

PUBLIC CONSULTATION RARE DISEASES: EUROPE'S CHALLENGES

Question 1: Is the current EU definition of a rare disease satisfactory?

La definizione di malattia rara presente nel Programma d'azione comunitario sulle malattie rare è una definizione basata su un criterio di prevalenza. Rispetto ai limiti adottati in altri Paesi, solo per la legislazione europea il criterio di prevalenza stabilito rimane costante nel tempo: meno di 5 casi su 10.000 residenti. Questo rappresenta sicuramente un elemento importante rispetto al fatto che si consideri un numero di casi standard, basato su stime che possono modificarsi nel tempo.

Attualmente si dispongono di dati di prevalenza di queste condizioni nella popolazione generale troppo preliminari o comunque limitati ad alcuni contesti geografici o a fasce di età specifiche. La valutazione se tale definizione possa essere considerata troppo ampia è strettamente correlata alla possibilità di disporre di dati provenienti da monitoraggi *area-based*. Tale preconditione è difficile da realizzare su larga scala in tempi brevi. La nostra opinione è che sia opportuno continuare ad adottare la definizione attualmente in uso; una sua modificazione proprio nel momento in cui tali monitoraggi sono stati sviluppati o vengono implementati rappresenterebbe un elemento di possibile confusione. La proposta è quella di valutare se tale definizione sia troppo ampia una volta che siano disponibili dati attendibili sulla proporzione di cittadini che in Europa soffrono di una malattia rara. Un altro punto riguarda la necessità di utilizzare altri criteri oltre quello della prevalenza per definire rara una condizione, per esempio la complessità assistenziale. Inserire criteri aggiuntivi potrebbe essere in questa fase potenzialmente confondente. Molto spesso è difficile, o talvolta impossibile, poter definire *a priori* la complessità ed il carico di condizioni, che, a parità di definizione diagnostica, possono avere comunque conseguenze diverse nei singoli individui. Inoltre, il fatto che una condizione possa essere definita rara dovrebbe comportare, a prescindere dalle conseguenze della malattia in termini di disabilità, la possibilità di avere centri definiti per una diagnosi corretta e tempestiva.

Question 2: Do you agree that there is a pressing need to improve coding and classification in this area?

Le classificazioni ICD, nelle diverse versioni, rappresentano la base per la produzione di statistiche di mortalità e morbilità, confrontabili a livello internazionale. La necessità di migliorare la codifica e la classificazione delle malattie rare è urgente per diverse ragioni. Anzitutto è prioritario poter disporre di stime riguardanti il numero di soggetti affetti, a partire da fonti informative correnti, quali quelle che si basano sulle classificazioni ICD. Dati di prevalenza provenienti da monitoraggi *area-based* sono limitati ad oggi ad alcuni specifici contesti. Il fatto di rendere i sistemi di codifica più sensibili a registrare i soggetti con malattie rare significa poter disporre di dati anche in aree dove monitoraggi di popolazione sono particolarmente difficili da realizzare. I dati rilevabili non sono solo stime di prevalenza, ma anche dati relativi ai percorsi dei malati all'interno della rete dei servizi, ospedalieri e non, e quindi informativi sui bisogni assistenziali delle persone con malattia rara. Per quanto riguarda la codifica delle malattie rare possono essere individuate alcune criticità. In molti casi le malattie rare non possiedono codici specifici all'interno di classificazioni quali quelle ICD. Nella codifica di queste condizioni possono poi essere facilmente violate alcune regole base, quale per esempio quella della mutua esclusività delle categorie. Le malattie rare pongono dei problemi nella logica classificatoria da seguire, cioè se adottare una logica basata più sulla fenomenologia di organo o apparato di interesse oppure una logica eziopatogenetica. Il vantaggio del primo approccio è quello di rendere il monitoraggio delle malattie rare omogeneo nelle codifiche a quello dei restanti flussi sanitari nazionali ed internazionali, lo svantaggio è quello di frantumare in parti diverse gruppi che ora si riconoscono come omogenei dal punto di vista patogenetico, come, per esempio, le malattie mitocondriali.

