

Associazione Italiana Anderson-
Fabry Onlus e Associazione
Italiana Gaucher Onlus:
la terapia infusione enzimatica
sostitutiva (ERT) -
Documento di dialogo con la
Regione Emilia Romagna

Documento di dialogo
29/07/2021

Indice

Premessa	2
Obiettivo del documento	3
Executive Summary	5
Gruppo di lavoro	4
Metodi	5
La proposta del Panel: il profilo della persona affetta da malattia di Fabry e malattia di Gaucher nella terapia di infusione domiciliare di ERT.....	10
Le basi etiche e normative dell'infusione domiciliare	12
La malattia di Fabry e la Malattia di Gaucher: la terapia infusionale nel vissuto della "persona con"	13
La terapia infusionale a domicilio nella normativa nazionale e regionale	18
Le terapie infusionali a domicilio nella normativa della Regione Emilia Romagna	27
Considerazioni finali	29
Appendice	30

Premessa

Molti pazienti con malattia di Anderson-Fabry e Malattia di Gaucher devono sottoporsi a terapia enzimatica sostitutiva, che consiste in un'infusione endovenosa di un enzima ogni 14 gg, che può durare fino a 4 ore. Questa terapia può essere somministrata in ospedale oppure, in alternativa, a domicilio, come previsto dal decreto autorizzativo di messa in commercio dei farmaci in questione. La possibilità di somministrare i farmaci a domicilio è stata sancita anche dal *“Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattie rare”* approvato dalla Conferenza Regioni PPAA il 7.11.2012, che afferma: *“Per alcuni prodotti farmaceutici spesso ad alto ed altissimo costo, specialmente per le malattie rare, la possibilità di somministrazione domiciliare è prevista dai decreti autorizzativi alla messa in commercio. L'accesso a tale somministrazione è un diritto del paziente, qualora le sue condizioni cliniche lo consentano. L'offerta dell'assistenza domiciliare, anche per quanto riguarda queste somministrazioni, attraverso l'SSR è compito che tutte le Regioni e le Province Autonome devono assolvere. Tale offerta (...) deve essere garantita dal servizio pubblico, a ciò deputato, anche se può in taluni casi essere integrata da un'offerta privata...”*

Ad oggi la regione Emilia Romagna ha scelto di non avvalersi delle offerte proposte dalle ditte farmaceutiche produttrici dei farmaci (come avviene in moltissime regioni italiane, dove questa opzione non comporta alcun costo per il SSR), ma è orientata ad offrire ai propri pazienti un servizio il più possibile prossimo al luogo di vita nell'ambito del SSR, e di conseguenza l'accesso alle cure domiciliari per i pazienti con malattie lisosomiali risulta limitato a qualche isolato caso.

Il presente documento è stato elaborato grazie alla collaborazione di AIAF e AIG con un panel di clinici regionali esperti nel trattamento della Malattia di Fabry e Gaucher per fornire alla regione uno strumento utile a definire le caratteristiche cliniche e socio-demografiche dei pazienti eleggibili al trattamento domiciliare, al fine di richiedere alla Regione Emilia Romagna la possibilità di rendere maggiormente fruibili le terapie domiciliari ai pazienti con malattie lisosomiali.

Obiettivo del documento

Il documento ha l'obiettivo di costruire uno strumento di dialogo con la Regione Emilia Romagna, a fine di aprire un dialogo sulla possibilità di applicare la Delibera nazionale delle Terapie ad Alto costo (Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara del 7/11/2012) – Conferenza delle Regioni) nel territorio regionale, in situazioni e soggetti selezionati, la cui identificazione è altresì obiettivo di questo documento.

Gruppo di lavoro

Direttivo Associazione Italiana Anderson-Fabry Onlus

Direttivo Associazione Italiana Gaucher Onlus

Dr. Renzo Mignani, Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Infermi dell'AUSL di Rimini

Dr.ssa Marisa Santostefano, UOC Nefrologia Mancini Centro Unico Malattie Rare Congenite Renali

Dr. Gaetano Lamanna, UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico di Sant'Orsola

Dr.ssa Elena Biagini, Cardiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Dr.ssa Francesca Carubbi, Centro Malattie Rare Lisosomiali di Modena, U.O. Medicina Metabolica
Azienda Ospedaliero- Universitaria di Modena (AOU Modena)

Dr. Roberto Scarpioni, UOC Nefrologia Dialisi, Ospedale AUSL "Guglielmo da Saliceto" Piacenza

Dr.ssa Marialuisa Zedde, S.C. Neurologia, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

Dr.ssa Elena Facchini, UOC Ematologia Pediatrica, Policlinico Sant'Orsola di Bologna

Executive Summary

- A. Il Panel di clinici regionali esperti nel trattamento della Malattia di Fabry e di Gaucher, insieme alle relative Associazioni dei Pazienti, propone l'attivazione della Delibera nazionale delle Terapie ad Alto costo (Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara del 7/11/2012) – Conferenza delle Regioni) nell'ambito del territorio regionale. Tale attivazione viene richiesta come opzione aggiuntiva ai percorsi delle Case della Salute e dell'ADI.**
- B. Il Panel identifica i seguenti criteri di eleggibilità della persona affetta da malattia alla terapia ERT di infusione domiciliare:**

Criteri clinici:

- il paziente candidabile alla ERT domiciliare ha già effettuato nel setting ospedaliero il numero minimo di infusioni previsto dalla scheda tecnica di infusioni, senza che si siano verificati eventi avversi durante l'infusione;
- il paziente deve essere stabile, secondo le valutazioni cliniche del Centro di Riferimento, anche in presenza di danno d'organo, né devono sussistere motivi clinici e psicologici/psichiatrici che impediscano una terapia domiciliare in condizioni di sicurezza.

Criteri socio-demografici:

- pazienti anziani, pazienti con difficoltà motorie, pazienti disabili e/o comunque non autosufficienti, per i quali l'accesso in ospedale può risultare problematico o destabilizzante;
- pazienti che risiedono in zone periferiche e logisticamente scomode rispetto alle strutture che possono erogare l'infusione ERT;
- pazienti che svolgono attività lavorative che comprometterebbero la regolarità infusione (esempio, turnisti, pendolari);
- pazienti pediatrici e adolescenti per i quali l'ospedalizzazione è da evitare, sia per motivi psicologici che per l'eventuale compromissione dell'attività scolastica e/o del tempo libero, non potendo essere infatti garantita l'infusione in orari adeguati;
- si considera eleggibile al trattamento domiciliare il paziente in grado di garantire la stabilità di decisione nella scelta dell'orario e della logistica di infusione domiciliare.

La richiesta è effettuata sulla base di quanto segue.

- C. Le malattie di Anderson-Fabry e di Gaucher sono malattie genetiche rare da accumulo lisosomiale, dovute alla carenza dell'enzima alfa-galattosidasi e glucocerebrosidasi, rispettivamente. La loro possibilità di cura è legata alla somministrazione della Terapia Enzimatica Sostitutiva (ERT), ossia di infusioni dell'enzima mancante da effettuarsi per via endovenosa per tutta la durata di vita della persona, dall'infanzia all'età adulta.**
- D. Attualmente, la maggior parte delle persone riceve la terapia in centri ospedalieri, ogni 14 giorni; solo pochi pazienti infondono in strutture di prossimità al domicilio (case della salute, RSA).**

E. Le evidenze^{1,2,3,4,5,6,7} dimostrano che la terapia domiciliare introduce nuovamente l'indipendenza e il controllo della malattia al paziente, riduce l'impatto sul lavoro e sulla vita familiare ed è quindi associata ad un miglioramento della qualità della vita e della preferenza per la convenienza e la scelta riguardo al momento di infusione.

- La somministrazione di **ERT a domicilio migliora l'aderenza** al regime di dosaggio e la qualità di vita percepita dalla persona (94% dei soggetti), perché essa alleggerisce la percezione del peso della propria condizione di salute. La percezione positiva è mantenuta nel tempo.
- Il numero di eventi avversi registrati durante il trattamento domiciliare è contenuto, di tipo lieve e **gestito senza emergenze (nessuno shock anafilattico)**⁸.
- Il frammentario supporto istituzionale in tema di tutela INPS, fa sì che le giornate dedicate alla terapia debbano essere, se il paziente è in età lavorativa, coperte da ferie o permessi di lavoro.

