

2.1 Un domani già presente (dai *wearables* alle terapie digitali)

La tecnologia rappresenta naturalmente una condizione non sufficiente, ma necessaria di una simile esperienza. Significativamente, la sua funzione non è solo quella di un potente abilitatore di soluzioni sanitarie, ma anche di un alleato della “normalizzazione” della salute: in questo senso aiuta la familiarità sempre più ampia con i dispositivi digitali più diffusi (dagli *smartphone* agli *smartwatch*), a condizione che siano questi stessi, grazie alla loro polifunzionalità, gli strumenti primari per il controllo e la manutenzione della salute. Impiegarli per il monitoraggio costante dei parametri vitali significa anche assicurare una precocità intercettiva che restituisca alle azioni e alle procedure sanitarie il valore di un accompagnamento costante, massimizzandone nel contempo l'efficacia. Nel caso di patologie come la demenza, sono già in corso progetti per trasformare il monitoraggio a distanza in una pratica continua, al di là del momento eccezionale della visita medica, affidandosi agli stessi *devices* che sono ormai nostri compagni quotidiani. A questo mira lo studio inaugurato da Biogen in *partnership* con Apple¹⁵ per verificare la possibilità di assegnare a dispositivi come Apple Watch e iPhone un ruolo chiave nel monitoraggio delle prestazioni cognitive, in modo da individuare precocemente il declino - anche lieve - delle facoltà correlate. Obiettivo dello studio, che coinvolge sia giovani sia adulti tendenti all'invecchiamento, è quello di sviluppare un sistema di biomarcatori digitali per sorvegliare nel tempo l'andamento della salute cognitiva, identificando i primi segni del cosiddetto MCI (Mild Cognitive Impairment), che ad oggi colpisce tra il 15 e il 20% degli ultra 65nni. La precocità è un elemento chiave nel tracciamento dei disturbi cognitivi, in particolare delle demenze (tra cui l'Alzheimer, come si è visto): lo scopo è quindi intercettare l'insorgenza dei primi sintomi, dalla distrazione alla perdita di memoria, che si manifestano anche anni prima della diagnosi

15 Cfr. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-launch-pioneering-study-develop-digital-biomarkers>

sanitaria “ufficiale”. La consuetudine di utilizzo degli *smartphone* e dei *wearables*, che accompagnano ogni momento della vita, oltre che la loro ampia diffusione in tutte le fasce d’età e le categorie sociodemografiche, li rendono i candidati ideali per eseguire con discrezione e con efficacia l’opera di controllo dei marcatori individuati, senza smettere di accompagnare la quotidianità lontano dalla medicalizzazione.

Questi stessi dispositivi “generalisti” possono diventare il veicolo delle cosiddette “digital therapeutics” (DTx) o terapie digitali: *software* specializzati che integrano le tradizionali terapie farmacologiche, fornendo strumenti aggiuntivi per il trattamento di alcune patologie, o che intervengono a supporto, in assenza o in sostituzione delle terapie classiche per disturbi cronici come asma, diabete, dipendenze, o per disturbi psicologici o neurologici. Tipicamente, si tratta di piattaforme e/o applicazioni (inclusi i *videogames*), basate su dati e algoritmi e finalizzate a modificare comportamenti e stili di vita, ma da considerare come veri e propri farmaci (distinte quindi dalle app di *fitness* e benessere), e che vanno quindi regolamentate analogamente - approvate, messe in commercio e prescritte da un medico. La prima tra queste terapie, sviluppata in Germania, dov’è tuttora utilizzata in ambito ospedaliero, è dedicata alla depressione¹⁶; tra quelle già adottate in ambito internazionale rientrano app per i disturbi nello spettro autistico, l’acufene e l’obesità.

2.2 Le prospettive: monitorare, intercettare, prevedere, personalizzare

La telemedicina è definita dalla Conferenza delle Regioni¹⁷ come “un approccio innovativo che riorganizza la rete assistenziale sanitaria, agevolando l’erogazione dei servizi a distanza attraverso dispositivi digitali, internet e i nuovi sistemi di comunicazione a distanza”. Le fasi del processo assistenziale coperte vanno dalla televisita al telemonitoraggio, allo *screening* per l’identificazione precoce dei disturbi - come si è visto nel caso delle demenze - ma si estendono fino alla predizione, e quindi alla prevenzione, di eventi critici, e alla personalizzazione dei trattamenti e delle terapie. Se per la televisita, che prevede un’interazione a distanza tra medico e paziente anche con la mediazione del *caregiver*, le prassi e gli strumenti coinvolti non si discostano significativamente da quelli disponibili per la (video)comunicazione a distanza, per il telemonitoraggio, lo *screening* e la medicina predittiva entrano in gioco tecnologie specifiche, sia a livello *hardware* sia *software*. In particolare,

16 Cfr. <https://www.marionegri.it/magazine/terapie-digitali>

17 Cfr. Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, “Erogazione delle prestazioni di specialistica ambulatoriale a distanza”, <http://www.regioni.it/download/conferenze/618444/>.

il telemonitoraggio presuppone l'impiego di dispositivi che fuori dai confini nazionali sono largamente diffusi anche per effetto del riconoscimento della prestazione erogata e del valore generato grazie alla rimborsabilità (come per esempio in Francia, Germania e Regno Unito), garantendo così una ampia accessibilità per i pazienti.

