



Sclerosi Laterale Amiotrofica, una malattia neurodegenerativa rara: valutazione del panorama europeo e raccomandazioni politiche per migliorare diagnosi, assistenza e cura.

Agiamo insieme ora. Il tempo è prezioso e si sta
esaurendo rapidamente per le persone affette da SLA.

Coautori e membri della European ALS Coalition:

Prof. Dr. med. J. Grosskreutz
O. Goy
S. Upadhyaya
A. Gasper
A. Montserrat Moliner
D. De Valck

Prof. F. Gianfrate
K. Koucká
L. Le Dez
M. José Arregui
Dr. M. Sheehan
M. Calzado

Prof. N. Ticozzi
Prof. O. Hardiman
Prof. PL. Canonico
S. Hoffmann-Gendebien
T. Foltánová

DOLON

Il supporto della segreteria è stato fornito da Dolon . Un ringraziamento speciale a Kate Quigley, Gisela Rovira Tomas ed Elena Nicod per il loro supporto nello sviluppo di questo documento.

Finanziamenti e contributi

Il presente documento è stato commissionato e finanziato da Amylyx Pharmaceuticals EMEA B.V. Amylyx ha esaminato il presente documento di politica solo a fini di accuratezza e conformità. La struttura e il contenuto sono stati sviluppati in collaborazione dagli autori sopra elencati e con il contributo dei rappresentanti delle organizzazioni di pazienti sotto elencate: Filipe Gonçalves (APELA), Kees Deijl (APV), Mia Möllberg (ALS Sweden), Mona Bahus (ALS Norge), Naomi Fitzgibbon (IMNDA), Nicoletta De Rossi (Associazione conSLAncio Onlus), Raquel Barajas Azpeleta (Fundación Luzón), Silverio Conte (Associazione conSLAncio Onlus) e Sophie Nyberg (MND Association).



Sclerosi Laterale Amiotrofica, una malattia neurodegenerativa rara: valutazione del panorama europeo e raccomandazioni politiche per migliorare diagnosi, assistenza e cura.

Contenuti

Sintesi	2
Glossario di abbreviazioni	3
Introduzione alla Coalizione europea sulla SLA	4
Introduzione - Perché la sclerosi laterale amiotrofica?	8
1. Di cosa hanno bisogno le persone affette da SLA? - Diagnosi ottimizzata	11
2. Di cosa hanno bisogno le persone affette da SLA? - Assistenza personalizzata	16
3. Di cosa hanno bisogno le persone affette da SLA? - Lavorare per una prognosi migliore	27
Conclusioni	39
Riferimenti.....	40

Perché la SLA?

La SLA è un **esempio unico di malattia neurodegenerativa pericolosa per la vita** in quanto **molto complessa** da gestire a causa della sua progressione estremamente rapida e della vasta gamma di sintomi. I PLWALS subiscono una perdita inarrestabile e irreversibile della funzione muscolare e la maggior parte **soccombe** alla malattia in soli **2-5 anni**. La SLA colpisce **~32.000 persone** in Europa, eppure queste PLWALS continuano a fronteggiare **sfide significative** a causa dei bassi livelli di comprensione della malattia, dei ritardi nella diagnosi, dei percorsi terapeutici non ottimali e della scarsità di trattamenti. **Molto si può fare per risolvere le sfide nella SLA e, con essa, quelle di altri disturbi neurologici gravi e complessi!**



Raccomandazioni politiche

Di seguito vengono proposte dieci raccomandazioni politiche per migliorare la vita dei PLWALS. Le azioni politiche e gli esempi di buone pratiche sono forniti per ciascuna raccomandazione politica in tutto il documento

Diagnosi ottimizzata

Nella diagnosi di SLA, il **tempo è essenziale**. Il tempo che intercorre tra l'insorgenza iniziale dei sintomi e la conferma della diagnosi deve **essere ridotto** così come **le diagnosi errate devono ridursi** in tutta Europa. La diagnosi deve essere **guidata da un esperto** dal momento in cui si sospetta la SLA. La diagnosi deve essere un **processo continuo** per far progredire la comprensione della malattia, caratterizzando il sottotipo e la progressione individuale, e devono **essere fornite informazioni dettagliate ai PLWALS e alle loro famiglie, che quotidianamente fanno i conti con una diagnosi di SLA**.

1 Migliorare le capacità dei medici di base e di altri operatori sanitari di prima linea di operare referral tempestivi agli specialisti NMD/ALS e garantire una valutazione diagnostica guidata da esperti, caratterizzazione dei sottotipi e valutazione continua condotta dal momento in cui si sospetta la SLA

2 Fornire consulenza e supporto ai PLWALS e alle loro famiglie sulla SLA, sulla ricezione di una diagnosi di SLA e sulle opzioni di gestione della malattia

Assistenza Personalizzata

Vivere con la SLA è una realtà in continua evoluzione, **con i sistemi sanitari e sociali** mal equipaggiati **per gestire una condizione così complessa e in rapida progressione**. **Servono soluzioni urgenti e cambiamenti nel modello** di cura. La capacità di **soddisfare le esigenze dei PLWALS** deve essere migliorata e per questo l'assistenza deve essere proattiva, **le lacune dell'assistenza multidisciplinare** devono essere colmate e i servizi **di assistenza sociale** devono essere **rafforzati**. I miglioramenti dell'assistenza devono **massimizzare la qualità** della vita e l'indipendenza **dei PLWALS e avranno senza dubbio un impatto più ampio** alleviando **l'onere** sui sistemi sanitari e sulla società in futuro.

3 Aumentare il coordinamento tra specialisti della SLA e non esperti e il coinvolgimento dei professionisti in maniera multidisciplinare, facendo leva su approcci alternativi all'assistenza, alla collaborazione e alla comunicazione

4 Velocizzare l'accesso ai dispositivi tecnologici assistivi completamente rimborsati per PLWALS

5 Migliorare la disponibilità di cure non ospedaliere per i PLWALS che non sono in grado di rimanere a casa a causa del progredire della loro malattia

6 Riconoscere il ruolo essenziale della famiglia e dei caregiver nella cura dei PLWALS e fornire un adeguato supporto sociale, psicologico e finanziario

Lavorare per una prognosi migliore

In oltre 25 anni è stato approvato in Europa un solo trattamento per la SLA; **la R&D nella SLA presenta delle sfide uniche**. Tuttavia la conoscenza della malattia sta progredendo e il numero di studi clinici sulla SLA è in costante aumento. Una volta che emergono nuovi farmaci promettenti, **l'approvazione e l'accesso devono essere prioritizzati e devono essere minimizzate le barriere, in quanto** i PLWALS non hanno tempo da **attendere**. L'accesso ad una nuova ondata di farmaci favorirà **l'innovazione** e aprirà la strada a un **futuro** in cui **diverse opzioni di terapia** diverranno ampiamente disponibili, rispondendo alle enormi esigenze insoddisfatte dei PLWALS.

7 Aumentare la ricerca per migliorare la comprensione della malattia, i trattamenti per la SLA e aumentare la consapevolezza e l'accessibilità agli studi clinici sulla SLA

8 Migliorare l'allineamento tra ricercatori, esperti clinici, sviluppatori di farmaci, autorità di regolamentazione e enti pagatori sulla progettazione degli studi clinici (inclusi endpoint accettabili per uno studio clinico) tenendo conto delle evidenze e delle opinioni dei pazienti

9 Accelerare e sostenere l'approvazione di nuovi trattamenti per i PLWALS considerando l'urgenza e l'ampiezza delle loro esigenze insoddisfatte, garantendo che l'esperienza e conoscenza della SLA sia presa in considerazione nelle valutazioni dei farmaci

10 Fornire un accesso tempestivo a nuovi trattamenti mirati a malattie potenzialmente letali con esigenze insoddisfatte estremamente elevate attraverso processi di rimborso accelerati e condizionali, che tengano conto del valore complessivo dei farmaci

Glossario di abbreviazioni

AAP	Autorisation d'accès précoce (Autorizzazione di accesso anticipato)
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
SLA	Sclerosi Laterale Amiotrofica, nota anche come malattia del motoneurone, malattia di Charcot o malattia di Lou Gehrig.
ALSFRS-R	Scala di valutazione funzionale della SLA riveduta
ARC	Collaborazione per la ricerca sulla SLA
ARSLA	Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique (Associazione per la ricerca sulla SLA)
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu (Miglioramento della prestazione medica)
ATD	Dispositivi di tecnologia assistiva
CMI	Carte Mobilité Inclusion (carta di mobilità)
EAN	Accademia Europea di Neurologia
ENCALLI	Rete europea per la cura della SLA
ENT	Orecchio, naso e gola
ERN-EURO NMD	Rete di riferimento europea sulle malattie neuromuscolari
UE	Unione Europea
FDA	Food and Drug Administration
FILSLAN	Rete sanitaria francese per le malattie rare
HAS	Haute Autorité de Santé (Autorità nazionale francese per la salute)
Operatori sanitari	Professionisti del settore sanitario
HTA	Valutazione delle tecnologie sanitarie
TERAPIA INTENSIVA	Unità di terapia intensiva
IMNDA	Associazione irlandese per la malattia del motoneurone
MALS	Gestione della sclerosi laterale amiotrofica
MDT	Team multidisciplinare
MiToS	Messa in scena di Milano-Torino
MND	Malattia del motoneurone
SM	Sclerosi multipla
NIZZA	Istituto Nazionale per la Salute e l'Eccellenza Assistenziale
NMD	Disturbo neuromuscolare
OMP	Medicinali orfani
PACE	Coinvolgimento del paziente e della clinica
PLWALS	Persona/persone affette da SLA
PRIME	Approvazione accelerata dell'Agenzia Europea dei Medicinali per i farmaci prioritari
P&R	Prezzi e rimborsi
QoL	Qualità della vita
RCT	Studi di controllo randomizzati
R&S	Ricerca e sviluppo
SMRR	Sclerosi multipla recidivante-remittente
SPIKES	Impostazione, percezione, informazione, conoscenza, empatia, strategia
TiM	Teleassistenza nella malattia del motoneurone
TRICI	Iniziativa di ricerca sul trattamento per la cura della SLA
UMCU	Centro medico universitario di Utrecht

Introduzione alla Coalizione europea sulla SLA

La Coalizione europea sulla SLA è stata costituita all'inizio del 2023 con l'obiettivo generale di promuovere un ambiente politico positivo che migliori la vita delle persone affette da SLA (PLWALS) e di chi le assiste in Europa. La coalizione riunisce una serie di esperti con diverse esperienze e prospettive sulla SLA in Europa. I membri della coalizione comprendono neurologi e infermieri esperti di SLA, rappresentanti dei pazienti, un esperto di etica, pagatori ed esperti di HTA, responsabili politici e rappresentanti dell'industria provenienti da vari membri dell'Unione Europea e dal Regno Unito. Alla data di pubblicazione, sei membri del Parlamento europeo sostengono la coalizione come ambasciatori dell'iniziativa.

Con questo documento programmatico, la Coalizione intende fare luce su cosa significhi ricevere una diagnosi e vivere con la SLA in Europa oggi. Inoltre, evidenzia le lacune e i bisogni insoddisfatti in materia di diagnosi, cura e prognosi delle persone affette da SLA che richiedono un'attenzione urgente e fornisce raccomandazioni politiche attuabili sui cambiamenti che possono contribuire a risolverli. La Coalizione si impegna a continuare a collaborare con gli stakeholder e i responsabili politici europei, con l'obiettivo di far diventare la SLA una priorità politica e di gettare le basi affinché la SLA venga presa in considerazione nelle politiche e nei piani nazionali ed europei futuri, in modo tale da fare una differenza tangibile nella vita delle persone affette da SLA, delle loro famiglie/caregiver e della comunità medica responsabile della loro cura.

Gli attuali membri della Coalizione europea sulla SLA sono elencati di seguito:

Membr

Prof. Dr. med. Julian Grosskreutz - Presidente della coalizione

Il Prof. Dr. med. Julian Grosskreutz è uno scienziato clinico e ricercatore indipendente con un forte interesse per le neuroscienze traslazionali per sviluppare nuove terapie nelle malattie neurodegenerative. Ha diretto una grande clinica traslazionale per pazienti affetti da malattie neuromuscolari e MND in Turingia e attualmente è titolare della cattedra di Neurologia di precisione presso l'Università di Lubeca. Collabora a livello nazionale, europeo e globale con ricercatori e medici che si occupano di MND per studiare modelli di progressione della malattia e la stratificazione guidata da biomarcatori/neuroimmagini al fine di facilitare lo sviluppo di studi clinici futuri.

Olivier Goy - Vicepresidente della coalizione

Olivier Goy è un imprenditore e un malato di SLA. È molto impegnato nella lotta alla SLA come membro del consiglio di amministrazione dell'associazione francese ARSLA, ambasciatore del Paris Brain Institute e co-produttore e attore del film INVINCIBLE ÉTÉ (<https://www.invincible-ete.com/>).

Sheela Upadhyaya - Moderatore della coalizione

Sheela Upadhyaya è una consulente indipendente dell'industria delle scienze della vita che lavora nel settore delle malattie rare da oltre 15 anni, con una vasta esperienza nella comprensione delle problematiche legate alle malattie rare, alla diagnosi, alla fornitura di servizi e all'accesso ai farmaci.

Andrea Gasper

Andrea Gasper è infermiera formatrice per le cure palliative, certificata case manager e care manager ed è attiva in questa funzione nell'ambulatorio speciale per la SLA dell'Ospedale Universitario di Bonn.

Antoni Montserrat Moliner

Antoni Montserrat Moliner è stato Senior Policy Officer per le Malattie Rare e il Cancro presso la Direzione della Salute Pubblica della Commissione Europea. È sempre Active Senior per la Commissione Europea, vicepresidente del Comitato Nazionale Malattie Rare del Lussemburgo, vicepresidente di ALAN Maladies Rares in Lussemburgo, membro del gruppo di lavoro EURORDIS sullo screening neonatale e collabora con gruppi internazionali di difesa dei pazienti e con altri responsabili politici pubblici e privati.

Dirk De Valck

Dirk De Valck è dottore di ricerca in biologia molecolare e lavora presso l'EUpALS, l'organizzazione europea per i professionisti e i pazienti affetti da SLA (www.ALS.eu). EUpALS riunisce 28 associazioni nazionali per la SLA/MND di 22 Paesi europei. Insieme creano pari diritti per tutte le persone europee che vivono con la SLA, fornendo loro un migliore accesso agli studi clinici e alle informazioni sulla SLA.

Prof. Fabrizio Gianfrate

Il Prof. Fabrizio Gianfrate è professore ordinario di Economia sanitaria e Outcome Research, ex membro di AIFA e di commissioni regionali, nonché ex Direttore del Ministero della Salute.

Karolina Koucká

Karolina Koucká è coordinatore capo dei servizi sociali e sanitari, rappresentante di ALSA, un'organizzazione di pazienti affetti da SLA nella Repubblica Ceca.

Lugdivine Le Dez

Da quasi 20 anni Lugdivine Le Dez collabora con gruppi di difesa dei pazienti, ONG e politici internazionali, europei e nazionali per conto di organizzazioni farmaceutiche. Attualmente Lugdivine è responsabile del Patient Advocacy and Government Affairs EMEA presso Amylyx Pharmaceuticals EMEA B.V.

María José Arregui

María José Arregui è presidente esecutivo della Fondazione Luzón e vedova del suo fondatore, Francisco Luzón, morto di SLA. Ha studiato legge, scuola di amministrazione, direzione di fondazioni, leadership sociale e raccolta fondi. Questo, insieme alla sua passione e ai suoi studi di portoghese, l'hanno portata a iniziare il suo percorso di imprenditrice diventando l'amministratore delegato della sua accademia portoghese Agoralingua, un referente spagnolo.

Dr. Mark Sheehan

Mark Sheehan è professore associato e borsista per l'etica del Centro di ricerca biomedica di Oxford (BRC) presso il Centro Ethox dell'Università di Oxford. Ha 20 anni di esperienza nell'etica e nella politica della ricerca, con una particolare attenzione alla ricerca, allo sviluppo e all'accesso nel contesto delle malattie rare.

Melqui Calzado

Melqui Calzado ha trascorso gli ultimi 20 anni nel settore biomedico, promuovendo nuovi trattamenti per diverse patologie. Attualmente Melqui è Corporate Public Affairs & Patient Advocacy Manager di Ferrer, dove ha una grande passione per il coinvolgimento dei pazienti in tutte le attività di Ferrer.

Prof. Nicola Ticozzi

Il Prof. Nicola Ticozzi dirige un grande Centro SLA in Italia. È un neurologo clinico impegnato da 20 anni nella cura delle PLWALS e un ricercatore riconosciuto a livello internazionale nella genetica della SLA.