F. Le basi normative nazionali che consentono l'accesso domiciliare alla terapia infusione ERT sono le seguenti:

- L'Agenzia regolatoria italiana **AIFA** ha previsto, nel decreto di autorizzazione alla messa in commercio dei farmaci per la terapia ERT, la domiciliatura della terapia in chi abbia già ricevuto ERT in ospedale per un periodo di almeno 6-12 mesi senza avere mai manifestato reazioni avverse al farmaco.
- Esiste per le Regioni la **possibilità di offrire la terapia infusione domiciliare**, integrando l'offerta pubblica del servizio infermieristico domiciliare con una collaborazione con il settore privato, secondo le procedure di acquisizione dei servizi definiti a livello regionale, qualora le risorse pubbliche siano ritenute insufficienti (Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara" della Commissione Salute, Conferenza delle Regioni e delle PPAA approvato il 27/03/2013 (Allegato G).
- Per venire incontro alle esigenze dei pazienti durante la pandemia, AIFA ha deliberato le regole della infusione a domicilio, identificando il **profilo del paziente**, il **percorso di cura** e le **specifiche responsabilità** delle figure coinvolte (Centro di cura e medico specialista, MMG, infermiere domiciliare, paziente) (Raccomandazioni a carattere eccezionale per la

¹ Tobaldini S. "La qualità della vita dei pazienti Fabry": presentati da Aifa i risultati dell'Indagine Nazionale in occasione del Meeting Nazionale Pazienti Anderson-Fabry 2019. Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche 2019, Vol. 31(2) 133-136

² Tirelli et al. Home-based service for enzyme replacement therapy in lysosomal storage disorders: patient reported outcomes. European Journal for Person Centered Healthcare 2018 Vol 6 Issue 4 pp 669-674

³ Cousins, A., Lee, P., Rorman, D., Raas-Rothschild, A., Banikazemi, M., Waldek, S. & Thompson, L. (2008). Home-based infusion therapy for patients with Fabry disease. British Journal of Nursing 17 (10) 653-657

⁴ Milligan, A., Hughes, D., Goodwin, S., Richfield, L. & Mehta, A. (2006). Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? British Journal of Nursing 15 (6) 330-333.

⁵ Kisinovsky I, Cáceres G, Coronel C, Reisin R. HOME INFUSION PROGRAM FOR FABRY DISEASE: EXPERIENCE WITH AGALSIDASE ALFA IN ARGENTINA. Published online 2013:4.

⁶ Parini R, Pozzi K, Di Mauro S, Furlan F, Rigoldi M. Intravenous enzyme replacement therapy: hospital vs home. British Journal of Nursing. 2010;19(14):892-898. doi:10.12968/bjon.2010.19.14.49047

⁷ Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006;21(2):345-354. doi:10.1093/ndt/gfi152

⁸ Concolino D, Amico L, Cappellini MD, et al. Home infusion program with enzyme replacement therapy for Fabry disease: The experience of a large Italian collaborative group. Molecular Genetics and Metabolism Reports. 2017;12:85-91. doi:10.1016/j.ygmrmr.2017.06.005

somministrazione domiciliare dei farmaci per terapia enzimatica sostitutiva – ERT – AIFA – Determinazione n. 341/2020).

G. **Il modello di implementazione della infusione domiciliare preso ad esempio è quello della Regione Veneto che inserisce questo modello nel percorso di ADI regionale.**

- I **presupposti** dell'implementazione in questa Regione sono:
 - l'**organizzazione territoriale dei servizi sanitari**, che si poggia sulle “Linee di indirizzo regionale per la continuità della prescrizione ospedale-territorio” e il modello della Medicina Integrata;
 - la **volontà della Regione** di cogliere l'opportunità della assistenza domiciliare privata, come risorsa aggiuntiva alla offerta pubblica, definita nella normativa nazionale sui farmaci ad alto costo e recepita dalla Regione Veneto nel Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 15 del 1.3.2016;
 - il riconoscimento che l'impegno assistenziale dal punto di vista infermieristico può essere valutato eccessivamente gravoso dai Responsabili delle strutture sanitarie locali rispetto alle **risorse disponibili** sia negli ambulatori che in ADI, tanto da rendere difficile continuare a garantire la somministrazione;
 - il ricorso di personale infermieristico a domicilio come una **pratica già collaudata** presso i centri regionali;
 - il **riconoscimento del peso della terapia** per il paziente che deve ricevere per tutta la vita una infusione della durata variabile dalle 2 alle 4 ore;
 - la **stabilizzazione del paziente** come un presupposto positivo per la terapia domiciliare, perché non necessita di monitoraggio clinico in ambiente ospedaliero durante l'infusione, come dagli **RCP** (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) dei farmaci autorizzati al commercio da AIFA per tali indicazioni terapeutiche.
- Riconoscere i **vantaggi per il Centro Clinico**:
 - ottimizzazione delle risorse professionali disponibili focalizzandole sui controlli di malattia,
 - monitoraggio del paziente attraverso procedure condivise che forniscono al medico specialista aggiornamenti periodici sull'andamento della terapia,
 - contributo al miglioramento della qualità di vita del paziente mantenendo la stessa sicurezza nella somministrazione,
 - nessun costo legato all'erogazione del servizio,
 - favorire la deospedalizzazione in coerenza con gli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale.
- Riconoscere i vantaggi **per il paziente**:
 - riduzione dei disagi derivanti dagli spostamenti al Centro Clinico (risparmio di tempo e di costi),
 - miglioramento dell'organizzazione del proprio tempo (infusioni effettuate secondo le proprie preferenze nel rispetto del calendario infusione) riducendo le giornate perse di lavoro o di scuola,
 - aumento dell'adesione al piano terapeutico potendo disporre di un servizio personalizzato,
 - nessun costo legato all'erogazione del servizio.
- **L'organizzazione del percorso in questa Regione segue i cardini del percorso ADI.**
 - Il **Centro di Cura** (specialista), e il paziente stesso, può richiedere l'attivazione del servizio, che prescrive il **Piano Terapeutico** (PT).
 - il **Distretto (socio)sanitario** attiva una **Unità di Valutazione**, che include sempre il MMG/PLS, redige il **Piano di Assistenza Integrata** (PAI), recepisce il PT, indica il modello

infermieristico attivato (del tutto pubblico, o in convenzione con il privato, secondo l'analisi delle risorse sanitarie a disposizione definita dalla Regione), la matrice delle responsabilità e le modalità di comunicazione con la Famiglia e il Paziente.

- ❑ La **Farmacia Ospedaliera** entra a fare parte della Unità Valutativa e provvede sempre all'approvvigionamento e alla distribuzione diretta dei farmaci, consegnando il prodotto al paziente o anche all'operatore privato incaricato e alla registrazione delle erogazioni nel Registro regionale delle malattie rare informatizzato.
- ❑ La **matrice delle responsabilità** definisce che l'infermiere (pubblico o privato) implementi l'infusione domiciliare secondo quanto previsto nel PT (prescrizioni previste) e nel PAI (buona prassi); il monitoraggio della terapia sia in capo all'Infermiere domiciliare che raccoglie e registri i dati di monitoraggio riguardanti la somministrazione (tempo, modo, dose, reazioni avverse, etc.), su supporto cartaceo o informatizzato e trasmette al Distretto gli eventuali effetti avversi; sta in capo allo specialista che monitora il percorso tramite controlli clinici e valutazioni a distanza secondo i parametri definiti nelle schede di follow-up presenti nel Registro Regionale Malattie Rare ed effettua le eventuali variazioni terapeutiche all'interno del PT; sta in capo al MMG che è reperibile negli orari previsti e monitora il percorso terapeutico e le condizioni cliniche del paziente, segnala le eventuali reazioni avverse e l'andamento della terapia, sulla base dei principali parametri di efficacia clinica previsti dalle schede di monitoraggio presenti nel Registro Regionale Malattie Rare.

H. La normativa viene incontro alla necessità di regolamentare la eventuale partnership con il privato nel rispetto dell'**incolumità del paziente**, della sua **privacy**, della **qualità della prestazione** e della necessaria sicurezza del servizio offerto e garantito dal servizio pubblico, che ne è in ultimo responsabile. Le aziende di assistenza infermieristica private, oltre a seguire una **procedura di accreditamento**, devono interfacciarsi con le singole Regioni e PPAA per la stipula delle **convenzioni** e non con i singoli centri di cura. Successivamente, nell'ambito dell'esistente accordo, le ASL possono accedere alla partnership.

Metodi

Tutto quanto riportato è frutto di ricerca sui siti istituzionali nazionali e regionali e delle relative evidenze normative, nonché delle evidenze di letteratura e della esperienza clinica ed è debitamente referenziato in calce al documento. In particolare, la ricerca è stata approfondita per i meccanismi di Assistenza Domiciliare regionali, per i Percorsi Diagnostico-Terapeutici delle patologie rare e per la rete delle malattie rare, con un particolare focus sulla Regione Emilia-Romagna.

La proposta del Panel: il profilo della persona affetta da malattia di Fabry e malattia di Gaucher nella terapia di infusione domiciliare di ERT

Messaggi chiave

- Il Panel propone l'attivazione della Delibera nazionale delle Terapie ad Alto costo (Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara del 7/11/2012) – Conferenza delle Regioni) nell'ambito del territorio regionale.
- Tale attivazione viene richiesta qualora i percorsi delle Case della Salute e dell'ADI non possano essere attivati, in alternativa ad essi.
- Si identificano i seguenti criteri di eleggibilità della persona affetta da malattia alla terapia ERT di infusione domiciliare:

Criteri clinici:

- il paziente candidabile alla ERT domiciliare ha già effettuato nel setting ospedaliero il numero minimo di infusioni previsto dalla scheda tecnica di infusioni, senza che si siano verificati eventi avversi durante l'infusione;
- il paziente deve essere stabile, secondo le valutazioni cliniche del Centro di Riferimento, anche in presenza di danno d'organo, né devono sussistere motivi clinici e psicologici/psichiatrici che impediscano una terapia domiciliare in condizioni di sicurezza.