A consolidare la presa d'atto dell'importanza del telemonitoraggio è stata senz'altro l'emergenza pandemica, che imponendo il distanziamento sociale ha costretto alla ricerca di soluzioni tecnologiche in grado di continuare a garantire la soddisfazione dei bisogni dei pazienti e il mantenimento del rapporto medico-paziente. Tanto il mondo scientifico quanto quello istituzionale hanno convenuto la necessità di una rapida implementazione delle soluzioni di telemedicina per proteggere dai contagi le popolazioni più fragili, come quelle dei cardiopatici e dei diabetici. A questo proposito, le società scientifiche diabetologiche (SID, AMD, SIE), ma anche la Federazione italiana dei Medici di Medicina Generale, hanno auspicato la disponibilità di soluzioni digitali specifiche per la gestione della cronicità. Se l'utilizzo di sensori per l'automonitoraggio glicemico (Continuous Glucose Monitoring oppure Flash Glucose Monitoring) rappresenta peraltro ormai una realtà consolidata essendo divenuto, in pochi anni, lo standard di riferimento nel diabete di tipo I. La situazione pandemica ha, viceversa, fatto emergere la necessità di coinvolgere in questo processo di innovazione digitale la popolazione diabetica di tipo II, spesso più anziana e più fragile, che ha visto ridurre notevolmente il livello di presa in carico negli ultimi 18 mesi e che potrebbe beneficiare in modo sostanziale dall'adozione di meccanismi di gestione in remoto.

TELEMONITORAGGIO

Sono sempre più numerose le evidenze cliniche, oltre che le valutazioni di rapporto tra costi ed efficacia e le attestazioni di migliore accettazione da parte del paziente, che suggeriscono la necessità di lavorare sull'integrazione del telemonitoraggio nella pratica clinica standard, per garantire il controllo e la cura a distanza. I sistemi connessi a tali dispositivi consentono infatti di inviare alla struttura sanitaria i parametri clinici, oltre che le informazioni sul *device* stesso, monitorandone costantemente lo stato. A beneficiarne sono non solo i pazienti, più sicuri grazie al rilevamento tempestivo delle anomalie e con una migliore qualità di vita grazie alla riduzione del numero di visite, ma lo stesso sistema sanitario, più efficiente grazie alla riduzione del numero di controlli e alla minimizzazione dei ricoveri, con benefici sui costi sanitari e sociali.

Le patologie metaboliche - come il diabete - e quelle cardiache hanno fornito in questo senso significativi riscontri, sia in regime di ordinaria amministrazione sia di emergenza sanitaria. Per quanto riguarda i pazienti affetti da diabete mellito, si parla di soggetti che durante l'emergenza COVID-19 hanno

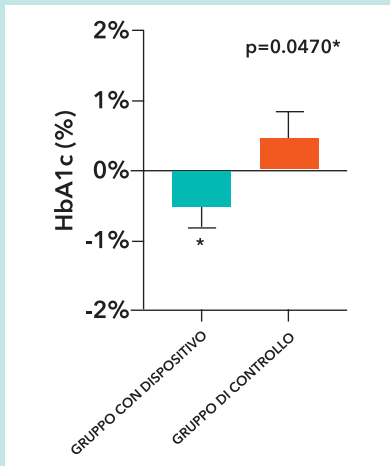


Figura 1. Risultati dello studio pilota per il controllo da remoto tramite dispositivo di telemedicina del tasso di emoglobina glicosilata. Fonte: Luzi L. et. A., 2021

evidenziato un rischio doppio di venire ospedalizzati e triplo di essere ricoverati in terapia intensiva. In uno studio specifico realizzato sull'area milanese si ipotizza una possibile correlazione tra alcuni dei fattori di vulnerabilità al diabete mellito, tipici dell'area - legati al cosiddetto "Urban Diabetes", caratteristico degli agglomerati urbani - e l'alta incidenza dell'epidemia da coronavirus nella stessa area: lo stesso studio espone alcuni dati originali risalenti al gennaio 2020, che mostrano l'efficacia del monitoraggio remoto tramite un dispositivo di telemedicina - c.d. Flash Glucose Monitoring - durante il *lockdown* per tenere sotto controllo il tasso di glucosio dei pazienti (fig. 1). Il controllo remoto potrebbe rivelarsi cruciale anche per altre patologie, come quelle cardiache, che richiedono un monitoraggio costante di questo e di altri indicatori

vitali. Più in particolare, il trattamento delle patologie cardiache ha beneficiato della diffusione di -dispositivi medici impiantabili - come *pacemaker*, defibrillatori e *loop recorder* - che opportunamente integrati possono garantire la gestione del paziente a distanza. Il monitoraggio da remoto può vantaggiosamente integrare la terapia per patologie come lo scompenso cardiaco, che interessa nel nostro Paese oltre 1 milione di persone, con mortalità a un anno del 26,2%: è possibile interrogare a distanza il dispositivo impiantabile in modalità *wireless* e inviare i dati alla struttura sanitaria, nell'ambito di un protocollo di sicurezza per la protezione dei dati personali in linea con il GDPR e con gli standard di cybersecurity. Ulteriore opportunità è quella di avvalersi per il monitoraggio di sistemi mobili, ovvero app per *smartphone*, che aumentano il raggio d'azione e la tempestività della comunicazione rispetto ai trasmettitori tradizionali (fissi nell'abitazione): i dati mostrano ottimi risultati raggiunti al riguardo anche nel caso di utilizzo da parte della popolazione più anziana, con una frequenza della trasmissione ogni 1,6 giorni in media; la comunicazione tra *loop recorder* e *smartphone* è stato dimostrato essere 20 volte più rapida rispetto al monitoraggio remoto standard, garantendo quindi la tempestività massima nell'invio delle informazioni. L'utilizzo del servizio di telemonitoraggio ha riflessi importanti sul fronte organizzativo, come hanno sperimentato le strutture che lo hanno implementato e che hanno riassegnato ruoli e compiti alle risorse esistenti. L'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione, in questo senso, ha sviluppato un modello organizzativo, sperimentato e poi recepito nelle linee guida, che prevede l'assegnazione di ogni paziente a un infermiere responsabile della continuità delle cure e della revisione delle trasmissioni; a sua volta, egli riferisce a un medico responsabile della supervisione del processo, del consenso informato e della gestione clinica. In questo modello, il paziente, informato all'inizio del processo, viene informato nel dettaglio sul servizio, precisando anche che non si tratta di un sistema di gestione delle emergenze, che devono continuare ad essere gestite tramite le vie tradizionali (chiamando il 118 e chiedendo un'ambulanza o recandosi al pronto soccorso).

