

Il sostegno all'innovazione e alla sostenibilità nelle malattie rare: un impegno di tutti

REGI DOMI

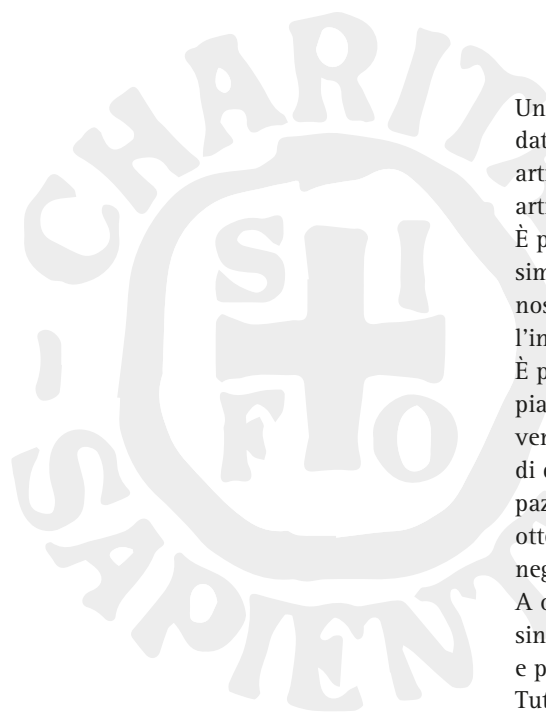
Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Genova
SC Farmaceutica, Ospedale San Paolo, ASL2 Savonese
Socio SIFO Regione Liguria

Venerdì 18 ottobre 2024, in occasione del XLV Congresso Nazionale SIFO, si è tenuta presso la sala Auditorium Europa la sessione intitolata “Il sostegno all'innovazione e alla sostenibilità nelle malattie rare: un impegno di tutti”. La sessione è stata introdotta da Tiziana Corsetti, Responsabile della Farmacia dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma. L'incontro è stato dedicato alla gestione delle malattie rare coadiuvato dall'utilizzo dell'intelligenza artificiale, in vista di una riduzione dei tempi di diagnosi. L'iter di diagnosi per una malattia rara può essere lungo e difficile per cui crea un forte ostacolo in partenza. Conoscere il più possibile tali patologie multiorgano e promuovere la multidisciplinarietà nel processo e nella gestione dei pazienti è fondamentale.

Nel primo intervento, Alberto Tozzi, pediatra presso l'Ospedale Bambino Gesù e ricercatore presso l'Istituto Superiore di Sanità, ha parlato dell'impatto dell'intelligenza artificiale nelle fasi di diagnosi, prognosi e terapia delle malattie rare. È di fondamentale importanza utilizzare l'intelligenza artificiale come strumento da mettere a disposizione per chi non ha immediato accesso a risorse specialistiche.

Viene introdotto il tema di una patologia rara definita “displasia corticale focale”, patologia neurologica che, se riconosciuta, è passibile di trattamento chirurgico. Molti pazienti fino all'età di quindici anni non hanno avuto la possibilità di ricevere la diagnosi corretta perché si tratta di una patologia di difficile identificazione. Tramite l'intelligenza artificiale si potrebbe mettere a punto un algoritmo che consenta di identificare tale malattia rara tramite l'analisi di immagini diagnostiche, riconoscendo, nelle risonanze di displasia corticale focale, le lesioni che sono suggestive di tale patologia. L'algoritmo può essere inviato in tutto il mondo in modo di permetterne l'accesso a tutti i medici e specialisti. L'intelligenza artificiale è utile non solo per fare diagnosi, ma anche per classificare e semplificare il dato in quanto è in grado di unire dati presenti in formati del tutto diversi tra loro quali immagini, suoni, video e sequenze genomiche. Tutti questi formati concorrono a rappresentare la fisiopatologia di un individuo. La medicina di precisione ha l'obiettivo di trovare per ciascun paziente e per ciascuna condizione il trattamento più adatto misurato sulla persona. Per arrivare a tale obiettivo è necessaria un'elevata quantità di dati poiché l'intelligenza artificiale funziona tramite lo studio e l'analisi di esempi forniti in input, per cui tanto più sono numerosi i dati a disposizione tanto sarà maggiore l'accuratezza dei risultati che si possono produrre.