Prof. Orla Hardiman

La professoressa Orla Hardiman è scienziato clinico e professore di neurologia al Trinity College di Dublino, Irlanda. Il suo gruppo di ricerca comprende oltre 50 persone che lavorano nel campo della neurodegenerazione, con particolare attenzione alla sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e alla demenza frontotemporale.

Prof. Pier Luigi Canonico

Il Prof. Pier Luigi Canonico, MS, è professore di Farmacologia presso l'Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia. È ex presidente della Società Italiana di Farmacologia, attuale vicepresidente della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia e presidente dell'ISPOR Italy Rome Chapter. Ha fatto parte del Comitato per l'approvazione e il rimborso dei farmaci a livello nazionale.

Stéphanie Hoffmann-Gendebien

Stéphanie Hoffmann-Gendebien ha trascorso più di 20 anni nel settore dei farmaci orfani in Europa e nel mondo, ricoprendo ruoli di leadership in diverse organizzazioni farmaceutiche e fornendo servizi di consulenza sulle malattie rare e sullo sviluppo di farmaci orfani. Attualmente Stephanie è responsabile e direttore generale per l'area EMEA di Amylyx Pharmaceuticals EMEA B.V.



Sclerosi Laterale Amiotrofica, una malattia neurodegenerativa rara: valutazione del panorama europeo e raccomandazioni politiche per migliorare diagnosi, assistenza e cura.

Tatiana Foltánová

Tatiana Foltánová è farmacologa e lavora presso la Facoltà di Farmacia dell'Università Comenius di Bratislava. La sua principale area di interesse sono le malattie rare. Lavora come esperta per l'Alleanza Slovacca delle Malattie Rare, un'organizzazione di pazienti per le malattie rare in Slovacchia.

Per qualsiasi domanda riguardante la Coalizione europea sulla SLA o questo documento, si prega di contattare il seguente indirizzo e-mail: contact@ALScoalition.eu

Introduzione - Perché la sclerosi laterale amiotrofica?

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia fatale a distribuzione universale che colpisce i motoneuroni del cervello e del midollo spinale, riducendo la funzione muscolare e la capacità di svolgere attività come parlare, deglutire, camminare e respirare. A seconda delle parti del corpo che vengono colpite per prime, può essere classificata ad insorgenza spinale o degli arti, con sintomi che iniziano negli arti nel 70%-80% dei casi¹⁻³, ad insorgenza bulbare, che si traduce in un eloquio stentato e in difficoltà di masticazione o deglutizione²⁻⁴ (25% dei casi), e ad insorgenza respiratoria con mancanza di respiro come primo sintomo² (3% dei casi). Fino al 50% delle persone affette da SLA (PLWALS) sviluppa anche un deterioramento cognitivo, che può essere associato alla demenza frontotemporale⁵ e sperimentano cambiamenti comportamentali e di personalità, come labilità emotiva, impulsività e perdita di interesse e motivazione^{6, 7} (Figura 1). La progressione estremamente rapida e la presentazione multiforme dei sintomi rendono la SLA una malattia unica e molto complessa da gestire per le persone a cui è stata diagnosticata, per i loro familiari e per chi li assiste.

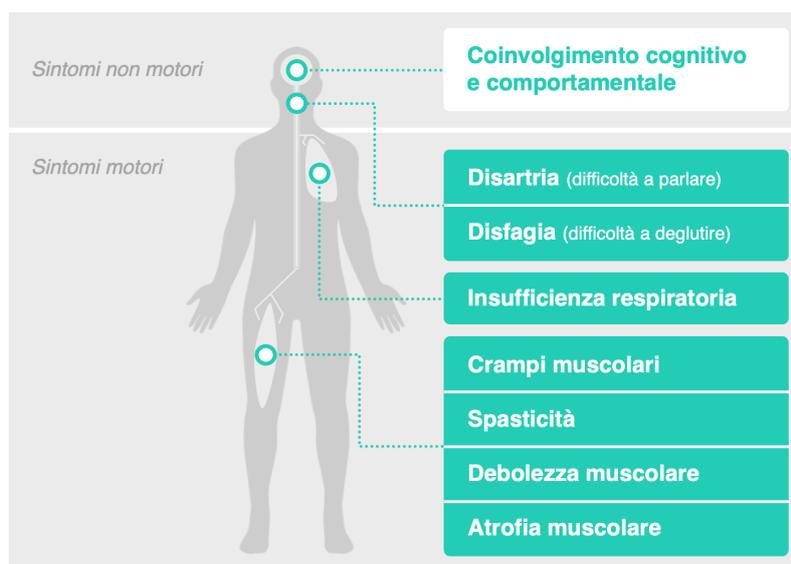


Figura 1. Manifestazioni cliniche della SLA¹⁻³

La SLA è indiscriminata e può colpire persone di qualsiasi età. Studi recenti hanno dimostrato che l'età media o mediana di insorgenza della SLA è compresa tra i 51 e i 66 anni⁸. Entro circa 18 mesi dalla comparsa dei sintomi, le persone affette da SLA perdono rapidamente la loro indipendenza, in modo inesorabile e irreversibile, fino a raggiungere uno stato di paralisi completa⁹⁻¹³. La malattia è universalmente fatale, con un'aspettativa di vita nella maggior parte delle persone di 2-5 anni dall'esordio dei sintomi¹⁰, solo il 10% circa delle persone sopravvive per 10 o più anni^{3, 14}. Si stima che

la metà delle PLWALS muoia per insufficienza respiratoria entro 3 anni dall'esordio dei sintomi¹⁵.

La SLA è considerata una malattia rara in Europa^{*16}, dove circa 32.000 persone vivono con la malattia (figura 2).¹⁷. Si stima che ogni 45 minuti muoia una persona affetta da SLA[†] causando circa 10.000 decessi ogni anno.¹⁸. La cruda realtà è che la prevalenza rimane bassa a causa dell'alto tasso di mortalità, ma la SLA non è così infrequente: il rischio nell'arco della vita è di circa 1 su 300.¹⁹



Figura 2. Tassi di prevalenza e mortalità della SLA in Europa

Nota: una prevalenza di 32.000 persone in Europa (UE+UK) è stimata sulla base di un tasso di prevalenza aggregato di 6,22 per 100.000 persone, come riportato in Brown et al.¹⁷ e su una popolazione di 515 milioni di persone, secondo le stime della Divisione Popolazione delle Nazioni Unite²⁰.

Pur essendo una malattia rara e neurodegenerativa, la SLA è unica nel suo genere in quanto racchiude tutti gli aspetti di una malattia rara, rendendola difficile da diagnosticare in tempo e da gestire. Nonostante la crescente consapevolezza e l'impegno profuso per le malattie rare, le persone che vivono con la SLA e con altre malattie rare in Europa continuano a dover affrontare sfide significative legate ai bassi livelli di consapevolezza della malattia, ai ritardi nel ricevere una diagnosi accurata, ai percorsi di cura non ottimali e alla mancanza di trattamenti approvati²¹.

Tre sfide principali della SLA saranno al centro del presente documento:

- 1) **Diagnosi:** La SLA viene spesso diagnosticata in modo errato all'inizio e il tempo che intercorre tra l'insorgenza dei primi sintomi e la diagnosi richiede in genere

* Europa: i 27 Stati membri dell'Unione europea e il Regno Unito.

† Stimato sulla base di una popolazione totale in Europa (UE + Regno Unito) di circa 515 milioni di persone e sulla base di un'incidenza di 2,31/100.000, come riportato in Brown et al. Poiché la prevalenza è generalmente stabile, i tassi di incidenza e di mortalità sono approssimativamente gli stessi e quindi si presume che 12.000 pazienti muoiano ogni anno a causa della SLA in Europa (UE+UK).

più di un anno. La mancanza di conoscenze sulla SLA e la paura di fare una diagnosi di SLA sono due delle cause principali di questo ritardo. Una diagnosi tardiva ritarda l'avvio di cure e assistenza adeguate e può essere dannosa per le persone affette da SLA e le loro famiglie.

- 2) **Assistenza:** Le PLWALS richiedono un'assistenza medica e multidisciplinare intensiva, oltre a un notevole supporto da parte dei caregiver. Ciò comporta un notevole onere clinico, umanistico ed economico per i sistemi di assistenza sanitaria e sociale e per le singole famiglie. L'esperienza vissuta delle PLWALS dipende in larga misura dalla capacità del sistema di assistenza sanitaria e sociale di rispondere, in modo tempestivo, alle esigenze individuali di ciascuna PLWALS. La natura altamente aggressiva e rapidamente progressiva della malattia può portare a complicazioni ancora maggiori se non viene gestita in modo appropriato.
- 3) **Prognosi:** Da oltre 25 anni non esistono nuovi trattamenti approvati nell'UE, e le famiglie delle persone affette da SLA non hanno altra scelta se non quella di sperare nella disponibilità e nell'accesso a nuovi trattamenti efficaci. Inoltre, le attività di ricerca e sviluppo sulla SLA devono affrontare numerose sfide e l'accesso agli studi clinici sulla SLA e ai farmaci per malattie rare approvati in Europa non è sempre tempestivo ed equo.

Sebbene il termine "SLA" sia ampiamente riconosciuto, poco si capisce di cosa significhi vivere con questa malattia. Il ritardo nella diagnosi, la complessità e l'urgenza delle cure e il lavoro necessario per ottenere una prognosi migliore fanno sì che le PLWALS e le loro famiglie debbano affrontare un numero costante e crescente di sfide in un periodo breve e intenso, perdendo al contempo la voce e la capacità di difendere o raccontare la propria storia. Inoltre, la rapidità con cui le persone soccombono alla malattia significa che l'esperienza vissuta di alcune PLWALS e la loro eredità potrebbero andare perse.

Il presente documento mira a far luce su cosa significhi ricevere una diagnosi e vivere con la SLA. Descrive le sfide che le PLWALS e le loro famiglie devono affrontare e fornisce raccomandazioni politiche sui cambiamenti che possono contribuire a migliorare, rispettivamente, la diagnosi, la cura e la prognosi delle PLWALS. Ciò include l'accelerazione dell'accesso a trattamenti e modalità di cura innovativi, alla luce della rapidissima progressione della malattia.

Di cosa hanno bisogno le PLWALS?



**Diagnosi
ottimizzata**



**Assistenza
personalizzata**



**Lavoro per una
migliore
prognosi**

La visione e le raccomandazioni politiche attuabili delineate in questo documento hanno il potenziale per fare una differenza reale e immediata non solo per la vita quotidiana delle persone affette da SLA, ma anche per un gran numero di persone che vivono con malattie altrettanto rare e complesse in Europa. Se risolviamo le sfide della SLA, possiamo affrontare altri disturbi neurologici gravi e complessi!

1. Di cosa hanno bisogno le persone affette da SLA? - Diagnosi ottimizzata

Il tempo è fondamentale...

Il tempo mediano dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi è di circa 12 mesi^{2, 9, 13, 22, 23}. Si osservano variazioni significative nei tempi di diagnosi sia all'interno dei paesi europei che tra di essi^{2, 9, 13, 22, 23}.

La presentazione dei sintomi della SLA varia da persona a persona. Questa eterogeneità dei sintomi e della loro presentazione, unita alla limitata conoscenza della malattia e alla mancanza di biomarcatori noti, spesso causa un ritardo nella diagnosi della SLA. I sintomi iniziali, spesso caratterizzati da una debolezza impercettibile e da lievi alterazioni del funzionamento, possono svilupparsi lentamente e possono essere sottovalutati o ignorati, con conseguenti ritardi nel rivolgersi a un professionista della salute²². Alcuni studi hanno rilevato che le persone affette da SLA tendono ad aspettare da tre a sei mesi dopo l'insorgenza dei sintomi prima di rivolgersi a un medico²³.

Ma la prima visita da un medico non garantisce una diagnosi. Circa il 40% delle persone riceve una diagnosi errata: inizialmente viene detto che ha un'altra malattia, come la mielopatia cervicale, la neuropatia, la miastenia gravis e, in alcuni casi, anche l'ictus²³⁻²⁵.

Inoltre, i frequenti rinvii a specialisti possono causare ulteriori ritardi nella diagnosi²³. Si stima che le PLWALS si rivolgano in media a tre medici diversi prima che la diagnosi di SLA sia confermata.²² La maggior parte dei pazienti viene valutata per la prima volta da medici non neurologi, di solito medici generici e ortopedici, otorinolaringoiatri e neurochirurghi^{26, 27}. Dopo la visita iniziale, circa il 60% dei pazienti viene indirizzato a neurologi, mentre il restante 40% viene indirizzato a non neurologi²⁰.

“ All'inizio il medico non sapeva quale fosse la causa dei disturbi di mia moglie e nessuno osava parlare di SLA. Ci sono voluti 4 anni e 4 neurologi prima che fosse indirizzato a un centro di riferimento per l'ALS. Successivamente, la diagnosi è stata confermata in 1 giorno. Se si fosse saputo di più sulla SLA e sui suoi sintomi, mia moglie avrebbe potuto essere indirizzata a un centro specializzato molto prima.

— Kees Deijl, caregiver di una persona affetti da SLA

Il tempo necessario per ricevere una diagnosi è ulteriormente aggravato dalla generale mancanza di conoscenza della malattia, dal timore del medico di dare una diagnosi così devastante se non è certa, ma anche dalla percezione che non si possa fare nulla e che quindi non ci sia fretta (es. nichilismo terapeutico)^{23, 28}. I medici generici vedranno solo uno o due casi di SLA nel corso della loro carriera²³ e due terzi dei medici di base dichiarano di avere un basso livello di formazione sulla SLA, e molti esprimono una generale mancanza di conoscenza dei segni e dei sintomi clinici della SLA^{29, 30}. Sebbene la probabilità di vedere un paziente con SLA sia più alta tra i neurologi, la maggior parte dei neurologi generali valuterà solo pochi casi di SLA all'anno e la loro conoscenza delle presentazioni classiche della SLA può essere insufficiente per fare la diagnosi appropriata²³. Sebbene una migliore formazione dei medici sulla SLA possa essere una soluzione, non è detto che abbia un effetto significativo nel migliorare la loro capacità di diagnosticare in modo ottimale i pochi casi di SLA che possono incontrare nella loro carriera³¹. Tuttavia, potrebbe innescare un invio più tempestivo a specialisti della SLA e del sistema neuromuscolare per confermare la diagnosi e avviare una gestione appropriata della malattia²³.

Una diagnosi errata e ritardata spesso porta le PLWALS a sottoporsi a esami inutili e potenzialmente dolorosi, ritardando ulteriormente i tempi per una diagnosi accurata²³. Questi ritardi nel ricevere una diagnosi di SLA oggi sono associati a un aumento dei costi per il sistema sanitario e impediscono l'inizio tempestivo dei trattamenti, l'assistenza multidisciplinare e l'ingresso in studi clinici e di ricerca³². Inoltre, ritardano la fornitura di sostegno finanziario e sociale e possono provocare disagio emotivo²² e causare un impatto negativo sui risultati delle PLWALS e delle loro famiglie^{22, 33, 34}.

Una volta confermata la diagnosi, questa può essere devastante per la persona colpita, la sua famiglia e l'ambiente circostante. Le persone affette da SLA si trovano immediatamente ad affrontare la realtà della loro condizione, tra cui un inevitabile cambiamento dello status lavorativo, una probabile perdita di reddito e un cambiamento

epocale nelle speranze e nei progetti futuri. L'impatto psicologico dell'elaborazione di una diagnosi di SLA e il peso di condividere la notizia con i propri cari non possono essere sottovalutati. In alcuni casi, accettare un aiuto esterno è difficile sia per le persone affette da SLA che per i caregiver³⁵. Quando la gravità della diagnosi di SLA diventa evidente, le persone affette da SLA vengono a conoscenza delle opzioni terapeutiche estremamente limitate e le aspettative di una prognosi positiva svaniscono.

“ È uno shock e da questo shock niente andrà meglio, infatti devo imparare a vivere una vita in cui regna la morte.

— Olivier Goy, *persona affetta da SLA*

In molti casi, dopo la diagnosi di SLA, il periodo diagnostico si conclude, lasciando le persone affette da SLA e le loro famiglie nella paura e nell'incertezza di ciò che deve ancora accadere. Al momento della diagnosi si sa poco del tipo di SLA e della natura della progressione dell'individuo. La frequente mancanza di un'osservazione continua oltre il periodo diagnostico non solo provoca una notevole apprensione per le PLWALS e le loro famiglie, ma può anche ostacolare la capacità dell'équipe medica di fornire interventi tempestivi e appropriati in base alla presentazione e alla progressione della SLA di un individuo.