Dalla possibilità del monitoraggio discende quella di intercettare le criticità, ma anche quella di costruire modelli previsionali e personalizzare le terapie: tanto più questa possibilità diventa cruciale quando si tratta di malattie che richiedono un approccio a sé e un percorso individualizzato. Nell'ambito del progetto biennale "Rare 2030"¹⁸, culminato a febbraio 2021 con la presentazione al Parlamento europeo di raccomandazioni specifiche per tutelare la salute dei pazienti con malattia rara, il tema della Digital Health è stato oggetto di una tavola rotonda dedicata, che ha evidenziato tra le priorità l'implementazione della teleassistenza e della telemedicina. In particolare, è stata evidenziata l'utilità del fascicolo elettronico personalizzato, da uniformare a livello nazionale ed europeo, che consentirebbe alla persona - messa concretamente al centro del sistema assistenziale e sanitario - di collezionare in un unico luogo tutta la documentazione clinica che lo riguarda, mettendo nel contempo a disposizione della ricerca i dati raccolti. L'esperienza maturata negli *screening* prenatali per le malattie rare ha mostrato la necessità di implementare processi di qualità per la conservazione e il trattamento delle informazioni raccolte tramite i campioni biologici, preferendo all'anonimizzazione la pseudonimizzazione dei dati, che consente di mantenere la relazione del dato al paziente; su questo aspetto, è cruciale uniformare le linee guida nell'ambito della rete delle Biobanche, adottando un modello di consenso informato allo stesso tempo flessibile e sicuro. Gli stessi dati, sempre raccolti e gestiti nel rispetto delle norme e nell'ottica della centralità anche giuridica del paziente, potrebbero infatti essere estrapolati per implementare registri di patologia, risolvendo il problema dei *follow-up* a lungo termine per monitoraggi di sicurezza ed efficacia dei nuovi farmaci, e supportando lo studio dell'evoluzione delle malattie nel tempo, in funzione delle modifiche terapeutiche così come anche producendo dati di Real World Evidence (RWE) grazie all'utilizzo di farmaci innovativi in alcune patologie¹⁹. Il presupposto essenziale di queste prospettive, così come di altre dischiuse dalle potenzialità tecnologiche è che i dati siano interoperabili, oltre che condivisi, e i linguaggi univoci: nel medesimo rapporto si ribadisce la necessità di rendere obbligatori i formati FAIR e l'uso di codici ontologici, oltre che di linguaggi specifici, per tutte le nuove raccolte di dati, e di incoraggiare la trasformazione dei database già esistenti.

18 Cfr. Uniamo-FIMR, RARE2030, Report, 2020

19 È in fase di *start up* un progetto di RWE di Alexion per i pazienti affetti da EPN che sarà disponibile nei prossimi mesi e che raccoglierà e valuterà anche dati relativi ai costi delle patologie e agli impatti potenzialmente positivi sul sistema socio-economico di terapie di avanguardia

2.3 Integrare la trasformazione: organizzazione e normativa

Il Fascicolo Sanitario Elettronico è una delle proposte del ministero della Salute riportate nel Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, unitamente all'armonizzazione dei flussi informativi e all'aggregazione delle migliori piattaforme regionali per garantire assistenza sanitaria remota. Le progettualità in tema di innovazione, dunque, non mancano: tuttavia, questa innovazione va interpretata non solo come introduzione di nuove tecnologie, ma anche e soprattutto come capacità di messa a terra normativa, organizzativa e infrastrutturale, senza le quali realizzare medicina personalizzata e *targeted therapy* diventa impossibile. Nel nostro Paese, il termine "telemedicina" è infatti già noto almeno dal 2014, quando la Conferenza Stato-Regioni ha approvato le Linee di indirizzo nazionali in merito, per uniformare quanto più possibile la situazione a livello nazionale: missione non del tutto compiuta, vista l'eterogeneità di implementazione dei servizi di telemedicina, che ha condotto nel 2016 a istituire nell'ambito dell'ISS il Centro Nazionale Telemedicina. Il CNT coordina l'attività del Gruppo di studio Nazionale sulla Valutazione Economica dei Servizi in Telemedicina, la cui esigenza è sorta in base all'evidente centralità del tema tariffario, il 6 marzo 2020. Nel frattempo, con l'esplosione della pandemia da coronavirus, la telemedicina è stata sempre più spesso evocata - o invocata - come soluzione alla necessità di continuità terapeutica: in questo contesto è stato pubblicato il rapporto dell'ISS "Indicazioni *ad interim* per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19", anche con il supporto del Gruppo COVID-19 e malattie rare²⁰. Gli auspici si scontrano tuttavia ancora con la mancanza di un quadro normativo condiviso, per avviare alla quale a luglio 2020 la Commissione Salute delle Regioni ha predisposto il già citato documento "Erogazione delle prestazioni di specialistica ambulatoriale a distanza-servizi di Telemedicina", per definire modalità e condizioni della tele visita in maniera da avvicinarla il più possibile all'esperienza "in presenza". Il documento, in cui si definiscono specifici criteri e modalità della tele visita nel paziente cronico, è sfociato nella base comune di indirizzo costituita dalle "Indicazioni nazionali" approvate il 17/12/2020 in Conferenza Stato-Regioni²¹, in cui la remunerazione della tele visita è equiparata a quella in presenza, e che prevede l'implementazione mediante piani locali; nel frattempo, solo dieci regioni (Campania, Veneto, Abruzzo, Piemonte, Toscana, Lazio, Lombardia, Liguria, Friuli Venezia Giulia

20 Cfr. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+12_2020+telemedicina.pdf/387420ca-0b5d-ab65-b60d-9fa426d2b2c7?t=1587107170414