Il limite principale a oggi è rappresentato dal reperimento dei dati stessi in quanto le leggi sulla protezione della privacy in Europa sono molto restrittive e la difficoltà di accesso ai dati rende la strada difficile. Inoltre, subentra una seconda complicazione in quanto le informazioni relative alle malattie rare sono di per sé limitate. Al fine di aumentare le conoscenze nel campo delle malattie rare è indispensabile costruire reti globali di condivisione di dati.



Un'altra soluzione potrebbe essere quella di produrre dati sintetici laddove i dati non siano disponibili; infatti, esistono tecniche che permettono di costruirli artificialmente. L'intelligenza artificiale generativa è un tipo di intelligenza artificiale che è in grado di generare dati a partire da un dataset di addestramento. È possibile quindi istruire un algoritmo e chiedere di produrre dati sintetici ma simili e in accordo con i dati disponibili sulle malattie rare. Con i dati sanitari a nostra disposizione si potrebbero creare input che servono per creare modelli per l'intelligenza artificiale.

È presente un'altra prospettiva estremamente interessante costituita da una piattaforma in cui si possono effettuare simulazioni digitali dove i pazienti vengono sottoposti a un'ampia gamma di trattamenti e il sistema suggerisce quali di questi sia il migliore. Si può creare un "gemello digitale" di un individuo o paziente e addirittura "popolazioni digitali" che permettono di fare simulazioni ottenendo risultati predittivi, poco costosi, facili, rapidi, senza impattare negativamente sulla salute dei pazienti.

A oggi l'intelligenza artificiale permette di migliorare l'efficienza delle operazioni, sintetizzare virtualmente peptidi, proteine e molecole, virtualizzare cellule, organi e pazienti e di svolgere una parte dei clinical trial in silico.

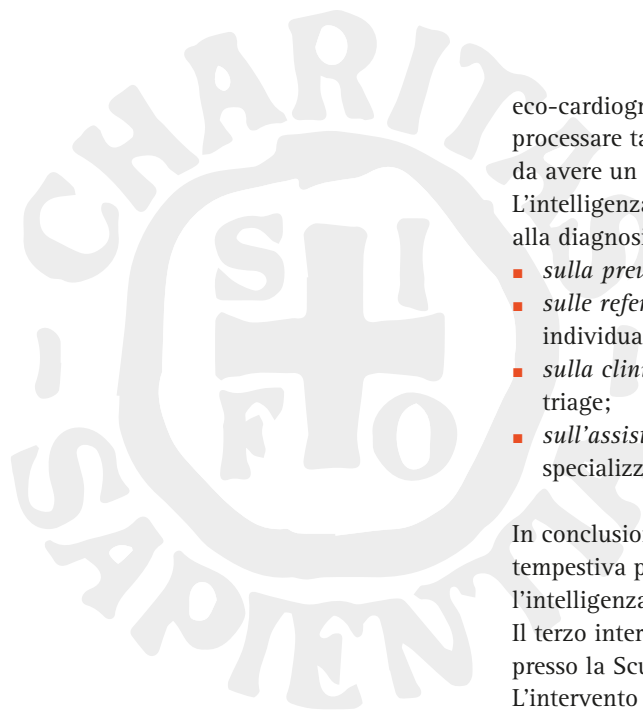
Tutti questi fattori permettono di ridurre drasticamente i tempi di sviluppo di nuovi farmaci.

Viene presentato il progetto "Pediatric Motion" portato avanti da circa quattro anni. Esiste un motivo chiaro per promuovere l'aiuto dell'intelligenza artificiale, specialmente nel campo delle malattie rare in quanto i pediatri al mondo sono limitati e gli specialisti sono in numero ridotto rispetto alla popolazione mondiale, ma soprattutto sono distribuiti in modo eterogeneo su tutto il globo. Il software può raggiungere la popolazione in modo capillare e rendere più omogenea l'accessibilità alla diagnosi per cui l'intelligenza artificiale può diventare un valido supporto alla medicina per raggiungere obiettivi importanti.

