

## ALLEGATO 1

### Indagine conoscitiva sulle malattie rare.

#### DOCUMENTO CONCLUSIVO APPROVATO

1. Premessa
2. Oggetto e svolgimento dell'indagine
3. Il contesto europeo
4. Rete nazionale delle malattie rare e dei tumori rari
5. I Centri di riferimento per le malattie rare
6. La ricerca scientifica in Italia e le malattie rare
7. Il ruolo delle associazioni dei pazienti: i progetti ispirati alla logica delle *community*
8. Possibili linee di intervento per il futuro
  - 8.1. Prestazioni di diagnostica e cura a cui tutti i cittadini hanno diritto (LEA)
  - 8.2. Selezione e attività dei Centri di riferimento per le malattie rare e loro partecipazione alle reti europee
  - 8.3. Semplificazioni e orientamenti normativi per favorire la cura dei malati rari.

#### 1. Premessa

Le malattie rare (MR) sono state identificate dall'Unione europea come uno dei settori della sanità pubblica per i quali è fondamentale la collaborazione tra gli Stati membri e fin dal 1999, con la Decisione n. 1295, sono state oggetto di raccomandazioni comunitarie che hanno portato ad adottare una serie di programmi con obiettivi ampiamente condivisi. Ai sensi del Regolamento emanato dalla Comunità europea – n. 141 del 2000 – sono considerate rare quelle patologie «la cui prevalenza non è superiore a 5 su 10.000 abitanti». Il Programma d'azione comunitario sulle malattie rare 1999-2003 usa gli stessi parametri e fissa questa soglia allo 0,05 per cento della popolazione, ossia 1 caso su 2.000 abitanti. In Italia si calcola una stima approssimativa di circa 2 milioni di malati, moltissimi dei quali in età pediatrica. Come è emerso più volte durante le audizioni che si sono svolte nell'ambito dell'indagine conoscitiva che ha avuto luogo presso la XII Commissione (Affari sociali) della Camera dei deputati, la scarsa disponibilità di conoscenze scientifiche, che scaturisce proprio dalla rarità delle malattie, determina spesso lunghi tempi di latenza tra l'esordio della patologia e la diagnosi, cosa che incide negativamente sulla prognosi del paziente; inoltre, le industrie farmaceutiche, a causa della limitatezza del mercato di riferimento, hanno scarso interesse a sviluppare la ricerca e la produzione dei cosiddetti «farmaci orfani», potenzialmente utili per tali patologie. Qualche numero può essere utile per capire la portata del problema: sono circa 8.000 le malattie rare (MR) e circa 5.000 di queste colpiscono meno di una persona su un milione; un migliaio hanno una prevalenza compresa tra 1:1.000.000 e 1: 100.000; 200 di esse hanno una prevalenza tra 1:10.000 e 1: 100.000 e «solo» un centinaio hanno una

prevalenza tra 1:2.000 e 1:10.000. In realtà oggi dovremmo imparare a distinguere tra malattie rare e malattie rarissime, perché comunque pongono problemi diversi e richiedono un approccio diverso.

Come è stato rilevato anche durante le predette audizioni (si veda, ad esempio, l'audizione del 14 maggio 2015 dell'Istituto superiore di sanità) l'Italia è stata presente fin dall'inizio in tutti gli organismi che si sono occupati di: ricerca scientifica, a vari livelli (genetico, metabolico e farmacologico); di qualità dell'assistenza, a cominciare Pag. 253dalla diagnosi precoce; di organizzazione della rete e dei servizi collegati; di integrazione tra le associazioni di malati. La competenza specifica e la disponibilità alla collaborazione dimostrate dal nostro Paese hanno suscitato la stima e la considerazione da parte di tutti i *partner* europei.

## 2. Oggetto e svolgimento dell'indagine

La Commissione affari sociali, nella seduta del 18 marzo 2015, in ragione dell'indubbia rilevanza del tema, ha deciso di procedere allo svolgimento di un'indagine conoscitiva sullo stato dell'arte dell'assistenza e della ricerca in fatto di malattie rare, sui modelli organizzativi dei centri di eccellenza delle malattie rare presenti sul territorio nazionale nonché sul livello del coinvolgimento attivo dei pazienti affetti da malattie rare e delle associazioni che li rappresentano.

Nel programma dell'indagine si è convenuto, inoltre, di approfondire aspetti quali: la normativa fiscale vigente in relazione alle spese sostenute in Italia per la ricerca clinica e pre-clinica relativa ai farmaci orfani e alle malattie rare; l'utilizzo *off-label* di farmaci di cui è nota l'efficacia; le modalità più efficaci per sensibilizzare correttamente l'opinione pubblica sulle malattie rare; la prospettiva di un accesso universale allo *screening* neonatale; gli strumenti esistenti di monitoraggio dell'attività svolta dalle strutture sanitarie, dai presidi e dai centri che operano nella cura delle malattie rare; la qualità dell'inserimento di bambini affetti da patologie rare nel contesto sociale e scolastico e le misure di politica sociale volte alla presa in carico efficace dei malati affetti da malattie rare e delle loro famiglie; gli strumenti di governo del sistema, in particolare l'operatività del Comitato nazionale previsto dal Piano Nazionale per le malattie rare e lo stato di avanzamento del registro nazionale malattie rare (RNMR) e del suo coordinamento con i registri regionali.

Nella prima seduta (25 marzo) si sono svolte le audizioni di rappresentanti della Federazione italiana malattie rare onlus (UNIAMO), della Consulta nazionale delle malattie rare (CNdMR) e di Cittadinanzattiva. Il 15 aprile si è svolta l'audizione di docenti universitari ed esperti di malattie rare.

L'indagine è proseguita il 20 aprile con lo svolgimento di tre diverse audizioni: Centri regionali di riferimento per le malattie rare; rappresentanti di Farindustria e di Federchimica ASSOBIOTEC; responsabili scientifici di case farmaceutiche e del Gruppo di lavoro sui farmaci orfani (GLFO) e rappresentanti del CEINGE-Biotecnologie avanzate, del CNCCS-Scarl e dell'Osservatorio malattie rare Omar.

Il 29 aprile sono stati auditi i rappresentanti dell'AIFA e il 5 maggio si è svolta l'audizione di Luca Cordero di Montezemolo e Francesca Pasinelli, presidente e direttrice generale della Fondazione Telethon, e di Bruno Dallapiccola, responsabile del progetto Orphanet-Italia.

Il 14 maggio si è svolta l'audizione di Domenica Taruscio, direttore del centro nazionale malattie rare (CNMR) dell'Istituto superiore di sanità e di Renato Alberto Mario Botti, direttore generale della Programmazione sanitaria del Ministero della salute.

L'audizione di Paola Facchin, coordinatrice del gruppo interregionale «Malattie rare» della Commissione Salute della Conferenza delle regioni e delle province autonome, si è svolta in due sedute, il 14 maggio e il 4 giugno.

Il ciclo di audizioni si è concluso con l'audizione del sottosegretario di Stato per la salute, Vito De Filippo l'11 giugno 2015.

