo il Codice degli Appalti tutti gli Enti pubblici hanno l'obbligo di aderire alle convenzioni attive rese disponibili dalla Centrale acquisti regionale ARIA ma tale processo mette a rischio, ai fini della continuità terapeutica, i Presidi di Rete malattia dove vengono concluse le sperimentazioni cliniche o programmi di uso compassionevole per malattie rare. Nella maggior parte dei casi, infatti, la centrale acquisti regionale ARIA chiede solo a posteriori i fabbisogni agli Enti senza considerare la necessità di continuare le erogazioni di trattamenti sperimentali già avviate da anni e senza tener conto che in particolari ambiti terapeutici di recente espansione di offerta terapeutica, i fabbisogni comunicati per le terapie pregresse non sono coerenti.

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

Mediante l'interlocuzione con la DGWRL e il CCRMR, andrebbe implementata dalla Centrale Acquisti regionale ARIA una modalità di raccolta dei fabbisogni differenziata per malattie croniche e malattie rare con la possibilità da parte del PRMR di indicare se per il farmaco di nuova introduzione sono già in corso i trattamenti specificandone la copertura in un definito arco temporale.

La responsabilità della continuità terapeutica dei trattamenti sperimentali deve essere condivisa dunque a livello regionale.

L'ulteriore vantaggio di sistema è rappresentato dalla possibilità di ri-orientare l'attività di programmazione regionale (economica, principalmente) e di organizzazione dei percorsi assistenziali assicurando un lavoro congiunto anche con altre reti tematiche (es. reti tumori rari, reti di genetica inclusa la diagnosi prenatale, rete di cure palliative dell'adulto e pediatriche, rete urgenza-emergenza, etc.).

Internamente al PRMR, tutto l'apparato amministrativo può giovare di una modalità di programmazione che possa a valle ridurre il carico di gare autonome interne, spesso effettuate in urgenza e con il rischio di copertura economica.

5.1.3 Esplicitazione dei referenti delle malattie rare

Vanno definiti i referenti Farmacisti ai fini della presa in carico territoriale del paziente affetto da malattia rara.

Sul sito del CCRMR è disponibile, previa selezione di uno specifico PRMR, la lista delle malattie rare di competenza e i seguenti referenti distinti per età adulta e pediatrica:

- Medici
- Biologici e Genetisti (laddove applicabile)

E' necessario ampliare la disponibilità di informazioni necessarie anche ai fini della presa in carico del paziente da parte della sua ASST di afferenza.

In particolare, vanno inseriti i contatti, di posta elettronica e telefonici, delle seguenti figure:

- Farmacista referente delle malattie rare di tutti i PRMR autorizzati a livello regionale
- Farmacista referente delle malattie rare delle ASST lombarde
- Farmacista referente delle malattie rare delle ATS lombarde

La richiesta potrebbe essere avanzata dal CCRMR congiuntamente al censimento periodicamente eseguito relativo a :

- candidature a nuovo Presidio
- candidature per nuove patologie per i Presidi già della Rete
- revoche di Presidi della Rete

5.2 PROGETTO SPECIFICO A LIVELLO MICRO NELL'AMBITO DEL PRMR

Il progetto specifico interno verrebbe realizzato inizialmente presso l'Istituto Neurologico "C. Besta" e prevede:

- l'estensione della funzionalità di una piattaforma digitale preesistente al fine di raccordare la Ricerca con l'Assistenza nell'ottica di garantire la continuità di cura per i pazienti che escono da Trials clinici o Programmi di Uso Compassionevole conclusi e per definire la formulazione corretta dei fabbisogni da trasmettere alla centrale di committenza regionale

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

- l'estensione della condivisione della piattaforma On Cloud persistente ai fini della condivisione documentale tra Clinico e Farmacia Ospedaliera per successivo raccordo con l'ASST del paziente lombardo.

A livello del PRMR il progetto prevede l'estensione delle funzionalità delle infrastrutture digitali esistenti in modo da consentire la connessione tra le aree di Ricerca, Assistenza e Farmacia Ospedaliera.

5.2.1 Ampliamento delle funzioni della piattaforma AppHeal

Attualmente presso l'Istituto Neurologico « C. Besta » è in fase di implementazione una piattaforma digitale (AppHeal) richiesta originariamente dalla Direzione Scientifica con i seguenti scopi :

- per ciascun paziente associato allo specifico protocollo di ricerca prenotazione dello slot della prestazione ambulatoriale (o altro servizio) prevista dal Protocollo Clinico
- rendicontazione in modo trasparente e strutturato di tutte le prestazioni erogate ai pazienti arruolati nei Trials Clinici.