In order to improve the power of current statistics for rare diseases, we have to rethink both the coding and the classification systems. For the coding system, a strategy has to be taken to define in some way the specific rare disease within a general non-specific code. Besides the coding, we have to think about the classification logic. Both ICD releases have a systems-centered classification that complicates the coding of multi-systemic diseases, *for instance the case of congenital malformations*, and lacks in indicating some nosological categories such as mitochondrial diseases currently scattered in several different codes.

Question 3: Can a European inventory of rare diseases help your national/regional system to better deal with RD?

Certamente un inventario delle malattie rare è utile nel dare visibilità ai malati e nel far sì che questi possano accedere ai benefici, laddove previsti per legge. L'obiettivo di produrre una lista unica di malattie è conseguente al fatto di adottare un criterio condiviso di definizione di queste condizioni. Tale lista dovrebbe essere non solo un elenco, ma dovrebbe essere basata su una logica classificatoria. Non sempre c'è consenso tra i clinici sulla terminologia medica da utilizzare e/o sulla classificazione di alcuni gruppi di malattie; anche laddove vi sia consenso, è esperienza comune che la denominazione di alcune condizioni o il modo di raggrupparle in gruppi omogenei, possa cambiare rapidamente, a seguito di nuove acquisizioni e progressi della ricerca. Questo pone il problema della manutenzione della lista, soprattutto se alcuni Paesi dovessero prenderla a riferimento nel prevedere dei benefici per i malati o nell'organizzazione di interventi.

Question 4: Should the European Reference Networks privilege the transfer of knowledge? The mobility of patients? Both? How?

Nell'ambito delle malattie rare ed in generale, notevole impulso dovrebbe essere dato al processo di trasferimento delle conoscenze. Questo è l'approccio della ricerca traslazionale, vale a dire la traduzione di nuove conoscenze, meccanismi e tecniche derivanti dalla ricerca di base in nuovi approcci per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento delle malattie rare. Il trasferimento di conoscenze dovrebbe riguardare anche i risultati ottenuti in un ambito di ricerca clinica nella prassi clinica quotidiana e nel livello decisionale. Le malattie rare rappresentano un esempio di come tutti e due questi tipi di ricerca andrebbero parallelamente implementati dai centri di riferimento. Da una parte infatti esiste il problema di investire risorse per lo sviluppo di nuovi farmaci, ma anche di presidi, ausili, interventi che siano collegati effettivamente ad un miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita dei malati, dall'altra le persone con malattia rara potrebbero ugualmente beneficiare di progressi derivanti da una organizzazione migliore e dedicata dei servizi, riducendo la frammentazione dei percorsi e favorendo l'accesso a quanto già disponibile. L'obiettivo è infatti quello di diffondere le conoscenze nella rete dei servizi. Per quanto riguarda la mobilità dei pazienti, questa andrebbe limitata alle situazioni che effettivamente lo necessitano, senza far sì che costituisca un peso aggiuntivo per i malati e le loro famiglie.

Question 5: Should on-line and electronic tools be implemented in this area?

Lo sviluppo di *on-line and electronic tools* è un ambito prioritario di azione quando si parli di malattie rare. Queste azioni sono strettamente correlate alla necessità di colmare il gap esistente tra quanto effettivamente noto ai pazienti e quanto disponibile in termini di informazioni sulla malattia, di conoscenza di centri di riferimento/esperienza, di modalità per accedere a terapie e/o benefici.