## 3. Il contesto europeo

Come sottolineato in molte audizioni (si vedano, in particolare, le audizioni dell'Istituto superiore di sanità del 14 maggio 2015, del responsabile del progetto Orphanet del 5 maggio 2015 e del sottosegretario di Stato per la salute dell'11 giugno 2015), il contesto in cui si collocano attualmente Pag. 254 le malattie rare travalica i confini nazionali e abbraccia tutta l'Europa in una lunga sinergia di norme, di strategie e di raccomandazioni da cui negli anni sono scaturiti progetti come Europlan, Eurordis, Orphanet, e che vedranno nascere nel 2016 le Reti europee dei Centri di eccellenza (ERN). E proprio queste ultime nei prossimi mesi potrebbero rappresentare un obiettivo a cui puntare con la massima determinazione e con la massima trasparenza possibile. Con tutta probabilità saranno proprio gli ERN i «pensatoi», con potere decisionale, creati apposta per stabilire linee guida e criteri di accreditamento per la ricerca, la prevenzione e la cura delle malattie rare sotto tutti gli aspetti. Mantenere un filo diretto costante con gli altri Paesi è fondamentale per non essere facilmente superati dalla ricerca scientifica in rapida evoluzione sotto il profilo genetico e farmacologico, a cui seguirebbe inevitabilmente l'offerta di un servizio meno qualificato ai pazienti. Il Piano nazionale per le malattie rare 2013-2016, varato in Italia con un certo ritardo rispetto all'analogo Piano europeo del 2009, è già un buon risultato; ma, rispetto alle successive revisioni del Piano europeo, in alcuni passaggi si nota un *gap* evidente rispetto allo sviluppo delle conoscenze scientifiche, all'evoluzione degli assetti normativi e alla nuova consapevolezza maturata dai pazienti e dalle associazioni che li rappresentano e che ne difendono i diritti. E proprio sul piano dei diritti le richieste dei pazienti si fanno sempre più incalzanti e meno disposte alla rassegnazione nei confronti di un sistema burocratico troppo spesso lento e farraginoso; forti della loro rete europea di collegamento e strettamente collegati tra di loro nella rete nazionale di UNIAMO, condividono in tempo reale informazioni rilevanti per la loro qualità di vita e si pongono come interlocutori sempre più esperti e determinati nel dialogo con le istituzioni. Si è creata in tempi brevi una *Learning Organization* che trasforma le informazioni in formazione a tutto campo, per formulare richieste puntuali e pretenderne il soddisfacimento.

#### 4. Rete nazionale delle malattie rare e dei tumori rari.

Come emerso anche nel corso delle audizioni (si veda l'audizione del sottosegretario per la salute dell'11 giugno 2015), la Rete nazionale delle malattie rare, che prevede tra l'altro il Registro nazionale delle malattie rare (RNMR), venne istituita in Italia nel 2001 con il decreto ministeriale n. 279 del 2001<sup>(1)</sup>, che già da allora regolamentava l'esenzione da una serie di costi per le patologie inserite in un determinato elenco. L'elenco era costituito in modo eterogeneo, indicando sia singole malattie che gruppi di malattie, e da allora non è stato più aggiornato; tale aggiornamento rappresenta una delle richieste che le associazioni di pazienti fanno con maggiore intensità e frequenza al Ministero della salute. Nell'elenco sono comprese le malattie che hanno accesso ai Livelli essenziali di assistenza (LEA), di cui vorrebbero far parte almeno altre 110 patologie, che avrebbero le carte in regola per esservi incluse. Le attività, i servizi e le prestazioni destinate alle persone affette da malattie rare sono parte integrante dei LEA, che lo Stato – attraverso il SSN – è tenuto ad erogare alle persone che ne sono affette. I LEA, come è noto, sono forniti a tutti i cittadini attraverso i sistemi regionali nel rispetto dei criteri di efficacia, qualità ed appropriatezza, sulla base dei principi di equità, universalità di accesso e solidarietà.

Per un paziente affetto da una malattia rara, rientrare o meno tra i LEA può significare un cambio di prospettiva molto importante non solo sotto il profilo della qualità e delle agevolazioni dell'assistenza, ma anche sotto il profilo strettamente economico, dal momento che comporta l'esenzione dal costo delle prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, del decreto legislativo n. 124 del 1998. Ma proprio perché la disciplina che riguarda

(1) Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124.

Pag. 255 il riconoscimento delle MR rimanda ai LEA, con tutte le implicazioni di natura economico-

finanziaria, per inserire una malattia rara tra i LEA occorre un decreto del Presidente del Consiglio, di concerto con il Ministero dell'economia e delle finanze, d'intesa con la Conferenza Stato-Regioni. E dal 2001, vale la pena ribadirlo, quell'elenco non è stato ancora aggiornato ed è rimasto così come quando fu istituito per la prima volta.

Tra le prime difficoltà da affrontare allora, ma in un certo senso anche oggi, ci sono quelle relative alla fatica di costruire un linguaggio comune, con definizioni chiare dei termini che si utilizzano e quindi con una interpretazione univoca delle decisioni che si assumono. Basta pensare alla definizione di Centro di riferimento, essenziale anche nei prossimi mesi per partecipare a pieno titolo alla formazione degli ERN: ad esempio, cosa si intende rispetto al concetto di presidio accreditato, previsto dal decreto ministeriale n. 279 del 2001, a che cosa deve essere dedicato, quale deve essere la sua organizzazione interna, quali legami deve avere con le reti esterne, come la rete territoriale dei servizi.

All'istituzione della Rete nazionale seguirono due importanti accordi Stato-Regioni nel 2002 e nel 2007, dopo di che c'è stato un deciso rallentamento nelle iniziative a favore dei malati rari. Le reti associative nel frattempo hanno imparato a far sentire la loro voce nei contesti scientifici e in quelli politici, sugli organi di stampa e nelle manifestazioni di piazza, nella consapevolezza che l'amplificazione della loro voce condiziona la possibilità di essere presi in considerazione, anche al fine di sollecitare l'adozione di eventuali iniziative di carattere normativo.

La premessa, più volte ribadita nel corso della indagine da diversi interlocutori, ha avuto un costante punto di riferimento nell'articolo 32, comma 1, della Costituzione, che riconosce come diritto, in quanto tale con caratteristiche di universalità, il diritto alla salute, che implica il diritto alle cure, gratuito per le persone indigenti: «La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti». Diritto individuale e interesse della collettività, questo è il perimetro entro il quale si collocano le malattie rare, che sono pertanto di interesse comune a prescindere dalla loro epidemiologia e della loro gravità.

La Rete nazionale delle malattie rare è costituita – come anche evidenziato durante l'audizione dell'Istituto superiore di sanità il 14 maggio 2015 – da tutte le strutture e dai servizi dei sistemi regionali, che per la loro documentata esperienza sono riconosciuti a livello di ciascuna regione come centri di riferimento in grado di svolgere funzioni altamente specialistiche, sul piano della ricerca e della assistenza, per la competenza dei professionisti che vi lavorano e per la dotazione tecnico-scientifica degli strumenti di cui dispongono. Ciascuno di loro, con le proprie competenze specifiche e con le proprie dotazioni strumentali, concorre: a sviluppare azioni di prevenzione; a implementare azioni di sorveglianza; a migliorare interventi di diagnosi (clinica, biochimica, genetica e molecolare) e cura, nelle fasi acute, anche nella gestione delle emergenze e lungo tutto il percorso della vita del paziente; a promuovere informazione e formazione.

Per quanto concerne, specificamente, la Rete tumori rari, essa funziona dal 1997 come collaborazione permanente tra centri oncologici distribuiti sul territorio nazionale. Nel 2012, la linea progettuale n. 4 degli obiettivi del Piano sanitario nazionale intendeva istituzionalizzare la Rete come risorsa permanente. Gli Obiettivi di piano del 2013 hanno ribadito (Linea progettuale n. 9) il progetto dell'anno precedente, prevedendo un finanziamento globale di euro 55.000.000 per Rete tumori rari e Rete malattie rare insieme.

L'obiettivo della Rete è migliorare la qualità di cura dei tumori rari solidi dell'adulto in Italia, nonché consentire una razionalizzazione dei costi riducendo, ad esempio, i costi sociali della migrazione sanitaria e quelli determinati da diagnosi e terapie improprie. Ogni anno in Italia si registrano 365.000 nuovi casi di tumore, di cui il 15-20 per cento tumori rari. Il gruppo di lavoro sulla Rete tumori rari, istituito con decreto ministeriale 14 febbraio 2013, presso il Ministero della salute ha trasmesso al Ministro una relazione che ribadisce la necessità di istituzionalizzare la rete, procedere ad una classificazione dei tumori rari, definendo i criteri per l'identificazione dei centri di riferimento.