Il sistema genera la lista della programmazione non solo per ciascun paziente, ma anche per ciascun Ambulatorio e servizio interessato. La piattaforma AppHeal, pertanto, rappresenta un bacino di dati di pazienti arruolati in Trial clinici che inevitabilmente vanno incontro a conclusione del trattamento sperimentale fornito dallo Sponsor. Ampliando l'utenza alla Farmacia Ospedaliera e ai Clinici (Principal Investigatos) viene consentita la visualizzazione della lista dei pazienti arruolati in ciascun Trial Clinico (con il relativo storico per intercettare eventuali drop-out) creando basi concrete e tempestivamente accessibili a tutti gli interlocutori nella formulazione dei fabbisogni dei farmaci.

Il *core* del progetto è l'ampliamento delle potenzialità di tale piattaforma nell'ottica di garantire ai pazienti continuità di cura creando un ponte tra Ricerca e Assistenza dal momento che l'Istituto deve poter garantire la continuità terapeutica ai pazienti che con beneficio escono dal trial clinico.

A tal proposito, con i Sistemi informativi aziendali sono stati concordati e definiti gli step necessari che portano alla realizzazione del progetto:

1. Configurazione della Farmacia Ospedaliera tra i Servizi già censiti di modo che per ciascun paziente, in una specifica data, viene prenotato non solo l'attività prevista da Protocollo, ma anche la somministrazione del farmaco.
2. Associazione del farmaco sperimentale a ciascun protocollo sperimentale con specifica indicazione della formulazione, della temperatura di conservazione, della modalità di allestimento, della modalità di somministrazione e di smaltimento. La Farmacia Ospedaliera dispone già di un Magazzino Farmaci Sperimentali sia fisico che inventariato sul Gestionale di Magazzino in quanto vengono effettuate tutte le movimentazioni sia di carico che di scarico. Ogni farmaco ha la propria codifica interna attribuita allo specifico Trial. Pertanto, la Farmacia Ospedaliera ha la responsabilità assoluta della contabilità dei farmaci sperimentali fino al loro ritiro da parte del Principal Investigator o suo delegato.
3. Applicazione delle medesime modalità procedurali anche in riferimento ai Programmi di Uso Compassionevole per i quali l'unico Servizio da configurare è la Farmacia per la prenotazione dello slot o di ritiro o di allestimento farmaco sperimentale.

Dal punto di vista informatico va dunque creato un ponte tra il Magazzino farmaci Sperimentali sotto la gestione della Farmacia Ospedaliera e la piattaforma AppHeal.

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

La Farmacia Ospedaliera attualmente non ha la possibilità di prevedere gli accessi dei Principal Investigators o Study Coordinator per il ritiro dei farmaci, ma è solo in grado di avere la stima di eventuali allestimenti di preparazioni galeniche da effettuare mediante la ricezione cartacea dei Protocolli di allestimento farmaci sperimentali previamente condivisi tra Principal Investigator e farmacista, anticipati solitamente il giorno prima dal richiedente.

La piattaforma AppHeal consentirebbe, già dalla prenotazione dello Slot in Farmacia e per ciascuna giornata di lavoro selezionata:

- di elaborare la lista dei ritiri di farmaci sperimentali in modo anonimo in riferimento al codice paziente correlato al codice studio ;
- di elaborare la lista delle eventuali preparazione galeniche da allestire presso il Laboratorio di galenica sterile oncologica (UFA) o Galenica non sterile.

Pertanto, la calendarizzazione delle prestazioni consente un efficientamento dell'organizzazione interna sia in termini di risorse umane sia degli spazi.

Infine, la piattaforma AppHeal consente un raccordo con la Direzione Scientifica al fine di prevedere in fase di stipula dei contratti con gli Sponsor che i trattamenti farmacologici siano erogati in modo da consentire al paziente la continuità terapeutica fino a quando il presidio di rete non sia autorizzato dalla DGWRL all'erogazione del nuovo trattamento farmacologico.

Il percorso regionale di presa in carico del paziente affetto da malattia rara prevede che il Presidio di Rete garantisca l'inizio del trattamento farmacologico e la prosecuzione in seguito a certificazione di malattia rara. Tuttavia, non c'è nessun riferimento alla necessità di dare continuità terapeutica ai trattamenti farmacologici sperimentali a seguito della chiusura di un trial clinico da parte dello Sponsor.