A partire dal 2002 nella Regione Veneto è attivo un unico sistema di monitoraggio completamente informatizzato che consente la registrazione della diagnosi, il rilascio dell'esenzione che dà diritto ai benefici previsti per legge e la registrazione dei pazienti nel Registro. Nel 2004 è stata congiuntamente istituita dai governi delle Regioni Veneto, Friuli Venezia-Giulia, P.A. di Trento e Bolzano un'area comune detta Area Vasta per le malattie rare, trasparente ai pazienti con un'unica rete di Centri di riferimento e con un unico sistema di monitoraggio, quello già utilizzato dalla Regione Veneto. Successivamente lo stesso sistema informativo è stato assunto anche dalla Regione Emilia-Romagna e molto recentemente dalla Regione Liguria.

Il sistema collega tutti i centri di riferimento individuati dalla Regione, tutti i servizi territoriali, distretti e servizi farmaceutici. La persona con malattia rara entra nel sistema dopo aver ricevuto la diagnosi di malattia rara, seguita dall'esenzione rilasciata dai distretti sociosanitari. Solo in questo modo il paziente può ricevere i benefici previsti per legge. Tutte queste informazioni sono automaticamente gestite dallo stesso sistema, strutturato per fornire servizi direttamente alle persone con malattia rara e collegando in tempo reale i servizi sanitari e sociali regionali.

Il valore aggiunto di tale sistema di monitoraggio risiede nel fatto che è parte integrante della rete dei servizi, collegando, attraverso la condivisione di uno stesso strumento informativo, reti verticali e reti orizzontali di assistenza. Il sistema informativo rappresenta in questo senso un sistema erogatore di servizi, pensato e strutturato, sia nei contenuti che nell'architettura, per favorire i percorsi dei pazienti nell'ottenimento dei benefici previsti per legge. L'informazione e le soluzioni tecniche implementate rappresentano il collante che permette di unire, attorno al paziente, i diversi attori, che numerosi ed in tempi diversi, concorrono a realizzare l'assistenza e la presa in carico.

Question 6: What can be done to further improve access to quality testing for RD?

Rispetto ai test bisogna differenziare la disponibilità di test efficienti sulla popolazione generale o su sottogruppi di soggetti per aumentare i quali vanno potenziate ricerche di base, ricerche traslazionali e disponibilità di attrezzature biobanche dalla accessibilità a test teoricamente disponibili.

Accessibilità dipende sia dalla presenza di laboratori di qualità adeguata nei vari paesi, sia dalle condizioni di rimborso o di pagamento dei test stessi. Da questo punto di vista una migliore armonizzazione tra paesi UE rispetto all'accesso alle diagnostiche disponibili potrebbe essere incoraggiata. Ugualmente strategica è la creazione di sistemi di monitoraggio della qualità della diagnostica dei laboratori oltre che di monitoraggio delle pratiche di test. Nella popolazione attraverso sistemi di sorveglianza area-based.

Question 7: Do you see a major need in having an EU level assessment of potential population screening for RD?

There is the need to have an evaluation of potential population screening for RD at EU level. In generale le malattie rare devono rispettare i criteri adottati da WHO and National Health and Medical Research Council (NHMRC) when planning screening programs. Le criticità principali riguardano le caratteristiche dei test, in particolare la disponibilità di sistemi di controllo dei falsi positivi e negativi, e soprattutto la disponibilità di trattamenti. To set up a screening programme there should be an effective treatment or intervention for patients identified through early detection, with evidence of early treatment leading to better outcomes than late treatment. Questo criterio non è rispettato per tutte le condizioni per le quali sono proposti programmi di screening, così come non sempre esistono agreed evidence-based policies defining which individuals should be offered treatment and the appropriate treatment to be offered. Laddove queste condizioni non vengano rispettate, parallelamente non dovrebbero essere realizzati programmi di screening, come parte di interventi di assistenza. In questi casi la loro applicazione andrebbe dapprima valutata in un contesto di ricerca.

Question 8: Do you envisage the solution to the orphan drugs accessibility problem on a national scale or on an EU scale?