L'assistenza ai malati rari richiede una serie molto complessa e articolata di interventi, che

coinvolgono l'organizzazione, la programmazione e il finanziamento dell'intero Sistema sanitario nazionale. Le difficoltà che i malati rari incontrano, per vedere realmente soddisfatti i loro bisogni di presa in carico, dipendono in parte dalla complessità delle azioni e degli interventi richiesti dalle specifiche patologie presentate dai pazienti e dalla molteplicità dei soggetti coinvolti per fornire loro un servizio adeguato, in parte dalla obiettiva diversità dei sistemi sanitari regionali soprattutto sotto il profilo della qualità, in parte, infine, da elementi strutturali, alcuni dei quali potrebbero essere fin da ora oggetto di azioni positive di miglioramento.

## 5. I Centri di riferimento per le malattie rare.

Nel giugno del 2009 il Consiglio dell'Unione Europea ha emanato una raccomandazione (2009/c 151/02) molto articolata sulle malattie rare, in cui si insisteva con particolare attenzione sulla necessità di identificare, e se necessario di creare, centri di eccellenza nel campo delle malattie rare, chiamandoli con nomi diversi: Centri di riferimento o *Expertise Centres*. Una volta creati, e opportunamente valutati nei rispettivi Paesi, questi Centri avrebbero dovuto entrare a far parte della Rete Orphanet. Nell'ottobre 2011 l'EUCERD (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases*) iniziò a definire la mission specifica di questi centri, i criteri per la loro designazione, i processi per la loro valutazione, la loro dimensione europea. Orphanet, che avrebbe dovuto stendere la mappatura completa di questi centri a luglio 2015, non ha ancora terminato un lavoro che si è rivelato molto più complesso del previsto. Sono stati validati i dati di dieci regioni, giunti tempestivamente; ma, pur avendo inviato i loro dati almeno altre cinque regioni, i ritardi non ne hanno ancora permesso la codifica e l'inserimento nel *data base*.

Come sottolineato anche dal responsabile del progetto Orphanet (si veda l'audizione del 5 maggio 2015), è opinione condivisa che un Centro di riferimento debba essere costituito da più unità operative e questo fatto implica non solo una riflessione importata sulla sua organizzazione interna ma anche una modalità ben più articolata per rilevare la loro presenza sul territorio: quanti e quali sono e poter quindi validare la loro attività. Se è vero infatti che un Centro di riferimento è formato da più Unità operative, è altrettanto vero che una unità operativa può far parte di più Centri di riferimento.

Una unità operativa di genetica ad esempio, proprio per la sua specifica competenza scientifica e funzionale, può far parte di più Centri di riferimento con cui mantiene stretti rapporti di collaborazione.

Né avrebbe senso moltiplicare unità operative molto avanzate che necessitano di competenze altamente specialistiche e dotazioni tecnologiche particolarmente sofisticate; è molto più utile rafforzare con politiche opportune, anche di natura economica, questi nodi di eccellenza della rete, in cui la diagnostica può essere fatta in tempi molto più brevi e in modi molto più sicuri, facendo giungere ai vari Centri i risultati ottenuti. I Centri, in compenso, dovrebbe essere in grado di fornire al malato risposte integrate ed omnicomprensive non solo sul piano diagnostico, ma soprattutto sul piano della presa in carico multi-specialistica, risparmiandogli una migrazione da un luogo all'altro in cerca di una soluzione ottimale, sempre aggiornata, per la complessità dei suoi disagi. Pag. 257

Tra gli obiettivi richiesti ad un Centro di riferimento per le malattie rare (si veda l'audizione del 20 aprile 2014, in particolare, dei Centri del Veneto, della Sardegna e della Campania) occupa un posto di particolare rilievo la sua possibilità di lavorare in rete con il più alto numero possibile di punti nascita, dove dovrebbe diventare urgente e necessario procedere ad uno *screening* neonatale esteso, con parametri uguali sul piano nazionale, per rimuovere una delle principali discriminazioni che si danno nel nostro Paese: quella per cui nascere in una regione o in un'altra, e addirittura in una città o in un ospedale piuttosto che in un altro, costituisce una garanzia maggiore o minore rispetto al proprio diritto alla salute.

Non a caso, una delle principali difficoltà che le persone colpite da una malattia rara incontrano nella loro vita è l'impossibilità di ottenere una diagnosi tempestiva già in fase pre-clinica e pre-sintomatica. Lo *screening* neonatale esteso rappresenta uno degli strumenti più avanzati della

pediatria preventiva. Lo *screening* è tanto più urgente quanto più è possibile una diagnosi esatta; attraverso due operazioni, il semplice prelievo di alcune gocce di sangue del neonato e la misurazione analitica di specifici metaboliti, si possono individuare i soggetti a rischio per alcune patologie congenite, per le quali sono disponibili trattamenti e terapie in grado di modificare la storia naturale della malattia, migliorandone sensibilmente il decorso. La legge di stabilità per il 2014 (legge n. 147 del 2013), all'articolo 1, comma 229, ha previsto che il Ministero della salute, dopo aver sentito l'Istituto superiore di sanità e la Conferenza permanente delle Regioni, disponga in via sperimentale e nel limite di 5 milioni di euro lo *screening* neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie. Si tratta di un progetto sperimentale, con una copertura economica limitata, che impone quindi delle scelte molto precise; fermo restando il carattere universalistico dello *screening* per tutti i bambini, occorre selezionare quali patologie inserire per poter giungere ad una diagnosi efficace. A livello nazionale, almeno finora, le patologie sottoposte obbligatoriamente a screening neonatale (ai sensi della legge n. 104 del 1992, della legge n. 548 del 1993, del DPCM 9 luglio 1993) sono tre: fenilchetonuria, fibrosi cistica e ipotiroidismo congenito. Oggi lo *screening* si è esteso a molte altre patologie (disordini lisosomiali, disturbi metabolismo carboidrati, aminoacidopatie, acidurie organiche, *screening* audiologico, cataratta congenita), ma, soprattutto, bisogna tener presente che diagnosticare è condizione necessaria ma non sufficiente, per cui dopo aver fatto la diagnosi occorre chiedersi immediatamente come comunicare la diagnosi alla famiglia e cosa fare a questo punto con questi bambini e con le loro famiglie. Non a caso, i 5 milioni di euro stanziati inizialmente sono stati raddoppiati, a decorrere dall'anno 2015, con la legge n. 190 del 23 dicembre 2014.

Per chiarire meglio le prerogative di questi Centri a livello europeo è stato istituito un tavolo di lavoro all'interno del *High Level Group on Health Services and Medical Care*, in collaborazione con la *Rare Diseases Task Force* della stessa Commissione europea. L'EUCERD, (*Centres of expertise & European Reference Networks for rare Disease*) il Comitato europeo per le malattie rare, ha contribuito in modo significativo a definire questi Centri di expertise, precisando, ad esempio, che le unità funzionali potrebbero essere rappresentate anche solo da uno o più professionisti altamente specializzati nel campo in questione.