Solitamente, l'azienda farmaceutica fornisce il farmaco in modo gratuito nell'ambito di Programmi di Uso Compassionevole se il farmaco per il quale la sperimentazione è conclusa è già commercializzato in altri Stati. Idem per i pazienti ai quali la malattia rara viene diagnosticata alla conclusione della fase di arruolamento nel trial clinico.

Dal momento in cui viene pubblicata in Gazzetta Ufficiale la Determina AIFA di autorizzazione all'immissione in commercio, esistono delle disparità regionali relativamente al ricorso alla formulazione commerciale da parte del PRMR.

In Regione Lombardia l'Azienda farmaceutica chiude automaticamente il programma di uso compassionevole dopo la pubblicazione della Determina AIFA garantendo la terapia in genere non oltre un mese dalla commercializzazione del nuovo farmaco o l'ampliamento dell'indicazione terapeutica autorizzata per un farmaco precedentemente in commercio.

In altre Regione la fornitura gratuita da parte dell'Azienda perdura fino alla disponibilità di convenzione attiva da parte della centrale di committenza regionale. Tale eterogeneità erogativa è presumibilmente correlata alla numerosità dei pazienti in trattamento, nettamente superiore in Lombardia rispetto alle altre Regioni.

5.2.2. Implementazione della piattaforma On Cloud per la condivisione documentale

Considerando che la piattaforma AppHeal consente di definire il fabbisogni dei pazienti al termine della Ricerca o di Programmi di Uso Compassionevole, la generazione di una piattaforma ON CLOUD tra

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

Farmacia Ospedaliera e Clinici consentirebbe la condivisione e l'aggiornamento in continuo della documentazione sanitaria necessaria ai fini della richiesta di presa in carico da parte dell'ASST del paziente lombardo.

Nello specifico, la Certificazione di Esenzione Malattia Rara e il Piano Terapeutico condiviso dai Clinici in apposite cartelle predefinite consentirebbe alla Farmacia di poter programmare il raccordo per la delocalizzazione dei pazienti.

La piattaforma ON CLOUD è già presente presso l'Istituto Neurologico Besta, attualmente per differenti finalità ma con possibilità di estenderne l'uso.

La transizione dei servizi alla piattaforma Cloud comporta benefici in termini di efficienza, scalabilità, portabilità. Tale innovazione digitale deve comunque essere supportata e guidata da soluzioni organizzative, compresa la formazione delle competenze digitali che siano adattativi rispetto ai cambiamenti del contesto. Ciò presuppone anche l'introduzione di nuove modalità di lavoro tra diversi servizi basate sulla collaborazione e su obiettivi comuni.

A tal fine va implementato il gruppo di lavoro sulle malattie rare (GdLMR) interno ad hoc per condividere periodicamente, gli step gestionali necessari alla corretta conduzione della presa in carico dei pazienti affetti da malattie rare con relativa rimodulazione del budget assegnato alle UU.OO (in fase di Assestamento). La valutazione non è finalizzata al solo monitoraggio dei costi, ma anche delle criticità strutturali e organizzative che potrebbero essere ostative alla regolare presa in carico dei pazienti affetti da malattie rare.

Il GdL deve essere costituito dal Direttore Sanitario, dai Primari di diverse aree compresi i propri Specialisti maggiormente coinvolti nella gestione delle malattie rare e dal Responsabile della Farmacia Ospedaliera con lo scopo di valutare periodicamente (in riferimento alle necessità interne):