21 Cfr. "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina", ministero della Salute, allegato all'Accordo Stato-Regioni, 27 ottobre 2020, <http://www.statoregioni.it/media/3221/p-3-csr-rep-n-215-17dic2020.pdf>

e Sardegna) hanno finora formalizzato la tariffazione della televisita. Anche per quanto concerne il telemonitoraggio, malgrado i riconosciuti benefici, la diffusione sul territorio nazionale è tutt'altro che uniforme: mancano linee guida aggiornate sia a livello nazionale sia regionale, e in particolare in questo secondo caso spicca la mancanza di indicatori per l'adozione, che resta a macchia di leopardo, e di una governance che definisca regole di sistema, attori riconosciuti, uffici responsabili, standard tecnologici e di sicurezza (il progresso delle tecnologie impone peraltro già una revisione dei presupposti normativi esistenti, come le Linee di Indirizzo sopra menzionate), nonché meccanismi di finanziamento che superino la logica dei silos, mentre l'investimento in infrastrutture e strumenti tecnologici (oltre che per staff dedicato) è finora stato a carico delle aziende produttrici di dispositivi e delle aziende ospedaliere. A proposito di risorse economiche, allo stato attuale il monitoraggio remoto viene rimborsato, con coperture non esattamente sovrapponibili, dalla Regione Veneto, dalla Liguria, dalla Toscana, dalla Provincia Autonoma di Trento e dalla Regione Piemonte, mentre in Regione Lazio la valutazione per definire la tariffazione delle prestazioni è ancora in corso. Ancora, un punto particolarmente delicato riguarda la tutela legale del medico, sul quale va condivisa una normativa specifica tra istituzioni e professionisti sanitari, calando la telemedicina nella peculiarità delle diverse situazioni terapeutiche; diversamente, il rischio delle linee guida eccessivamente generali è quello di generare fenomeni difensivi, e quindi nuovamente di non favorire la diffusione di pratiche che pure si sono già dimostrate estremamente vantaggiose. Discorso analogo riguarda le terapie digitali, per le quali, a livello di effettiva integrazione nei sistemi sanitari, esiste una differenza significativa tra la situazione negli USA e quella europea, dove i vari Paesi sono tutt'altro che allineati quanto ad approvazioni, prescrittibilità e quindi rimborsabilità; in particolare per l'Italia²² è in via di chiarimento la questione della competenza e della conseguente regolamentazione. Più in generale, una reale integrazione della trasformazione non potrà prescindere dall'aggiornamento e dall'implementazione dei LEA, con un'azione che comprenda allo stesso tempo il versante infrastrutturale quanto quello organizzativo e normativo. Il PNRR prevede da questo punto di vista un impegno per uniformare la situazione sia in senso geografico sia territoriale, ricentrandolo il sistema sulla persona invece che sulle prestazioni, e spostando il baricentro rispetto alla prevalenza ospedaliera che ha sinora dominato la scena: l'auspicio è in ogni caso che gli investimenti attesi vadano impiegati in un'ottica di ripensamento del sistema, non solo di riparazione dei suoi strappi.

22 Cfr. AA.VV., "Terapie digitali, una opportunità per l'Italia", *Tendenze Nuove*, 1/2021

3.1 L'investimento in ricerca tra pubblico e privato

Quello tra accessibilità, inclusione e sostenibilità è da sempre per i sistemi sanitari un equilibrio precario. Per il sistema italiano in particolare la sfida è acuita dall'invecchiamento della popolazione e dall'aumento del peso delle cronicità, che si sposano alle criticità strutturali, organizzative e gestionali, come già evidenziato. La collaborazione tra settore pubblico e soggetti privati, nelle sue varie forme, è stata storicamente individuata come una delle principali vie per affrontare questa sfida. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, i partenariati pubblico-privati sono tra gli strumenti principe per promuovere la ricerca e "stimolare lo sviluppo di vaccini, farmaci e strumenti diagnostici quando le sole forze di mercato non bastano"²³: per completare la definizione, vanno menzionate le competenze tecnico-scientifiche, le risorse finanziarie e le capacità gestionali che il settore privato mette a disposizione quando le sole forze pubbliche a riguardo non bastano. Nell'ambito della ricerca scientifica e farmacologica, in particolare, parliamo di un'opportunità sempre più strategica, considerando che in Italia la percentuale del PIL devoluta agli investimenti in ricerca e sviluppo è di poco superiore all'1%, e rappresenta la metà della media dell'Unione europea. Generalmente parlando, sono le imprese a trainare nel nostro Paese la spesa in ricerca e sviluppo, facendosi carico nel 2018 del 63% della spesa complessiva per 25,2 miliardi di euro, mentre la quota pubblica rappresenta quindi circa un terzo degli investimenti totali in R&S²⁴, della quale circa il 9% è destinato all'ambito sanitario²⁵.

Il Piano Operativo Salute del ministero, che ha preso avvio il 25 febbraio

23 https://www.who.int/health-topics/research/#tab=tab_1, traduzione propria

24 Cfr. ISTAT, *Ricerca e sviluppo in Italia - anni 2018-2020*, 21 settembre 2020, https://www.istat.it/it/files//2020/09/Ricerca_e_sviluppo_2018_2020.pdf

25 Cfr. AGI-OpenPolis, *Focus Europa - Ricerca e sviluppo: quanto investono l'Italia e i Paesi Ue in questo settore*, 29 novembre 2019, <https://www.openpolis.it/ricerca-e-sviluppo-quanto-investono-litalia-e-i-paesi-ue-in-questo-settore/>