Un Centro di expertise è un centro che fa riferimento a più unità operative per raccogliere tutte le informazioni di cui ha bisogno, senza mai delegare la responsabilità diretta nei confronti del paziente, al quale garantisce una relazione stabile nel tempo, anche tenendo conto del trascorrere degli anni, dalla infanzia alla piena maturità e all'invecchiamento, dell'evoluzione della patologia, con un possibile accentuarsi della disabilità e della riduzione o perdita di autonomia, della integrazione nel contesto socio-professionale con tutti i problemi intercorrenti. Evidentemente Pag. 258 l'eccellenza di un Centro non sta nella sua indipendenza e tanto meno in una sua presunta autosufficienza, supportata dalla relativa autoregolazione. Sta piuttosto nella capacità di interfacciarsi con le unità funzionali, selezionate al massimo livello possibile di prestazione tecnico-scientifica, e di interagire con i servizi territoriali per evitare qualsiasi possibile forma di ghettizzazione del paziente (si veda anche l'audizione di Orphanet del 5 maggio 2015). Sono i nuovi modelli organizzativi, di tipo orizzontale e assai meno verticistici, imperniati sul dialogo e sulla reciproca interdipendenza; capaci di muoversi costantemente in atteggiamento di dialogo e di ascolto reciproco, senza rivendicare posizioni di potere, ma mantenendo una adeguata flessibilità anche sotto il profilo delle specifiche leadership. I due obiettivi irrinunciabili a livello della sintesi che ogni Centro deve sapersi porre sono: la ricerca scientifica e l'elaborazione di percorsi terapeutico-assistenziale altamente personalizzati. Obiettivi resi possibili solo nel caso che ci sia davvero una adeguata capacità di diagnosi, di *follow-up* e di presa in carico dei pazienti, con un volume di attività significativo, rispetto alla prevalenza delle diverse malattie. Dalla intensità e dalla qualità del lavoro svolto scaturirà quella competenza necessaria per dare pareri qualificati anche ad altri interlocutori, con il giusto grado di autorevolezza, mostrando di saper mantenere un approccio multidisciplinare lungo tutto l'arco della vita del paziente. È facile immaginare che ci siano unità operative *technology-oriented* e Centri di expertise *disease-oriented*. Entrambi necessari ma non

sufficienti, a meno che non siano fortemente integrati tra di loro, sapendo rispettare le reciproche competenze in una visione unitaria che ponga realmente il paziente al centro della loro attenzione.

Sarà tra questi Centri di riferimento, con la documentata capacità di fare ricerca, di dare formazione e di fornire assistenza, che il Ministero, con criteri di valutazione oggettiva e trasparente, dovrà individuare quelli da proporre come Centri di expertise per gli ERN. Per questo è necessario identificare dei descrittori efficaci, conosciuti in anticipo dai partecipanti alla selezione, secondo l'approccio SMART: sostenibili, misurabili, attendibili, replicabili, adattabili nel tempo.

## 6. La ricerca scientifica in Italia e le malattie rare.

Come sottolineato durante lo svolgimento dell'indagine (si vedano, in particolare, le audizioni dell'Istituto Mario Negri, del 20 aprile 2015, e di Telethon, del 5 maggio 2015), lo stato della ricerca scientifica in Italia è un argomento di fondamentale e di primaria importanza non solo per il futuro del Paese, ma molto spesso assume carattere di urgenza per la vita e la qualità di vita delle persone affette da malattie rare. Si fa ricerca scientifica sia in ambito accademico che negli IRCCS o nella molteplicità degli Enti di ricerca, spesso in stretta collaborazione con le grandi case farmaceutiche, nella speranza di arrivare a farmaci sempre più efficaci e risolutivi. Il dibattito è molto aperto anche in ambito politico, soprattutto nel momento di valutare le risorse da destinare alla ricerca in questo campo così complesso e delicato. È comunque difficile trovare una convergenza di opinioni sia sulla quantità che sulla qualità della ricerca in Italia, sul posizionamento dell'Italia in ambito mondiale, e sulle cause che hanno prodotto questo stato di cose e di conseguenza sulle misure da assumere per migliorarlo, se necessario.

Ci sono alcune valutazioni, più o meno oggettive e più o meno quantitative (almeno nelle aree «bibliometriche») di vari organismi internazionali, in particolare l'OCSE, a cui negli ultimi anni si è aggiunto anche il lavoro dell'ANVUR, l'organismo nazionale di valutazione, pubblicato nel giugno del 2013. La lettura di questi documenti permette di trarre alcune conclusioni affidabili.

a) Tutti gli indicatori globali, sia di qualità o impatto, sia di quantità, indicano Pag. 259 che l'Italia è al di sopra della media mondiale e della media OCSE, in linea con la media dell'Europa, in una posizione che oscilla dal 7° al 10° posto – con prevalenza dell'8° posto – nel mondo.

b) Alla fine degli anni Ottanta, la posizione dell'Italia era circa la stessa, ma il distacco con i Paesi che la precedevano era maggiore, ad esempio il Regno Unito e la Francia avevano un valore triplo in termini di pubblicazioni scientifiche; la differenza in questi ultimi anni si è ridotta del 50 per cento, grazie anche alla ricerca fatta nel vasto ed eterogeneo campo delle malattie rare.

c) Per le collaborazioni scientifiche internazionali, l'Italia è nettamente al di sopra delle medie mondiali, come confermano i dati OCSE, ciò grazie anche alle reti europee che si sono create intorno alle malattie rare.

d) In Italia si spende poco per la ricerca scientifica e, soprattutto, sono scarse le risorse finanziarie dedicate dall'industria alla ricerca. I dati sui brevetti, disponibili sul sito dell'OCSE, sono chiari: come numero totale di brevetti siamo al 12° posto, ma in rapporto al PIL siamo al di sotto della media dei Paesi OCSE. Questo è un dato negativo per un Paese che afferma di basare il proprio futuro sulla tecnologia e sulla ricerca.

e) La fuga dei cervelli è ritenuta da molti una peculiarità negativa dell'Italia, ma ci possiamo rendere conto che l'emigrazione intellettuale non è affatto una peculiarità italiana, e non è neppure un fatto sempre negativo (si veda l'audizione di Telethon del 5 maggio 2015). Il dato realmente negativo è quello per cui l'Italia non riesce ad attrarre ricercatori. Ciò dipende in parte dal nostro sistema scientifico e accademico, ma in parte dalla scarsità di risorse e dagli ostacoli burocratici. Il saldo negativo tra ingressi ed uscite di ricercatori può generare un progressivo impoverimento della nostra ricerca. Un altro eclatante esempio di quanto possa nuocere alla ricerca italiana l'incapacità di attirare ricercatori è facilmente accessibile se si tiene conto degli ultimi *Consolidator Grants* (contratti di ricerca di eccellenza riservati a scienziati con 7-12 anni di esperienza post-doc). L'Italia è risultata seconda, dopo la Germania, con 46 *grants* vinti da scienziati di nazionalità italiana, ma

sesta per numero di ricerche che saranno svolte in Italia (solo 20), perché ben 26 italiani svolgeranno all'estero le loro ricerche e nessun vincitore straniero verrà in Italia. Non poche delle nostre migliori ricerche in fatto di malattie rare vengono svolte da ricercatori italiani che lavorano all'estero, dove – secondo quanto essi stessi affermano – incontrano meno vincoli burocratici e maggiore accesso a risorse condivise con altri gruppi di ricerca.