La diagnosi non deve essere vista come un evento unico, ma piuttosto come un processo continuo. Un monitoraggio costante aiuterebbe a caratterizzare ulteriormente il sottotipo di SLA e il tasso di progressione e potrebbe essere effettuato monitorando la stadiazione della malattia attraverso il sistema di stadiazione di King³⁶ oppure utilizzando la scala di valutazione funzionale della sclerosi laterale amiotrofica (ALSFERS-R)³⁷ basata sul sistema di stadiazione MiToS³⁸. Quest'ultima è la scala di valutazione della SLA più utilizzata e convalidata nella pratica clinica e negli studi clinici sulla SLA, e si è riscontrato che le variazioni dei punteggi predicono la sopravvivenza e sono correlate con le misure di qualità della vita^{37, 39-41}.

	Bulbare e.g., linguaggio 	Movimenti fini e.g., vestirsi & igiene personale 	Deambulazione e.g., camminare 	Respirazione e.g., insufficienza respiratoria 
Progressione di Malattia	4 Normale	Normale	Normale	Normale
	3 Disturbo del linguaggio percepibile	Indipendente con sforzo e/o diminuita efficacia	Iniziale difficoltà alla deambulazione	Uso intermittente di BiPAP
	2 Linguaggio Intelligibile con ripetizioni	Aiuto intermittente o necessità di metodi alternativi	Necessità di assistenza e/o ausili	Utilizzo continuativo BiPAP durante la notte
	1 Linguaggio associato a comunicazione non vocale	Aiuto consistente per la cura di sé	Assenza di movimenti deambulatori funzionali	Utilizzo continuativo BiPAP durante la notte e il giorno
	0 Perdita di linguaggio utile	Totale dipendenza	Nessun movimento arti inferiori	Ventilazione invasiva (intubazione/tracheostomia)

Figura 3. Domini dell'ALSFRS-R e scale di funzione fisica di esempio³⁹

Nota: elenco non esaustivo di voci all'interno dei domini.

Nella diagnosi di SLA, il tempo è fondamentale. Il tempo che intercorre tra la comparsa dei sintomi iniziali e la conferma della diagnosi deve essere ridotto e le diagnosi errate devono essere ridotte in tutti i Paesi dell'UE. Gli sforzi di ricerca sulla presentazione e sulla progressione della SLA devono essere potenziati e deve essere identificato un maggior numero di biomarcatori. I progressi nella comprensione della malattia devono essere rapidamente tradotti nella pratica clinica. Le pratiche diagnostiche devono essere armonizzate in tutti gli Stati membri dell'UE e guidate da esperti clinici, con la rapida attuazione delle linee guida EAN*. Come primo passo, sono urgentemente necessari migliori capacità e maggiore supporto per una diagnosi più precoce e più precisa e possono essere intraprese diverse azioni politiche immediate.

Raccomandazione politica ①

Migliorare le capacità dei medici di base e di altri operatori sanitari di prima linea di effettuare tempestivamente rinvii a specialisti in NMD/ALS, e garantire che la valutazione diagnostica, la caratterizzazione del sottotipo e la valutazione continua siano condotte da esperti a partire dal momento in cui si sospetta la SLA.

Azioni politiche	Esempi di buone pratiche
<p>i Sviluppare una campagna di diagnosi precoce della SLA in tutta l'UE e lanciare workshop basati sulla pratica per gli operatori sanitari di prima linea (ad esempio, medici di base, infermieri di comunità, ecc.) per aumentare la consapevolezza sui primi segni e sintomi della SLA, sfatando le comuni idee sbagliate sulla SLA.</p>	<p>REGNO UNITO: Strumento Red Flag per la MND sviluppato dall'associazione MND e fornito ai medici di base.⁴²</p> <p>REGNO UNITO: Medics for Rare Diseases: formazione per gli operatori sanitari sull'individuazione delle malattie rare⁴³</p>
<p>ii Implementare le linee guida più aggiornate dell'Accademia Europea di Neurologia⁴⁴ nella pratica clinica per garantire decisioni diagnostiche e gestionali informate da esperti</p>	
<p>iii Incorporare gli ausili decisionali sviluppati da esperti, comprese le linee guida diagnostiche, gli algoritmi e il software di supporto decisionale nel software della cartella clinica utilizzato di routine dai medici di base.</p>	
<p>iv Offrire un profilo genetico e una consulenza di routine nella diagnosi di SLA per aumentare la probabilità di identificare un biomarcatore di SLA (e contribuire all'avanzamento delle conoscenze sulla malattia).</p>	
<p>v Fornire un monitoraggio continuo al fine di caratterizzare il sottotipo di SLA e il tasso di progressione dopo la diagnosi.</p>	
<p>vi Fornire supporto psicologico agli operatori sanitari coinvolti nel processo diagnostico e formazione su come formulare una diagnosi di SLA.</p>	<p>SPIKES (un protocollo in sei fasi per dare cattive notizie)⁴⁵</p>

* Linee guida EAN: Linee guida sulla SLA dell'Accademia Europea di Neurologia. Si tratta di due pubblicazioni: Task force EFNS sulla gestione della sclerosi laterale amiotrofica: linee guida per la diagnosi e l'assistenza clinica di pazienti e familiari. Pubblicato per la prima volta nel novembre 2005¹; e Linee guida EFNS sulla gestione clinica della sclerosi laterale amiotrofica (MALS) - Rapporto rivisto di una task force EFNS. Pubblicate per la prima volta nel settembre 2011². Alla data di pubblicazione, le attuali linee guida sono in fase di revisione e la pubblicazione di linee guida aggiornate è prevista per il 2023.

Raccomandazione politica ②

Fornire consulenza e supporto alle PLWALS e alle loro famiglie sulla SLA, sulla ricezione di una diagnosi di SLA e sulle opzioni di gestione della malattia.

Azioni politiche

- i Sviluppare e diffondere programmi di educazione e consulenza (pacchetto di supporto) da fornire a tutte le PLWALS non appena viene confermata la diagnosi di "probabile SLA".

Esempi di buone pratiche

NL: una tabella di marcia per la SLA per ogni stadio della malattia¹⁴⁸

2. Di cosa hanno bisogno le persone affette da SLA? - Assistenza personalizzata

Vivere con la SLA è una realtà in continuo mutamento...

L'inesorabile e irreversibile declino delle capacità motorie grossolane e fini e delle funzioni vitali è universale nella SLA, anche se il decorso della malattia varia da una persona all'altra. Quando la SLA progredisce fino a colpire più regioni del corpo, si assiste a una rapida perdita di indipendenza. Per le persone affette da SLA diventa sempre più difficile partecipare pienamente alla vita quotidiana, compreso il tempo trascorso con gli amici e la famiglia, e la qualità della vita correlata alla salute diminuisce rapidamente^{39, 46-48}.

“ Una delle cose peggiori per me è che non posso più abbracciare i miei due figli, posso solo aspettare che qualcuno mi tocchi.

— Persona vivente con SLA (ALSA - Repubblica Ceca)

La velocità della progressione significa che le PLWALS devono costantemente e urgentemente adattare il loro ambiente fisico. Ma l'eterogeneità della presentazione rende estremamente difficile prevedere le esigenze di adattamento prima che si presentino. Con il passare del tempo, la necessità e il ricorso ad ausili di supporto aumentano: molte PLWALS necessitano di dispositivi di comunicazione per mantenere la capacità di comunicare e interagire con l'ambiente, sedie a rotelle elettroniche per spostarsi fuori casa e interventi importanti per l'alimentazione, tra cui tubi di alimentazione per la nutrizione essenziale^{49, 50}. Il ritmo e il numero di rischi che si presentano a causa della rapida progressione della SLA non ha eguali. Senza interventi o adattamenti tempestivi e appropriati, le PLWALS sono ad alto rischio di malnutrizione e disidratazione, aspirazione di cibo o saliva e sviluppo di polmonite, per citarne solo alcuni⁵¹.

“ La SLA ti priva di tutto, dai semplici movimenti alla possibilità di decidere cosa fare del tempo che ti resta da vivere; non ti dà una data...tutto è appeso ad un filo.

— Nicoletta de Rossi, *caregiver di una persona vivente con SLA (Associazione conSLAncio Onlus)*

Accanto alle PLWALS ci sono le famiglie e i caregiver: viene prestata poca attenzione alle loro esperienze uniche e ai loro bisogni di supporto dal momento della diagnosi di SLA al lutto e oltre^{52, 53}. Il tributo emotivo e fisico per i familiari e i caregiver è immenso, con il 52% dei caregiver che si trovano ad avere un carico elevato⁵⁴. Il caregiving diventa spesso un lavoro a tempo pieno per i familiari, ma la tregua è scarsa e molti caregiver sperimentano disagio psicologico e un deterioramento della qualità della vita^{54, 55}. L'onere associato alla fornitura e al coordinamento di cure multidisciplinari per le PLWALS è immenso ed è ulteriormente aggravato dal numero di decisioni necessarie in un breve periodo di tempo, con la sensazione di una corsa contro il tempo.

Inoltre, l'impatto finanziario di una diagnosi di SLA per le famiglie e i caregiver è significativo a causa della perdita di reddito familiare e dell'aumento sostanziale dei costi di assistenza e supporto necessari (figura 4). Sebbene la maggior parte delle persone affette da SLA muoia tragicamente poco dopo la diagnosi, le difficoltà psicologiche e finanziarie per le famiglie continuano anche molto tempo dopo che le persone affette da SLA soccombono alla malattia, e molte famiglie lottano per far fronte alla situazione anche anni dopo la morte del loro caro⁵⁶.



Figura 4. Onere economico della SLA per famiglie e caregiver^{55, 57}

Nota: sulla base di studi condotti in Germania tra il 2018 e il 2020.

“ Le cure palliative dovrebbero andare oltre la perdita della persona amata da parte della famiglia. Dopo la morte delle PLWALS loro rimangono soli con il loro dolore, nessuno si prende più cura della famiglia.

— Prof. Nicola Ticozzi, *Direttore Unità di Neurologia, Istituto Auxologico Italiano, Università degli Studi di Milano*

Per alleviare il peso associato alle realtà della SLA, è necessario migliorare la nostra capacità di rispondere alle esigenze delle PLWALS...

La gestione della SLA è significativamente più costosa di molte altre patologie neuromuscolari, sia per le PLWALS e le famiglie colpite che per i sistemi sanitari⁵⁷. Tuttavia, con il miglioramento delle cure, esiste un'importante opportunità di ridurre l'onere economico associato alla SLA. Il miglioramento delle cure per la SLA dipende dalla capacità del sistema sanitario e di assistenza sociale di rispondere alle esigenze di ogni persona o, in altre parole, di soddisfare i bisogni delle PLWALS. Il sistema sanitario non solo deve essere in grado di soddisfare le esigenze delle persone affette da SLA, ma deve farlo al momento giusto, rendendo essenziale anticipare e affrontare in modo proattivo i bisogni delle persone affette da SLA prima che si manifestino. I miglioramenti nell'assistenza medica e multidisciplinare per le PLWALS devono essere sostenuti dagli obiettivi fondamentali di massimizzare la qualità della vita, mantenere l'indipendenza ed evitare il più possibile le ospedalizzazioni.

“ Spesso accade che i medici di base che si occupano di PLWALS non abbiano sufficienti informazioni sulla malattia. I nostri utenti registrati devono chiedere loro ausili o esami speciali in base alle informazioni che ricevono dalla nostra organizzazione.

— Karolina Koucká, *Coordinatore capo dei servizi sociali e salute, Rappresentante di ALSA, organizzazione pazienti della Repubblica Ceca*

Per rispondere alle esigenze delle PLWALS, l'assistenza medica deve essere proattiva, non reattiva...

L'assistenza medica fornita alle PLWALS varia all'interno e tra i Paesi dell'UE, rendendo difficile rispondere efficacemente alle esigenze di tutte le PLWALS. Ad esempio, la maggior parte dei centri della Rete Europea per la Cura della SLA (ENCALS) sono situati in Europa occidentale, mentre pochissimi centri sono situati in Europa orientale⁵⁸. Alcuni Stati membri dell'UE non hanno centri specializzati per la SLA a disposizione dei loro cittadini affetti da SLA⁵⁸. Inoltre, i centri specializzati nella SLA sono tipicamente situati nelle grandi città, lasciando alle persone affette da SLA che risiedono in aree più remote viaggi lunghi e logisticamente difficili e sfide significative nell'accesso a cure mediche tempestive ed efficaci⁵⁹.

“ Il numero di specialisti della SLA sta diminuendo...si stima che nei prossimi 10 anni circa, il numero di specialisti praticanti sarà dimezzato mentre il numero di PLWALS a livello mondiale aumenterà.

— Prof. Dr. med. Julian Grosskreutz, *Chair di Precision Neurology, Università di Lubeca*

Non solo i centri specializzati sono pochi e lontani tra loro, ma c'è anche un'urgente carenza di neurologi in Europa. Secondo l'Accademia Europea di Neurologia, solo ~43.000 neurologi sono disponibili per fornire assistenza a circa 500 milioni di cittadini in Europa⁶⁰. Questa carenza di centri specializzati nella SLA e di neurologi non potrà che aggravarsi nei prossimi anni, con l'invecchiamento della popolazione e la crescita del numero di PLWALS e di altre patologie neurodegenerative⁶¹. Si stima infatti che il numero di malati di SLA nell'UE aumenterà del 20% tra il 2015 e il 2040⁶².

“ Il sistema è progettato per le malattie comuni, ma non per le malattie rapide e progressive, che non rientrano nel modello attuale.

— Olivier Goy, *persona vivente con ALS*

Nonostante la scarsità di specialisti in SLA, spesso la maggior parte delle decisioni gestionali spetta al neurologo, comprese quelle che altri specialisti del team multidisciplinare (MDT) sono più che qualificati a prendere. Per esempio, in Germania è obbligatorio che un medico firmi la necessità di una sedia a rotelle per le PLWALS,

creando un inutile carico di lavoro per gli specialisti già sovraccarichi di lavoro. Lavorando all'interno di questi sistemi a capacità limitata, i medici sovraccaricati possono di solito solo reagire alle esigenze in continua evoluzione delle PLWALS, piuttosto che fornire un'assistenza preventiva e proattiva. Questo porta a uno scollamento tra il tipo e la tempistica delle cure fornite e le esigenze dei PLWALS, con un impatto potenzialmente dannoso sugli esiti dei PLWALS.

“ La discrepanza tra le esigenze dei pazienti e le cure che ricevono può comportare complicazioni inutili e ridurre ulteriormente il poco tempo che hanno con le loro famiglie.

— Prof. Dr. med. Julian Grosskreutz, *Chair di Precision Neurology, Università di Lubecca*

Per rispondere davvero alle esigenze delle PLWALS, è necessario colmare le lacune dell'assistenza multidisciplinare...

Le linee guida europee sulla gestione clinica della sclerosi laterale amiotrofica (MALS) e le linee guida NICE sulla valutazione e la gestione della MND⁶³ approvano un approccio assistenziale multidisciplinare con una varietà di specialisti raccomandati come parte del MDT, tra cui dietisti, terapeuti occupazionali, fisioterapisti, terapeuti respiratori e logopedisti, consulenti sociali e psicologi, tra molti altri (figura 5)⁴⁴. Diversi studi europei hanno dimostrato i benefici dell'assistenza multidisciplinare, tra cui vantaggi in termini di sopravvivenza⁶⁴⁻⁷⁰ e miglioramento della qualità di vita (QoL)¹⁴⁹.