2021²⁶ con la pubblicazione dei primi 4 bandi per progetti dedicati ad altrettante traiettorie di sviluppo (Active&Healthy Ageing; eHealth e diagnostica avanzata; medicina rigenerativa, predittiva e personalizzata; biotecnologia, bioinformatica e sviluppo farmaceutico) prevede complessivamente 200 milioni di euro ripartiti tra il sud (80%) e il nord (20%) del Paese, e mira prioritariamente a risultati come la digitalizzazione di prodotti e servizi destinati alle comunità residenziali per anziani, la mappatura delle alterazioni genomiche di patologie complesse ad elevato impatto (tra cui quelle oncologiche, cardiologiche e neurologiche), e la realizzazione di *hub* di ricerca clinica per lo sviluppo di terapie innovative. In questo contesto, la collaborazione tra pubblico e privato potrebbe svolgere un ruolo importante, confermando la sua vocazione trasformativa: tuttavia, soprattutto in tempi recenti, questa vocazione è stata messa in discussione, e fatta oggetto di contestazioni favorite da processi non sempre lineari, appesantiti da prescrizioni burocratiche. Nel corso della pandemia, per esempio, tali contestazioni hanno trovato esito anche in sede legale, rispetto ad alcune sperimentazioni cliniche, salvo risolversi in un nulla di fatto: segno ulteriore della necessità di semplificazione dell'iter senza la quale si rischia di vanificare gli sforzi anche economici. In tema di sperimentazioni, è cruciale il coordinamento dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche, cruciale per garantire la possibilità ad alcune categorie di pazienti di attingere precocemente a una terapia altrimenti ancora indisponibile. Nel caso delle persone con malattia rara, l'accesso alla sperimentazione è infatti spesso l'unica possibilità in questo senso: semplificare e abbassare il vincolo di numerosità necessaria per dare avvio a una sperimentazione, significa aumentare il numero di sperimentazioni, e quindi fare un reale passo in avanti nella direzione dell'inclusività del sistema.

3.2 Farmaci e terapie: la sfida dell'accessibilità

Secondo AIFA, lo scenario farmacologico prevede "l'arrivo in quantità crescente di farmaci innovativi e di risposte terapeutiche per patologie attualmente ancora prive di cura"²⁷. La crescita delle sperimentazioni profit, che passano dalle 104 del 2014 alle 138 del 2016 e alle 172 del 2018, e che interessano anche le malattie rare, è un inequivocabile segnale in questo senso. La Strategia Farmaceutica per l'Europa, adottata il 25 novembre 2020²⁸, individua tra gli obiettivi primari l'accessibilità, anche economica,

26 http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5345

27 AIFA, "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia" 15° rapporto nazionale, 2016

28 Cfr. <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2020/IT/COM-2020-761-F1-IT-MAIN-PART-1.PDF>

dei medicinali, proponendosi di rispondere alle esigenze mediche non soddisfatte - *in primis* quelle per le 7000 malattie rare note, per il 95% delle quali non esistono opzioni terapeutiche, ma anche quelle correlate a vaccini o altri trattamenti per minacce sanitarie emergenti e a nuovi antimicrobici per contrastare la sempre crescente resistenza.

FARMACI ORFANI

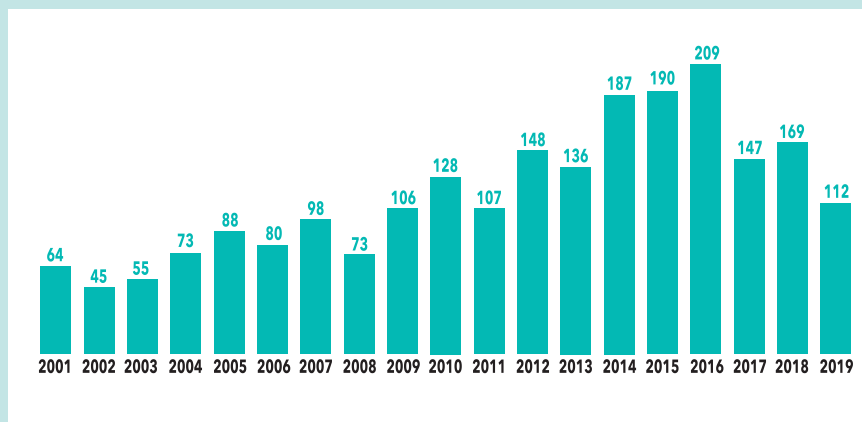


Figura 2. Numero di farmaci definiti come orfani. Fonte: EMA

A fine 2018, sono 109 i farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia, sui 135 autorizzati da EMA, con una leggera crescita del numero di autorizzazioni AIFA nel corso dell'anno. In aumento dal 2014 al 2018 anche il consumo di farmaci orfani (+43,5%, e +66,6 sul totale del consumo di farmaci) e la relativa spesa (+68%, da 1.060 mln € del 2014 a 1.781 mln € nel 2018, con un aumento dell'incidenza sul totale della spesa farmaceutica del 52,5%); i farmaci per le malattie rare compresi nell'elenco della Legge 648 del 1996 nel 2019 è di 29, in aumento rispetto ai 13 del 2012.

Nonostante questi positivi risultati, resta lungo il percorso per assicurare la piena accessibilità delle terapie e dei farmaci. Le maggiori difficoltà, come spesso accade nel nostro sistema sanitario, sono riconducibili alla disomogeneità di approccio tra le regioni, che complica e rallenta la modalità di accesso a farmaci e terapie che finiscono per cadere fuori dal perimetro di rimborsabilità a causa dei ritardi. L'inserimento dei farmaci orfani nel prontuario regionale soffre del mancato coordinamento regionale: un ostacolo che sarebbe superato se il farmaco fosse riconosciuto come innovativo, e come tale inserito direttamente su tutto il territorio nazionale senza l'onere per l'azienda di una negoziazione regione per regione. È tuttavia necessario un percorso specifico per il riconoscimento del requisito di innovatività, che prevede tra l'altro l'impossibilità per l'azienda di accedere al fondo degli acquisti diretti dei farmaci orfani e la necessità di ripianare il payback: modalità che scoraggiano la decisione dell'azienda e la dispongono ad accettare le tempistiche di inserimento in prontuario delle singole regioni, che finiscono per penalizzare i pazienti. Ulteriore criticità è quella legata alla sostenibilità dei percorsi di accesso al farmaco garantito attraverso

le risorse del fondo AIFA (legge 326/2003, art. 48), messa a rischio dall'incremento del numero dei beneficiari con malattia rara (più che decuplicati negli ultimi tre anni). Infine, una pratica degna dell'attenzione del nuovo regolamento Ue sui farmaci orfani è legata al riconoscimento come farmaco orfano di molecole che sono invece preesistenti: pratica eticamente discutibile, ma soprattutto potenzialmente lesiva degli interessi dei pazienti. Il disincentivo a questo tipo di pratica dovrebbe andare di pari passo con la difesa degli incentivi già ottenuti per la produzione di farmaci, oltre che con ulteriori incentivi diretti allo studio e alla ricerca di terapie per patologie ancora mai indagate.