#### 7. Il ruolo delle associazioni dei pazienti: i progetti ispirati alla logica delle *community*.

Numerosi studi realizzati sia in Italia sia a livello europeo hanno evidenziato come la presenza di un malato raro contribuisca in maniera sensibile all'impoverimento del nucleo familiare. Non solo perché le necessità assistenziali comportano un'oggettiva riduzione delle capacità lavorative di quei familiari che lo assistono più direttamente e soprattutto del soggetto affetto da malattia rara, ma anche per i costi che lui stesso e la sua famiglia devono affrontare per trovare risposta ai problemi di salute, che evolvendo nel tempo pongono nuove sfide e nuove esigenze. La presenza di una malattia rara comporta per la famiglia costi diretti, sia sul piano sanitario che socio-sanitario, e costi indiretti, che possono essere anche molto alti. A volte all'impoverimento e all'ansia prodotta dalla consapevolezza che si tratta di una malattia rara, che non tutti i medici né tutte le strutture ospedaliere sanno trattare in modo adeguato, si aggiunge il rischio dell'isolamento sociale. La situazione si capovolge nel momento in cui il paziente, una volta riconosciuta la sua malattia, entra in contatto con l'associazione di riferimento. Pag. 260

Troverà malati come lui, a volte con esperienze consolidate preziose; troverà sempre disponibilità all'accoglienza e all'inclusione, e tutto ciò ridurrà la sensazione di solitudine sua e della sua famiglia. A volte l'associazione non c'è e allora occorre cominciare a crearla con pazienza, ma sempre sulla falsariga di esperienze analoghe con cui potrà entrare in contatto attraverso le associazioni di associazioni, come, ad esempio, UNIAMO, in Italia ed Eurordis in Europa (si veda l'audizione di rappresentanti della Federazione italiana malattie rare onlus del 25 marzo 2015).

Nel settore delle malattie rare il ruolo di ognuna delle associazioni di pazienti costituisce nella stragrande maggioranza dei casi l'incipit di una nuova pagina nella storia della medicina. Per ogni tipo di malattia rara c'è una famiglia in cui vive un paziente, che non si è rassegnata alla mancanza di risposte della classe medica e al silenzio della ricerca scientifica proprio in quell'ambito. Ha preteso di più e si è messa in gioco con una attività di ricerca spesso iniziata su internet, puntando a creare iniziali collegamenti con chi condivideva quel problema o almeno un problema simile; creando una pagina *facebook*, sollecitando a raccontare problemi e difficoltà, chiedendo nomi di specialisti e di centri validi.

Sono loro che hanno estratto da uno sfondo anonimo di sintomi apparentemente scollegati tra di loro, incapaci di rimandare ad un quadro omogeneo e ben definito, una nuova malattia. Hanno saputo porre interrogativi spesso senza risposta nella comunità scientifica e hanno insistito, sollecitato, i medici a mettersi in gioco per capirne di più e soprattutto per cercare soluzioni. Lo hanno fatto nella piena coscienza di chi sa che curare è un dovere e curarsi un diritto. La vita di molti di loro è cambiata, quasi sempre in modo molto significativo: hanno studiato seriamente i problemi, diventando in breve tempo degli esperti, in grado di descrivere con precisione i fatti, di fare delle ipotesi e di trarne delle deduzioni, interagendo alle contro-deduzioni di chi metteva in discussione il loro lavoro. Hanno saputo fare le domande giuste a medici, ricercatori, insegnanti, decisori politici ed amministrativi: non solo sul piano clinico, ma anche su quello psicologico, sociale ed educativo, senza minimizzare il disagio, ma senza mai rinunciare a fare di tutto per alleviare questo stesso disagio, per i figli prima ancora che per se stessi. In realtà hanno inventato e preteso, un modello di intervento globale, a tutto tondo, avendo come orizzonte di riferimento non la malattia dei figli ma la loro stessa vita. E le istituzioni hanno dovuto imparare a misurarsi con loro, ad ascoltarle, a decidere insieme, ad includerle in tutte le tappe di elaborazione di Eurordis e di Europlan, del Piano nazionale per le malattie rare e dei più recenti progetti di Community.

La Raccomandazione del Consiglio d'Europa dell'8 giugno 2009 dedica un passaggio specifico

al ruolo delle associazioni e ne segnala l'importanza ai diversi Paesi. Ai punti 18 e 19 recita esplicitamente: «Consultare i pazienti e i loro rappresentanti sulle politiche del settore delle malattie rare e facilitare l'accesso dei pazienti ad informazioni aggiornate su dette patologie, promuovere le attività svolte dalle organizzazioni di pazienti, quali sensibilizzazione, rafforzamento delle capacità e formazione, scambio di informazioni e migliori pratiche, costituzione di reti e coinvolgimento dei pazienti molto isolati...». In altri termini, i processi di *empowerment* dei pazienti sono parte integrante del piano di cura che li riguarda e va oltre la loro stessa patologia; anche se proprio la patologia rappresenta per loro una chiave d'accesso ad una più matura consapevolezza di sé come persone, con le proprie potenzialità oltre che con i propri limiti. E, cosa non da poco, la loro malattia assunta come sfida proattiva verso le varie istituzioni, ha contribuito in molti casi a modificare standard di comportamento negli ospedali e nelle scuole, prassi e stili di vita consolidati nel contesto sociale, e in molti casi la stessa normativa. Paradossalmente, sono proprio quelli che ad un certo livello vengono Pag. 261 considerati come limiti che, se opportunamente messi a fuoco, aprono a questi pazienti orizzonti importanti sul piano della ricerca scientifica, del riconoscimento di diritti, della comunicazione sociale e scientifica. È in virtù del loro essere malati che molte strade si aprono davanti a loro, purché non facciano coincidere la loro condizione esistenziale con quella di malattia. È interessante vedere come col trascorrere del tempo gli interlocutori con cui si confrontano con maggiore determinazione diventano gli esponenti del mondo del lavoro: iniziano con la sanità, passano al mondo della scuola, ma il loro approdo preferito è il mondo del lavoro. La volontà concreta di vivere una vita il più simile possibile a quella degli altri proprio grazie ad un lavoro, che anche se richiede qualche misura di facilitazione, nello stesso tempo stimola in loro la volontà costante di essere all'altezza degli altri, il desiderio di mostrare che possono farcela a conquistarsi una vita il più autonoma possibile. Anche sotto questo aspetto le associazioni di malati, ciascuna nella sua specificità, diventano luoghi di cultura in cui si elaborano interventi di formazione, modelli di sperimentazione in un campo o nell'altro, ambiti di valutazione non solo dei risultati, ma anche dei processi e delle procedure, per essere certi di poter fare di più e meglio.

Il vero salto di qualità delle associazioni che si occupano di malattie rare è legato al momento in cui esse si dotano di un comitato scientifico, che potrebbero diventare la condizione necessaria per il loro accreditamento.

Nel lungo lavoro di riflessione sulle loro esperienze dirette di disagio e di frustrazione prendono forma le migliori soluzioni possibili da offrire ad altre persone in condizioni analoghe alle loro, ma forse con meno energia intellettuale e meno determinazione. È quella accettazione senza rassegnazione che smuove processi mai sperimentati fino a quel momento e rivela risorse nascoste, ma preziose anche sotto il profilo della cura. Progetti particolarmente interessanti sono stati in tal senso EUROPLAN 1 e 2 e il Progetto Community.

Dalla rete delle associazioni di Pazienti con malattia rara, in collaborazione con professionisti disponibili a lavorare insieme ai rappresentanti di varie istituzioni, è scaturito un profilo di qualità altamente desiderabile per i Centri di riferimento per le malattie rare, che varrebbe la pena aver presente al momento di proporre alcuni di questi centri per il circuito delle ERN. Si tratta di 14 parametri a cui corrispondono molti altri sottoparametri, che danno la misura della capillarità con cui per molti mesi le associazioni di pazienti hanno lavorato per dire con chiarezza cosa si aspetterebbero dalla sanità in termini di qualità di cura e di assistenza (si vedano, al riguardo, le audizioni della coordinatrice del gruppo interregionale «Malattie rare» della Commissione salute della Conferenza delle regioni e delle province autonome del 21 maggio e del 4 giugno 2015):

- Esperienza (competenza specifica nelle malattie rare: diagnostica e profili di cura);
- Infrastrutture e Tecnologia (Utilizzo di procedure di *Health Technology Assessment* – HTA);
- Continuità assistenziale (continuità nel tempo dei servizi, transizione all'età adulta);
- Collegamenti: Interazioni e collaborazioni (rapporti tra i centri nazionali ed internazionali);
- Integrazione sanitaria e socio-sanitaria (collaborazione con i pediatri e i medici di MG);
- Relazione con il malato e la famiglia (filo diretto con scambio continuo dati; ascolto);
- Rapporti con le Associazioni di pazienti (collaborazione tra e nelle Associazioni);

Soddisfazione del paziente e della sua famiglia (strumenti di registrazione consenso);Pag. 262  
Ricerca e innovazione (progetti internazionali, ricerca traslazionale, protocolli HTA);  
Formazione (Formazione continua del personale e percorsi orientati ad obiettivi);  
Accessibilità (tempi di attesa, barriere architettoniche, possibile contatto a distanza);  
Sistema informativo (sistema informativo dedicato, integrato e condiviso);  
Strutture e locali (spazi interni del centro e spazi e strutture a supporto della famiglia);  
Risultati raggiunti (miglioramento della qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie).