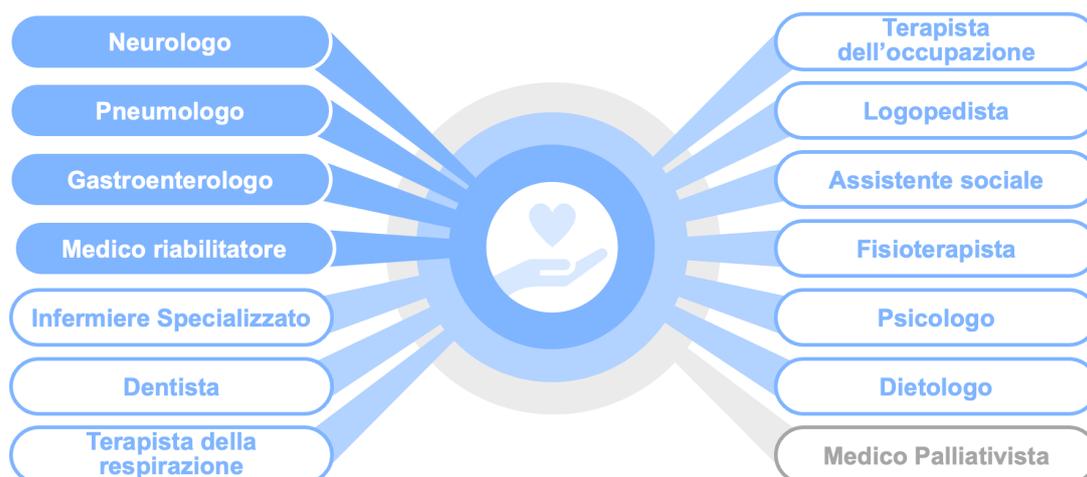


Figura 5. Specialisti multidisciplinari coinvolti nella gestione della SLA⁴⁴

Tuttavia, si osservano disparità nella disponibilità e nell'accesso all'assistenza multidisciplinare per la SLA sia in Europa che all'interno dei singoli Paesi. Una recente analisi comparativa dell'assistenza alle PLWALS ha riportato che Belgio, Francia e

Paesi Bassi dedicano più risorse al coordinamento dei servizi sanitari e sociali e alla gestione della SLA rispetto a Spagna, Portogallo e Italia, che sono caratterizzati da risorse scarse, coinvolgimento limitato dei MDT e accesso diseguale ai dispositivi di supporto⁵⁹. I professionisti essenziali hanno spesso un coinvolgimento limitato fin dal momento della diagnosi di SLA. Ad esempio, nell'analisi comparativa dell'assistenza alle persone affette da SLA in Europa⁵⁹, su sei Paesi solo due (Francia e Paesi Bassi) hanno dichiarato di aver istituito programmi di supporto psicologico per le persone affette da SLA.

“ C'è un'enorme varietà nei servizi e nelle cure fornite a PLWALS. Nei casi peggiori alla gente viene detto che non c'è niente da fare, vai a casa e metti in ordine i tuoi affari...

— Prof. Dr. med. Julian Grosskreutz, *Chair di Precision Neurology, Università di Lubeca*

La progressione rapida e inesorabile della SLA rende particolarmente impegnativo il coordinamento della moltitudine di servizi necessari e particolarmente complicate le decisioni di assistenza. Le persone affette da SLA hanno a disposizione un tempo molto limitato per chiedere il parere di un gran numero di operatori sanitari e spesso devono prendere più decisioni relative all'assistenza nello stesso momento⁷¹. Tuttavia, laddove esistono lacune nell'assistenza multidisciplinare, le PLWALS e i loro caregiver sono costretti a colmarle nonostante la mancanza di supporto e di informazioni su come orientarsi nel sistema. Anche le organizzazioni nazionali di volontariato svolgono un ruolo importante nell'integrare le esigenze di assistenza multidisciplinare in molti Paesi europei. Queste lacune nell'assistenza multidisciplinare ritardano l'avvio di interventi appropriati e rendono le PLWALS e i caregiver impreparati a prendere decisioni importanti in materia di assistenza, tra cui quelle relative all'introduzione di attrezzature per la mobilità o all'avvio appropriato e tempestivo della ventilazione assistita o dell'inserimento di una gastrostomia. Inoltre, l'onere di coordinare e guidare le decisioni di cura per le PLWALS richiede un tributo significativo ai caregiver, ma sono disponibili pochi servizi di sollievo o di supporto alla salute mentale.

“ Quando PLWALS e le famiglie ricevono la diagnosi, sono sopraffatti o confusi su cosa fare e cosa fare prima. Viene dedicato molto tempo al coordinamento delle cure e all'adattamento al decorso della malattia. Hanno bisogno di consulenza e controllo nel processo di cura.

— Andrea Gasper, *Infermiere Coordinatore e Palliativista, Bonn, Germania*

Esistono esempi di miglioramento nella disponibilità e nel coordinamento dell'assistenza multidisciplinare. Ad esempio, in Belgio e in Francia, lo Stato fornisce un budget annuale ai Centri di riferimento per organizzare l'assistenza ai pazienti in ambito ambulatoriale. Nei Paesi Bassi, la rete di assistenza per la SLA offre team di assistenza domiciliare che si coordinano con il team di trattamento multidisciplinare e

con il medico di base⁵⁹. In Irlanda, l'assistenza multidisciplinare è coordinata da un servizio centralizzato completamente finanziato che fornisce anche visite a domicilio. I pazienti vengono rivisti a intervalli di 6 settimane e i case manager (infermieri specializzati) integrano tutte le cure con i servizi della comunità per fornire un'assistenza continua dalla diagnosi alla fine della vita.

...e il rafforzamento dei servizi di assistenza sociale.

Oltre alla variabilità e alle lacune nei servizi di assistenza multidisciplinare, il sistema di assistenza sociale in genere non è in grado di soddisfare le esigenze delle PLWALS e dei loro caregiver con la rapidità necessaria e pone inutili ostacoli amministrativi all'accesso ai dispositivi tecnologici assistivi (ATD) o ai supporti finanziari. Queste barriere sono state segnalate in numerosi sistemi sanitari in Europa^{50, 72-75}. Un esempio comune è la significativa variabilità dei tempi di ricezione delle sedie a rotelle elettroniche e di altri ausili necessari negli Stati membri dell'UE, che in alcuni casi richiedono più di un anno dalla richiesta all'accesso⁵⁹. Quando gli ausili non vengono forniti tempestivamente o sono insufficienti per le PLWALS, le famiglie e i caregiver spesso pagano di tasca propria per garantire che le esigenze dei loro cari siano soddisfatte⁷⁶.

“ In Repubblica Ceca l'approvazione degli ausili da parte delle compagnie assicurative richiede alcuni mesi; non è un caso eccezionale che possano essere necessari fino a 6 mesi, soprattutto per le sedie a rotelle. Accade spesso che una volta approvato l'ausilio, il paziente abbia bisogno di uno completamente diverso.

— Karolina Koucká, *Coordinatore capo dei servizi sociali e salute, Rappresentante di ALSA, organizzazione pazienti della Repubblica Ceca*

I ritardi nel ricevere lo status di disabilità o una carta di disabilità rappresentano un'altra barriera all'accesso alle ATD e ai sostegni finanziari per le PLWALS. Ad esempio, in Francia nel 2018, il tempo medio per la concessione della "carte mobilité inclusion" (CMI), che è una carta di disabilità e di priorità, variava da 3,4 mesi a 4,4 mesi⁷⁷. Alcuni Paesi hanno cercato di migliorare i tempi di riconoscimento della disabilità delle PLWALS. Ad esempio, in Irlanda l'intervallo tra la richiesta e la concessione di una carta di disabilità è ora inferiore a 10 giorni*. In Spagna, nel marzo 2022 è stata presentata una proposta di legge che mira ad accelerare i processi burocratici per la concessione di aiuti e benefici per le PLWALS, riducendo i tempi dalla richiesta alla risoluzione⁷⁸. Tra le altre implicazioni, con questa iniziativa le PLWALS verrebbero riconosciute con una disabilità del 33% dal momento della diagnosi, indipendentemente dalla presentazione o dalla progressione della malattia⁷⁸. Tuttavia, dopo più di un anno dall'approvazione di

* Sulla base del contributo di esperti

questa iniziativa, il disegno di legge è in attesa di essere approvato e la scadenza per gli emendamenti è stata prorogata più di 40 volte.

“ Perchè aspettare 9 mesi per attendere un certificato di invalidità quando hai una malattia rara e fatale?

— Olivier Goy, *persona vivente con ALS*

Spesso le persone con disabilità arrivano a un punto in cui non possono più essere assistite a casa propria. Tuttavia, sono disponibili poche opzioni alternative. L'assistenza domiciliare è spesso limitata, come nel caso di Spagna e Portogallo, dove in Spagna l'assistenza domiciliare generale concessa alle persone con grave dipendenza ammonta a sole due ore e mezza dal lunedì al venerdì e in Portogallo l'assistenza domiciliare per l'assistenza quotidiana è scarsa e insufficiente⁵⁹. Si possono prendere in considerazione alternative come le case di cura, ma nella maggior parte dei Paesi queste sono disponibili solo per le persone anziane e, anche se disponibili, non sono necessariamente l'ambiente più appropriato per le persone con disabilità come le PLWALS. La scarsità di servizi di assistenza sociale disponibili per consentire alle persone con PLWALS di essere assistite in modo appropriato a casa propria, spesso induce a ricoveri ospedalieri inutili e costosi e a lunghe degenze.

Tuttavia, stanno nascendo nuove iniziative, come una importante in Madrid, dove verrà istituito il primo centro residenziale pubblico al mondo dedicato esclusivamente alle PLWALS di età superiore ai 18 anni e in qualsiasi fase della malattia. Il centro dovrebbe fornire un'assistenza completa per i residenti a tempo pieno e temporanei, nonché servizi ambulatoriali⁷⁹. Si tratta di un primo passo verso il miglioramento dei servizi di assistenza sociale per le PLWALS a Madrid e può costituire un esempio di buona prassi da seguire per altre regioni e Paesi.

Gli attuali percorsi di assistenza medica e multidisciplinare non sono sostenibili per condizioni così complesse e in rapida evoluzione. Sono necessarie soluzioni urgenti e cambiamenti nel modello di assistenza. Un modello che supporti una gestione proattiva della malattia della SLA potrebbe ridurre i ricoveri evitabili e le unità di terapia intensiva (ICU) e garantire una tempistica ottimale per interventi costosi come la ventilazione invasiva, con conseguenti risparmi sui costi. Un migliore coordinamento tra le organizzazioni sanitarie, sociali e dei pazienti migliorerebbe l'accesso alle cure multidisciplinari e porterebbe a un miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita delle persone affette da SLA e di chi se ne prende cura. A lungo termine, la piena integrazione dell'assistenza multidisciplinare nella gestione della malattia della SLA ne garantirebbe l'accesso a tutte le PLWALS.

Migliorare la gestione della SLA ora contribuirà senza dubbio a ridurre l'onere per i sistemi sanitari e la società in futuro. Come primo passo, diverse raccomandazioni

politiche possono aiutare a muoversi verso un modello di cura della SLA più proattivo, guidato da esperti e integrato:

Raccomandazione politica ⑧	
Aumentare il coordinamento tra specialisti della SLA e non, e il coinvolgimento di professionisti multidisciplinari essenziali, facendo leva su approcci alternativi alla cura, alla collaborazione e alla comunicazione.	
Azioni politiche	Esempi di buone pratiche
i	<p>Creare reti nazionali di specialisti della SLA e/o centri di eccellenza a cui possano accedere gli specialisti non SLA che hanno un PLWALS nella loro casistica, per semplificare la comunicazione e il collegamento.</p> <p>FR: Rete di Centri di Eccellenza FILSLAN con finanziamenti statali⁸⁰</p> <p>IRL: Servizio nazionale SLA/MND*</p> <p>NL: UMCU⁸¹</p>
ii	<p>Sfruttare la telemedicina a) per migliorare il supporto e le indicazioni fornite dai Centri di eccellenza per la SLA ai non malati e b) per il monitoraggio regolare dei sintomi delle PLWALS, consentendo di condividere con l'MDT in tempo reale gli aggiornamenti sullo stato e sulla progressione della malattia e di attuare cure appropriate e tempestive.</p> <p>Irlanda e Regno Unito: Telehealth in Motor Neurone Disease (TiM); PLWALS e caregiver inseriscono settimanalmente informazioni sulla loro condizione e le risposte vengono condivise con il team di assistenza MND per informare le decisioni di assistenza.⁸²</p> <p>IT: Supporto nutrizionale attraverso l'app Chatbot⁸³telemedicina con MDT attraverso la piattaforma online Ticuro Reply⁸⁴ e valutazioni attraverso telefonate</p>
iii	<p>Istituire unità sanitarie mobili per la fornitura di cure mediche guidate da esperti in SLA per le PLWALS a domicilio/area locale, supportando i medici responsabili delle cure quotidiane.</p> <p>SL: creazione di unità sanitarie mobili dedicate all'ALS*</p> <p>IRL: il MDT copre l'assistenza ospedaliera e comunitaria*</p>
iv	<p>Nominare un operatore sanitario specifico responsabile per le PLWALS e la loro famiglia, che funga da collegamento e da coordinatore di tutte le cure multidisciplinari necessarie.</p> <p>Infermiere come coordinatore della malattia di Parkinson in diversi paesi⁸⁵</p> <p>IRL: Dal 1996 gli infermieri specializzati sono operatori del caso.*</p>
v	<p>Sviluppare e finanziare corsi di formazione certificati a livello nazionale per gli operatori sanitari che si specializzano nella gestione della SLA o della NMD.</p>

* Sulla base del contributo di esperti

Raccomandazione politica 4		
Accelerare l'accesso a dispositivi tecnologici assistivi completamente rimborsati per le PLWALS		
Azioni politiche	Esempi di buone pratiche	
i	<p>Riconoscere lo stato di disabilità associato alla SLA immediatamente dopo la conferma della diagnosi, con i relativi diritti e rimborsi per le ATD.</p>	<p>FR: Carte mobilité inclusion (CMI)</p> <p>FR: Rimborso completo delle sedie a rotelle⁸⁶</p> <p>IRL: Carte mediche fornite entro 10 giorni dalla domanda[*]</p> <p>SP: Nuovo disegno di legge (in attesa di approvazione)⁷⁸</p> <p>STATI UNITI: La legge sull'accesso all'assicurazione per la disabilità ALS elimina il periodo di attesa di cinque mesi.⁸⁷</p>
ii	<p>Imporre un termine massimo entro il quale deve essere soddisfatta una richiesta di ATD.</p>	<p>SE (specifico per ogni regione): Ingresso professionale MDT garantito entro 2 settimane dalla diagnosi nel domicilio delle PLWALS⁸⁸</p> <p>BE: MDT facente parte di una rete di centri di riferimento neuro-muscolari con responsabilità per la SLA[*]</p> <p>IRL: lista d'attesa di meno di 4 settimane per la clinica della SLA[*]</p> <p>IRL: Banche di attrezzature specializzate, curate da IMNDA e sostenute da finanziamenti governativi[*]</p> <p>REGNO UNITO: Eliminare il programma di 6 mesi, eliminando l'attesa per i sussidi per le persone con malattie terminali⁸⁹</p> <p>BE (Fiandre): Il governo riconosce la SLA come malattia rapidamente progressiva, accelerando la richiesta di ausili per la mobilità e assistenza finanziaria[*]</p>
iii	<p>Fornire finanziamenti UE o governativi alle associazioni per la SLA se sono responsabili del reperimento e della fornitura di ATD per le PLWALS.</p>	<p>NL: finanziamenti governativi per i membri paganti delle associazioni di pazienti[*]</p> <p>IRL: Banche di attrezzature curate da IMNDA con il sostegno di fondi governativi⁹⁰</p> <p>UK-ENG: Borse di studio concesse alle PLWALS tramite l'associazione MND[*]</p>

* Sulla base del contributo di esperti

Raccomandazione politica ⑥

Migliorare la disponibilità di cure non ospedaliere per le PLWALS che non sono in grado di rimanere a casa loro con il progredire della malattia.

Azioni politiche

- i Creare strutture residenziali a lungo e breve termine dove tutte le PLWALS possano ricevere cure ottimali e multidisciplinari in un ambiente umanizzato.

Esempi di buone pratiche

SP: Creazione di una struttura residenziale a Madrid⁷⁹

BE (Fiandre): Rimborso per il soggiorno in centri di cura residenziali specializzati associati a cliniche specializzate⁹¹

IRL: la morte in casa è una priorità, i servizi sono attivi*

Raccomandazione politica ⑥

Riconoscere il ruolo essenziale della famiglia e dei caregiver nella cura delle PLWALS e fornire un adeguato supporto sociale, psicologico e finanziario.

Azioni politiche

- i Sviluppare e implementare una formazione per tutti i familiari/caregiver da fornire immediatamente dopo la diagnosi di SLA.

Esempi di buone pratiche

IT: Corso di formazione gratuito per caregiver disponibile 24/7 (a cura dell'associazione SLA)^{92, 93} e formazione gratuita per famiglie e caregiver (ProFAD) con 300 ore di teoria e pratica.⁹⁴

PT: L'associazione SLA ogni anno ha un piano di formazione con sessioni teoriche e pratiche, training e corsi specifici (ad esempio, supporto vitale di base, gestione della nutrizione) rivolti ai caregiver informali.*

- ii Garantire il supporto alla salute mentale per i familiari/caregiver come parte dell'assistenza multidisciplinare fornita ai PLWALS.

NL: Consiglio consultivo dei pazienti: Forum basato su un'app per i caregiver delle persone affette da SLA per condividere le esperienze (istituito dall'associazione SLA).*

IRL: Supporto ai caregiver fornito da MDT* (programma combinato tra psicologia e assistenza sociale sociale)

- iii Fornire finanziamenti statali per l'assistenza di sollievo attraverso le associazioni ALS o direttamente attraverso i sistemi di assistenza sociale.