Interviene il secondo relatore, Leandro Pecchia, professore ordinario di Bioingegneria presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma. L'intelligenza artificiale ha la capacità di apprendere, osservare il modo in cui l'essere umano usa gli strumenti e replicarlo. Governare il processo secondo il quale le macchine apprendono è la sfida di questo settore.

L'intelligenza artificiale è stata applicata nello studio delle malattie rare tramite un progetto PNRR analizzando l'impatto sul percorso dei pazienti in Regione Campania. L'obiettivo del progetto è l'individuazione precoce delle distrofie retiniche ereditarie rare e delle amiloidosi cardiache, potenziata dall'intelligenza artificiale. Il progetto ha lo scopo di ottimizzare il percorso diagnostico terapeutico. Il ruolo dell'intelligenza artificiale parte dalla diagnosi, supportando il medico di famiglia per quanto riguarda l'amiloidosi cardiaca e il pediatra per le malattie rare dell'occhio che colpiscono i pazienti in età pediatrica. Sono stati messi a punto dei sistemi tramite i quali è stato possibile effettuare campagne di screening presso il domicilio dei pazienti e nelle scuole, per l'analisi del fondo oculare tramite macchine di dimensioni e costi contenuti. È stato fatto uno studio su circa 500 pazienti e dalle immagini ottenute è stato sviluppato un modello che riesce a distinguere le distrofie retiniche ereditarie da altre maculopatie. Il pediatra oppure lo specialista oftalmologo, che non hanno esperienza in questa precisa patologia rara, tendono a confonderla con altre maculopatie. Con questo metodo si riesce a fare una distinzione con una precisione del 99%.

Anche gli studi sull'amiloidosi in ambito cardiaco stanno avanzando notevolmente. A partire dai risultati di studi standard effettuati in ospedale quali



eco-cardiogramma ed elettrocardiografia, l'intelligenza artificiale è in grado di processare tali input (segnali e immagini), riesce a unirli e a classificarli in modo da avere un modello standard di diagnosi e arrivare alla corretta decisione clinica. L'intelligenza artificiale può entrare a ogni livello del workflow clinico che porta alla diagnosi di malattia rara:

- *sulla prevenzione*: si lavora sulla popolazione tramite screening di massa;
- *sulle referenze e dati*: partendo da ciò che suggerisce la letteratura per individuare pazienti con sospetto di determinate patologie rare;
- *sulla clinica ambulatoriale*: l'intelligenza artificiale si può applicare in fase di triage;
- *sull'assistenza terziaria*: si tratta di un livello più elevato di assistenza specializzata dove lo specialista è coadiuvato dall'intelligenza artificiale.

In conclusione, una delle principali sfide per le malattie rare è la diagnosi precoce tempestiva per cui è importante capire in quale punto è più vantaggioso inserire l'intelligenza artificiale in un'ottica di corretta analisi costo/efficacia.

Il terzo intervento viene presenziato da Patrizio Armeni, professore associato presso la Scuola di Management presso l'Università Bocconi di Milano.