È evidente l'attenzione prestata dalle associazioni di pazienti al tema della qualità percepita dai pazienti e dai loro familiari e in questa chiave spiccano richieste come quelle che sottolineano i tempi di attesa per accedere ai servizi del Centro e le modalità, con un esplicito riferimento in termini di spazio aia alle barriere architettoniche che limitano gli accessi, sia ai luoghi in cui le famiglie sono accolte e possono interagire con il personale del centro. Il riferimento alla facilitazione della collaborazione che le diverse associazioni possono mantenere tra di loro e che permette di integrare modelli di democrazia rappresentativa con un approccio intensamente partecipativo, per cui tutti debbono essere e sentirsi coinvolti. Ma è importante notare come le famiglie abbiano cercato indicatori con un preciso riscontro oggettivo, dei veri e propri descrittori, che vanno oltre le semplici autodichiarazioni, in genere assai parziali.

#### 8. Possibili linee di intervento per il futuro.

Il Piano nazionale delle malattie rare 2013-2016 è stato emanato effettivamente solo nel 2014, è entrato in vigore da poco più di un anno e necessiterebbe di già di uno studio propedeutico per il suo aggiornamento, in modo tale da renderlo operativo alla scadenza effettiva prevista. La Commissione Affari sociali della Camera dei deputati può intervenire in questa fase di revisione del PNMR con alcune proposte, anche frutto delle osservazioni e delle proposte emerse dalle audizioni svoltesi nell'ambito dell'indagine conoscitiva sul tema della malattie rare. Il 2016 potrebbe essere una scadenza interessante per mantenere fede agli impegni presi a livello ministeriale con tanti pazienti (in Italia, vale la pena ribadirlo, quasi 2 milioni).

Il prossimo Piano nazionale 2017-2020 dovrà mettere in atto una serie di azioni innovative – come sottolineato anche nel corso dell'audizione della coordinatrice del gruppo interregionale «Malattie rare» in seno alla Conferenza delle regioni e delle province autonome – che consentano di ridurre ulteriormente la variabilità dei servizi offerti ai pazienti, facilitandone l'accessibilità, con l'abbattimento delle code di attesa e con l'abolizione delle barriere architettoniche; puntando sulla possibilità di ottenere diagnosi più precoci e precise; piani di trattamento sempre più personalizzati e inclusivi degli aspetti socio-professionali, accesso ai farmaci *off label* o prodotti all'estero, anche attraverso il fondo AIFA. Gli ERN potranno facilitare gli obiettivi del PNMR 2017-2020 se saranno stati selezionati sulla base dei parametri già descritti e rigorosamente fondati sulle buone pratiche dell'EBM e dell'EBHT.

Ci sono degli aspetti strutturali dei servizi offerti, che sono suscettibili di specifiche azioni di miglioramento, fattibili nell'immediato, a cominciare dalla istituzione del Comitato Nazionale, previsto dal Piano nazionale delle malattie rare, ma non ancora attivo. Di questo Comitato dovrebbero far parte non solo il Ministero della salute, con i suoi organismi tecnici AIFA, ISS, AGENAS, gli altri Ministeri per quanto di loro competenza, a cominciare dal MIUR e dal MEF, e la Conferenza delle Regioni, ma soprattutto le associazioni di pazienti, con l'obiettivo specifico di delineare Pag. 263 le linee strategiche da attuare nei settori della diagnosi e della assistenza, della ricerca e della formazione, con particolare attenzione alla promozione sociale e professionale delle persone con malattie rare. Un ruolo particolare in sede di Comitato dovrebbero occuparlo anche quei «malati rari» che sono diventati pazienti esperti e che ora stanno cercando di valorizzare le proprie conoscenze in tutti i contesti sociali e sanitari, perché è sempre più chiaro il loro ruolo di *supporter* di un qualsiasi processo decisionale, che li riguardi sia direttamente che indirettamente (si

veda, sul punto, l'audizione del 29 aprile 2015 del Coordinatore Area strategie e politiche del farmaco dell'AIFA).

### 8.1. Prestazioni di diagnostica e cura a cui tutti i cittadini hanno diritto (livelli essenziali di assistenza).

Tra gli aspetti che più gravemente impattano nel diritto alla cura e all'assistenza dei malati rari vi sono la difficoltà del rinnovo dei LEA e l'assenza in quelli attuali di molte prestazioni considerate indispensabili per una presa in carico adeguata ed efficace. Per ovviare a queste carenze alcune regioni hanno provveduto a integrare i LEA con proprie risorse, ma questa soluzione non è possibile per le regioni che sono in piano di rientro. In attesa di una soluzione complessiva che abbia carattere definitivo, si ritiene indispensabile agire fin da ora e in modo prioritario con le seguenti azioni:

a) permettere a tutti gli assistiti dal Servizio Sanitario Nazionale affetti da malattia rara di accedere ad alcuni importanti trattamenti attualmente esclusi dai LEA, inserendo nei provvedimenti emanati dall'AIFA in relazione alla legge n. 648 del 1996 uno elenco specifico per le malattie rare, analogamente a quanto è già accaduto per l'oncologia;

b) inserire esplicitamente lo screening per le malattie metaboliche ereditarie nella normativa in via di emanazione, facendolo rientrare nei LEA. Sono necessari screening neonatali estesi aggiornati sulla base delle tecniche diagnostiche più avanzate anche mediante l'aggiornamento del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri che individua i LEA;

c) valorizzare opportunamente i processi di *empowerment* del paziente per metterlo in condizione di partecipare in modo sempre più consapevole ai processi di diagnosi e cura che lo riguardano prendendo autonomamente le decisioni che reputa migliori per la sua stessa qualità di vita. Parte di questo processo di formazione e di coinvolgimento andrà diretto alla famiglia del paziente soprattutto nei primi anni di vita del bambino (si veda l'audizione della Federazione italiana malattie rare onlus del 25 marzo 2015);

d) investire nella formazione di genetisti medici (aspetto in particolar modo sottolineato nell'audizione del responsabile del progetto Orphanet-Italia): in Italia esistono circa 300 laboratori di genetica, impegnati sia nel campo della ricerca che della diagnosi con ottimi risultati, ma mancano medici genetisti; ossia professionisti che dopo aver fatto una diagnosi siano in grado di svolgere anche una funzione di *counseling* genetico con i pazienti e soprattutto con i loro familiari, accompagnandoli in modo opportuno nella transizione verso i Centri in cui si fa la migliore assistenza possibile in quel determinato campo;

e) favorire la somministrazione a domicilio dei farmaci orfani, che notoriamente non sono vantaggiosi sotto il profilo della commercializzazione, tenendo conto che le regioni hanno il compito di garantire l'assistenza domiciliare e che spesso si tratta di terapie continuative; spetta all'AIFA, attraverso i suoi Registri dei farmaci, svolgere funzione di sorveglianza per una corretta valutazione a lungo termine dell'efficacia e del rapporto costo/benefici dei trattamenti somministrati ai pazienti;

f) farsi carico dell'impoverimento delle famiglie che spesso non sono in grado di provvedere a quelle esigenze Pag. 264 considerate come extra-LEA, che risultano essenziali per il benessere del malato ma che non sono rimborsabili. Per il malato raro possono avere valenza di trattamento non farmacologico con una efficacia a volte imprevedibile iniziative che sfuggono alla definizione dei benefici concessi attraverso la ASL dal comune o dalla regione.