Criteri socio-demografici:

- pazienti anziani, pazienti con difficoltà motorie, pazienti disabili e/o comunque non autosufficienti, per i quali l'accesso in ospedale può risultare problematico o destabilizzante;
- pazienti che risiedono in zone periferiche e logisticamente scomode rispetto alle strutture ospedaliere o i possibili setting di cura;
- pazienti che svolgono attività lavorative che comprometterebbero la regolarità infusione (esempio, turnisti, pendolari);
- pazienti pediatrici e adolescenti per i quali l'ospedalizzazione è da evitare, sia per motivi psicologici che per l'eventuale compromissione dell'attività scolastica e/o del tempo libero, non potendo essere infatti garantita l'infusione in orari adeguati;
- si considera eleggibile al trattamento domiciliare il paziente in grado di garantire la stabilità di decisione nella scelta dell'orario e della logistica di infusione domiciliare.

Il Panel propone di implementare specifici percorsi personalizzati di cura di assistenza domiciliare nelle patologie di Anderson-Fabry e Gaucher, consentendo uniformità di accesso alle terapie rispetto quanto avviene in contesti regionali simili.

In particolare, il Panel propone l'attivazione della Delibera nazionale delle Terapie ad Alto costo (Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara del 7/11/2012) – Conferenza delle Regioni) nell'ambito del territorio regionale.

Tale attivazione viene richiesta qualora i percorsi delle Case della Salute e dell'ADI non possano essere attivati, in alternativa ad essi.

A tale scopo, si definiscono di seguito i criteri di selezione del profilo del paziente candidabile al percorso di cura domiciliare.

Criteri clinici:

- il paziente candidabile alla ERT domiciliare ha già effettuato nel setting ospedaliero il numero minimo di infusioni previsto dalla scheda tecnica di infusioni, senza che si siano verificati eventi avversi durante l'infusione;
- il paziente deve essere stabile, secondo le valutazioni cliniche del Centro di Riferimento, anche in presenza di danno d'organo, né devono sussistere motivi clinici e psicologici/psichiatrici che impediscano una terapia domiciliare in condizioni di sicurezza.

Criteri socio-demografici:

- pazienti anziani, pazienti con difficoltà motorie, pazienti disabili e/o comunque non autosufficienti, per i quali l'accesso in ospedale può risultare problematico o destabilizzante;
- pazienti che risiedono in zone periferiche e logisticamente scomode rispetto alle strutture ospedaliere o centri infusionali di prossimità al domicilio (case della Salute, RSA);
- pazienti che svolgono attività lavorative che comprometterebbero la regolarità infusionale (esempio, turnisti, pendolari);
- pazienti pediatrici e adolescenti per i quali l'ospedalizzazione è da evitare, sia per motivi psicologici che per l'eventuale compromissione dell'attività scolastica e/o del tempo libero, non potendo essere infatti garantita l'infusione in orari adeguati;
- si considera eleggibile al trattamento domiciliare il paziente in grado di garantire la stabilità di decisione nella scelta dell'orario e della logistica di infusione domiciliare.

Di contro, la terapia infusionale domiciliare non può essere eseguita per:

- pazienti che debbano ancora effettuare il numero minimo previsto da scheda tecnica di infusioni in ospedale;
- pazienti ritenuti non idonei dal medico di riferimento dal punto di vista clinico o psicologico;
- pazienti in cui si siano verificati eventi avversi durante l'infusione ospedaliera;
- pazienti che per scelta personale si sentono più a loro agio in un setting ospedaliero.

Le basi etiche e normative dell'infusione domiciliare

Messaggi chiave

- Le cure domiciliari sono supportate dalla normativa e organizzazione nazionale e regionale.
- Le Associazioni dei Pazienti affetti da malattia rara, già prima della pandemia, soprattutto a partire dalla difficile situazione vissuta durante la pandemia, hanno portato a livello parlamentare la necessità delle cure domiciliari per i pazienti e le loro famiglie, ma anche per i Centri di riferimento, che possono così avere sul territorio un punto certo con il quale poter interloquire e lavorare in modo integrato e sinergico.

La pandemia da Covid-19 ha evidenziato la necessità di rafforzare l'assistenza socio-sanitaria e domiciliare dedicata alle persone affette da patologia croniche e rare. Tuttavia la domiciliarità non è una condizione di emergenza. La domiciliarità è una condizione permanente dell'assistenza. L'OMS intende per assistenza domiciliare "la possibilità di fornire a domicilio dei pazienti quei servizi e quegli strumenti che contribuiscono al mantenimento del massimo livello di benessere, salute e funzione".

La storia dell'assistenza domiciliare in Italia è diventata negli anni 80 un'istituzione del servizio sanitario nazionale (legge 833/1978): gli utenti diventano tutti i cittadini con l'obiettivo portare l'assistenza il più vicino possibile al luogo dove la gente vive e lavora, per essere quindi integrata negli anni 90 all'interno delle strutture istituzionali delle USL in Aziende sanitarie (Decreto legislativo 502-517 riordino della disciplina in materia sanitaria).

Il Piano Sanitario Nazionale del 1998-2000⁹ definiva che "Curare a casa richiede un cambiamento di prospettiva sostanziale: dal malato che ruota attorno alle strutture erogatrici, alle strutture e alle professioni che assumono come centro di gravità la persona con i suoi bisogni". Esso inoltre legava il concetto di assistenza domiciliare alla qualità di vita: "Per affrontare la cronicità è anzitutto necessario garantire continuità all'intervento di cura, privilegiando tutti i fattori che contribuiscono a rendere accettabile la qualità di vita a quanti, persone malate e loro familiari, vivono per lungo tempo in situazioni di difficoltà".

Attualmente, attraverso il Piano sociale di zona¹⁰ – un documento programmatico con il quale i Comuni associati, di intesa con l'Azienda USL - si definiscono le politiche sociali e socio-sanitarie rivolte alla popolazione dell'ambito territoriale coincidente con il distretto sanitario. Esso è coerente con il Piano regionale degli interventi e servizi sociali e si raccorda con la programmazione sanitaria, in particolare di livello distrettuale, e con i LEA.

La recente relazione programmatica dell'Intergruppo Parlamentare per le malattie rare, "Malattie rare come priorità di sanità pubblica: le cinque necessità inderogabili dei pazienti"¹¹, ha evidenziato come le cure domiciliari siano essenziali non solo per i pazienti e le loro famiglie, ma anche per i centri di riferimento che possono così avere sul territorio un punto certo con il quale poter interloquire e lavorare in modo integrato e sinergico. Tra le priorità segnalate nel documento vi è l'assistenza **territoriale**: nel settore delle malattie rare, in mancanza di una organizzazione territoriale soddisfacente, il lavoro delle associazioni dei pazienti, integrato a quello delle aziende

⁹ PIANO SANITARIO NAZIONALE 1998-2000 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_947_allegato.pdf

¹⁰ Borsari. Le basi organizzative dell'assistenza domiciliare.

http://biblioteca.asmn.re.it/allegati/basiorganizzativeassistenzadomiciliare_101104030127.pdf

¹¹ SU INIZIATIVA DELL' INTERGRUPPO PARLAMENTARE PER LE MALATTIE RARE. Malattie rare come priorità di sanità pubblica: le cinque necessità inderogabili dei pazienti. Relazione Programmatica, 9 settembre 2020

farmaceutiche produttrici di farmaci orfani, con l'impiego delle proprie risorse e organizzando la somministrazione delle terapie a domicilio, è risultato essere di grande importanza specialmente in questo periodo di gravi difficoltà legate alla pandemia.

L'implementazione di questo sistema, attraverso la collaborazione tra il pubblico e il privato, anche con la eventuale conclusione di accordi a titolo gratuito anche con alcune aziende farmaceutiche, porterebbe ad una maggiore efficienza nella somministrazione domiciliare di terapie e servizi con un conseguente minor dispendio economico per il Servizio Sanitario Nazionale.

Tutto ciò è vero, anzi è particolarmente vero, per quanto riguarda la possibilità di effettuare le terapie a domicilio, quali la terapia enzimatica sostitutiva. E' importante garantire su tutto il territorio nazionale la ERT domicilio, evitando i continui accessi in ospedale.

Le Associazioni dei pazienti hanno infatti recentemente proposto alle Istituzioni un **Patto d'Intesa** per estendere la terapia domiciliare in tutte le Regioni del territorio nazionale e favorire lo sviluppo e la piena implementazione di politiche di gestione e presa in carico dei pazienti affetti da malattie rare, che ad oggi non è tuttavia uniforme su tutto il territorio nazionale e, non solo varia da Regione a Regione, ma anche nell'ambito della medesima dove tale opzione viene spesso concessa a macchia di leopardo.