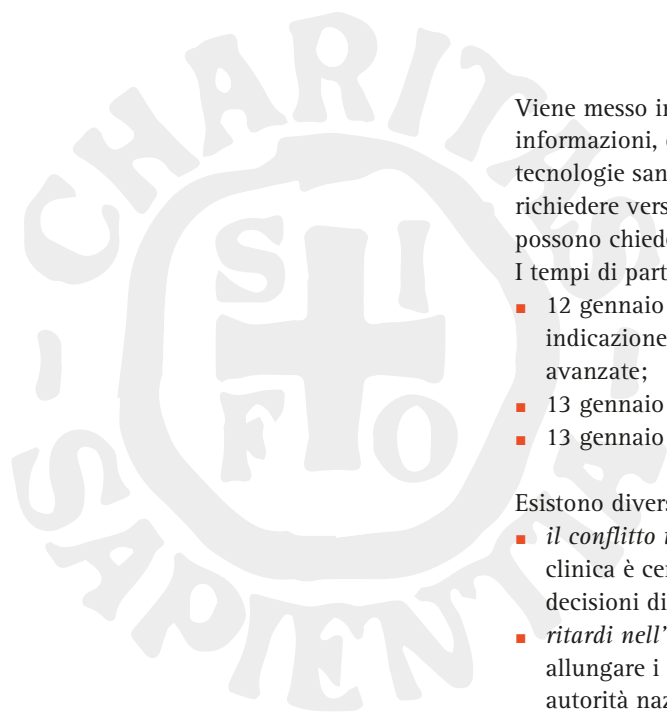
L'intervento è incentrato sulla valutazione HTA di farmaci orfani alla luce del nuovo Regolamento (UE) 2021/2282. Il Regolamento UE 2021/2282 ha introdotto una nuova struttura per la Valutazione delle Tecnologie Sanitarie (HTA) a livello dell'Unione Europea e mira a migliorare la cooperazione tra gli Stati membri nella valutazione clinica delle tecnologie sanitarie, con l'obiettivo di favorire un accesso più rapido e uniforme alle innovazioni mediche, inclusi i farmaci orfani, essenziali per il trattamento delle malattie rare.

Il regolamento non solo standardizza il processo di valutazione clinica, ma promuove una maggiore trasparenza e cooperazione nella raccolta e condivisione di dati, rendendo (nelle intenzioni) l'accesso ai farmaci più efficiente. Uno degli elementi principali del nuovo regolamento è la centralizzazione della valutazione clinica a livello europeo, riducendo la necessità di duplicare gli sforzi di valutazione in ciascun stato membro. L'approccio si basa su un Comitato di Coordinamento per l'HTA che gestirà il processo, garantendo la trasparenza delle procedure e delle evidenze cliniche raccolte per favorire una maggiore coerenza nelle decisioni di rimborso e accesso a livello nazionale.

Secondo Patrizio Armeni il Regolamento presenta un limite di scopo. L'articolo 9 riguarda le "Relazioni di valutazione clinica congiunta e fascicolo dello sviluppatore di tecnologie sanitarie"; tali relazioni di valutazione clinica non contengono alcun giudizio di valore o conclusioni circa il valore aggiunto complessivo della tecnologia sanitaria in oggetto e si limitano a una descrizione dell'analisi scientifica degli effetti della tecnologia e sul grado di certezza di tali effetti.

L'articolo 11 tratta del processo di valutazione per le "valutazioni cliniche congiunte" ed è riportato che, per quanto riguarda i medicinali, i tempi previsti per la prima valutazione della Commissione che rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio non supereranno i 30 giorni. In realtà, negli articoli successivi, viene spiegato che il tempo che intercorre tra la prima relazione di valutazione fino alla chiusura definitiva del processo può dilazionarsi ulteriormente.

Tra diritti e obblighi degli Stati Membri è stato riportato che, quando viene effettuata una valutazione nazionale di una tecnologia sanitaria, per la quale sono già state pubblicate relazioni sulla valutazione clinica congiunta o è stata avviata una valutazione clinica congiunta, lo Stato Membro è obbligato a tenerne debitamente conto.



Viene messo in evidenza che gli Stati membri non richiedono a livello nazionale informazioni, dati, analisi o altre evidenze presentati dallo sviluppatore di tecnologie sanitarie a livello dell'Unione Europea. Per cui non si possono richiedere versioni diverse da quelle già presentate all'Unione Europea, ma si possono chiedere soltanto informazioni aggiuntive.