Dopo la fase di ricerca, le terapie che si affacciano alla clinica necessitano dunque, per essere introdotte, di una messa a terra anzitutto organizzativa e infrastrutturale: la scommessa dell'accessibilità dipende dalla capacità di realizzare un cambio di paradigma, soprattutto quando si parla di terapie geniche o di patologie ancora mai trattate farmacologicamente. La carenza di personale e di centri esperti mette capo a una difficoltà di presa in carico del paziente, a cui spesso si è riusciti ad ovviare solo grazie a programmi di uso compassionevole erogati da varie aziende farmaceutiche, tra cui Alexion. L'evidente carenza di sistema compromette la possibilità di accesso alle terapie, in particolare alle più avanzate: l'investimento sul personale e sulla formazione si rivela altrettanto necessario di quello sulla sperimentazione, dal momento che la risposta alle esigenze di determinate categorie di pazienti richiedono un impegno organizzativo complesso e una notevole capacità di gestione della complessità, senza le quali l'accessibilità delle cure resta puramente teorica.

3.3 Quali policy per i PPP?

I partenariati pubblico-privati hanno preso gradualmente piede per regolare l'intervento di privati a sostegno del settore pubblico, con lo scopo di realizzare, rinnovare, gestire o mantenere opere infrastrutturali, ovvero per fornire servizi²⁹. Possono essere di tipo contrattuale, oppure istituzionalizzato: nel primo caso, si tratta di un accordo sottoscritto dalla parte pubblica e da quella privata per gli scopi già menzionati, mentre nel secondo caso ha luogo la creazione di una nuova entità giuridica, partecipata da entrambi gli attori, per le stesse finalità: le modalità sono definite nel Trattato Unico sulle società a partecipazione pubblica, che stabilisce che al soggetto privato si debba riconoscere un valore della quota di capitale sociale della società mista non inferiore al 30%. I casi più noti di PPP riguardano la realizzazione di strutture ospedaliere o istituti di ricerca e cura, che rientrano in questa seconda fattispecie; ma le collaborazioni possibili abbracciano tutto l'arco della salute,

²⁹ Cfr. S. Catuogno, *Il partenariato pubblico-privato in sanità - Il ruolo del non profit e le implicazioni sulla performance*, Giappichelli, Roma 2017

dalla ricerca alla sperimentazione, dalla terapia alla cura, fino all'assistenza e alla riabilitazione, passando per lo sviluppo di terapie innovative e l'attivazione di soluzioni tecnologiche per prestazioni sanitarie a distanza.

Gestire fattispecie così numerose e diverse di partenariato rappresenta senz'altro una sfida al nostro sistema salute, che tuttavia - alla luce dell'obiettivo di sostenibilità economica e dell'andamento esponenziale dell'innovazione tecnologica - non può tuttavia permettersi di eluderla, né tanto meno di confinarla al momento emergenziale. D'altro canto, l'istituto stesso del PPP sorge dalla constatazione che non sia realistico - e/o auspicabile - avocare al soggetto pubblico ogni competenza e ogni onere. In questo senso, le rinate tentazioni di stigmatizzare la collaborazione con il privato dovrebbero tenere conto dell'obiettivo del sistema sanitario di conservare e anzi rafforzare le caratteristiche di universalità, equità e accessibilità del servizio offerto, caratteristiche che risultano non solo perfettamente compatibili, ma anzi dipendenti dal fatto che tale servizio, restando pubblico, venga erogato anche avvalendosi del contributo di attori privati.

Un contributo che diventa ancor più sostanziale, se si tiene conto della necessità di ricentrare l'intero sistema sanitario intorno al paziente. La sempre maggiore incidenza delle cronicità - correlata, come abbiamo visto, all'invecchiamento progressivo -, e l'occorrenza sempre più significativa di multimorbilità hanno decisamente complicato il vissuto dei malati, in particolare nelle patologie oncologiche e oncoematologiche: i pazienti necessitano di assistenza infermieristica continua e del consulto contemporaneo con più specialisti. Per costruire il nuovo impianto sanitario a partire dalle cronicità complesse è indispensabile un'opera di coprogettazione tra regioni e aziende private, che consenta di disegnare l'organizzazione ottimale del servizio, soprattutto nel caso dell'assistenza di prossimità: un servizio che nell'ipotesi ottimale è distribuito, e consente di evitare la frequenza ospedaliera oggi obbligatoria, per esempio, nel caso di terapie infusionali. Ma la cooperazione tra attore pubblico e privato potrebbe e dovrebbe spingersi oltre, risalendo fino alla programmazione economica: un approccio essenziale per garantire l'effettiva accessibilità di cure e farmaci, perché consentirebbe di riparare al divario tuttora significativo tra disponibilità dei dati, previsione dei fabbisogni e reale allocazione di risorse, che genera criticità sul piano della finanza pubblica.

L'approccio distribuito è fondamentale per la corretta impostazione dei PPP. Nel rapporto sulle sfide e le risposte di policy al problema del finanziamento della sanità del 2009³⁰, redatto dall'Osservatorio europeo sui sistemi e sulle

30 S. Thomson, T. Foubister, E. Mossialos, *Financing Health Care in the European Union - Challenges and policy responses*, Observatory Study Series nr 7, European Observatory on Health Systems and Policies, 2009 (https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/98307/E92469.pdf)

politiche sanitarie nel 2009, si suggeriva come possibile soluzione la centralizzazione della raccolta dei fondi: ma oggi nel nostro Paese la coesistenza a livello nazionale, e talvolta anche all'interno della stessa regione, di regole differenti in merito alle procedure d'acquisto complica l'approvvigionamento di servizi e forniture. In definitiva, in un momento cruciale per lo stanziamento di risorse destinate alla riorganizzazione dell'assistenza sanitaria, soprattutto quella domiciliare e territoriale, è importante realizzare quanto il successo dell'operazione - e quindi la migliore finalizzazione delle risorse stesse - sia legato a una vera e propria ricostruzione culturale, che scardini l'impostazione centralizzata per riallocare attività, funzioni e risorse, assicurando così la piena accessibilità della cura.