1. La numerosità dei pazienti in trattamento in riferimento ai farmaci a maggior impatto economico e organizzativo mediante estrazione dei dati dal Flusso File F
2. La necessità di introduzione di nuovi farmaci per i quali stanno per terminare Trials clinici e programmi di uso compassionevole. Previa disponibilità della Determina autorizzativa AIFA, vengono valutati gli aspetti economici risultanti
3. L'impatto organizzativo dell'introduzione dei nuovi farmaci: aumento degli accessi presso la Farmacia ospedaliera (Distribuzione Diretta) per terapie orali o sottocutanee assunte al domicilio, la necessità di rimodulare le poltrone ambulatoriali per le terapie infusionali
4. Monitoraggio di indicatori di processo e di esito con invio trimestrale alla Direzione Strategica e resi noti in occasione del Centro Economico Trimestrale alla SC Programmazione e Controllo per opportuna trasmissione di eventuale variazione di assegnazione di budget alla DGWRL
5. Disponibilità offerta agli Specialisti del Presidio di rete da parte della farmacia ospedaliera di un Prontuario farmaci File F costantemente aggiornato ove siano indicati non solo i dati delle formulazioni disponibili ma anche la normativa sottesa al relativo approvvigionamento:
 - farmaci esteri (carenti o non registrati);
 - farmaci sottoposti a Registro AIFA ;
 - copertura del periodo di Innovatività (se applicabile) ;
 - preparazioni galeniche magistrali;
 - farmaci presenti nell'elenco della Legge 648/96 ;
 - farmaci off label per i quali è stato dato parere favorevole dal CCRMR;
 - farmaci erogati mediante accesso al Fondo 5% AIFA.

6. ANALISI DEI COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE

Ai fini della realizzazione del progetto specifico da realizzare presso l'Istituto Neurologico « C. Besta », ai fini dell'individuazione delle voci di costo e previo confronto con i Sistemi Informativi Aziendali (per la digitalizzazione dei percorsi interni) e l'Ufficio Formazione (per la definizione dell'iter formativo interno) vengono considerati i seguenti punti :

- interlocuzione con Centro di Coordinamento regionale Malattie Rare, ASST, ATS ai fini dell'individuazione dei referenti per le malattie rare la cui lista deve essere resa disponibile e periodicamente aggiornata da parte del CCRMR. Tempistica: entro 6 mesi, non sono previsti costi aggiuntivi.
- Formazione e addestramento del personale interno in loco e FAD accreditato ECM dai quattro mesi a un anno costi di implementazione stimati dall'ufficio Formazione pari a circa 6.000 euro, tempistica 12 mesi. La formazione ha una duplice finalità:
 - aggiornare tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione delle malattie rare sulla normativa nazionale e regionale;
 - consolidare le conoscenze informatiche al fine di poter usufruire delle piattaforme digitali.
- Digitalizzazione del processo che consente il raccordo tra Ricerca e assistenza ai fini dell'individuazione di una corretta e puntuale formulazione dei fabbisogni con tempi di implementazione dai tre ai nove mesi. Per l'implementazione dell'estensione delle funzioni della piattaforma AppHeal la previsione dei costi è in via di definizione. La piattaforma è già esistente per cui andrebbero sostenuti solo costi per l'implementazione di ulteriori moduli digitali, tempistica 12 mesi.
- L'utilizzo della piattaforma AppHeal prevede il coinvolgimento del personale di Ricerca (study coordinator) durante la conduzione degli studi clinici Profit già in dotazione. Presso la Farmacia Opsedlaiera, invece, l'attività di implementazione dei nuovi campi relativi al farmaco sperimentale associato allo specifico Trial Clinico presuppone un onere aggiuntivo a carico del Farmacista di Ricerca. Si rende necessaria, anche per la conseguente attività dei Registri AIFA alla conclusione degli studi clinici, la stabilizzazione del Farmacista di ricerca a tempo pieno e indeterminato, figura finora inquadrata come borsista o libero professionista. E' necessario che sia la Ricerca sia l'Assistenza che ne consegue siano seguite da personale Farmacista a tempo pieno che garantisca permanenza presso il PRMR. Il costo aggiuntivo è approssimativamente pari a €10.000 rispetto alle formule contrattuali finora in essere ma che hanno determinato un elevato turnover del personale Farmacista di Ricerca. Tempistica: 6-12 mesi.
- Piattaforma ON CLOUD per la condivisione dei dati su trilas clinici e usi compassionevoli tra Farmacia e sperimentatori/ medici responsabili di usi compassionevoli. Non sono previsti costi di implementazione in quanto l'infrastruttura è già esistente e non sono previsti ulteriori costi. I tempi di implementazione sono pari a 6 mesi.
- Individuazione di figure professionali presso il Centro di Ricerca Clinica. Tempistica: entro un anno acquisizione di un data manager (metà del tempo totale previsto per il suo ruolo). Una

Analisi multidimensionale delle criticità di accesso alle terapie farmacologiche per le malattie rare neurologiche

figura amministrativa (data manager) è necessaria come ponte per la condivisione dei fabbisogni delle nuove terapie e per l'aggiornamento in continuo di quelle già in essere. Il costo approssimativo è pari a €20.000.