I tempi di partenza e di applicazione di tali regolamenti sono i seguenti:

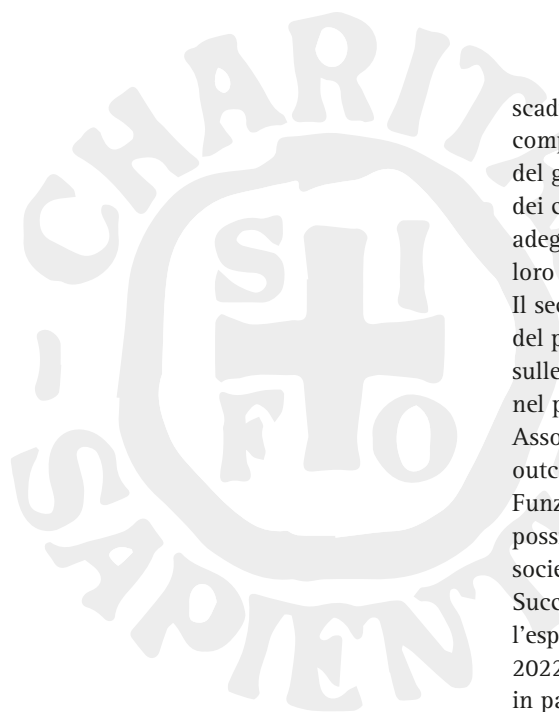
- 12 gennaio 2025 per i medicinali contenenti nuove sostanze attive aventi come indicazione terapeutica il trattamento del cancro e per medicinali per terapie avanzate;
- 13 gennaio 2028 per i medicinali qualificati come orfani;
- 13 gennaio 2030 per tutti gli altri medicinali.

Esistono diverse sfide da affrontare:

- *il conflitto tra la centralizzazione e l'autonomia nazionale*: la valutazione clinica è centralizzata, ma gli Stati membri mantengono l'autonomia sulle decisioni di rimborso, causando possibili discrepanze;
- *ritardi nell'accesso*: la complessità del processo centralizzato potrebbe allungare i tempi di approvazione e accesso ai farmaci innovativi (se le autorità nazionali non accettano di fatto la valutazione centralizzata);
- *manca di valutazione economica*: il regolamento si concentra solo sulla valutazione clinica, lasciando le decisioni economiche agli Stati Membri, perpetuando le disuguaglianze. In parte questo è necessario, perché Paesi diversi hanno budget, strategie di copertura pubblica e priorità differenti;
- *flessibilità per farmaci orfani*: incertezza sulla reale accettazione di evidenze limitate per i farmaci orfani da parte degli Stati Membri;
- *impatto sull'innovazione*: il processo complesso e costoso potrebbe scoraggiare l'investimento in farmaci innovativi, soprattutto per le piccole imprese;
- *onere amministrativo*: la gestione delle valutazioni centralizzate potrebbe sovraccaricare le agenzie nazionali soprattutto dei Paesi più piccoli.

In conclusione, tale Regolamento si chiama HTA, ma nella realtà rappresenta solo una parte dell'HTA che nel complesso sarebbe un processo molto più ampio che tutt'oggi rimane nazionale. L'implementazione e la disponibilità a cedere parte della discrezionalità valutativa faranno la differenza.

La tavola rotonda incentrata sul tema della sostenibilità nelle terapie per malattie rare viene aperta da Francesco Macchia, esperto di politica farmaceutica e sanitaria e co-fondatore di RareLab, società editrice di Osservatorio Malattie Rare, che discute sul sostegno all'innovazione e alla sostenibilità nelle malattie rare. Dal punto di vista dell'Osservatorio Malattie Rare la sostenibilità implica una corretta valutazione. La corretta valutazione del valore di una terapia viene portata avanti con il Progetto Comparator. Il tema della corretta valutazione dell'impatto della terapia sul paziente viene studiato tramite il Progetto inPAGS. Vengono approfonditi tutti gli aspetti riguardanti il progetto Comparator portando innanzitutto alla luce il fatto che il DM "prezzi" del 2 ottobre 2019 impone l'utilizzo di un Comparatore, clinico ed economico, anche per farmaci orfani che per definizione non hanno alternativa terapeutica (Reg CE 141/2000). L'obiettivo è quello di individuare le difficoltà legate alla valutazione dei farmaci orfani e alla scelta del comparatore durante il processo di determinazione del prezzo e il rimborso da parte dell'AIFA. Per raccogliere informazioni è stato inviato un questionario alle aziende coinvolte nelle negoziazioni per i farmaci con indicazione per malattia rara. L'outcome dello studio dimostra che dai comparatori attualmente in uso spesso emergono evidenze inferiori a quelle del prodotto in valutazione. Emerge inoltre che i comparatori sono farmaci a brevetto