E' importante analizzare come questi diritti vengano recepiti all'interno delle organizzazioni regionali, in particolare per quanto riguarda l'accesso alle terapie farmacologiche, che rappresentano il primo step della cura delle persone con malattie rare da parte di un servizio sanitario pubblico.

La malattia di Fabry e la Malattia di Gaucher: la terapia infusioneale nel vissuto della “persona con”

Messaggi chiave

- Le malattie di Anderson-Fabry e di Gaucher sono malattie genetiche da accumulo lisosomiale, dovute alla carenza dell'enzima alfa-galattosidasi e dell'enzima glucocerebrosidasi, rispettivamente.
- La possibilità di cura è legata per entrambe le patologie alla somministrazione della Terapia Enzimatica Sostitutiva (ERT), ossia di infusioni dell'enzima mancante da effettuarsi per via endovenosa ogni 14 giorni (più raramente ogni 7).
- Il 50,6% dei pazienti in cura con ERT effettua la terapia al domicilio.
- Le evidenze dimostrano che la terapia domiciliare introduce nuovamente l'indipendenza e il controllo della malattia al paziente, riduce l'impatto sul lavoro e sulla vita familiare ed è quindi associata ad un miglioramento della qualità della vita e della preferenza per la convenienza e la scelta riguardo al momento di infusione.

Tra le malattie rare, le malattie da accumulo lisosomiale sono un gruppo di patologie causate da un difetto genetico che comporta l'assenza, la carenza o un'alterazione di uno specifico enzima lisosomiale, con il conseguente accumulo di una sostanza all'interno del lisosoma.

Fra le più comuni si annoverano la malattia di Gaucher e la malattia di Fabry per cui le indagini epidemiologiche stimano in Italia una prevalenza rispettivamente di 1:40.000-1: 86.000 e 1:80.000.

La **malattia di Gaucher** è una malattia genetica lisosomiale, causata dalla carenza dell'enzima glucocerebrosidasi, contenuto nei lisosomi dei macrofagi, cellule presenti in gran parte

dell'organismo. La funzione della glucocerebrosidasi è proprio quella di trasformare il glucocerebroside, sostanza derivante dalle cellule degradate, in zuccheri (glucosio) e grassi (ceramide) riutilizzabili. Come risultato di questa carenza, il glucocerebroside si accumula nei lisosomi dei macrofagi, che quindi crescono di dimensioni. Tali cellule prendono il nome di Cellule di Gaucher. Le cellule di Gaucher si concentrano soprattutto nella milza, nel fegato e nel midollo osseo, alterando le normali funzioni di questi organi. Esistono tre tipologie di questa malattia: il tipo 1, che non presenta interessamento di tipo neurologico, che è la più diffusa e dalla sintomatologia meno grave, il tipo 2 se c'è interessamento neurologico, e infine il tipo 3, dall'insorgenza tardiva e con sintomi neurologici che è detta anche 'cronica'.

La malattia di malattia di Anderson–Fabry, è dovuta alla carenza dell'enzima alfa-galattosidasi A. Questo porta all'accumulo di glicosfingolipidi, in particolare globotriaosilceramide (Gb3), nei tessuti viscerali e nell'endotelio vascolare di tutto l'organismo, con danni a livello renale, cardiaco e del sistema nervoso centrale tali da compromettere qualità e aspettativa di vita. I sintomi sono dolori anche molto forti agli arti, febbre, stanchezza e intolleranza agli sforzi, al caldo e al freddo eccessivi, talvolta anche disturbi dell'udito e della vista, sintomi non specifici che rendono piuttosto difficile la diagnosi, che può arrivare in età adulta, anche con grande ritardo.

La progressiva comprensione della patofisiologia di queste malattie ha determinato importanti progressi anche dal punto di vista terapeutico. Fino alla fine degli anni Novanta il trattamento della malattia di Fabry era basato solamente su terapie di supporto, volte al controllo del dolore e al vano tentativo di prevenire e trattare le complicanze. Dal 2001 sono disponibili in prontuario farmaceutico due differenti formulazioni enzimatiche, agalsidasi alfa ed agalsidasi beta.

L'obiettivo è quello di migliorare i sintomi, di stabilizzare o far regredire la malattia e possibilmente, nei soggetti giovani, di prevenire il danno d'organo. Si tratta quindi di una terapia infusioneale che ha lo scopo di fornire ai pazienti la corretta quantità di enzima per favorire la rimozione di sfingolipidi anomali nelle loro cellule, permettendo alle cellule stesse di svolgere correttamente le proprie funzioni e contribuendo a gestire i sintomi della malattia. L'enzima mancante deve essere infuso per via endovenosa ogni 14 giorni (più raramente ogni 7).

Farmaci per Malattia di Fabry e la Malattia di Gaucher

	principio attivo	classe di rimborsabilità	riferimento di gazetta ufficiale
Malattia di Gaucher	Alglucerasi (Ceredase)	classe H - ev	GU n.225 26/9/1995
	Imiglucerasi (Cerezyme)	classe H - ev	GU n.279 30/11/2007
	Velaglucerasi alfa (Vpriv)	classe H - ev	GU n.69 25/3/2011
	Miglustat (Zavesca)	classe A -os	GU n.164 1/7/2020
	Eliglustat (Cerdelga)	classe A -os	GU n.184 8/8/2016
Malattia di Fabry	agalsidasi beta	classe H - ev	GU n.243 16/10/2010)
	agalsidasi alfa	classe H -ev	GU n.28 2/2/2002
	migalastat	classe A -os	GU n.56 8/3/2017

Una recente indagine nazionale condotta da AIAF¹² ha fotografato la qualità di vita della persona affetta da malattia di Fabry. Per la maggioranza degli intervistati (55.7% su 106; 40.6% femmine, 59.4% maschi, età media 42 anni, età media alla diagnosi 31,6 anni), lo stato di salute è abbastanza compromesso dalla malattia, mentre per l'11.3% lo è in modo estremo, con il 60% dei pazienti che dichiara di avere uno stato di salute abbastanza o molto compromesso già a partire dalla classe di età 25-34 anni.

Stanchezza (65% delle persone), dolore acuto (48%) e cronico (40%), difficoltà motore (25%), difficoltà a camminare (28,3%), qualche difficoltà nelle attività abituali (45,3%), ansia o moderata depressione (50,9%) sono tra i tratti principali di questa fotografia.

Oltre agli aspetti propriamente clinici, i costi intangibili della malattia sono ben chiari. Il futuro è visto con preoccupazione per la crescente gravità dei sintomi (75%), la compromissione degli organi vitali (85%), il dolore (44%) e per la possibile invalidità fisica (9%).

Particolarmente difficile la situazione sul versante occupazione: trovare o dover abbandonare il proprio lavoro è una preoccupazione per oltre un paziente su due. Inoltre, il 45% degli intervistati ha dichiarato di dover ridurre le ore di lavoro, mentre il 20% ha dovuto abbandonarlo e il 18% cambiare occupazione. Le giornate perse ogni anno di scuola o lavoro dai pazienti, ammontano mediamente a 19, mentre quelle perse da parte di familiari ed amici è di circa 7. Per quasi 50 giorni la capacità produttiva al lavoro è risultata compromessa e per 54 è compromessa la vita del tempo libero.

Si riportano questi dati per sottolineare come, a tutto ciò, si aggiunga un preoccupante quadro istituzionale. Mentre famiglia, amici e associazione di pazienti supportano in modo considerevole il paziente (circa 85% degli intervistati), le istituzioni possono creare dei gap nel percorso di supporto: la patologia non viene invece riconosciuta dall'INPS, che non concede l'accesso alla L.104 in una domanda su tre; ne gode uno su tre, mentre uno su tre non fa neppure la domanda; nel 45.7% dei casi è stato riconosciuto lo stato di handicap grave.

Dal punto di vista del percorso di cura, solo il 18.9% dei pazienti afferma che il MMG/PLS è in contatto con lo specialista del centro di riferimento, mentre soltanto il 50,6% dei pazienti in cura con ERT effettua la terapia al domicilio.

Se si aggiunge a ciò che le assenze dal lavoro dovute alla malattia vengono giustificate con permessi Legge 104/1992 1(5.8%), malattia (35.1%), permessi non retribuiti (14.0%), o permessi retribuiti (33.3%) e che ben il 36.8% delle giornate di assenza dal lavoro per la gestione della malattia vengono giustificate come ferie, si comprende come anche il solo spostamento verso il centro di cura per l'infusione possa essere ulteriore tempo sottratto alla vita e quindi alla "normalità" di vita a cui la persona dovrebbe avere diritto.

Non stupisce infatti che nessun paziente vorrebbe tornare a fare le infusioni in ospedale e che il 63,6% di coloro che effettuano infusioni presso le strutture ospedaliere ritengono che la terapia domiciliare potrebbe migliorare la loro qualità di vita in modo rilevante (punteggio 8-10 in una scala da 0 a 10).