Di seguito vengono schematicamente rappresentate le tempistiche di esecuzione degli steps e i relativi risvolti economici.

Tabella 9: Diagramma Gant vengono sinteticamente rappresentati gli steps:

Progetto	Descrizione	Mesi											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Progetto Generale	Definizione della lista dei referenti farmacisti delle malattie rare ai fini della delocalizzazione degli assistiti; evidenza di criticità e di possibili modalità di mitigazione												
Progetto Specifico	Kick off meeting di allineamento												
	Estensione funzionalità della piattaforma AppHeal che faccia da raccordo tra Ricerca e Assistenza												
	Formazione sulle malattie rare e sulle competenze informatiche												
	Estensione dell'infrastruttura On Cloud per la condivisione documentale ai fini della delocalizzazione degli assistiti												

Tabella 10: Budget di progetto

	Tipo risorsa	quantità	Costo aggiuntivo per l'Ente	Costi che non prevedono un esborso per l'Ente	Finanziamenti
Estensione funzionalità AppHeal	Infrastruttura digitale	1		Già implementata per differenti finalità	PNRR digitalizzazione
Estensione fruizione On Cloud	Infrastruttura digitale	1		Già implementata per differenti finalità	
Contratto per Farmacista di Ricerca	Risorsa umana	1	€10.000 in più/ anno		
Contratto per Data Manager di Ricerca Clinica	Risorsa umana	1	€20.000/ anno		Grant aziende farmaceutiche ; Fondi ad hoc Ricerca
Formazione	FAD e incontri programmati in presenza	2	€6.000/ anno		

I costi imputati alla Farmacia Ospedaliera e al Centro Ricerca Clinica sono compensati dall'aumento della Produzione indotta a livello delle Unità Operative per l'incremento continuo della numerosità dei pazienti che afferiscono al PRMR.

La risorsa Farmacista di Ricerca è già assegnata alla Farmacia Ospedaliera con contratto libero-professionale ma ne viene richiesta assunzione a tempo continuo e indeterminato al fine di garantire

continuità lavorativa in un contesto fortemente focalizzato sul rapporto risorsa-responsabilità (Delegation Log di studi Clinici).

Ulteriori vantaggi gestionali e quindi economici sono imputabili alla forte riduzione delle attività amministrative correlate alla gestione dei farmaci e che coinvolgono diversi servizi: Farmacia Ospedaliera, Provveditorato, Economico-Finanziario in riferimento a: predisposizione di Delibere/ Detrmine autorizzative, interlocuzione in continuo con la Centrale Acquisti regionale ARIA, emissione Ordini, convalida Fatture.

7. RISULTATI ATTESI

In relazione al progetto generale che prende in considerazione anche l'esportazione di modelli extraregionali ci si attende una maggiore sensibilizzazione alle criticità organizzative in essere presso i PRMR e una spinta all'ammodernamento dell'infrastruttura digitale che consenta :

1. una più efficace interlocuzione tra DGWRL, CCRMR, PRMR, ASST, ATS
2. un percorso più fluido e più rapido nella delocalizzazione dei pazienti lombardi presso le rispettive ASST grazie alla condivisione della lista dei referenti farmacisti pubblicata sul sito del CCRMR
3. una spinta alla territorializzazione mediante il censimento di:
 - ospedali "somministratori" che possano decongestionare il carico dei pazienti ambulatoriali che si recano presso il Presidio di rete per l'infusione periodica dei farmaci
 - farmacie territoriali e ospedaliere, opportunamente autorizzate dal Centro di Coordinamento regionale, che possano provvedere all'allestimento di specifiche preparazioni galeniche per malattie rare
4. monitoraggio della tempistica della reale presa in carico del paziente dall'ASST mediante la digitalizzazione del processo di condivisione documentale visibile al CCRMR
5. omogeneità di disponibilità terapeutica a livello regionale

In reazione al progetto specifico di implementazione della piattaforma AppHeal di raccordo tra Ricerca e Assistenza, ci si attende :

- l'efficientamento delle risorse umane e degli spazi grazie alla disponibilità della lista della programmazione dell'attività sia presso la farmacia Ospedaliera, sia presso altri servizi (es. Ambulatori, RMN, ecc.), con anche riduzione delle singole fatturazioni ed attività ad esse legate. Viene snellita la programmazione dell'erogazione del farmaco sperimentale che va dal semplice ritiro del kit sperimentale all'allestimento della preparazione galenica magistrale sterile oncologica.
- la puntuale e corretta formulazione dei fabbisogni da fornire alla centrale di committenza regionale

Il progetto specifico di estensione dell'infrastruttura On Cloud per la condivisione interna tra Clinici e Farmacia Ospedaliera della documentazione occorrente ai fini della delocalizzazione dei pazienti, consente, al paziente che ne faccia esplicita richiesta, un più rapido raccordo con la propria ASST di afferenza (se lombardo) o con propria ASL (se fuori regione).