scaduto oppure prescritti in regime off-label e nel momento in cui si utilizza un comparatore non adeguato i tempi di approvazione si allungano. La proposta del gruppo di lavoro è quella di effettuare una revisione dei criteri di scelta dei comparatori e di valutazione per i farmaci orfani, affinché possano essere adeguatamente riconosciuti e remunerati gli investimenti in ricerca e sviluppo e il loro valore terapeutico unico.

Il secondo tema su cui l'Osservatorio si è impegnato è quello della partecipazione del paziente alla terapia tramite il progetto inPAGS. Si tratta di un'idea nata sulle malattie rare e poi allargata a tutti i pazienti in quanto il ruolo del paziente nel percorso decisionale è importante: inPAGS è un network formato da 54 Associazioni e Organizzazioni di pazienti che hanno aderito al progetto. Il primo outcome riguarda il nuovo Regolamento Recante Norme sull'Organizzazione e il Funzionamento della CSE di AIFA adottato da aprile 2024: l'articolo 11 prevede la possibilità per la medesima Commissione di ascoltare le associazioni di pazienti e società scientifiche nei processi decisionali regolatori.

Successivamente viene lasciata la parola a Rita Francesca Scarpelli che racconta l'esperienza della Regione Calabria nel tema delle malattie rare. A partire dal 2022 è stato introdotto il nuovo Regolamento che facilita l'accesso alle terapie in particolare per le patologie rare e prevede un inserimento diretto dei farmaci nel prontuario terapeutico. Questo ha consentito la drastica riduzione dei tempi di inserimento passando da circa 9 mesi a 13 giorni. Una volta che il farmaco si trova in prontuario, è stata introdotta la possibilità per le aziende sanitarie ospedaliere di approvvigionarsi del farmaco anche nelle more della definizione della gara regionale. Ultimamente, per quei farmaci che sono sottoposti a registro di monitoraggio AIFA è stata disposta l'attivazione diretta del registro nel momento in cui il farmaco viene inserito in prontuario in modo da ridurre i tempi di pronta disponibilità della terapia. Al momento, si stanno concentrando sulla presa in carico del paziente grazie a un confronto con le associazioni dei pazienti che hanno segnalato problematiche riguardanti l'approvvigionamento del farmaco presso le farmacie territoriali per cui si sta valutando di mettere in contatto l'ambito ospedaliero con quello territoriale inserendo un farmacista ospedaliero di riferimento per le malattie rare.

A questo punto prende la parola Annalisa Scopinaro, presidente di UNIAMO FIMR Onlus - Federazione Italiana Malattie Rare. L'associazione italiana si è posta l'obiettivo entro il 2030 di ridurre i tempi di diagnosi a meno di un anno dalla comparsa dei primi sintomi. A questo scopo l'intelligenza artificiale aiuterebbe a processare i dati in tempi brevi in modo che il medico abbia gli strumenti per determinare un sospetto di diagnosi. Le problematiche successive analizzate dalla Federazione sono determinate dall'accesso alle cure e ai percorsi di presa in carico dei pazienti, dato che solo il 5% delle malattie rare prevede trattamenti riabilitativi. Alcune soluzioni a tali problematiche sono state implementate con la legge 175 del 2021 che prevede "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani" e con il Piano nazionale malattie rare (PNMR) 2023-2026. L'obiettivo è quello di migliorare la qualità di vita del paziente non solo dal punto di vista dell'outcome clinico, ma anche come miglioramento di una serie di elementi collaterali.