L'obiettivo è quello di sottoporre al Comitato nazionale permanente per la verifica dell'effettiva erogazione dei LEA la concreta attuazione delle azioni previste dal Piano nazionale per le MR e la qualità degli obiettivi raggiunti. È il raggiungimento degli obiettivi elencati dal Piano ciò che costituisce la dimostrazione reale e la verifica puntuale del lavoro svolto nei vari Centri di riferimento, sottoposti al monitoraggio continuo delle rispettive regioni.

## 8.2. Selezione e attività dei Centri di riferimento per le malattie rare e loro partecipazione alle reti europee.

Come già precedentemente accennato (si vedano le audizioni dell'Istituto superiore di sanità del 14 maggio 2015 e del sottosegretario per la salute dell'11 giugno 2015), la selezione e il funzionamento dei Centri di riferimento per le malattie rare costituiscono un passaggio essenziale nella creazione di una rete di assistenza per le persone con malattia rara. Il nostro Paese è uno dei pochissimi in Europa ad avere un accreditamento istituzionale di questi Centri ed è l'unico ad avere un monitoraggio universale e obiettivo delle loro attività. Ma per questo è necessario che le rispettive reti regionali sviluppino una maggiore volontà di interagire tra di loro, dotandosi di strumenti di comunicazione e di condivisione dei dati che superino l'attuale logica regionale, in cui ognuno segue metodi e criteri propri, e adottino di comune accordo modelli organizzativi condivisi, a cominciare dalla fase iniziale della raccolta dati e della loro successiva elaborazione. Per questo è necessario potenziare una funzione centrale di indirizzo e di coordinamento per garantire maggiore omogeneità nella risposta ai bisogni assistenziali e maggiore equità nei confronti delle malattie rare.

Alla fine del 2015, la Commissione europea selezionerà i Centri e le reti europee di eccellenza (ERN) per l'assistenza ai malati rari. È interesse dei pazienti italiani e del Servizio Sanitario Nazionale fare in modo che i Centri italiani più qualificati possano partecipare a queste reti europee con ruolo di protagonisti. Per questo è essenziale che i Centri e le reti italiane già costituite rafforzino la loro funzione, facendo circolare competenze e informazioni in modo da ridurre la migrazione dei pazienti e favorire la circolazione e lo scambio di conoscenze ed esperienze. Per ottenere questi risultati sono indispensabili le seguenti azioni:

a) attivare con la massima urgenza i lavori della Commissione paritetica Ministero-Regioni, già istituita presso il Ministero della salute, con lo scopo di definire il metodo e provvedere all'istruttoria della selezione delle candidature dei Centri italiani che possono partecipare alle ERN (*European Reference Network*), attese per il prossimo anno. Con queste Reti i Centri di *expertise* dei diversi Paesi, collegati tra di loro, daranno – tra le altre cose – attuazione alla direttiva europea sulla medicina trans-frontaliera, come previsto dal decreto-legge n. 38 del 2014. La selezione per far parte di queste Reti deve basarsi su un criteri oggettivi e trasparenti, come ad esempio quelli definiti dalla effettiva casistica seguita, che aiuta a comprendere il volume di attività svolto rispetto alla prevalenza della malattia. La multidisciplinarietà e la multi-professionalità costituiscono una garanzia per la presa in carico dei pazienti e il loro *follow-up*. Altro criterio importante da verificare è la capacità di fornire pareri qualificati, che consentano di creare linee guida per una buona pratica clinica oltre, ovviamente, alle pubblicazioni scientifiche, ai finanziamenti ottenuti per progetti di ricerca a livello europeo, alle relazioni internazionali con altri centri di eccellenza, all'attività didattica e di alta formazione, ai rapporti con le associazioni di pazienti;Pag. 265

b) supportare la creazione di reti di consulenza a distanza, che facilitino l'interscambio delle esperienze e conoscenze tra Centri per le malattie rare e tra gli stessi Centri e i restanti ospedali e servizi in cui i sistemi sanitari si declinano. È stato già stipulato un accordo Stato-Regioni che definisce il perimetro normativo entro cui queste consulenze si possono svolgere. Ma è fondamentale attivare una infrastruttura logica condivisa che supporti sul piano tecnico-scientifico il sistema informatico indispensabile per raccogliere, classificare e condividere le informazioni. È parzialmente carente l'infrastruttura *hardware* che permetta l'effettiva realizzazione di queste consulenze, come prestazioni ordinarie regolarmente tariffate. La realizzazione di questa infrastruttura nazionale può essere supportata economicamente con fondi derivanti dai capitoli dell'innovazione, dell'agenda digitale e con fondi strutturali europei. Ovviamente le architetture, le caratteristiche di funzionamento e dotazione della piattaforma devono essere conformi agli standard di qualità della telemedicina, per assicurare la massima sicurezza delle reti, l'integrità della informazione trasmessa, l'accessibilità alle informazioni, l'interazione con l'organizzazione dei sistemi sanitari regionali, la riservatezza della informazione individuale, la tenuta e persistenza del dato, una corretta archiviazione e l'organizzazione modulare per consentire ampliamenti e sviluppi

delle informazioni nel tempo (in proposito, si veda l'audizione del 21 maggio 2015 della coordinatrice del gruppo interregionale «Malattie rare» della Conferenza delle regioni e province autonome). L'accordo sulla possibilità di una tele-consulenza tra i Centri di riferimento costituisce al tempo stesso una cornice regolatoria e uno strumento per realizzare nuovi modelli di collaborazione concreta tra i Centri. Questa attività permetterà in tempi relativamente brevi di ridurre il gap tra le diverse regioni e i diversi Centri di riferimento per le malattie rare del Paese, limitando gli spostamenti dei pazienti sempre in cerca della migliore assistenza possibile;

c) favorire l'interoperabilità tra sistemi e flussi informativi – aspetto sottolineato dal presidente e coordinatore scientifico del CEINGE – Biotecnologie avanzate nell'audizione del 20 aprile 2015 – evitando di gravare sull'attività dei clinici e degli altri professionisti dei Centri di riferimento con azioni di input ripetute degli stessi dati. Questo potrebbe essere ottenuto sia attraverso una maggiore competenza sul piano scientifico e tecnologico dei professionisti, che attraverso una semplificazione delle procedure, ma anche attraverso una disponibilità effettiva di personale dedicato ed opportunamente addestrato. La tele-consulenza può rappresentare uno strumento particolarmente efficace per l'accesso rapido alle fonti più qualificate della conoscenza in questo campo e per l'abbattimento dei costi, consentendo una razionalizzazione dei processi di diagnosi e di monitoraggio terapeutico davvero significativi. Ovviamente andranno studiati sistemi di remunerazione tra i centri, che consentano una interazione tra gli esperti efficace anche sulla base di tecnologie evolute che facilitino scambi di informazioni adeguate, sulla base di immagini ad alta definizione particolarmente sofisticate;