- iv Garantire la piena e immediata attuazione delle misure incluse nella Strategia europea per l'assistenza da parte degli Stati membri dell'UE (ad esempio, sostenere le famiglie nel loro ruolo fondamentale di caregiver).

* Sulla base del contributo di esperti

3. Di cosa hanno bisogno le persone affette da SLA? - Lavorare per una prognosi migliore

Le persone affette da SLA non devono essere lasciate indietro...

I bisogni insoddisfatti nella SLA sono enormi. La maggior parte delle persone affette da SLA soccombe alla malattia entro 2-5 anni dall'inizio dei sintomi e, nel breve periodo di tempo in cui convivono con questa malattia gravemente invalidante, la qualità della vita correlata alla salute ne risente in modo significativo. Il fatto è che la dura realtà di questa malattia prevale nel tempo, con l'unico trattamento per la SLA approvato in Europa più di 25 anni fa. Le persone e le famiglie che ricevono una diagnosi di SLA non hanno altra scelta che sperare nella disponibilità e nell'accesso a nuovi trattamenti efficaci.

Ma per questo sono necessari dei cambiamenti. Le PLWALS devono poter partecipare agli studi clinici per i quali sono idonee, come avviene per molte altre malattie potenzialmente letali. Per raggiungere questo obiettivo saranno necessari un forte impegno e un investimento iniziale sproporzionato. La ricerca e lo sviluppo (R&S) nella SLA devono continuare a essere incoraggiati, semplificati e finanziati. Quando sono disponibili nuovi trattamenti per la SLA, è necessario garantire un accesso tempestivo e il rimborso in tutta Europa. Le persone affette da SLA non hanno molto tempo a disposizione, quindi è urgente agire e non c'è tempo da perdere.

È iniziata una nuova ondata di innovazione...

Il numero di studi clinici sulla SLA è aumentato costantemente negli ultimi dieci anni, molti dei quali guidati da iniziative internazionali. Un esempio è stata la creazione della Treatment Research Initiative to Cure ALS (TRICALS), la prima iniziativa di ricerca internazionale che riunisce pazienti, ricercatori di punta e fondazioni sulla SLA di 15 Paesi europei con l'obiettivo generale di trovare un trattamento efficace per la SLA⁹⁵.

Di solito i nuovi trattamenti non si concretizzano da un giorno all'altro, ma iniziative come TRICALS contribuiscono a far progredire questo lungo e complesso percorso verso l'innovazione con nuovi farmaci in aree patologiche con bisogni insoddisfatti. Per migliorare ulteriormente la ricerca e lo sviluppo nella SLA è necessario comprendere come avviene lo sviluppo di nuovi farmaci in aree con bisogni insoddisfatti e dove si colloca una malattia con un bisogno insoddisfatto così elevato e una scarsa conoscenza della malattia all'interno di questo percorso. I progressi verso la disponibilità di nuovi trattamenti avvengono in modo incrementale attraverso tre fasi: 1) pre-innovazione, 2) innovazione e 3) stabilizzazione, come illustrato nella figura 6.

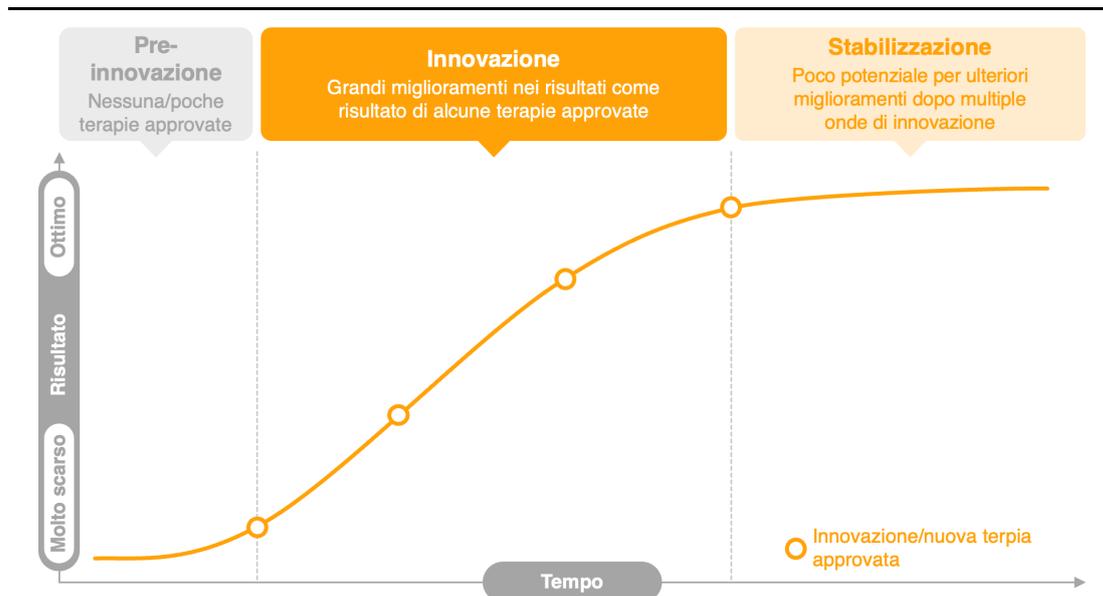


Figura 6. Tre fasi dell'innovazione farmaceutica nelle malattie con un elevato fabbisogno insoddisfatto

Nota: illustrativa

- 1) La **"fase di pre-innovazione"** è caratterizzata da un basso numero di approvazioni di nuovi farmaci e da un bisogno insoddisfatto molto elevato e riflette la situazione attuale della SLA. I risultati della malattia sono scarsi e, poiché non sono ancora state introdotte nuove innovazioni, l'assistenza è spesso sintomatica o palliativa. La spesa del sistema sanitario per i farmaci è tipicamente bassa in questa fase di innovazione, come nel caso della SLA oggi. Tuttavia, la traiettoria dei risultati della malattia dipende dal successo delle prime innovazioni e dall'entità degli ulteriori investimenti in nuovi farmaci futuri.
- 2) Durante la **"fase di innovazione"**, i trattamenti diventano clinicamente ed economicamente validi grazie a una combinazione di progressi nella comprensione della malattia e al cambiamento delle priorità dei responsabili politici. I risultati della malattia migliorano progressivamente con l'approvazione di ogni nuovo farmaco e la spesa del sistema sanitario per i medicinali aumenta rapidamente. Questa è la fase immediatamente successiva per la SLA, con ogni nuovo farmaco che offre un miglioramento graduale della prognosi.
- 3) Quando una malattia entra nella **"fase di stabilizzazione"**, il bisogno insoddisfatto si è ridotto di molto grazie alle molteplici ondate di approvazioni di nuovi farmaci e il potenziale di ulteriori miglioramenti della salute diminuisce. La spesa del sistema sanitario per i farmaci diventa costante e la frequenza dei nuovi farmaci in quell'area diminuisce. Questo sarebbe l'obiettivo futuro per la SLA, in cui le PLWALS hanno una varietà di trattamenti da scegliere in base al tipo di malattia e alle esigenze.

In tutte le fasi dell'innovazione, ci sono stati e continueranno ad esserci molti fallimenti. Ma questi sono necessari e stanno aprendo la strada a nuovi trattamenti, contribuendo continuamente a una migliore comprensione della malattia e di come trattarla. Questo percorso per portare nuovi farmaci nella SLA richiede inizialmente finanziamenti e investimenti sproporzionati per passare dalla fase di "pre-innovazione" a quella di "innovazione". A lungo termine, questo ci condurrà alla fase di "stabilizzazione", in cui la prognosi per la SLA sarà significativamente migliorata.

...ma la ricerca e lo sviluppo nella SLA non sono privi di sfide.

È importante, tuttavia, riconoscere le condizioni difficili in cui si svolge la R&S per le malattie rare e complesse, come la SLA. La complessità della malattia e la sua comprensione limitata, le popolazioni piccole, ampiamente disperse ed eterogenee e l'uso non ottimale dei registri per la raccolta dei dati sono tutti fattori che contribuiscono alle difficoltà della R&S per le malattie rare^{96, 97}. Inoltre, spesso c'è uno scollamento tra la ricerca di base in laboratorio e la pratica clinica, il che significa che le scoperte della scienza di base non sempre si traducono in risultati direttamente utili per la salute umana.

In particolare, la significativa eterogeneità della popolazione affetta da SLA rende difficile la ricerca e lo sviluppo⁹⁸. Spesso, più uno studio clinico è inclusivo di un gruppo eterogeneo di pazienti, più è difficile dimostrare i benefici di un nuovo farmaco sull'intera popolazione. È necessario un difficile compromesso tra l'inclusività dei pazienti e l'omogeneità della popolazione arruolata in uno studio clinico. Quanto più precisi sono i criteri di inclusione, tanto più esclusivo diventa uno studio, il che rende necessario un numero maggiore di studi clinici per trovare nuovi farmaci efficaci per tutte le PLWALS⁹⁹⁻¹⁰².

Le conoscenze e le conoscenze sul meccanismo della malattia della SLA sono ancora scarse e rendono difficile per i ricercatori l'identificazione e la selezione di endpoint appropriati negli studi clinici. È quindi importante, per patologie gravi e complesse con opzioni terapeutiche limitate, che gli sponsor degli studi chiedano e ricevano tempestivamente una consulenza scientifica per un farmaco in fase di sviluppo con le autorità regolatorie e di pagamento sul disegno dello studio e sugli endpoint, per garantire che i pacchetti di prove soddisfino i requisiti normativi e di rimborso nazionale. L'inclusione di routine delle competenze cliniche e dei pazienti in queste prime occasioni di dialogo dovrebbe essere massimizzata per contribuire a garantire l'inclusione di endpoint rilevanti per il paziente.

“ **Dobbiamo colmare il divario tra il laboratorio e i nostri pazienti. A volte studiamo un meccanismo per sapere cosa succede nelle cellule, senza tenere presente i pazienti. Inoltre, la ricerca e le cliniche sono spesso viste come due mondi separati dalle amministrazioni degli ospedali e delle università.**

— Prof. Nicola Ticozzi, *Direttore Unità di Neurologia, Istituto Auxologico Italiano, Università degli Studi di Milano*

Diversi fattori unici e clinici della SLA complicano ulteriormente la ricerca e lo sviluppo in questo settore della malattia, come descritto nella figura 7. I farmaci che agiscono sul meccanismo alla base delle malattie neurodegenerative devono raggiungere il cervello e quindi devono attraversare la barriera ematoencefalica. Ciò limita la R&S ai composti che possono agire sul cervello e, poiché si sa poco sul funzionamento della barriera emato-encefalica, è difficile dimostrare che i farmaci la attraversino effettivamente. Nuove ricerche suggeriscono inoltre che le malattie neurodegenerative alterano la barriera emato-encefalica, aggravando ulteriormente le sfide che si presentano¹⁰³⁻¹⁰⁵. Inoltre, dato che la degenerazione dei neuroni interessa l'intero organismo, le complicazioni sono difficili da prevedere e spesso complesse, aumentando i rischi e i costi associati alla R&S nella SLA¹⁰⁶. Infine, le lunghe tempistiche di diagnosi e la velocità di progressione della malattia fanno sì che le PLWALS arruolate negli studi clinici abbiano già subito una degradazione irreversibile, limitando potenzialmente l'efficacia di un farmaco una volta iniziato il trattamento^{22, 107}.

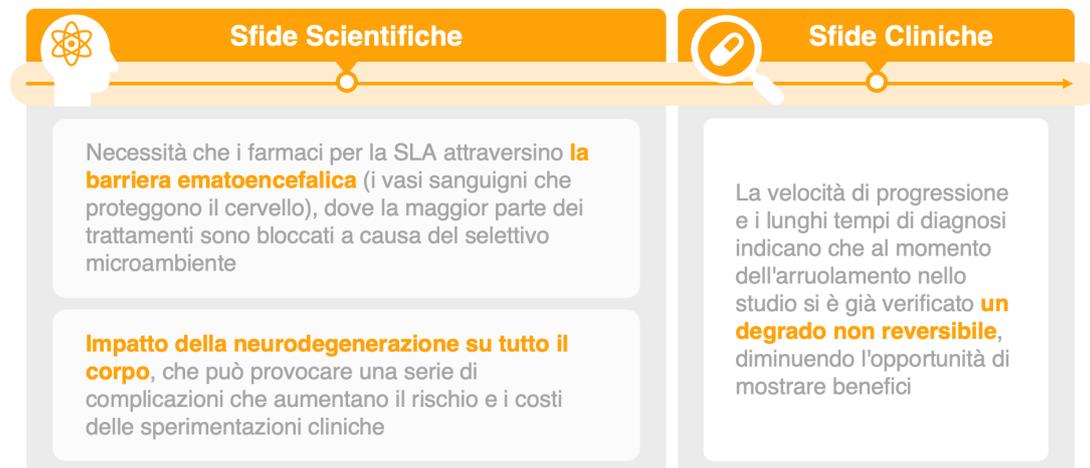


Figura 7. Sfide scientifiche e cliniche uniche per lo sviluppo di farmaci per la SLA e altre malattie neurodegenerative rare^{22, 103-107}

L'alto tasso di fallimenti degli studi clinici e le sfide uniche della R&S nella SLA sottolineano i rischi maggiori associati agli investimenti nella SLA. Sono stati condotti più di 80 studi clinici randomizzati (RCT) falliti su farmaci per la SLA, ma il riluzolo, approvato nel 1996, rimane oggi l'unica terapia approvata nell'UE^{108, 109}. Tuttavia, è importante riconoscere che tutti questi sforzi hanno contribuito a far progredire le conoscenze sulla malattia e hanno aperto la strada allo sviluppo di trattamenti attuali e futuri¹¹⁰ forniscono piattaforme migliori per l'avanzamento e la condivisione delle conoscenze sulla malattia, affrontando le sfide storiche incontrate a livello europeo. Dobbiamo continuare a sostenere tali sforzi e iniziative rafforzando le infrastrutture di ricerca per accelerare l'avvio e aumentare il numero di studi di ricerca e sperimentazioni cliniche condotte. Inoltre, dobbiamo continuare a snellire i processi per una rapida condivisione dei progressi nella comprensione delle malattie e nella comunicazione tra ricercatori ed esperti clinici. Infine, è necessario migliorare l'allineamento tra ricercatori, esperti clinici, sviluppatori di farmaci, enti regolatori e pagatori sulla progettazione degli studi e sull'accettabilità degli endpoint. In tutti questi processi le PLWALS e i loro caregivers devono essere coinvolti come partner¹¹¹.

Per raggiungere questi obiettivi, si possono intraprendere diverse azioni politiche:

Raccomandazione politica 7

Aumentare la ricerca per approfondire la comprensione della malattia e i trattamenti per la SLA e aumentare la consapevolezza e l'accessibilità agli studi clinici sulla SLA.

Azioni politiche

Esempi di buone pratiche

- i Continuare a fornire finanziamenti per: a) la ricerca sul meccanismo della malattia, sui biomarcatori e sui sottotipi; b) la ricerca a lungo termine; c) rafforzare le infrastrutture per la condivisione delle conoscenze e le collaborazioni di ricerca; d) aumentare il numero di siti di sperimentazione clinica; e) aumentare la formazione per la conduzione di studi clinici.

USA: Accelerating Access to Critical Therapies for ALS Act (Legge per la SLA) è una legge che attua un partenariato pubblico-privato per le malattie neurodegenerative rare come la SLA e stabilisce programmi di sovvenzioni per coprire i costi della ricerca.¹¹²

Australia: Il governo del New South Wales ha annunciato 2 milioni di dollari per sostenere la ricerca sui punti nevralgici regionali della MND¹¹³

UE: Programma comune dell'UE - Ricerca sulle malattie neurodegenerative¹¹⁴

FR: BaMaRa Database nazionale di tutte le malattie rare¹¹⁵

TRICI: SLA DI PRECISIONE¹¹⁰

Regno Unito: finanziamento governativo di 50 milioni di sterline per la ricerca traslazionale, compresa la creazione di istituti virtuali per la MND per migliorare la collaborazione e aumentare il numero di studi clinici in corso e l'accesso dei pazienti.¹¹⁶

BE (Fiandre): Programma di finanziamento FWO-Flanders per studi sulla SLA avviati da ricercatori accademici e privi di interessi industriali.¹¹⁷

- ii Sostenere la disponibilità e la sostenibilità a lungo termine di un registro europeo per la SLA (ad esempio, PRECISION ALS).