8. CONCLUSIONI

Il progetto prevede possibili soluzioni per il miglioramento dello stato attuale di gestione dell'inizio e del mantenimento delle terapie innovative per malattie rare presso due IRCCS lombardi.

In particolare, il modello assistenziale proposto evidenzia la necessità di coniugare soluzioni tecnologiche con i bisogni di salute prevedendo:

- l'automazione digitale degli step che conducono alla condivisione della documentazione sanitaria per il paziente Lombardo tra le diverse figure a vario titolo coinvolte nella presa in carico;
- la formulazione e la trasmissione del fabbisogno terapeutico alla centrale acquisti regionale mediante un canale preferenziale, colmando il gap di continuità erogativa attualmente esistente tra Ricerca e Assistenza e consentendo una celere presa in carico del paziente lombardo da parte delle ASST dopo l'iniziale fornitura erogativa del trattamento farmacologico da parte della Farmacia Ospedaliera del PRMR;
- stante le difficoltà riscontrate dai pazienti nella reale possibilità di allestimento di preparazioni galeniche magistrali prescritte dal Presidio di Rete (sempre più spesso per indisponibilità e/ o carenza della specificità medicinale sul territorio nazionale) e le criticità logistiche ai fini della fornitura da parte della Farmacia ospedaliera del Presidio di Rete, andrebbero individuate farmacie territoriali e farmacie ospedaliere idonee per lo svolgimento di tale attività. Con il coinvolgimento delle ATS e di Federfarma Lombardia, andrebbe definito un Formulario Galenico Regionale per le malattie rare e i relativi riferimenti delle farmacie a tale scopo designate. Il CCRMR avrebbe un ruolo cruciale nel coordinare le attività di centralizzazione delle preparazioni galeniche magistrali a vantaggio del paziente
- estensione della Dispensazione Per Conto (DPC) anche a trattamenti farmacologici, limitatamente alle formulazioni orali di fascia A o C, previsti dal PDTA della specifica malattia rara. La DPC è un modo di dispensare i farmaci che vengono acquistati direttamente dall'ATS e distribuiti attraverso le farmacie che si trovano sul territorio lombardo. Con questo sistema di distribuzione, attraverso le farmacie aperte al pubblico, si permette ai pazienti di ritirare i farmaci vicino a casa e senza doversi recare ogni volta presso il PRMR più difficilmente raggiungibile
- Condivisione della documentazione sanitaria che segue l'attivazione della presa in carico dell'ASST e relativa ad aggiornamenti dei dati clinici del paziente che, in seguito alla valutazione di efficacia e sicurezza dei trattamenti farmacologici precedentemente impostati, esitano in:
 - modifica del trattamento farmacologico e/ o dello schema posologico con relativa e immediata condivisione del PT aggiornato
 - Aggiornamento Registri AIFA
 - Gestione di eventuali carenze
 - segnalazione di reazione avversa (ADR) nell'ambito della Rete nazionale della farmacovigilanza (RNFVG) in caso di reazione avversa.
 - Valutazione della tempistica dell'effettiva presa in carico del paziente dall'ASST di afferenza monitorando nel tempo gli indicatori di processo (tempo intercorso tra la richiesta e l'effettiva presa in carico)

→ standardizzazione e tracciabilità degli home delivery proposti dalle aziende farmaceutiche mediante condivisione telematica dei contratti di fornitura del servizio definiti e sottoscritti tra l'Ufficio Affari Legali del PRMR e l'Azienda farmaceutica. La disponibilità dell'home delivery va opportunamente normato a monte da parte della DGWRL al fine di consentire omogeneità del servizio previa Gara regionale ed impedendo a monte il danno organizzativo indotto alla Farmacia Ospedaliera del PRMR. Di fatto, l'opportunità offerta al paziente da parte dell'Azienda farmaceutica di ricevere al domicilio la terapia, non consente l'attuazione di quanto previsto dal percorso regionale di presa in carico del paziente da parte della sua ASST. Tale fenomeno genera un aumento crescente degli oneri amministrativi a carico del PRMR, spesso non in possesso neanche di requisiti strutturali idonei per lo stoccaggio delle numerosità crescente di terapie da gestire.