Da uno studio¹³ recentemente pubblicato sulla gestione domiciliare di ERT attraverso il programma TUTOR in 100 pazienti, sono emersi i vantaggi offerti dalla terapia domiciliare nelle malattie da accumulo lisosomiale. Dopo aver ricevuto l'ERT a domicilio per 6 mesi, il 94% dei pazienti ha

¹² Tobaldini S. "La qualità della vita dei pazienti Fabry": presentati da Aiaf i risultati dell'Indagine Nazionale in occasione del Meeting Nazionale Pazienti Anderson-Fabry 2019. Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche 2019, Vol. 31(2) 133-136

¹³ Tirelli et al. Home-based service for enzyme replacement therapy in lysosomal storage disorders: patient reported outcomes. European Journal for Person Centered Healthcare 2018 Vol 6 Issue 4 pp 669-674

reputato che la propria qualità di vita fosse migliore perché questa modalità di cura alleggerisce la percezione del peso della propria condizione di salute. La percezione positiva è mantenuta nel tempo: a 18 mesi il 60% dei pazienti dichiara di avere notevolmente migliorato la propria qualità di vita versus il 37% dei primi 6 mesi iniziali.

Inoltre, lo sforzo di raggiungere il centro di cura per la terapia è certamente rilevante. La metà dei pazienti ha dichiarato di essere accompagnato al centro da un familiare, il/la quale si è molto spesso assentato da lavoro (il 23% casi lo fa sempre). Una altra metà dei pazienti deve viaggiare tra gli 11 e i 30 km per più di 80 minuti per raggiungere il centro di cura, tra viaggio di andata e di ritorno. A questo tempo si somma una attesa di circa un'ora prima dell'infusione, il tempo di osservazione successivo di circa 30 minuti e una media di 15 minuti per sbrigare le procedure amministrative relative, per un tempo aggiuntivo di circa 2,5 ore oltre il tempo di infusione. In termini di spesa, il costo del trasporto al centro (in genere in macchina) costa circa 500 euro all'anno per la malattia di Gaucher e circa 1000 euro all'anno per la malattia di Fabry. Infine, complessivamente, dal 99 al 100% dei pazienti ha valutato il servizio infermieristico domiciliare come "positivo" o "molto positivo" e ha riferito che lo raccomanderebbe ad altri pazienti con la stessa condizione.

Altri studi hanno dimostrato che la ERT domiciliare migliora la qualità di vita perché permette di seguire meglio la vita familiare e gli impegni di lavoro e restituisce alla vita quotidiana del paziente due ore di tempo non speso più per il viaggio settimanale per recarsi al centro di cura ^{14,15}
^{16 17 18}

Un altro studio italiano di Concolino, Cappellini et al del 2017, su 85 pazienti, che rappresentano il 35% del numero totale di pazienti trattati in Italia con agalsidasi alfa al momento dell'analisi (2017) e provenivano originariamente da 21 centri specialistici in tutta Italia, ha dimostrato che¹⁹ la somministrazione di ERT a domicilio è sicura e migliora l'aderenza al regime di dosaggio e al programma di trattamento. Durante il trattamento domiciliare la compliance al trattamento è stata del 100%, mentre durante la somministrazione in ospedale più del 20% dei pazienti aveva raggiunto una compliance minore del 90%, ciò significava che almeno una infusione su 10 era andata persa. Si può quindi ritenere che sul lungo periodo, l'aumento della compliance, porterebbe ad un risultato migliore del trattamento. Il numero di eventi avversi registrati durante il trattamento domiciliare non è stato superiore alle attese (0,093%), è di tipo non grave (rash cutaneo risolto spontaneamente o con antistaminico) e gestito a domicilio; non è stato registrato alcuno shock anafilattico. Inoltre, i pazienti che hanno aderito al programma di infusione domiciliare hanno sperimentato un miglioramento soggettivo del loro stato di salute riferito. Anche se non si sono verificati cambiamenti statisticamente significativi nell'EQ-5D VAS, il valore

¹⁴ Cousins, A., Lee, P., Rorman, D., Raas-Rothschild, A., Banikazemi, M., Waldek, S. & Thompson, L. (2008). Home-based infusion therapy for patients with Fabry disease. *British Journal of Nursing* 17 (10) 653-657.

¹⁵ Milligan, A., Hughes, D., Goodwin, S., Richfield, L. & Mehta, A. (2006). Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? *British Journal of Nursing* 15 (6) 330-333.

¹⁶ Kisinovsky I, Cáceres G, Coronel C, Reisin R. HOME INFUSION PROGRAM FOR FABRY DISEASE: EXPERIENCE WITH AGALSIDASE ALFA IN ARGENTINA. Published online 2013:4.

¹⁷ Parini R, Pozzi K, Di Mauro S, Furlan F, Rigoldi M. Intravenous enzyme replacement therapy: hospital vs home. *British Journal of Nursing*. 2010;19(14):892-898. doi:10.12968/bjon.2010.19.14.49047

¹⁸ Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(2):345-354. doi:10.1093/ndt/gfi152

¹⁹ Concolino D, Amico L, Cappellini MD, et al. Home infusion program with enzyme replacement therapy for Fabry disease: The experience of a large Italian collaborative group. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2017;12:85-91. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.06.005

minimo del punteggio era 60 dopo l'inizio del trattamento domiciliare rispetto a 20 durante il trattamento ospedaliero.

In conclusione, la terapia domiciliare introduce nuovamente l'indipendenza e il controllo della malattia al paziente, riduce l'impatto sul lavoro e sulla vita familiare ed è quindi associata ad un miglioramento della qualità della vita e della preferenza per la convenienza e la scelta riguardo al momento di infusione.

La terapia infusionale a domicilio nella normativa nazionale e regionale

Messaggi chiave

- La prima base normativa nazionale per l'accesso domiciliare alla terapia infusionale ERT è di AIFA, che l'ha prevista nel decreto di autorizzazione alla messa in commercio dei farmaci ERT.
- La seconda base normativa nazionale è la possibilità per le Regioni di offrire la terapia infusionale integrando l'offerta pubblica del servizio infermieristico domiciliare con una collaborazione con il settore privato, secondo le procedure di acquisizione dei servizi definiti a livello regionale, qualora le risorse pubbliche siano ritenute insufficienti (Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara" della Commissione Salute, Conferenza delle Regioni e delle PPAA approvato il 27/03/2013 (Allegato G)
- Per venire incontro alle esigenze dei pazienti durante la pandemia, AIFA ha deliberato le regole della infusione a domicilio, identificando il profilo del paziente, il percorso di cura e le specifiche responsabilità delle figure coinvolte (Centro di cura e medico specialista, MMG, infermiere domiciliare, paziente) (Raccomandazioni a carattere eccezionale per la somministrazione domiciliare dei farmaci per terapia enzimatica sostitutiva – ERT – AIFA – Determinazione n. 341/2020)
- Dal 2012 ad oggi, quasi tutte le Regioni del Centro-Sud e alcune del Nord, tra cui Lombardia, Liguria, Veneto e Friuli Venezia Giulia, hanno implementato progetti domiciliari pubblico-privato, sebbene l'adesione non sia automatica su tutti i centri delle Regioni partecipanti, ma dipenda dalla disponibilità del farmaco specifico a cui il programma si riferisce e dall'organizzazione delle singole strutture pubbliche.
- Il modello di partenship può inserirsi nel percorso di ADI regionale, come in Regione Veneto, in cui la Regione permette l'integrazione dei Patient Supported Program, qualora le risorse pubbliche a disposizione delle strutture pubbliche siano insufficienti.
 - I passaggi chiave del percorso veneto di infusione domiciliare di ERT passano dal Centro di Cura (specialista) che può richiedere l'attivazione del servizio, che prescrive il Piano Terapeutico; dal Distretto (socio)sanitario che attiva una Unità di Valutazione, che include sempre il MMG/PLS, redige il Piano di Assistenza Integrata (PAI), recepisce il Piano Terapeutico, indica il modello infermieristico attivato (del tutto pubblico, o in convenzione con il privato), la matrice delle responsabilità e le modalità di comunicazione con la Famiglia e il Paziente.
 - La gestione degli eventuali eventi avversi è in capo all'Infermiere domiciliare (pubblico o privato) che li monitora, allo specialista che li registra nel registro regionale delle malattie rare; il MMG che è reperibile negli orari previsti e monitora l'intero percorso.
- Le principali differenze tra il percorso pubblico della infusione ERT e in partnership con il privato riguardano essenzialmente due punti: 1. la disponibilità di un infermiere domiciliare che effettua il monitoraggio dell'intera infusione senza lasciare la casa del paziente 2. il clinico specialista privato è sempre reperibile per la gestione dell'evento avverso.