4.1 La sfida delle nuove competenze

L'obiettivo del PNP non si limita all'inibizione delle condizioni patologiche, ma si traduce nella creazione di "un livello di competenza, resilienza e capacità di controllo che mantenga o migliori il capitale di salute e la qualità della vita": questa la definizione di "empowerment", una delle parole chiave del piano. Le figure chiave individuate per favorirne l'acquisizione da parte dei cittadini sono gli operatori del sistema salute, il cui ruolo è al centro della trasformazione della salute da eccezione a regola: la premessa per coltivare la *health&science literacy* a livello collettivo è affidarne la cura *in primis* ai protagonisti del sistema. Nuovi paradigmi richiedono nuove competenze: certamente competenze digitali, che non si riducono tuttavia all'abilità nell'utilizzo di strumenti - pena la riduzione della tecnologia a mera strategia emergenziale, come accaduto in occasione della pandemia. Il tema della digitalizzazione va affrontato in chiave contestuale, superando il *digital divide* che oggi oppone aree urbane, dove la consapevolezza è nettamente superiore, e periferiche, che pure coincidono con le zone in cui il digitale apporterebbe i maggiori benefici. La formazione, necessariamente continua, deve consentire agli operatori - e in particolare ai medici di medicina generale - di calarsi nel contesto della trasformazione dei processi e dell'adozione delle nuove metodologie che la telemedicina porta con sé: ripensando il proprio ruolo a partire dal momento della visita, utilizzando correntemente il monitoraggio nella clinica, integrando la disponibilità dei dati e il loro adeguato trattamento, selezionando le informazioni da condividere e attingendo a quelle già condivise nel rispetto della centralità del paziente. A questo proposito diventa fondamentale mettere a punto regole chiare sulla tutela legale del medico, che rientra come già si è visto tra i possibili ostacoli alla diffusione estesa di pratiche come il telemonitoraggio.

Un importante nucleo di competenze da sviluppare è quello organizzativo e manageriale, vista la rilevanza che - come si è visto - l'aspetto gestionale

riveste nella messa a terra dell'innovazione, soprattutto per quanto riguarda le patologie croniche ad alta complessità. In questo senso, esperienze come il citato NeuroM-Neurology Management Lab, promosso da Biogen Italia, SIN-Società Italiana di Neurologia e SDA Bocconi-School of Management, coinvolgendo sia l'industria sia la ricerca e l'alta formazione, e rivolgendosi alle direzioni strategiche delle aziende sanitarie e alle figure apicali della neurologia non meno che a infermieri e farmacisti, possono rappresentare un modello di condivisione delle conoscenze tra tutti i soggetti interessati, siano essi sanitari o istituzionali. Tra le attività del Lab si segnalano i *workshop* di confronto tra i portatori di interesse sullo sviluppo della neurologia, le attività di ricerca (come quelle sull'uso degli strumenti digitali nella cura dei pazienti neurologici, sui modelli di *population health management* o sull'apicalità di genere in neurologia) e le pubblicazioni delle attività condotte nel biennio.

4.2. Per una cultura della scienza e della salute

La creazione di condizioni sicure e salutari di vita è premessa indispensabile per il contrasto di un ampio novero di malattie, che comprende anche quelle mentali, il cui rischio è stato significativamente elevato dalla situazione di perdurante incertezza e timore esperiti a causa della pandemia da COVID-19. A queste patologie guarda l'OMS, proponendosi di intensificare gli sforzi di prevenzione nell'ambito del più generale obiettivo di promozione di salute e benessere che rappresenta uno dei fronti del programma "United Action for Better Health in Europe"³¹, lanciato a livello europeo tramite l'ufficio regionale, in continuità con l'Agenda per lo Sviluppo Sostenibile 2030. Tra le quattro iniziative guida del programma, spicca quella denominata "Comportamenti più sani: incorporare intuizioni comportamentali e culturali", che mira a promuovere la consapevolezza di quanto i fattori culturali, sociali e comportamentali possano incidere nella cultura della salute, e quindi a incoraggiarne la conoscenza per migliorare l'alfabetizzazione sanitaria e più in generale la capacità delle persone di fare scelte sane.

A livello europeo, le ingenti risorse previste dal programma EU4Health³², supportato con finanziamenti per 9,4 miliardi di euro, sono dirette tra l'altro alla prevenzione delle malattie e alla promozione della salute in particolare fra la popolazione anziana, con la diffusione di uno stile di vita sano. Per questa fascia anagrafica più avanzata, particolarmente esposta alle croni-

31 Cfr. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-policy/european-programme-of-work/about-the-european-programme-of-work/european-programme-of-work-20202025-united-action-for-better-health-in-europe2>

32 Cfr. https://ec.europa.eu/health/funding/eu4health_it

cità oltre che terreno d'elezione per la diffusione di patologie neurologiche come la demenza, prevenzione significa anche e soprattutto diffusione della consapevolezza della patologia, per intercettarne i segnali allo stadio iniziale, superando il resistente stigma sociale. La cultura dello *screening* è in questo senso fondamentale per impostare il trattamento, oltre che dimensionare correttamente il fenomeno.

ALZHEIMER

Secondo il World Alzheimer Report del 2019, le persone colpite da demenza nell'anno sono più di 50 milioni, previste in crescita fino a 152 milioni nel 2050: questa patologia è la terza causa di morte in Europa occidentale tra gli over 65 e una delle principali cause di disabilità. Ci troviamo quindi di fronte a una priorità di sanità pubblica a livello mondiale.