9. CONTRIBUTI PERSONALI

Il progetto è stato avviato dal gruppo di lavoro per una condivisione comune delle criticità correlate nella gestione di malattie rare neurologiche. L'elaborazione individuale per specifici aspetti è stata integrata in momenti di confronto sia in presenza che mediante utilizzo di tecnologie disponibili (mail).

Ciascuno ha contribuito in modo più approfondito in relazione alle diverse competenze e al proprio contesto operativo.

In particolare, il Prof. Comi ha contribuito all'analisi delle criticità presenti nel proprio contesto operativo e alla strutturazione delle proposte di miglioramento a vantaggio del sistema regionale

Il Dr. Lorenzo Maggi ha contribuito all'analisi delle criticità presenti nel proprio contesto operativo e alla strutturazione delle proposte di miglioramento a vantaggio del sistema regionale.

La Dott.ssa Angela Pasquariello ha contribuito all'analisi della normativa europea, nazionale e regionale delle malattie rare e all'analisi delle criticità presenti nel proprio contesto operativo finalizzata a proposte di miglioramento a vantaggio dei pazienti.

10. RIFERIMENTI NORMATIVI

D.M. 11.02.1997 Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero e s.m.i.
DM 11/05/2001 e 12/04/2012 Importazione Farmaci carenti
Legge 8 aprile 1998, n. 94 Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 17 febbraio, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria;
Legge 23 dicembre 1996, n. 648. Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996 ;
Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999 concernente i “medicinali orfani”;
Provvedimento 20 luglio 2000. Istituzione dell’elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Sistema sanitario nazionale ai sensi della Legge 648-96 ;
Legge 16 novembre 2001, n. 405 e disposizioni successive. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria.
Legge 24 novembre 2003, n. 326. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell’andamento dei conti pubblici ;
Legge Regionale della Lombardia n. 33/2009 e ss.mm.ii.
Direttiva Europea (2011/24/UE) Reti ERN
Legge 8 novembre 2012, n. 189 (Legge Balduzzi)
Legge n. 98/2013 (100 giorni per la conclusione della procedura negoziale, calcolati dalla data di presentazione della domanda, dato quest’ultimo che rimane non pubblicamente disponibile)
Legge 16 maggio 2014, n. 79. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 20 marzo 2014, n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto Presidente della repubblica 9 ottobre 1009, n. 309, nonché di impegno dei medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale
Decisione delegata della Commissione (2014/286/UE). Reti ERN
Regolamento 563/2014, in vigore dal 31.1.2023 sperimentazione clinica
Decreto del Ministro della salute 7 settembre 2017. Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12.1.2017 (“nuovi LEA”). Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17A02015)
Legge 10 novembre 2021, n. 175. Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani. (21G00189)
DGR n. 725 del 24.07.2023 “Aggiornamento della rete regionale delle malattie rare” che, per l’anno 2023
Decreto Legislativo 36/ 2023 Nuovo Codice degli Appalti Pubblici
DGR 1827 del 31 gennaio 2024 avente a oggetto « Determinazioni in ordine agli indirizzi di programmazione del SSR per l’anno 2024 »

DGR n. XII/2966 del 5 agosto 2024 recante "Ulteriori determinazioni in ordine agli indirizzi di programmazione del SSR per l'anno 2024

Delibera della Giunta Regionale n. XII/2443 Seduta del 03/06/2024 avente come oggetto: Aggiornamento della rete regionale delle malattie rare.

DGR n. XII/1827 del 31/01/2024. "Determinazioni in ordine agli indirizzi di programmazione del SSR per l'anno 2024" Regole di Sistema 2024

Nota DGW - Protocollo G1.2024.0003028 del 29/01/2024

11.BIBLIOGRAFIA

Il management delle aziende sanitarie in tempo di crisi. Sfide e soluzioni gestionali e operative all'emergenza Covid-19 ; Marta Marsilio, Anna Prenestini

12.SITOGRAFIA

<https://www.aifa.gov.it/legge-648-96;>

<https://www.malattierare.gov.it/ern/ricerca>

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

<https://malattierare.marionegri.it/>