Quali sono le normative che aprono la strada alla infusione domiciliare della terapia ERT?²⁰

Il primo importante presupposto implementativo stabilito è che la possibilità di somministrazione domiciliare è prevista dai **decreti autorizzativi alla messa in commercio** di tali farmaci da parte di AIFA. Pertanto, essa è un diritto del paziente, qualora le sue condizioni cliniche lo consentano.

Un'altra importante normativa è il **“Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara” della Commissione Salute, Conferenza delle Regioni e delle PPAA approvato il 27/03/2013 (Allegato G²¹)**. Le premesse condivise possono essere così riassunte:

- le Regioni e le Province Autonome devono garantire l'assistenza domiciliare;
- l'accesso a tale somministrazione è un diritto del paziente, qualora le sue condizioni cliniche lo consentano;
- per alcuni prodotti farmaceutici spesso ad alto ed altissimo costo, specialmente per le malattie rare, la possibilità di somministrazione domiciliare è prevista dai decreti autorizzativi alla messa in commercio.

Il documento prevede che l'offerta dell'assistenza domiciliare debba essere garantita dal servizio pubblico, sebbene in taluni casi possa essere integrata da un'offerta privata, secondo le procedure di acquisizione di servizi che ogni Regione e PPAA ha definito.

Le Regioni e le PPAA, nella loro autonomia, in base all'organizzazione già predisposta per garantire la somministrazione domiciliare ai pazienti che siano in condizione di poterne usufruire e ne necessitino, dispongono:

- 1) se avvalersi del servizio privato offerto;
- 2) in caso positivo, i criteri che le ASL devono utilizzare per poterne usufruire;
- 3) di avviare, qualora le condizioni lo rendano possibile, procedure di gara, eventualmente anche in forma consorziale con altre Regioni e PPAA, per l'acquisto dei prodotti.

Per le Regioni e PPAA che hanno deciso di avvalersi della ditta privata di assistenza domiciliare, inoltre, dovrà comunque essere esclusa la presenza di conflitti di interesse della ditta di assistenza infermieristica. Sono anche auspicabili, e idealmente da incentivare, le iniziative legislative regionali e le conseguenti attività per la formazione dei pazienti e dei caregivers per l'autosomministrazione a domicilio dei trattamenti.

Come implementare il servizio?

La normativa viene incontro anche alla naturale necessità di regolamentare tale partnership nel rispetto dell'incolumità del paziente, della sua privacy, della qualità della prestazione e della necessaria sicurezza del servizio offerto e garantito dal servizio pubblico, che ne è in ultimo responsabile.

Infatti, un primo vincolo è che le aziende di assistenza infermieristica private, oltre a seguire una procedura di accreditamento, devono interfacciarsi con le singole Regioni e PPAA per la stipula delle convenzioni e non con i singoli centri di cura. Successivamente, nell'ambito dell'esistente accordo, le ASL possono accedere alla partnership, che è legata come servizio al farmaco specifico acquistato in sede di gara regionale.

²⁰ Commissione Salute Tavolo Tecnico Malattie Rare Coordinamento delle Regioni. *tato dell'assistenza alle persone con malattia rara in Italia: il contributo delle Regioni*. Venezia, 2015.

<http://www.regionimalattierare.it/materiale/pdf/Stato-dell-assistenza-alle-persone-con-malattia-rara-in-Italia-Il-contributo-delle-Regioni.pdf>

²¹ Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara (7/11/2012) – Conferenza delle Regioni

Da qui si snoda il percorso dell'accesso, in cui responsabilità ed ambiti di azione sono ben definiti, seppure adattati alla organizzazione dei Distretti Sanitari e Socio-Sanitari, che ne sono il centro operativo. Infatti, l'organizzare regionale dell'eventuale partecipazione del personale privato deve avvenire secondo le modalità predisposte nel piano di ADI stilato.

Il Distretto Sanitario o Socio-Sanitario di residenza dell'assistito deve organizzare la somministrazione a domicilio del farmaco attraverso una riunione preliminare sul caso (Unità Valutativa Multidimensionale - UVMD) e definire il piano assistenziale domiciliare del paziente, sulla base della prescrizione del Presidio Accreditato, che avrà predisposto un piano terapeutico personalizzato e disposto per primo la richiesta di infusione domiciliare. Il medico del Presidio Accreditato per la specifica patologia ha la responsabilità di monitorare l'andamento della terapia tramite controlli clinici del paziente e/o consulenza a distanza. L'infermiere dipendente dalla ditta di assistenza infermieristica deve somministrare il farmaco al domicilio del paziente, secondo le buone prassi e le prescrizioni previste dal piano assistenziale definito dalla UVMD, deve raccogliere e registrare i dati di monitoraggio riguardanti la somministrazione (tempo, modo, dose, reazioni avverse, etc.), su supporto cartaceo o informatizzato, secondo le indicazioni delle Regioni e/o delle PPAA e/o aziendali. In ogni caso le informazioni di monitoraggio cliniche dovranno essere rese disponibili, con le modalità previste da ciascuna Regione o PPAA, alle UVMD e al presidio accreditato che ha prescritto il piano terapeutico individuale.

Dal 2013 in poi, la collaborazione pubblico-privato, limitatamente alla prestazione infermieristica, è entrata a far parte dei programmi di Patient Supported Program attivati dalle aziende farmaceutiche per i propri prodotti. Quasi tutte le Regioni italiane vi hanno aderito. Al 2019, la terapia viene erogata a domicilio in tutta Italia, tranne in sei Regioni²². Dopo gli accordi regionali, l'adesione non è automatica su tutti i centri regionali, ma dipende dalla disponibilità del farmaco specifico e dall'organizzazione delle singole strutture pubbliche.

Il primo esplicitamente inquadra il servizio all'interno di un Patient Supported Program (PSP). Attualmente, esistono due PSP per entrambe le patologie, uno denominato TUTOR (Sanofi Genzyme) e l'altro Gaucher@Home e Fabry@home (Takeda).

²² <https://www.panoramasanita.it/2019/07/29/pazienti-lisosomiali-rivedere-i-criteri-di-accesso-allassistenza-domiciliare/> accesso del 7/05/2021

Patient Supported Program TUTOR e @Home” - Caratteristiche

I Programmi, a seguito di una presa in carico del paziente al Centro Clinico effettuata da personale di una azienda privata di assistenza infermieristica, unitamente al Medico Specialista del Centro, attraverso la sottoscrizione del modulo di adesione, mette a disposizione un'assistenza personalizzata (con orari concordati e presenza costante durante l'infusione) per la somministrazione domiciliare del farmaco, secondo quanto indicato dal piano terapeutico e che comunica gli eventuali eventi avversi al medico del centro o anche ad un medico provato messo a disposizione. L'azienda privata di assistenza è anche provider logistico per il ritiro e trasporto del farmaco dalla farmacia ospedaliera, su delega del paziente, e dispone di adeguate coperture assicurative e di conservazione dei medicinali; è inoltre indicato dalla azienda farmaceutica come responsabile del trattamento dei dati personali dei pazienti che vengono acquisiti per l'erogazione dei servizi di cui al Programma Tutor e solo per questo scopo utilizzati, mentre l'azienda stesa non ha accesso ai dati personali dei pazienti.

La convenzione è sottoscritta tra l'azienda privata di assistenza e la ASL, il clinico specialista del centro di cura della malattia rara e la farmacia.

Il Programma @Home mette a disposizione anche un medico addestrato sulle patologie che viene subito attivato in caso di evento avverso; un eventuale trattamento antistaminico e/o corticosteroidico precedente alla infusione successivi all'evento avverso viene concordata con il centro specialistico di riferimento. Recentemente la figura di un medico di riferimento del servizio è stata introdotta anche dal programma Tutor; tale figura professionale viene coinvolta su richiesta del medico specialista responsabile del piano terapeutico e che ha in carico il paziente.

Nel solco di questa normativa, l'emergenza pandemica ha portato **AIFA**²³, con la determina datata **Marzo 2020**, ad emanare raccomandazioni contenenti indicazioni precise per la somministrazione domiciliare di ERT, ben delineando il profilo del paziente per cui poter attivare questa modalità di erogazione e definendo le responsabilità del team medico-infermieristico. Secondo AIFA, può essere trattato a domicilio il paziente che:

- abbia già ricevuto ERT in ospedale per un periodo di almeno 6-12 mesi senza avere mai manifestato reazioni avverse al farmaco;
- in caso di malattia respiratoria cronica importante (%FVC≤40%) e stabile le condizioni cliniche generali sono buone;
- gli accessi venosi sono facili o è impiantato un port-a-cath funzionante;
- è firmato il consenso informato.

Come è composto il team infusione domiciliare?

E' costituito da un medico **reperibile telefonicamente esperto della malattia** e da uno o due infermieri addestrati che abbiano fatto un corso ad hoc e che conoscano la patologia, il farmaco, le possibili reazioni, e i trattamenti correlati.