TRICI: SLA DI PRECISIONE¹¹⁰

USA/Globale: ALS Research Collaborative (ARC) è un'iniziativa globale che mira a raccogliere dati di storia naturale delle PLWALS attraverso l'ARC Data Commons, un'innovativa piattaforma di condivisione dati alimentata da Google Cloud e dall'applicazione Looker di Google.¹¹⁸

- iii Creare una piattaforma europea online per la condivisione di informazioni sulle sperimentazioni cliniche in corso in modo agevole per i pazienti.

IT: lanciato il primo database internazionale di studi clinici sulla SLA nel 2019^{119, 120}

Raccomandazione politica ⑧

Migliorare l'allineamento tra ricercatori, esperti clinici, sviluppatori di farmaci, enti regolatori e pagatori sulla progettazione degli studi (compresi gli endpoint accettabili degli studi clinici) tenendo conto delle evidenze e delle opinioni dei pazienti.

Azioni politiche	Esempi di buone pratiche
<p>i Standardizzare l'inclusione dell'opinione delle PLWALS e dei familiari/caregiver in modo sistematico nelle decisioni di progettazione degli studi clinici e nello sviluppo e selezione degli endpoint.</p>	<p>USA: L'ALS Clinical Research Learning Institute è un programma di due giorni che consente ai partecipanti di diventare forti sostenitori nel campo della SLA, istruendoli sulla ricerca clinica e sul processo di sviluppo della terapia. La certificazione come ambasciatore offre l'opportunità di influenzare e migliorare il processo di ricerca sulla SLA.¹²²</p>
<p>ii Migliorare i canali di comunicazione tra le comunità di ricerca e cliniche per la ricerca traslazionale, al fine di garantire la rilevanza clinica degli endpoint.</p>	<p>REGNO UNITO: Istituti virtuali sulla MND per la ricerca traslazionale¹²³</p>
<p>iii Garantire la comunicazione attraverso un dialogo precoce tra la comunità clinica, i pazienti, gli sviluppatori di farmaci, le autorità regolatorie e di pagamento per assicurare l'allineamento sulla progettazione degli studi, la selezione e l'accettabilità degli endpoint più importanti per i pazienti.</p>	<p>UE: Consultazioni scientifiche congiunte parallele EMA/EUnetHTA 21¹²⁴</p> <p>UE: Meccanismo di accesso coordinato ai medicinali orfani (MoCA)¹²⁵</p>
<p>iv Sfruttare la telemedicina e/o le sperimentazioni cliniche decentralizzate per facilitare una più ampia partecipazione e accesso alle sperimentazioni cliniche, indipendentemente dalla posizione geografica.</p>	<p>FR: Uso del monitoraggio via web per i pazienti con tumore al polmone in uno studio multicentrico di fase III¹²¹</p>

Le PLWALS non hanno tempo di aspettare per accedere ai nuovi farmaci per la SLA...

Oltre al riluzolo, la SLA non ha avuto nuovi farmaci approvati in Europa per oltre 25 anni. Tuttavia, nell'ultimo decennio la ricerca e lo sviluppo hanno fatto progredire in modo significativo il campo della SLA e l'identificazione di diverse vie biologiche ha

portato a una promettente pipeline di approcci preclinici e studi clinici¹²⁶. Poiché la comunità della SLA prevede di beneficiare di questi progressi, è indispensabile che i sistemi sanitari europei siano pronti a fornire l'accesso alle nuove innovazioni alle persone affette da SLA non appena saranno disponibili attraverso programmi di sviluppo clinico o a seguito del completamento degli studi clinici.

...ma gli studi clinici non sono facilmente accessibili...

Le sperimentazioni cliniche offrono una speranza alle PLWALS con l'opportunità di accedere a nuovi farmaci in fase di sviluppo, soprattutto di fronte alla realtà della loro prognosi. Tuttavia, anche se si è eleggibili per una sperimentazione clinica, esistono diverse barriere logistiche all'accesso (figura 8).



Figura 8. Barriere logistiche all'accesso agli studi clinici per le PLWALS

“ Tutti i pazienti provenienti da aree geograficamente disparate dovrebbero poter accedere alle sperimentazioni cliniche nei principali ospedali. A tal fine sono necessarie risorse finanziarie per facilitare il trasporto e l'alloggio.

— Maria Jose Arregui, Executive President, Fundación Luzón

Il ritmo rapido e inesorabile della progressione della malattia significa che le PLWALS possono avere una sola possibilità di iscriversi a uno studio clinico e semplicemente non hanno il tempo di aspettare il successivo. Le difficoltà logistiche nell'accesso agli studi clinici in corso limitano fortemente la potenziale e unica opportunità per le PLWALS di beneficiare di farmaci promettenti.

...e il rimborso dei farmaci appena approvati non è sempre tempestivo.

Gli ostacoli al raggiungimento di un accesso tempestivo ed equo ai farmaci per le malattie rare in Europa sono ampiamente segnalati e ben compresi^{127, 128}. Sebbene sia improbabile che la SLA costituisca un'eccezione, queste barriere all'accesso devono essere ridotte al minimo per le PLWALS per due ragioni cruciali e uniche:

1. **Bisogno insoddisfatto:** Le opzioni terapeutiche per le PLWALS sono fortemente limitate e il bisogno insoddisfatto di farmaci nuovi ed efficaci è enorme.
2. **Tempo:** il ritmo di progressione della SLA significa che la maggior parte delle persone affette da PLWALS oggi non vivrà per ricevere o beneficiare dei nuovi trattamenti approvati in futuro. Le PLWALS non hanno tempo di aspettare.

“ **Gli ultimi trattamenti innovativi fanno sperare in preziosi mesi di vita extra... salvo che la loro autorizzazione tarderà in Europa, con grande dispiacere dei pazienti che spesso non hanno tempo di aspettare.**

— Olivier Goy, persona vivente con SLA

Per riflettere l'urgenza e l'entità dei bisogni insoddisfatti in patologie come la SLA, è fondamentale la rapidità delle decisioni normative e di rimborso nazionale. I processi esistenti a livello regolatorio che supportano l'accelerazione delle decisioni, come la designazione PRIME e la valutazione accelerata, devono essere sfruttati al massimo. A livello nazionale, i tempi di accesso dovrebbero essere ridotti al minimo, ad esempio attraverso programmi nazionali di accesso anticipato prima e/o dopo l'approvazione regolatoria. Una volta ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio, si dovrebbe offrire l'accesso a percorsi di rimborso accelerati. Con l'evolversi delle evidenze cliniche e reali dei nuovi farmaci, la flessibilità dei processi esistenti, come l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata e i programmi nazionali di accesso gestito, può essere utilizzata per favorire un accesso più rapido, tenendo conto delle nuove evidenze nel tempo.

Considerando la complessità di patologie neurologiche rapidamente progressive come la SLA e data la mancanza di nuovi trattamenti valutati a livello normativo o nazionale da oltre 25 anni, è probabile che sorgano domande e incertezze in relazione alla progettazione degli studi clinici, all'accettabilità degli endpoint e alla rilevanza dei dati clinici per il paziente. I ritardi nell'accesso possono verificarsi quando le incertezze si perpetuano o si verificano disallineamenti tra gli enti regolatori e i pagatori. Per ridurre al minimo i potenziali ritardi, occorre massimizzare le opportunità di coinvolgimento delle competenze cliniche specialistiche e dell'opinione dei pazienti nelle valutazioni normative e nazionali. Il coinvolgimento di routine di queste conoscenze cliniche e dei pazienti in modo standardizzato è fondamentale per tradurre le evidenze cliniche in ciò

che significano nel mondo reale per i pazienti. Per riflettere gli impatti più ampi della SLA sulle PLWALS e su chi se ne prende cura, sarà importante che questi vengano considerati in modo più olistico nelle valutazioni di valore, per garantire che gli impatti della malattia e del trattamento siano adeguatamente colti.

La giornata di oggi segna una svolta per la SLA in Europa. Finalmente la comunità della SLA ha la speranza di poter accedere a farmaci nuovi ed efficaci. È fondamentale mantenere questo slancio sostenendo le nuove innovazioni e attirando maggiori investimenti nella ricerca e sviluppo. È importante riconoscere che 25 anni di fallimenti della ricerca non possono essere ignorati, ma considerati come un investimento che ha contribuito a far progredire la nostra comprensione della SLA e del modo migliore per trattarla. Se si riuscirà a ottenere l'accesso alla nuova ondata di farmaci per la SLA, si accenderà senza dubbio l'innovazione in questo settore della malattia, aprendo la strada a un futuro in cui diverse opzioni terapeutiche efficaci saranno ampiamente disponibili per la SLA in Europa. Un simile percorso di innovazione è stato visto per altre malattie neurodegenerative come la sclerosi multipla (SM), dove nel 1993 è stata approvata la prima terapia dimostratasi efficace nel modificare la storia naturale della SM recidivante-remittente (SMRR)¹²⁹. Da allora sono stati sviluppati, approvati e rimborsati diversi farmaci per la SM, che hanno permesso di approfondire la conoscenza della malattia e di offrire alle persone affette da SM l'opportunità di vivere una vita più completa^{129, 130}. Possiamo raggiungere questo punto in futuro per la SLA e diverse azioni politiche possono aiutarci a raggiungerlo:

Raccomandazione politica 9

Accelerare e sostenere l'approvazione di nuovi trattamenti per le PLWALS considerando l'urgenza e l'ampiezza dei loro bisogni insoddisfatti, assicurando che le competenze in materia di SLA siano prese in considerazione nelle valutazioni dei farmaci.

Azioni politiche

Esempi di buone pratiche

- i Ricercare e tenere conto di competenze cliniche specialistiche e della voce dei pazienti nelle valutazioni normative di patologie complesse e gravi come la SLA, per supportare la traduzione delle evidenze cliniche (ad esempio, cosa significano le evidenze nella pratica clinica / nella vita reale per le persone affette da SLA).

<p>ii Garantire che l'urgenza, l'entità del bisogno insoddisfatto, la natura rapidamente progressiva e pericolosa della SLA siano riconosciute e giustifichino l'accesso a dialoghi precoci/consulenze scientifiche e ai percorsi accelerati esistenti (ad esempio, autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate), assicurando in ultima analisi l'allineamento sui pacchetti di prove richiesti e fornendo maggiori opportunità di ricevere un'autorizzazione all'immissione in commercio tempestiva.</p>	<p>UE: PRIME¹³¹, valutazione accelerata¹³² e autorizzazione all'immissione in commercio condizionata/eccezionale¹³³</p> <p>USA: Designazione FDA Fast Track¹³⁴, Approvazione Accelerata¹³⁵ e Revisione prioritaria¹³⁶</p>
<p>iii Lavorare per far progredire i percorsi normativi esistenti attraverso processi di tipo adattativo per promuovere meglio l'innovazione e consentire un'approvazione più rapida di nuovi trattamenti promettenti, ad esempio con l'implementazione di procedure regolatorie a rotazione e consentendo di integrare i requisiti di evidenza tradizionali (ad esempio, l'evidenza del mondo reale).</p>	<p>USA: Revisione periodica da parte della FDA¹³⁴</p>

Raccomandazione politica 10

Fornire un accesso tempestivo ai nuovi trattamenti per le malattie potenzialmente letali con un bisogno insoddisfatto estremamente elevato attraverso processi di rimborso rapidi e condizionati, che tengano conto del valore olistico dei farmaci.

Azioni politiche

Esempi di buone pratiche

<p>i Se coerente con la politica nazionale, incoraggiare processi coerenti e attuare programmi di accesso precoce finanziati con le migliori pratiche a livello nazionale in tutti gli Stati membri dell'UE per i nuovi trattamenti destinati a malattie potenzialmente letali con un elevato fabbisogno insoddisfatto, coprendo i periodi tra l'autorizzazione pre e post-marketing fino alla decisione di P&R e prendendo in considerazione un'adeguata condivisione del rischio finanziario, se necessario.</p>	<p>FR: Programma AAP¹³⁷ IT: Legge 648¹³⁸</p>
<p>ii Garantire il riconoscimento dell'urgenza, dell'entità dei bisogni insoddisfatti, della natura rapidamente progressiva e potenzialmente letale della SLA, che giustifica l'accesso a livello nazionale attraverso l'accesso precoce e/o canali rapidi di determinazione dei prezzi e dei rimborsi per accelerare le decisioni.</p>	<p>IT: accesso più rapido grazie alla necessità di uno status innovativo¹³⁹ DE: Presupposto automatico del beneficio aggiunto per gli orfani; accesso immediato durante la negoziazione del prezzo.¹⁴⁰ ES: Sconto obbligatorio più basso¹⁴¹ FR: Valutazione rapida dei farmaci innovativi da parte dell'HAS¹⁴² FR: Prossima attuazione dell'accesso diretto (periodo di commercializzazione di 1 anno a prezzo libero) per i farmaci con SMR maggiore o importante e ASMR da I a IV¹⁴³</p>
<p>iii Considerare nelle valutazioni del valore dei nuovi farmaci destinati a malattie potenzialmente letali con un elevato bisogno insoddisfatto, come la SLA: a) gli impatti più ampi del trattamento (ad esempio, l'onere per i caregiver, la qualità della vita, i costi per i sistemi sanitari e di assistenza sociale, l'impatto socioeconomico, ecc.</p>	<p>SE: Impatto sociale considerato nelle valutazioni HTA¹⁴⁴ REGNO UNITO: Il processo di valutazione HTA prende in considerazione le evidenze sui caregiver¹⁴⁵ Scozia: Evidenze dei pazienti e dei caregiver considerate nella valutazione iniziale dell'HTA da parte dell'SMC¹⁴⁶ e riunioni di Patient and Clinician Engagement (PACE) in caso di decisione negativa di rimborso¹⁴⁷</p>
<p>iv Consentire l'implementazione di accordi di accesso gestito con piani formali di raccolta delle prove per valutare ulteriormente l'efficacia dei farmaci nel mondo reale.</p>	
<p>v Standardizzare le misure, definite dagli esperti clinici di SLA e dai gruppi di difesa dei pazienti, utilizzate nella raccolta di evidenze reali e sfruttare le recenti tecnologie (ad esempio, le app mobili per il monitoraggio della salute), per ridurre l'onere amministrativo e armonizzare la raccolta dei dati.</p>	<p>TRICI: SLA DI PRECISIONE¹¹⁰</p>

Conclusioni

Le persone affette da SLA non hanno tempo di aspettare. La diagnosi deve essere ottimizzata, deve essere adottato un modello di cura proattivo e dobbiamo lavorare collettivamente per ottenere una prognosi migliore per tutte le persone affette da SLA in Europa. Dobbiamo continuare a far progredire le iniziative europee incentrate sull'aumento della comprensione della malattia, sulla condivisione delle conoscenze e sull'avanzamento dei trattamenti per la SLA, tra cui PRECISION ALS e ERN EURO NMD. Sebbene guardare al futuro sia fondamentale e la ricerca debba continuare a essere adeguatamente finanziata, è cruciale un cambiamento immediato delle politiche che si concentri sul miglioramento della vita quotidiana delle persone affette da SLA, delle loro famiglie e di chi se ne prende cura. Le dieci raccomandazioni politiche delineate in questo documento servono come tabella di marcia per i responsabili politici a livello europeo e nazionale, offrendo l'opportunità di migliorare concretamente la diagnosi, l'assistenza e la prognosi delle PLWALS in Europa oggi. Come per tutti i cambiamenti politici, è essenziale un finanziamento adeguato e, laddove possibile, si dovrebbe fare leva sui finanziamenti dell'UE (ad esempio, attraverso il programma Horizon dell'UE e il programma EU4Health). Un'azione politica per la SLA oggi non solo aprirà la strada a un futuro migliore per le PLWALS, ma anche per le molte migliaia di persone in Europa a cui è stata diagnosticata e che vivono con patologie altrettanto complesse. Se risolviamo le sfide della SLA, possiamo affrontare altri disturbi neurologici gravi e complessi!