Attitudes of healthcare practitioners to dementia

62% of healthcare practitioners still believe that dementia is part of normal ageing



Around **40%** of the public think healthcare practitioners ignore people with dementia



“ My neurologist ignored my presence when diagnosis was discussed with my husband ”

“ Neurologist diagnosed me with Alzheimer's at 56 telling me to go home and get my final affairs in order and wait until my premature death ”

“ They sometimes talk to my wife about things like I'm not even there, but I'm sitting right there ”

“ Many healthcare practitioners often do not believe I have dementia - which is abusive and offensive. But, also, they than talk over me, about me, and never to me... ”

Figura 3. Fonte: World Alzheimer Report 2019, Alzheimer Disease International

In Italia, nel 2017 l'ISS stimava circa 1 milione di pazienti con demenza, di cui 600-700mila pazienti affetti da Alzheimer. Il costo sociosanitario della patologia è stimato essere di 1 trilardo di dollari all'anno, destinato a raddoppiare entro il 2030. Stando ai dati dell'Osservatorio Demenze del medesimo Istituto Superiore di Sanità, nella sola Italia, questi costi si aggirano tra i 10 e i 12 miliardi di euro annui (6 dei quali per la sola malattia di Alzheimer), con un costo annuale diretto per ciascun paziente tra i 9mila e i 16mila euro, a seconda dello stadio di avanzamento della malattia in cui si trova. La malattia ha un impatto sociale fortissimo sui *caregiver*: si stima che per ogni paziente siano necessari in media 3 figure di cura, e le famiglie sostengono sovente ingenti costi informali. Ad

essere più esposte sono le donne, tra le quali una su 8 secondo l'Istat soffre di questa patologia.

A dispetto di queste cifre, si tratta di una patologia ancora difficile da riconoscere, persino per gli addetti ai lavori, che - secondo quanto emerge da un'indagine su 70mila rispondenti in 155 Paesi, riportata nel World Alzheimer Report 2019 - tendono a interpretarla come una normale conseguenza dell'invecchiamento.

Oggi sappiamo che la malattia di Alzheimer ha uno sviluppo progressivo: nelle prime fasi di decadimento cognitivo (mild cognitive impairment: MCI), le persone conducono una vita attiva e regolare, ma già alcuni sintomi - in particolare episodi di perdita di memoria - possono rappresentare un campanello d'allarme. Si tratta di segnali spesso non intercettati: eppure, una diagnosi precoce e tempestiva è ancora più importante alla luce delle evidenze della ricerca clinica globale, orientata verso potenziali terapie che agiscono sui meccanismi che si attivano nel cervello proprio nelle prime fasi della patologia. Questa nuova prospettiva investe naturalmente la dimensione organizzativa del SSN, in particolare nella capacità diagnostica attraverso biomarcatori specifici e reti di centri specializzati e dislocati sul territorio, nonché un maggiore dialogo tra questi centri e i medici di base. In Italia, il tentativo più organico di riconoscere la patologia è rappresentato dal Piano Nazionale Demenze, risalente al 2014, recepito dalle regioni in momenti differenti o addirittura non recepito (al 2019 mancano all'appello Basilicata, Molise, Sardegna, Abruzzo, Lombardia, Friuli-Venezia Giulia). Il piano codifica tre tipologie di servizi, tra i quali in particolare i Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze sono deputati alla valutazione, diagnosi e trattamento dei disturbi cognitivi e da demenza, mentre i Centri Diurni sono strutture sociosanitarie semiresidenziali che accolgono le persone affette, e le Strutture Residenziali, pubbliche e/o convenzionate o a contratto, sono destinate all'accoglienza a lungo termine. Si tratta tuttavia di servizi diffusi a macchia di leopardo, aperti sporadicamente e/o con tempi d'attesa lunghi (in particolare per i CDCD), e con un'offerta che specialmente al sud copre solo in parte le esigenze di base, come l'assistenza psicologica e la valutazione neuropsicologica. Non mancano esempi virtuosi di crescente consapevolezza del regolatore pubblico, come nel caso della Mappa per le Demenze della Regione Veneto, delle sperimentazioni del Caffè Alzheimer a Bologna o dei percorsi di assistenza e supporto della Regione Toscana. Parliamo ancora di eccezioni, in una situazione generalizzata di insufficienza della risposta a una domanda sempre più pressante, soddisfatta solo dal punto di vista del sollievo assistenziale tramite l'assistenza informale a carico delle famiglie e/o dei badanti, o con il ricorso agli accessi ospedalieri. Alla radice sta il perdurante fenomeno di debole riconoscimento della demenza, che dopo 15 anni di sperimentazione fatica ancora a trovare risposte strutturate.

La fase aperta nel post-pandemia con il Next Generation EU e il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza è contrassegnato ad un ritorno alla programmazione sanitaria di lungo periodo. Questa nuova pagina, ancora tutta da scrivere, non potrà prescindere dall'affrontare nodi irrisolti da tempo sul tema della gestione dell'Alzheimer sul territorio dal punto di vista sanitario e socio-sanitario. Tuttavia, per guardare davvero al futuro, e preparare il SSN alla prospettiva di un cambio di paradigma, si dovrà altresì guardare agli investimenti che si renderanno necessari per rispondere ai cambiamenti strutturali di domani, a partire dall'effettiva abilitazione della diagnosi precoce.

Nel nostro Paese, il PNP 2020-2025 assegna un ruolo di rilievo alla "health literacy", considerata come modalità primaria per realizzare la centralità della persona che rappresenta l'obiettivo cardine. La consapevolezza diffusa del valore della ricerca scientifica, dell'importanza della salute, della necessità di prendersene attivamente e responsabilmente cura, unita alla fiducia nella scienza medica e negli operatori sanitari, sono la base di partenza per rivoluzionare l'approccio nei confronti della patologia, ampliando il novero delle malattie che possono essere riconosciute, affrontate e curate con successo.