L'accessibilità ai prodotti medicinali orfani dipende dal tipo di sistema sanitario presente nei vari paesi: basato su un sistema universalistico oppure su differenti meccanismi assicurativi. In ogni caso potrebbero dare un grande supporto alla sostenibilità dei sistemi e quindi all'accessibilità ai farmaci a medio e lungo periodo l'implementazione di meccanismi di monitoraggio post-marketing che permettano sia ad un livello EU che ad un livello nazionale di modificare il prezzo in commercio del farmaco in funzione della diffusione reale e del suo utilizzo.

Question 9: Should the EU have an orphan regulation on medical devices and diagnostics?

I medical devices sono più orientati a rispondere ad un problema assistenziale che non ad una specifica malattia. Per tale ragione lo stesso medical device potrebbe essere ugualmente utile per disabilità ad esempio legate ad una malattia rara ma anche ad altre malattie non rare. Se venisse promulgata una normativa capace di incentivare lo sviluppo di tali devices questo sarebbe certamente utile, ma, se tale normativa portasse, così come per i prodotti medicinali orfani (OMP) ad un incentivo di mercato estremamente consistente questo potrebbe aumentare i rischi della non sostenibilità del sistema e di fatto allontanare i pazienti dall'accessibilità ai devices stessi. Inoltre la ricerca del beneficio della designazione orfana potrebbe spingere ancor di più verso la fittizia frammentazione di sottogruppi all'interno della stessa malattia, potenziando ancor di più il fenomeno del *salami slicing*. Riteniamo pertanto che ogni misura debba tener conto contemporaneamente dell'interesse di incentivare ricerca e produzione, ma anche della necessità di mantenere economicamente sostenibile il sistema.

Question 10: What kind of specialized social and educational services for RD patients and their families should be recommended at EU level and at national level?

Le persone con malattia rara spesso incontrano difficoltà nel riconoscimento di benefici, quali ad esempio quelli conseguenti al riconoscimento della condizione di invalidità. Questa difficoltà è maggiore rispetto ad altre condizioni, per il fatto che è più complesso valutare le conseguenze che una malattia rara produce sulla persona che ne è affetta. La minor conoscenza che caratterizza queste condizioni riguarda non solo le manifestazioni di malattia, ma anche il tipo di disabilità prodotta, elemento al quale si aggiunge la variabilità interindividuale ed una scarsa conoscenza delle storie naturali. Come in tutte le persone, ma in quelle con patologia rara in misura amplificata, la malattia coinvolge diversi piani, dalla dimensione umana a quella sociale, della vita di relazione, delle attività. Come conseguenza, molte altre istituzioni, non prettamente sanitarie, figure professionali e servizi devono essere coinvolti nella presa in carico. La presa in carico, avendo la finalità di supportare il massimo dello sviluppo che comunque la persona può avere, la sua dignità, la sua inclusione sociale e la non discriminazione, non può prescindere dal considerare altre dimensioni quali, ad esempio, l'accesso all'istruzione o la dimensione lavorativa. In questo senso sono state emanate leggi a tutela dei malati e dei loro familiari, ed avviati percorsi, quali l'inserimento scolastico o lavorativo. Spesso, tuttavia, questi percorsi sono poco noti, per primi ai potenziali fruitori. Quando anche vengano attuati, questi interventi risultano spesso slegati dagli altri contesti coinvolti di presa in carico, che potrebbero invece apportare un contributo fondamentale per una loro corretta applicazione. Fondamentale appare lo strumento del piano

assistenziale, costruito intorno al paziente e alla sua famiglia, basato sui bisogni assistenziali, che sia dinamico nel tempo e che assicuri continuità tra il centro di riferimento, cioè reti verticali di assistenza, altri centri di cura e servizi del territorio, cioè reti orizzontali, e tutte le altre istituzioni coinvolte nella presa in carico delle persone con malattia rara.

Question 11: What model of governance and of funding scheme would be appropriate for registries, databases and biobanks?