Riferimenti

1. C A. Presentazione clinica della sclerosi laterale amiotrofica [Disponibile da: <https://emedicine.medscape.com/article/1170097-clinical#b4?form=fpf>]
2. Galvin M, Gaffney R, Corr B, Mays I, Hardiman O. Dai primi sintomi alla diagnosi di sclerosi laterale amiotrofica: prospettive di una coorte irlandese di caregiver informali - un'analisi tematica. *BMJ Open*. 2017;7(3):e014985.
3. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Sclerosi laterale amiotrofica. *Lancet*. 2011;377(9769):942-55.
4. Shoosmith C, Abrahao A, Benstead T, Chum M, Dupre N, Izenberg A, et al. Raccomandazioni canadesi di best practice per la gestione della sclerosi laterale amiotrofica. *Cmaj*. 2020;192(46):E1453-e68.
5. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, et al. Sclerosi laterale amiotrofica - disturbo dello spettro frontotemporale (ALS-FTSD): Criteri diagnostici rivisti. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18(3-4):153-74.
6. Johns Hopkins Medicine. *Demenza frontotemporale*, n.d., visitato il 02 aprile 2023. [Disponibile da: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/dementia/frontotemporal-dementia>]
7. Barć K, Szacka K, Nieporęcki K, de Carvalho M, Gromicho M, Grosskreutz J, et al. Emotional Lability at Disease Onset Is an Independent Prognostic Factor of Faster Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Aging Dis*. 2020;11(5):1021-8.
8. Longinetti E, Fang F. Epidemiologia della sclerosi laterale amiotrofica: un aggiornamento della letteratura recente. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):771-6.
9. Jordan H, Rechtman L, Wagner L, Kaye WE. Sorveglianza della sclerosi laterale amiotrofica a Baltimora e Filadelfia. *Muscle Nerve*. 2015;51(6):815-21.
10. Labra J, Menon P, Byth K, Morrison S, Vucic S. Rate of disease progression: a prognostic biomarker in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(6):628-32.
11. Mariani L, Ruoppolo G, Cilfone A, Cocchi C, Preziosi Standoli J, Longo L, et al. Progression of Oropharyngeal Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Uno studio retrospettivo di coorte. *Disfagia*. 2022;37(4):868-78.
12. Ruoppolo G, Schettino I, Frasca V, Giacomelli E, Prosperini L, Cambieri C, et al. Disfagia nella sclerosi laterale amiotrofica: prevalenza e risultati clinici. *Acta Neurol Scand*. 2013;128(6):397-401.
13. Turner MR, Scaber J, Goodfellow JA, Lord ME, Marsden R, Talbot K. Il percorso diagnostico e la prognosi nella sclerosi laterale amiotrofica a esordio bulbare. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;294(1):81-5.
14. Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, et al. Attività fisica e sclerosi laterale amiotrofica: uno studio caso-controllo basato sulla popolazione europea. *Ann Neurol*. 2014;75(5):708-16.
15. Al-Chalabi A, Hardiman O. L'epidemiologia della SLA: una cospirazione di geni, ambiente e tempo. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(11):617-28.
16. Regolamento (CE) n. 847/2000 che stabilisce le disposizioni per l'applicazione dei criteri per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano e le definizioni dei concetti di "medicinale simile" e "superiorità clinica".
17. Brown CA, Lally C, Kupelian V, Flanders WD. Prevalenza e incidenza stimate della sclerosi laterale amiotrofica e delle varianti genetiche SOD1 e C9orf72. *Neuroepidemiologia*. 2021;55(5):342-53.
18. Commissione europea, CORDIS. *Identificazione della rete multidisciplinare europea sulla SLA per curare la degenerazione del motoneurone*, 2019, accesso 11 aprile 2023. [Disponibile da: <https://cordis.europa.eu/project/id/259867>]
19. Martin S, Al Khleifat A, Al-Chalabi A. Quali sono le cause della sclerosi laterale amiotrofica? *F1000Res*. 2017;6:371.
20. Nazioni Unite, Dipartimento degli Affari Economici e Sociali, Divisione Popolazione 2022. *Prospettive della popolazione mondiale: The 2022 Revision*, 2022, accesso 23 aprile 2023. [Disponibile da: <https://population.un.org/dataportal/home>]
21. Commissione Europea, Direzione Generale Ricerca e Innovazione. *Le malattie rare: un'importante esigenza medica insoddisfatta: Ufficio delle pubblicazioni*; 2017.
22. Paganoni S, Macklin EA, Lee A, Murphy A, Chang J, Zipf A, et al. Tempistiche diagnostiche e ritardi nella diagnosi di sclerosi laterale amiotrofica (SLA). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(5-6):453-6.
23. Richards D, Morren JA, Piro EP. Tempo alla diagnosi e fattori che influenzano il ritardo diagnostico nella sclerosi laterale amiotrofica. *J Neurol Sci*. 2020;417:117054.

24. TARGET ALS. *Falsi positivi e falsi negativi: How ALS Can be Misdiagnosed*, n.d., visitato il 14 maggio 2023. [Disponibile da: <https://www.targetals.org/2022/02/02/false-positives-and-false-negatives-how-als-can-be-misdiagnosed/#:~:text=In%20circa%2010%25%20al%2015,alla%20fine%20ricevere%20la%20diagnosi%20di%20SLA.>]
25. Xu RS, Yuan M. Considerazioni sul concetto, la definizione e la diagnosi di sclerosi laterale amiotrofica. *Neural Regen Res.* 2021;16(9):1723-9.
26. Falcão de Campos C, Gromicho M, Uysal H, Grosskreutz J, Kuzma-Kozakiewicz M, Oliveira Santos M, et al. Delayed Diagnosis and Diagnostic Pathway of ALS Patients in Portugal: Dove possiamo migliorare? *Front Neurol.* 2021;12:761355.
27. Falcão de Campos C, Gromicho M, Uysal H, Grosskreutz J, Kuzma-Kozakiewicz M, Oliveira Santos M, et al. Tendenze nel ritardo diagnostico e nel percorso dei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica in diversi Paesi. *Front Neurol.* 2022;13:1064619.
28. Maksymowicz S, Libura M, Malarkiewicz P. Superare il nichilismo terapeutico. Dare le cattive notizie sulla sclerosi laterale amiotrofica: una prospettiva incentrata sul paziente nelle malattie rare. *Neurol Sci.* 2022;43(7):4257-65.
29. Torry F, Lacoste M, Nguyen JM, Tymoczko-Nguyen ME, Couratier P. [Analisi delle ragioni della diagnosi tardiva della sclerosi laterale amiotrofica]. *Rev Neurol (Paris).* 2006;162(5):617-22.
30. Morren JA, Rheaume C, Pioro EP. Fattori auto-riferiti che contribuiscono al ritardo nella diagnosi di SLA tra i fornitori di cure primarie di una grande rete sanitaria statunitense con sede in Ohio. *Journal of the Neurological Sciences.* 2023;445:120532.
31. Vázquez-Costa JF, Martínez-Molina M, Fernández-Polo M, Fornés-Ferrer V, Frasset-Carrera M, Sevilla-Mantecón T. Análisis del trayecto y retraso diagnóstico de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en la Comunidad Valenciana. *Neurologia.* 2021;36(7):504-13.
32. Galvin M, Ryan P, Maguire S, Heverin M, Madden C, Vajda A, et al. Il percorso verso l'assistenza specialistica multidisciplinare nella sclerosi laterale amiotrofica: Uno studio basato sulla popolazione di consultazioni, interventi e costi. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179796.
33. Chiò A. ISIS Survey: uno studio internazionale sul processo diagnostico e le sue implicazioni nella sclerosi laterale amiotrofica. *J Neurol.* 1999;246 Suppl 3:lii1-5.
34. Srinivasan J, Scala S, Jones HR, Saleh F, Russell JA. Interventi chirurgici inappropriati derivanti da una diagnosi errata di sclerosi laterale amiotrofica precoce. *Muscolo e nervi.* 2006;34(3):359-60.
35. ALS News Today. *Accettare l'aiuto è difficile, ma i caregiver hanno bisogno di riposo*, 2019, visitato il 24 maggio 2023. [Disponibile da: <https://alsnewstoday.com/columns/accepting-help-certified-nursing-assistant-caregiving/>]
36. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. Un sistema di stadiazione proposto per la sclerosi laterale amiotrofica. *Brain.* 2012;135(Pt 3):847-52.
37. Bakker LA, Schröder CD, van Es MA, Westers P, Visser-Meily JMA, van den Berg LH. Valutazione della validità fattoriale e dell'affidabilità dell'ALSFRS-R: una revisione del suo modello di misurazione. *J Neurol.* 2017;264(7):1413-20.
38. Chiò A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, Filippini G. Sviluppo e valutazione di un sistema di stadiazione clinica per la sclerosi laterale amiotrofica. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2015;86(1):38-44.
39. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. ALSFRS-R: una scala di valutazione funzionale della SLA rivista che incorpora valutazioni della funzione respiratoria. Gruppo di studio BDNF sulla SLA (fase III). *J Neurol Sci.* 1999;169(1-2):13-21.
40. Kaufmann P, Levy G, Thompson JL, Delbene ML, Battista V, Gordon PH, et al. L'ALSFRS-R predice il tempo di sopravvivenza in una popolazione di pazienti affetti da SLA. *Neurology.* 2005;64(1):38-43.
41. Beghi E, Mennini T, Bendotti C, Bigini P, Logroscino G, Chiò A, et al. L'eterogeneità della sclerosi laterale amiotrofica: una possibile spiegazione del fallimento del trattamento. *Curr Med Chem.* 2007;14(30):3185-200.
42. Associazione per la malattia del motoneurone. *Strumento di diagnosi Red Flag*, n.d., visitato il 25 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.mndassociation.org/professionals/management-of-mnd/management-by-specific-professions/information-for-gps/red-flag-diagnosis-tool>]
43. Medics 4 Rare Diseases. N.d., visitato il 25 maggio 2023. [Disponibile da: <https://www.m4rd.org/>]
44. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. Linee guida EFNS sulla gestione clinica della sclerosi laterale amiotrofica (MALS) - rapporto rivisto di una task force EFNS. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):360-75.
45. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Globber G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES - Un protocollo in sei fasi per dare cattive notizie: applicazione al paziente con cancro. *Oncology.* 2000;5(4):302-11.

46. Felgoise SH, Zaccheo V, Duff J, Simmons Z. La comunicazione verbale ha un impatto sulla qualità di vita dei pazienti con sclerosi laterale amiotrofica. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2016;17(3-4):179-83.
47. Paris G, Martinaud O, Petit A, Cuvelier A, Hannequin D, Roppeneck P, et al. La disfagia orofaringea nella sclerosi laterale amiotrofica altera la qualità della vita. *J Oral Rehabil.* 2013;40(3):199-204.
48. Körner S, Kollwe K, Abdulla S, Zapf A, Dengler R, Petri S. Interazione tra funzione fisica, qualità di vita e depressione nella sclerosi laterale amiotrofica: caratterizzazione di un'ampia coorte di pazienti. *BMC Neurol.* 2015;15:84.
49. Katzberg HD, Benatar M. Alimentazione con tubo enterale per la sclerosi laterale amiotrofica/malattia del motoneurone. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(1):Cd004030.
50. Creemers H, Beelen A, Grupstra H, Nollet F, van den Berg LH. La fornitura di dispositivi di assistenza e di adattamenti domestici ai pazienti con SLA nei Paesi Bassi: le prospettive dei pazienti. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(5-6):420-5.
51. Maria A-P, Katherine G-M, Andrea M-G, Silvia M-S, Juan Francisco M-T. Disfagia di origine neurologica - Sclerosi Laterale Amiotrofica. In: Monjur A, editore. *Disfagia.* Rijeka: IntechOpen; 2022. p. Cap. 2.
52. Poppe C, Koné I, Iseli LM, Schweikert K, Elger BS, Wangmo T. Differenziare i bisogni dei caregiver informali di persone affette da SLA nel corso del percorso assistenziale: una revisione sistematica. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020;21(7-8):519-41.
53. Gillespie J, Przybylak-Brouillard A, Watt CL. I bisogni di informazione sulle cure palliative dei pazienti con sclerosi laterale amiotrofica e dei loro caregiver informali: A Scoping Review. *J Pain Symptom Manage.* 2021;62(4):848-62.
54. Galvin M, Corr B, Madden C, Mays I, McQuillan R, Timonen V, et al. Caregiving in ALS - a mixed methods approach to the study of Burden. *BMC Palliat Care.* 2016;15(1):81.
55. Schischlevskij P, Cordts I, Günther R, Stolte B, Zeller D, Schröter C, et al. Informal Caregiving in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Un elevato carico assistenziale e conseguenze drastiche sulla vita dei caregiver. *Brain Sci.* 2021; 11(6).
56. Martin J, Turnbull J. Impatto duraturo nelle famiglie dopo la morte per SLA. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2001;2(4):181-7.
57. Schönfelder E, Osmanovic A, Müschen LH, Petri S, Schreiber-Katz O. Costs of illness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a cross-sectional survey in Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2020;15(1):149.
58. Rete europea per la cura della SLA. *Centri*, n.d., accesso 30 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.encals.eu/centres/>]
59. Consulting I. *Analisi comparativa dell'assistenza alle persone con sclerosi laterale amiotrofica (SLA) in Europa.* Bruxelles; 2022.
60. Deuschl G, Beghi E, Varga T. *Fact Sheet: The burden of neurological diseases in Europe, 2019*, consultato il 21 maggio 2023. [Disponibile da: <https://www.ean.org/research/resources/the-burden-of-neurological-diseases>]
61. Burton A. Come risolvere la carenza di neurologi? *Lancet Neurol.* 2018;17(6):502-3.
62. Arthur KC, Calvo A, Price TR, Geiger JT, Chiò A, Traynor BJ. Proiezione dell'aumento della sclerosi laterale amiotrofica dal 2015 al 2040. *Nat Commun.* 2016;7:12408.
63. National Institute for Health and Care Excellence. *Malattia del motoneurone: Valutazione e gestione.* Linea guida NICE, 23 luglio 2019. National Institute for Health and Care Excellence, Londra, Regno Unito.
64. Aridegbe T, Kandler R, Walters SJ, Walsh T, Shaw PJ, McDermott CJ. La storia naturale della malattia del motoneurone: valutazione dell'impatto dell'assistenza specialistica. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013;14(1):13-9.
65. Chiò A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G. Effetti positivi dei centri terziari per la sclerosi laterale amiotrofica sull'esito e sull'uso delle strutture ospedaliere. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(8):948-50.
66. Martin S, Trevor-Jones E, Khan S, Shaw K, Marchment D, Kulka A, et al. Il beneficio dell'evoluzione delle cure multidisciplinari nella SLA: un confronto di sopravvivenza tra coorti diagnostiche. *Sclerosi laterale amiotrofica e degenerazione frontotemporale.* 2017;18(7-8):569-75.
67. Paipa AJ, Povedano M, Barcelo A, Domínguez R, Saez M, Turon J, et al. Beneficio in termini di sopravvivenza dell'assistenza multidisciplinare nella sclerosi laterale amiotrofica in Spagna: associazione con la ventilazione meccanica non invasiva. *J Multidiscip Healthc.* 2019;12:465-70.
68. Rooney J, Byrne S, Heverin M, Tobin K, Dick A, Donaghy C, et al. Un approccio clinico multidisciplinare migliora la sopravvivenza nella SLA: uno studio comparativo della SLA in Irlanda e Irlanda del Nord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(5):496-501.

69. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1258-61.
70. de Almeida FEO, do Carmo Santana AK, de Carvalho FO. Assistenza multidisciplinare nella sclerosi laterale amiotrofica: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Neurol Sci*. 2021;42(3):911-23.
71. Hogden A, Crook A. Il processo decisionale incentrato sul paziente nella sclerosi laterale amiotrofica: a che punto siamo? *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(6):377-86.
72. Funke A, Grehl T, Großkreutz J, Münch C, Walter B, Kettemann D, et al. [Fornitura di dispositivi di assistenza nella sclerosi laterale amiotrofica. Analisi di 3 anni di gestione dei casi in una rete di fornitura basata su Internet]. *Nervenarzt*. 2015;86(8):1007-17.
73. Hill ME, Phillips MF. L'offerta di servizi per adulti con disabilità a lungo termine: una revisione dei servizi per adulti con condizioni neuromuscolari croniche nel Regno Unito. *Neuromuscul Disord*. 2006;16(2):107-12.
74. van Teijlingen ER, Friend E, Kamal AD. Uso dei servizi e bisogni delle persone con malattia del motoneurone e dei loro assistenti in Scozia. *Health Soc Care Community*. 2001;9(6):397-403.
75. Henschke C. Fornitura e finanziamento di dispositivi di tecnologia assistiva in Germania: un'odissea burocratica? Il caso della sclerosi laterale amiotrofica e della distrofia muscolare di Duchenne. *Politica sanitaria*. 2012;105(2-3):176-84.
76. Gladman M, Dharamshi C, Zinman L. Onere economico della sclerosi laterale amiotrofica: Uno studio canadese sulle spese vive. *Sclerosi laterale amiotrofica e degenerazione frontotemporale*. 2014;15(5-6):426-32.
77. Assemblea nazionale. *15a legislatura. Interrogazione n. : 33175*, 2021, accesso 20 giugno 2023. [Disponibile da: <https://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-33175QE.htm>]
78. El Pleno approva l'avvio dell'iter della Proposta di Legge per garantire il diritto a una vita dignitosa alle persone con esclerosi laterale amiotrófica [comunicato stampa]. 2022.
79. Comunità di Madrid. *Díaz Ayuso annuncia la messa in funzione del primo centro pubblico residenziale del mondo dedicato esclusivamente ai pazienti con ELA*, 09 febbraio 2023, accesso 03 maggio 2023. [Disponibile da: <https://www.comunidad.madrid/noticias/2023/02/09/diaz-ayuso-annuncia-puesta-marcha-primer-centro-publico-residencial-mundo-dedicado-exclusivamente-pacientes-ela>]
80. Filiere de Sante Maladies Rares Scierose Laterale Amyotrophique et Maladies du Neurone Moteur, FILSLAN. *Centri di cura*, n.d., accesso 05 maggio 2023. [Disponibile da: <https://portail-sla.fr/centres-de-prise-en-charge/>]
81. UMC Utrecht. *ALS*, n.d., visitato il 04 maggio 2023. [Disponibile da: <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekte/als>]
82. ADAPT. *Telehealth in Motor Neurone Disease TIM*, n.d., visitato il 23 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.adaptcentre.ie/case-studies/telehealth-in-motor-neurone-disease-tim/>]
83. De Marchi F, Seriola M, Collo A, Belotti EG, Alloatti F, Biroli G, et al. A Telehealth Intervention for Nutritional Counseling in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *J Clin Med*. 2022;11(15).
84. De Marchi F, Sarnelli MF, Seriola M, De Marchi I, Zani E, Bottone N, et al. Approccio di teleassistenza per i pazienti con sclerosi laterale amiotrofica: l'esperienza durante la pandemia COVID-19. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2021;143(5):489-96.
85. van Munster M, Stümpel J, Thieken F, Ratajczak F, Rascol O, Fabbri M, et al. The Role of Parkinson Nurses for Personalizing Care in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(6):1807-31.
86. La Tribune. *Fauteuils 100% remboursés, 1,5 milliard d'euros pour l'accessibilité : Emmanuel Macron décline ses propositions sur le handicap*, 26 aprile 2023, accesso 05 maggio 2023. [Disponibile da: <https://www.latribune.fr/economie/france/fauteuils-100-rembourses-1-5-milliard-d-euros-pour-l-accessibilite-emmanuel-macron-decline-ses-propositions-sur-le-handicap-960348.html>]
87. Amministrazione della sicurezza sociale. *Le persone affette da SLA possono ottenere prima le prestazioni di invalidità della Previdenza Sociale*, 17 giugno 2021, visitato il 15 giugno 2023. [Disponibile da: <https://blog.ssa.gov/people-with-als-can-get-social-security-disability-benefits-sooner/>]
88. Karolinska Universitetssjukhuset. *Centro SLA Karolinska*, n.d., visitato il 13 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.karolinska.se/for-patienter/alla-mottagningar-och-avdelningar-a-o/tema-hjarta-karl-och-neuro/neurologi/als-center-karolinska/>]
89. Marie Curie. *Rottamazione di sei mesi*, n.d., 23 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.mariecurie.org.uk/policy/campaigns/scrapsixmonths>]
90. Associazione irlandese per le malattie del motoneurone. *Come ordinare le attrezzature*, n.d., visitato il 24 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.imnda.ie/healthcare-professional-hub/how-to-order-equipment>]

91. RIZIV. *Il vostro paziente è ricoverato in uno stadio con un'ernstige neurologische ziekte? Er bestaat een program van global tenlasteneming*, 09 maggio 2022. [Disponibile da: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/ziekten/mentale-neurologische-stoornissen/Paginas/patient-ernstige-neurologische-ziekte-gevorderd-stadium-programma-globale-tenlas.aspx>]
92. ConSLAncio. *Corso Online: Il caregiver vicino al malato fragile e complesso*, n.d., visitato il 07 luglio 2023. [Disponibile da: <https://www.conslancio.it/corso01/>]
93. Zicchieri A, De Rossi N, Desiderato A, Conte S, Pozzi S, De Marchi F, Contessa P, Bedlack R, Ayala J, Ghio I. CMS-09: Improving Online Caregiver Training for ALS and Complex Fragile Patients Using Design-Build in Italy. Poster presentato al 32° Simposio Internazionale Virtuale sulla SLA/MND della Motor Neurone Disease Association. 2021
94. Osservatorio Malattie Rare. *SLA: dall'associazione ConSLAncio un corso di formazione rivolto a familiari e caregiver*, 06 marzo 2023, accesso 13 luglio 2023. [Disponibile da: <https://www.osservatoriomalattierare.it/alleanza-malattie-rare/19587-sla-dall-associazione-conslancio-un-corso-di-formazione-rivolto-a-familiari-e-caregiver>]
95. TRICALS. *Ricerca sulla sperimentazione della SLA: The highway towards a cure*, n.d., visitato il 14 maggio 2023. [Disponibile da: <https://www.tricals.org/en>]
96. Boycott KM, Lau LP, Cutillo CM, Austin CP. Azioni di collaborazione internazionale e trasparenza per comprendere, diagnosticare e sviluppare terapie per le malattie rare. *EMBO Mol Med*. 2019;11(5).
97. Augustine EF, Adams HR, Mink JW. Sperimentazioni cliniche nelle malattie rare: sfide e opportunità. *J Child Neurol*. 2013;28(9):1142-50.
98. Mitsumoto H, Brooks BR, Silani V. Studi clinici nella sclerosi laterale amiotrofica: perché così tanti studi negativi e come possono essere migliorati? *Lancet Neurol*. 2014;13(11):1127-38.
99. van Eijk RPA, Westeneng HJ, Nikolakopoulos S, Verhagen IE, van Es MA, Eijkemans MJC, et al. Affinamento dei criteri di eleggibilità per gli studi clinici sulla sclerosi laterale amiotrofica. *Neurology*. 2019;92(5):e451-60.
100. Chiò A, Canosa A, Gallo S, Cammarosano S, Moglia C, Fuda G, et al. Sperimentazioni cliniche sulla SLA: i pazienti arruolati rappresentano accuratamente la popolazione SLA? *Neurologia*. 2011;77(15):1432-7.
101. Atassi N, Yerramilli-Rao P, Szymonifka J, Yu H, Kearney M, Grasso D, et al. Analisi dell'avvio, del mantenimento e dell'aderenza negli studi clinici sulla SLA. *Neurology*. 2013;81(15):1350-5.
102. Rothwell PM. Validità esterna degli studi controllati randomizzati: "A chi si applicano i risultati di questo studio?". *Lancet*. 2005;365(9453):82-93.
103. Carvey PM, Hendey B, Monahan AJ. La barriera emato-encefalica nelle malattie neurodegenerative: una prospettiva retorica. *J Neurochem*. 2009;111(2):291-314.
104. Daneman R, Prat A. La barriera emato-encefalica. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(1):a020412.
105. National Academies of Sciences E, Medicine, Health, Medicine D, Board on Health Sciences P, Forum on N, et al. The National Academies Collection: Rapporti finanziati dai National Institutes of Health. Consentire nuovi trattamenti per i disturbi del sistema nervoso migliorando i metodi per attraversare la barriera emato-encefalica: Atti di un workshop. Washington (DC): National Academies Press (USA) Copyright 2018 dell'Accademia nazionale delle scienze. Tutti i diritti riservati.; 2018.
106. Vöglein J, Kostova I, Arzberger T, Roeber S, Schmitz P, Simons M, et al. Il primo sintomo guida la diagnosi e la prognosi nelle malattie neurodegenerative: uno studio retrospettivo di casi accertati con autopsia. *European Journal of Neurology*. 2021;28(6):1801-11.
107. Katsuno M, Sahashi K, Iguchi Y, Hashizume A. Progressione preclinica delle malattie neurodegenerative. *Nagoya J Med Sci*. 2018;80(3):289-98.
108. Cappella M, Pradat PF, Querin G, Biferi MG. Oltre i tradizionali studi clinici per la sclerosi laterale amiotrofica e il futuro impatto della terapia genica. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(1):25-38.
109. Petrov D, Mansfield C, Moussy A, Hermine O. Revisione degli studi clinici sulla SLA: 20 anni di fallimenti. Siamo più vicini alla registrazione di un nuovo trattamento? *Front Aging Neurosci*. 2017;9:68.
110. PRECISION ALS. *Il Programma*, n.d., visitato il 04 luglio 2023. [Disponibile da: <https://www.precisionals.ie/>]
111. I PRINCIPI MORRIS ALS. *The Morris ALS/MND Principles*, n.d., visitato il 14 luglio 2023. [Disponibile da: <https://morrisalsprinciples.org/>]
112. FDA STATUNITENSE. *Accelerating Access to Critical Therapies for ALS Act - ACT for ALS*, 26 aprile 2023, accesso 05 luglio 2023. [Disponibile da: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/accelerating-access-critical-therapies-als-act-act-als>]
113. Connick, F. *NSW annuncia 2 milioni di dollari per la ricerca su un punto caldo regionale della malattia del motoneurone*, 11 maggio 2023, consultato il 15 luglio 2023. [Disponibile da:

- <https://www.theguardian.com/australia-news/2023/may/11/nsw-announces-2m-to-research-regional-motor-neurone-disease-hotspot>]
114. Programma congiunto UE - Ricerca sulle malattie neurodegenerative. *Informazioni sul JPND*, n.d., visitato il 16 luglio 2023. [Disponibile da: <https://neurodegenerationresearch.eu/>]
115. Filiera Sante Maladies Rares FIMATHO. *Banca dati nazionale francese delle malattie rare (BNDMR) / BaMaRa*, n.d., consultato il 17 luglio 2023. [Disponibile da: <https://www.fimatho.fr/en/research-and-financing/bndmr>]
116. GOV.UK. *Il governo mantiene l'impegno di finanziare la ricerca sulla malattia del motoneurone con 50 milioni di sterline*, 12 dicembre 2022, visitato il 13 maggio 2023. [Disponibile da: <https://www.gov.uk/government/news/government-delivers-on-pledge-for-50-million-mnd-research-funding>]
117. Fondazione per la ricerca - Fiandre, FWO. *Progetti TBM (Ricerca biomedica applicata con finalità sociale primaria)*, n.d., accesso 13 luglio 2023. [Disponibile da: <https://www.fwo.be/en/fellowships-funding/research-projects/tbm-projects/>]
118. Istituto per lo sviluppo della terapia della SLA. *Rompere le barriere: ALS TDI Unveils Groundbreaking ALS Research Collaborative (ARC) To Accelerate Global Research in ALS*, 06 marzo 2023, visitato il 12 luglio 2023. [Disponibile da: <https://www.als.net/news/als-tdi-unveils-als-research-collaborative/>]
119. ConSLAncio. *Prove ATTIVE - LIVE*, n.d., visitato il 13 maggio 2023. [Disponibile da: <https://www.conslancio.it/prove-attive-sla/>]
120. Zicchieri AD, Conte, S.F., De Rossi, N. CMS-27: Using a Design-Build Approach to Improve International ALS Research News Access in Italy, 10 dicembre 2020, consultato il 14 maggio 2023. [Disponibile da: <https://symposium.mndassociation.org/wp-content/uploads/2020/11/Theme-13-Clinical-Management-Support-and-Information.pdf#page=27>]
121. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Studio randomizzato di confronto tra un follow-up mediato dal web e la sorveglianza di routine nei pazienti affetti da cancro al polmone. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(9).
122. Northeast Amyotrophic Lateral Sclerosis Consortium. *ALS Clinical Research Learning Institute*, n.d., accesso 14 luglio 2023. [Disponibile da: <https://neals.org/people-living-with-als/als-clinical-research-learning-institute>]
123. MNDA, MND Scotland, Fondazione My Name's 5 Doddie. Istituto di ricerca sulla MND nel Regno Unito, gennaio 2021. [Disponibile da: <https://patientsunited2endmnd.files.wordpress.com/2021/10/united-to-end-mnd-the-uk-mnd-research-institute.pdf>]
124. Consultazioni scientifiche congiunte (JSC). *Consulenza scientifica parallela dell'EMA/organismo HTA (HTAb) durante il periodo intermedio dopo EUnetHTA 21*, n.d., consultato il 15 luglio 2023. [Disponibile da: <https://www.eunethta.eu/jsc/>]
125. EURORDIS. *Meccanismo di accesso coordinato ai medicinali orfani (MoCA)*, n.d., accesso 20 luglio 2023. [Disponibile da: <https://www.eurordis.org/moca/>]
126. Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, Marshall F, Shaw PJ. Sclerosi laterale amiotrofica: una malattia neurodegenerativa pronta per una trasposizione terapeutica di successo. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023;22(3):185-212.
127. EFPIA. *La causa principale dell'indisponibilità e del ritardo dei farmaci innovativi: Ridurre il tempo prima che i pazienti abbiano accesso ai farmaci innovativi* Giugno 2020.
128. EURORDIS e i suoi membri. *Breaking the Access Deadlock to Leave No One Behind*, gennaio 2018, consultato il 20 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.eurordis.org/publications/breaking-the-access-deadlock-to-leave-no-one-behind/>]
129. Lublin F. Storia della moderna terapia della sclerosi multipla. *Journal of Neurology*. 2005;252(3):iii3-iii9.
130. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Progressi terapeutici nella sclerosi multipla. *Front Neurol*. 2022;13:824926.
131. Agenzia Europea dei Medicinali. *PRIME: farmaci prioritari*, n.d., accesso 20 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>]
132. Agenzia Europea dei Medicinali. *Valutazione accelerata*, n.d., accesso 20 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>]
133. Agenzia Europea dei Medicinali. *Autorizzazione all'immissione in commercio condizionata*, n.d., accesso 20 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>]
134. Food and Drug Administration degli Stati Uniti. *Fast Track*, n.d., accesso 20 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>]

135. Food and Drug Administration degli Stati Uniti. *Approvazione accelerata*, n.d., visitato il 20 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>]
136. Food and Drug Administration degli Stati Uniti. *Priority Review*, n.d., visitato il 20 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>]
137. Ministero della Salute e della Prevenzione. *Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnel*, 25 maggio 2023, accesso 20 giugno 2023. [Disponibile da: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de#:~:text=des%20vis%C3%A9es%20commerciales.-L'acc%C3%A8s%20compassionnel.obtenir%20une%20AMM%20en%20France>]
138. AIFA Agenzia Italiana del Farmaco. *Legge 648/1996*, n.d., accesso 15 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.aifa.gov.it/en/legge-648-96>]
139. AIFA Agenzia Italiana del Farmaco. *Medicinali innovativi*, n.d., accesso 15 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi>]
140. Schulz S, Passon AM, Perleth M, Kulig M, Paschke N, Matthias K. The Evaluation of Orphan Drugs by the German Joint Federal Committee-An Eight-Year Review. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(50):868-9.
141. Ministerio de Sanidad. *Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público*, 24 maggio 2010, consultato il 15 maggio 2023. [Disponibile da: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2010-8228>]
142. Autorite de Sante di Hayte. Piano d'azione per la valutazione dei farmaci innovativi, 27 gennaio 2020. [Disponibile da: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/innovative_medicine_action_plan_27.01.20.pdf]
143. Legifrance. *Décret n° 2023-367 du 13 mai 2023 pris pour l'application de l'article 62 de la loi n° 2021-1754 de financement de la sécurité sociale pour 2022 relatif à l'expérimentation du dispositif dit "d'accès direct de certains médicaments à une prise en charge par l'assurance maladie*, 14 maggio 2023, consultato il 16 giugno 2023. [Disponibile da: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047542080>]
144. LFNAR. Linee guida generali per le valutazioni economiche del Pharmaceutical Benefits Board (LFNAR 2003:2), 24 aprile 2003. [Available from: <https://www.tlv.se/download/18.2e53241415e842ce95514e9/1510316396792/Guidelines-for-economic-evaluations-LFNAR-2003-2.pdf>]
145. Istituto Nazionale per l'Eccellenza Sanitaria e Assistenziale. *NICE health technology evaluations: the manual*, 31 gennaio 2022. [Disponibile da: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation>]
146. Scottish Medicines Consortium. Una guida per i partner dei gruppi di pazienti, agosto 2017. [Disponibile da: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2724/patient-group-partner-guide.pdf>]
147. Scottish Medicines Consortium. Patient and Clinician Engagement (PACE) Meetings Overview, n.d. [Disponibile da: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7217/pace-overview-document-v36docx.pdf>]
148. ALS Patienten Vereniging. *ALS Wegwijzer*, n.d., visitato il 10 luglio 2023. [Disponibile da: <https://www.alspatientenvereniging.nl/wegwijzer/>]
149. Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, Veldink JH, de Visser M, Van der Graaff MM, et al. L'assistenza multidisciplinare alla SLA migliora la qualità di vita dei pazienti affetti da SLA. *Neurology*. 2005;65(8):1264-7.