Prima dell'inizio del trattamento domiciliare, il paziente incontra il team dell'infusione domiciliare e il medico e avere una cartella con il piano terapeutico individualizzato da mettere in atto se si

²³ Raccomandazioni a carattere eccezionale per la somministrazione domiciliare dei farmaci per terapia enzimatica sostitutiva – ERT – AIFA – Determinazione n. 341/2020

presentasse un evento avverso. Il MMG deve essere al corrente del fatto che il paziente riceve la ERT al domicilio. Il paziente deve portare tutta la documentazione che riguarda le infusioni domiciliari nelle visite successive. Il team dell'infusione che opera a domicilio deve informare subito il medico specialista che ha in cura il paziente dell'esistenza di problemi di accesso venoso o di un evento avverso da farmaco. Infine, il medico responsabile dell'infusione domiciliare, esperto della malattia, deve essere sempre reperibile telefonicamente dal team infusioneale.

I modelli operativi regionali possono essere, come si diceva, differenti in alcuni aspetti, perché sono le ASL che decidono i criteri da utilizzare per poterne usufruire del support privato, qualora la Regione abbia dato consenso, ma rispecchiano evidentemente la normativa nazionale.

Di seguito si riporta il modello regionale della Regione Veneto, che ²⁴ declina perfettamente l'infusione domiciliare di ERT all'interno dell'ottima organizzazione territoriale dei servizi sanitari. Esso si poggia sulle "Linee di indirizzo regionale per la continuità della prescrizione ospedale-territorio" e il modello della Medicina Integrata²⁵. Inoltre nel modello veneto, la Regione ha deciso di cogliere l'opportunità della assistenza domiciliare privata in caso di bisogno, definita nella normativa sui farmaci ad alto costo sopra descritta e recepita dalla Regione Veneto nel Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 15 del 1.3.2016. Questo rende specificatamente possibile la traduzione di quanto messo a disposizione dal privato in una specifica convezione con il servizio sanitario regionale²⁶.

Altri presupposti all'implementazione sono identificati come segue:

- il riconoscimento del peso della terapia per il paziente che deve ricevere per tutta la vita una infusione della durata variabile dalle 2 alle 4 ore e mezza;
- la stabilizzazione del paziente è un presupposto positivo per la terapia domiciliare perché non necessitano di monitoraggio clinico in ambiente ospedaliero durante l'infusione;
- il ricorso di personale infermieristico a domicilio è una pratica già collaudata presso altri Centri, è prevista dagli RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) dei farmaci autorizzati al commercio da AIFA per tali indicazioni terapeutiche;
- l'impegno assistenziale dal punto di vista infermieristico è valutato eccessivamente gravoso dai Responsabili delle strutture sanitarie locali rispetto alle risorse disponibili sia negli ambulatori che in ADI, tanto da poter arrivare a rendere difficile continuare a garantire la somministrazione a causa del progressivo aumento dei casi.

Lo snodo cruciale dell'organizzazione della terapia domiciliare è il Distretto (socio)-sanitario di residenza del paziente, che di fatto lo ha in carico. Il Distretto attiva la Unita Valutativa Multidimensionale Distrettuale-UVMD- che include sempre il MMG/PLS, e redige il Piano di Assistenza Integrata (PAI). Il PAI identifica il case manager, ossia un operatore di riferimento che coordina le attività e dialoga con l'assistito, recepisce il Piano Terapeutico prescritto dal Centro di Riferimento di cura, indica il modello infermieristico attivato, la matrice delle responsabilità e le modalità di comunicazione con la Famiglia e il Paziente.

La Farmacia Ospedaliera fa parte della UVDM e provvede sempre all'approvvigionamento e alla distribuzione diretta dei farmaci, controllando la congruità delle prescrizioni al fine di evitare errori

²⁴ Regione del Veneto. Approvazione del documento "Somministrazione per infusione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone affette da malattia rara" redatto dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci. Decreto n. 15 del 1 marzo 2016 <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/linee-di-indirizzo-regionale>

²⁵ Il modello veneto della Medicina Integrata assicura la presenza di un MMG e di almeno un infermiere/a e di un/a assistente di studio nella sede di riferimento h 8-20 (dal lunedì al venerdì) e h 8-10 (sabato e prefestivi)

²⁶ Servizio Sanitario Nazionale - Regione Veneto AZIENDA ULSS N. 8 BERICA. Erogazione Terapia Enzimatica Domiciliare a paziente residente nell'Azienda U.L.S.S. n° 8. Deliberazione n. 1841 del 23/11/2020

consegnando il prodotto al paziente o anche all'operatore privato incaricato e delegato dal paziente e alla registrazione delle erogazioni nel Registro regionale delle malattie rare informatizzato. L'attivazione del servizio è in capo allo specialista prescrittore e al paziente. La matrice delle responsabilità è in tabella 1.

Tabella 1. Percorso di erogazione domiciliare della infusione di terapia enzimatica sostitutiva: matrice delle responsabilità

Fasi del percorso	Distretto sociosanitario	MMG/PLS	Centro specialistico	Farmacia Ospedaliera	Infermiere	Paziente
Attivazione della terapia	Recepisce la richiesta di attivazione Organizza l'Unità Valutativa Definisce il PAI inserendo il PTI Organizza l'ADI e verifica la possibilità di includere personale infermieristico privato o distrettuale .	Partecipa all'Unità valutativa e condivide la definizione del PAI.	Attiva il percorso Prescrive il farmaco nel PTI. Comunica alla farmacia la prescrizione e ogni eventuale cambio del programma.	Approvvigionamento del farmaco Distribuzione Diretta, anche al partner privato in convenzione nel programma Controllo della prescrizione Trasmissione degli ordini.		Firma il consenso informato Autorizza il personale infermieristico al servizio se privato Può attivare la richiesta (Veneto).
Esecuzione della terapia	-	-	-	Registra le richieste/erogazioni nel Registro Regionale Malattie Rare	Somministra il farmaco al domicilio del paziente, secondo le buone prassi e le prescrizioni previste dal PAI. Raccoglie, registra i dati di monitoraggio	-

					<p>riguardanti la somministrazione (tempo, modo, dose, reazioni avverse, etc.), su supporto delle Regioni e/o delle ASL</p> <p>Rende disponibili in ogni caso le informazioni di monitoraggio cliniche, con le modalità previste dalla Regione, alle unità valutative e al Centro prescrittore.</p>	
Monitoraggio della terapia	<p>Inserisce tempestivamente i dati di monitoraggio nel sistema informativo delle malattie rare</p> <p>verifica periodica dell'esecuzione della convenzione, al fine di valutare il buon andamento del progetto assistenziale, alla luce anche delle condizioni cliniche del paziente</p>	<p>Garantisce la disponibilità telefonica negli orari previsti, monitora il percorso terapeutico e delle condizioni cliniche del paziente, segnala le eventuali reazioni avverse e l'andamento della terapia, sulla base dei principali parametri di efficacia clinica previsti dalle schede di monitoraggio</p>	<p>Monitora il percorso tramite controlli clinici e valutazioni a distanza secondo i parametri definiti nelle schede di follow-up presenti nel Registro Regionale Malattie Rare. Effettua le eventuali variazioni terapeutiche all'interno del piano terapeutico presente nel</p>	-	<p>Trasmette al Distretto per ogni somministrazione i dati di monitoraggio riguardanti sia le somministrazioni effettuate al domicilio, secondo la schedula di somministrazione prescritta dal Centro accreditato, sia l'eventuale comparsa di effetti avversi.</p>	-

	Vigila sulla riservatezza dei dati.	presenti nel Registro Regionale Malattie Rare, contribuisce in tal modo ad eventuali variazioni terapeutiche prescritte dal medico del Centro di Riferimento e, quindi, alla gestione della terapia al domicilio.	sistema informativo regionale.			
--	-------------------------------------	---	--------------------------------	--	--	--

Le terapie infusionali a domicilio nella normativa della Regione Emilia Romagna

Messaggi chiave

- L'ADI in Regione Emilia Romagna è ben strutturata ed organizzata e considera le somministrazioni domiciliari infusionali parte di essa.
- Nell'ambito della infusione domiciliare di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara, sono previsti «percorsi personalizzati» di ADI che privilegiano l'offerta pubblica.

Dal 1999 ad oggi, il servizio di ADI²⁷ in Emilia-Romagna è presente in tutti i Distretti e fornisce una forma di assistenza integrata prevedendo prestazioni sanitarie e/o un sostegno di tipo socio-sanitario, ed è organizzato come nel resto d'Italia. È rivolta prevalentemente ad ammalati con patologie oncologiche a uno stadio molto grave, ad ammalati con patologie croniche, a bambini con malattie croniche, a persone con gravi disabilità. L'assistenza a domicilio è collegata in rete con gli altri servizi sanitari sia ospedalieri sia territoriali per garantire la continuità delle cure²⁸.