Vari elementi sono importanti nell'implementazione e nella governance delle banche dati, registri o biobanche. Il primo elemento è che è necessario che esistano banche di informazione legate alle autorità pubbliche, indipendenti dalle companies, possibilmente area-based, in modo da poter stimare l'impatto in popolazione dei fenomeni studiati, e con sufficienti bacini per poter monitorare fenomeni per loro natura rari. Un altro aspetto rilevante è che ci sia un doppio e stretto legame da un lato con chi deve erogare assistenza e servizi in modo da gestire l'informazione prodotta nel momento in cui devono decidere o condurre azioni e contemporaneamente costituire il legame tra i vari attori che devono erogare servizi alla persona, dall'altro col piano dei decisori cioè di coloro che sono responsabili delle politiche sanitarie e dell'allocazione delle risorse. Quindi è fondamentale che soprattutto i registri siano posizionati nello stesso livello in cui è posizionato il governo delle politiche sanitarie e questo in Europa è diversamente posto a livello nazionale o a livello regionale. Anche da un punto di vista di bacino monitorato parlare per gli stati europei di registri nazionali o regionali è molto confondente poiché esistono ambiti regionali con una popolazione di gran lunga maggiore di molti ambiti nazionali, quindi appare più appropriato parlare di popolazione monitorata anziché di livelli nazionali o regionali. Il collegamento tra i vari livelli di monitoraggio è comunque indispensabile e può avvenire solo attraverso la progressiva individuazione di regole comuni nella definizione di ciò che è monitorato e nelle modalità con cui tale monitoraggio avviene. Ugualmente il sistema di finanziamento dovrà considerare prevalentemente gli elementi caratteristici sopraindicati prima e piuttosto che la definizione del livello nazionale o regionale del monitoraggio stesso.

Question 12: How do you see the role of partners (industry and charities) in an EU action on rare diseases? What model would be the most appropriate?

Sia l'industria che le charities svolgono un ruolo determinante nello sviluppo della ricerca e nel rendere disponibili nuovi strumenti di cura e prevenzione delle malattie rare. In questa visione il

modello del consorzio tra istituzioni pubbliche dedicate alla ricerca, compagnie private e reti dedicate all'assistenza e associazioni dei pazienti potrebbe essere quello che meglio garantisce pluralità dei punti di vista e quindi bilanciamento, equilibrio nelle scelte e nelle azioni, risorse economiche, tecnologiche e di conoscenza a disposizione e coerenza dei temi e degli investimenti in ricerca rispetto al peso dei reali bisogni dei pazienti.

Question 13: Do you agree with the idea of having action plans? If yes should it be at national or regional level in your country?

Il fatto che le azioni e gli interventi di programmazione sanitaria si attuino in un contesto quale un Piano specifico per le malattie rare è un elemento utile per il loro sviluppo coordinato. Piani nazionali e regionali non sono realtà mutuamente esclusive. Lo sviluppo di piani di azione deve tener conto del tipo di organizzazione sanitaria esistente. I Piani nazionali possono differire in form from one country to another, reflecting the heterogeneity of national health systems. Allo stesso modo Regioni diverse, per il fatto di avere organizzazioni sanitarie diverse, possono giovare di sviluppare piani specifici, tenendo conto di quanto già sviluppato e della particolarità di ciascuna rete sanitaria regionale.

Question 14: Do you consider it necessary to establish a new European Agency on RD and to launch a feasibility study in 2009?

Se l'Agenzia verrà strutturata come uno snello strumento di facilitazione e potenziamento delle attività e della ricerca, questa sarà la benvenuta. Se la sua istituzione comporterà invece la creazione di una entità complessa e costosa di per sé, ciò potrebbe costituire nel futuro un elemento di rigidità del sistema e un ostacolo allo sviluppo di nuove iniziative e di flessibile soluzioni a nuove istanze.

This paper represents the views of its author on the subject. These views have not been adopted or in any way approved by the Commission and should not be relied upon as a statement of the Commission's or Health & Consumer Protection DG's views. The European Commission does not guarantee the accuracy of the data included in this paper, nor does it accept responsibility for any use made thereof.