Le Case della Salute, frutto di un percorso di riqualificazione dell'assistenza territoriale e ospedaliera avviata in Emilia-Romagna a partire dalla fine degli anni '90, sono i nuclei dell'integrazione socio-sanitaria, dell'erogazione delle cure primarie, della continuità assistenziale, dell'attività di prevenzione. Pur nel rispetto di un modello organizzativo preciso e comuni, tra le attuali 81 Case funzionanti si registrano particolarità e peculiarità che rendono diverso il tipo e le modalità di servizio sanitario garantito.²⁹

Se si approfondisce la gestione delle malattie rare a livello regionale, nel modello HUB&Spoke scelto dalla governance regionale³⁰, sono specificate in ogni rete le funzioni degli Hub e degli Spoke e per ogni patologia/gruppo di patologie sono stati identificati dei percorsi diagnostico-assistenziali condivisi per la presa in carico degli assistiti, con una metodologia uniforme su tutto il territorio regionale, compresa la definizione di protocolli terapeutici nell'utilizzo di farmaci inclusi e non inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza innovativi e ad alto costo.

Per le malattie metaboliche ereditarie³¹, è stata prevista una organizzazione della rete territoriale che individua il percorso di presa in carico globale del paziente, dall'età pediatrica all'età adulta. La normativa mette l'accento sul familiare come caregiver principale nel caso del bambino e sulla consueta modalità di erogazione di servizi in ADI. Il percorso è definito anche per l'emofilia e le

²⁷ <https://sociale.regione.emilia-romagna.it/disabili/temi/assistenza/assistenza-domiciliare>

²⁸ Indagine conoscitiva. come accedere alla assistenza domiciliare regione per regione. AIMAC
https://www.aimac.it/download/allegati/Indagine_assistenza_domiciliare_AIMaC_ICC.pdf

²⁹ <https://www.ausl.bologna.it/news/archivio-2016/auslnews.2016-06-17.0319489878>

³⁰ Delibera regionale n.1267/2002 "Approvazione di linee guida per l'organizzazione delle aree di attività di livello regionale secondo il modello Hub & Spoke"

³¹ Regione Emilia-Romagna. DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 19 DICEMBRE 2011, N. 1898. Istituzione della rete Hub & Spoke per le malattie metaboliche ereditarie oggetto di screening neonatale e organizzazione del percorso di presa in carico globale del paziente in età pediatrica

malattie emorragiche congenite, per le quali il trattamento domiciliare è uno degli obiettivi dell'assistenza globale³².

Percorsi specifici di domiciliarità sono stati implementati anche in altre aree cliniche, come nelle patologie che richiedono una dialisi peritoneale³³.

L'attenzione rivolta ai **pazienti in età avanzata con patologie concomitanti** e pazienti con quadri di **particolare fragilità ed immunodepressione** è stata particolare, limitatamente al periodo dell'emergenza da Covid 19: la Regione ha stabilito che, in casi di particolare complessità, esclusivamente nel caso in cui tale scelta sia ritenuta indispensabile dai medici dei centri clinici che hanno in carico i pazienti e non si siano verificati effetti collaterali/avversi nel corso delle precedenti somministrazioni, è possibile valutare l'opportunità di effettuare le infusioni/trasfusioni attraverso il trattamento domiciliare (ADI).³⁴

Precedentemente, con Det. 04/2019, la Regione aveva chiaramente esposto la mancata volontà di implementare la somministrazione domiciliare di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara lisosomiale, escludendo da questa attività il supporto delle aziende farmaceutiche e puntando a garantire una offerta pubblica tramite «**percorsi personalizzati**» di ADI.³⁵

³² Giunta Della Regione Emilia Romagna. Documento Di Programmazione Triennale 2012-2014 Dei Servizi Coinvolti Nella Rete Per L'emofilia E Le Malattie Emorragiche Congenite. Progr.Num. 1128/2012

³³ Regione Emilia-Romagna. DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 10 OTTOBRE 2017, N. 1501. Linee di indirizzo alle Aziende sanitarie in materia di dialisi domiciliare

³⁴ Det. Emilia Romagna 03/2020- Indicazioni organizzative per pazienti che necessitano di terapie infusionali per patologie rare (ad es. malattie lisosomiali) o di terapie trasfusionali (ad es. emoglobinopatie) durante il periodo dell'emergenza sanitaria Covid -19.

³⁵ Det. Emilia Romagna 04/2019- Somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone affette da malattia rara.

Considerazioni finali

L'applicazione della delibera dei farmaci ad alto costo in specifici percorsi personalizzati di cura per il paziente affetto da malattia di Anderson-Fabry e Gaucher, come avviene in altri contesti regionali, come la Regione Veneto, nel rispetto della specificità dei percorsi di cura territoriali già in atto e di specifici criteri di selezione dei pazienti, porta numerosi vantaggi.

I vantaggi che ne derivano sono per il Centro Clinico:

- ottimizzazione delle risorse professionali disponibili focalizzandole sui controlli di malattia;
- monitoraggio del paziente attraverso procedure condivise che forniscono al medico specialista aggiornamenti periodici sull'andamento della terapia;
- contributo al miglioramento della qualità di vita del paziente mantenendo la stessa sicurezza nella somministrazione;
- nessun costo legato all'erogazione del servizio;
- favorire la deospedalizzazione in coerenza con gli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale.

Inoltre, i vantaggi che ne derivano sono per il paziente:

- riduzione dei disagi derivanti dagli spostamenti al Centro Clinico (risparmio di tempo e di costi);
- miglioramento dell'organizzazione del proprio tempo (infusioni effettuate secondo le proprie preferenze nel rispetto del calendario infusione) riducendo le giornate perse di lavoro o di scuola;
- aumento dell'adesione al piano terapeutico potendo disporre di un servizio personalizzato;
- nessun costo legato all'erogazione del servizio.

Infine, un cenno ai costi di gestione che possono essere ritenuti superiori nella gestione domiciliare. Si ipotizza, infatti, che la somministrazione della terapia in ambiente ospedaliero o in un altro tipo di setting pubblico in prossimità del domicilio del paziente (come le Case della Salute) andrebbe a vantaggio dei costi, in quanto la scelta di riservare un infermiere da 2 a 6 ore per un unico paziente a domicilio comporterebbe un costo più elevato rispetto ad un setting ospedaliero, in cui lo stesso infermiere può seguire più pazienti contemporaneamente. In realtà, questa è una visione falsata del problema, che richiede invece una stima basata sul costo dell'intero processo di cura e non su una singola voce ed una raccolta dati di tipo bottom-up. Infatti, è noto che la standardizzazione dei costi di gestione dei servizi domiciliari è difficile per la loro variabilità è legata a durata dell'assistenza, mix di risorse umane, profili professionali, impiegati nel piano di cure, intensità assistenziale in termini di frequenza di accessi; tecnologie impiegate; tipologia del paziente in ordine al consumo di farmaci e di materiale sanitario. Per effettuare le necessarie stime è necessario quindi identificare il numero di accessi per ciascuna figura ed il relativo costo dell'accesso.

Ad oggi, la stima dei costi di gestione della terapia domiciliare per i bilanci sanitari regionali indica che spese per i day hospital valutate in 250-500 euro al giorno a paziente, con risparmi che la Regione Veneto ha valutato intorno al 70% rispetto alla terapia in ospedale³⁶.

In termini molto generali, le ricerche sui costi alternativi dell'assistenza ospedaliera e domiciliare (ad alto contenuto sanitario) suggeriscono una riduzione di costi dal 20% al 50% a seconda della

³⁶ <https://www.ildenaro.it/home-therapy-per-malati-lisosomiali-diritto-negato-in-molte-regioni/>

patologia trattata e delle tecnologie impiegate³⁷.

Appendice

MODALITA' OPERATIVE E TEMPISTICHE DELL'UVMD IN VENETO:

1. L'UVMD **individua il case manager** ossia un operatore di riferimento, individuato tra gli operatori sociali, sanitari e socio-sanitari, che ha il compito di verificare le fasi del progetto;
2. Vengono designati i **componenti necessari per lo svolgimento delle funzioni dell'UVMD**: il Direttore del Distretto Socio-Sanitario o il suo delegato, il MMG e l'Assistente Sociale. Possono essere convocati anche altri operatori socio-sanitari, Medici Specialisti, Responsabili di strutture semiresidenziali o residenziali, pubbliche e private, inserite nella rete dei servizi sociali e socio-sanitari;
3. **Entro 30 giorni** dalla presentazione, l'UVMD deve essere convocata per valutare la situazione in modo multidimensionale e multi-professionale;
4. L'UVMD elabora e **propone il progetto assistenziale e sanitario/riabilitativo** personalizzato che deve essere restituito all'interessato entro 10 giorni comunicando la sintesi del progetto individuale, l'operatore di riferimento ed ogni altra informazione utile al cittadino;
5. **Il soggetto ha 30 giorni di tempo** per presentare una richiesta di revisione documentata e motivata a cui l'UVMD deve a sua volta rispondere entro 30 giorni dalla ricezione con atto motivato. Una volta che il soggetto ha approvato il progetto segue la sua esecuzione da parte del case manager.

³⁷ Comitato Ospedalizzazione domiciliare. Documento conclusivo. caratterizzazione dei servizi di cure domiciliari, 2002. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_380_allegato.pdf