d) potenziare il Registro nazionale delle malattie rare, arricchendo il *set* dei dati disponibili con PTDA (Piani di trattamento diagnostico-assistenziale) definiti in modo più preciso, per meglio monitorare i percorsi di cura; sollecitando un invio di dati più tempestivo e più completo, grazie anche a codifiche ad hoc, che suppliscano alle carenze dei sistemi di classificazione attualmente utilizzati per le MR, ICD-9 e ICD-10. Ci sono regioni che utilizzano codici diversi come ORPHA e OMIM e ci sono ben otto regioni che utilizzano tutti e quattro i sistemi di codifica, con un non indifferente dispendio di energie. Tre regioni poi utilizzano propri sistemi di codifica (Piemonte, Valle d'Aosta e Toscana). È evidentemente necessario ed urgente unificare i codici di classificazione. Ciò permetterà un monitoraggio scientificamente più sicuro, che partendo dall'approccio tipico della *evidence-based Pag. 266medicine* permetta di individuare le *best practices* più efficaci, su di una solida e base sperimentale (si veda l'audizione del 14 maggio 2015 dell'Istituto superiore di sanità). Tra le *Best practices* nazionali vale la pena segnalare la rete HOPE (*European Hospitals and Healthcare Federation*), una federazione di Ospedali e Servizi sanitari di cui il Veneto in Italia è capofila. La creazione di bacini più ampi di quelli strettamente regionali consente una mobilità inter-regionale non solo di persone, ma anche di iniziative legate alla condivisione di informazioni e di opportunità di formazione. Promuove la diffusione di standard qualitativi uniformi con quelli europei, con riferimento all'organizzazione e al funzionamento delle strutture sanitarie, nonché alle prestazioni sanitarie erogate, per rendere sempre più competitivi i Sistemi Sanitari regionali, rendendo possibili attraverso la loro stretta collaborazione anche vere e proprie economie di scala. In questo modo si riducono le duplicazioni, si facilitano i flussi di informazione sul territorio, si rendono più funzionali i *setting* assistenziali e indubbiamente migliora il livello di soddisfazione dei pazienti e delle loro famiglie (come sottolineato nell'audizione Conferenza delle regioni e delle province autonome del 21 maggio 2015);

e) predisporre a livello regionale e inter-regionale modelli organizzativi avanzati per complessità tecnico-assistenziale, ma anche per integrazione con i servizi sociali. Occorre ricordare infatti che spesso le malattie rare esitano in disabilità e cronicità e richiedono una elevata specializzazione sul piano della presa in carico che non può prescindere da adeguati supporti di natura tecnologica, che consentano dei percorsi di cura flessibili, in cui la famiglia per poter essere coinvolta necessita di una costante formazione e di un supporto psicologico adeguato. Al riguardo, si segnala che nel 2013 il Centro nazionale per le malattie rare ha proposto l'inserimento delle attività del Registro nazionale malattie rare nel Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016,

con l'integrazione dei dati epidemiologici fin qui raccolti dal Registro con altre due informazioni importanti: l'indagine sui decessi e le cause di morte dei pazienti dimessi da istituti di cura pubblici e privati. Completare il ciclo della vita dei pazienti giungendo fino al momento della loro morte e alle sue cause, permetterebbe non solo di avere un quadro più completo dell'intero evolversi della vita di una persona e non solo della sua malattia, ma di confrontare anche i dati del Registro delle MR con quelli ottenuti da fonti amministrative che si occupano di mortalità e con le Schede di dimissione ospedaliera (SDO). Sono considerazioni che permettono non solo di organizzare meglio il Registro nazionale – come evidenziato dalla responsabile dell'unità operativa complessa fibrosi cistica dell'Ospedale Bambino Gesù nell'audizione del 15 aprile 2015 – ma di confrontarsi più efficacemente con i Registri degli altri Paesi europei, come previsto dal Progetto EPIRARE (*European Platform for Rare Disease Registries*).

### 8.3. Semplificazioni e orientamenti normativi per favorire la cura dei malati rari.

Alcune proposte sul tema delle semplificazioni sono emerse nel corso delle audizioni, tra le quali possono essere citate, in particolare, le seguenti:

a) svincolare l'aggiornamento dell'elenco delle malattie rare contenute nel decreto ministeriale n. 279 del 2001 dal decreto del Presidente del Consiglio dei ministri contenente i LEA, rinnovandolo direttamente con uno specifico decreto ministeriale, cosa non esclusa dalla presente normativa;

b) investire risorse adeguate nella prevenzione, a cominciare dalla prevenzione primaria che consente di aumentare i fattori protettivi e di ridurre i fattori di rischio per il nascituro, anche attraverso campagne di informazione su base nazionale. A tal fine, si ritiene opportuno provare a calcolare i costi di un malato raro utilizzando dei modelli che, per quanto Pag. 267 imprecisi, consentano di accostarsi alla realtà. Solo mappando realisticamente i costi che si debbono affrontare è possibile distinguere tra quelli assolutamente necessari, quelli altamente convenienti, quelli sostanzialmente indifferenti e quelli francamente inutili, ragionando anche sui costi «extra-LEA» e sui costi sociali, compresi quelli della assistenza domiciliare, che sono interamente a carico delle famiglie;

c) modificare la normativa vigente consentendo di importare dall'estero farmaci essenziali per il trattamento di malati rari, di comprovata efficacia e già in commercio in altri Paesi con un'indicazione diversa dalla malattia rara per cui dovrebbero essere importati. Occorre investire nella ricerca dei farmaci orfani, facilitandone la ricerca indipendente, coinvolgendo anche i privati oltre agli investitori pubblici;

d) modificare il decreto ministeriale 8 maggio 2003 «Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica», al fine di facilitare l'accesso – con uso cosiddetto compassionevole – ai farmaci innovativi per i pazienti affetti da malattie rare e tumori rari. Ciò sarebbe in linea con i recenti orientamenti dell'EMA (soprattutto nei processi di *Adaptive Licensing*) e non rappresenterebbe un aggravio per il Sistema sanitario nazionale perché il costo della terapia sarebbe a carico dell'azienda produttrice;

e) valorizzare il fondo AIFA (di cui all'articolo 48 della legge istitutiva dell'AIFA, n. 326 del 2003), che è alimentato dal 5 per cento delle spese annuali per le attività di promozione delle aziende farmaceutiche destinate ai medici. Nel 2014 il Fondo per l'impiego dei farmaci orfani per le malattie rare e per quei medicinali che rappresentano una speranza di cura in attesa di commercializzazione ammontava a 15,5 milioni di euro. L'utilizzo di questo fondo costituisce una copertura sia per i farmaci acquistati all'estero e non ancora disponibili in Italia, che dei farmaci *off-label*, per sperimentazioni non-profit. Sempre che si tratti di pazienti con MR, *non responder* rispetto ad altri trattamenti, e che potrebbero trarre vantaggio dalla apertura di queste nuove linee terapeutiche. Le segnalazioni per accedere a questo fondo AIFA in genere arrivano dalle regioni, sollecitate a rimborsare farmaci acquistati dai pazienti all'estero oppure per il rimborso di farmaci il cui rimborso è previsto per malattie di tipo diverso. In una recente inchiesta sui farmaci *off label*

richiesti per le malattie rare è emerso come alcuni di questi: il 7 per cento, abbiano un costo elevatissimo che giunge ad assorbire il 50 per cento dell'intero fondo dei farmaci *off-label* prescritti ai pazienti con MR. I malati rari usano farmaci, i cosiddetti farmaci orfani, ad altissimo costo e la sostenibilità economica costituisce un nodo fondamentale sotto il profilo etico, oltre che scientifico ed economico. Questi stessi pazienti potrebbero essere arruolati in sperimentazioni cliniche importanti, anche per dare loro una speranza concreta di possibilità di cura, se non di guarigione, sulla base di iniziative specificamente create per loro (in proposito, si veda l'audizione del Coordinatore dell'Area strategie e politiche del farmaco dell'AIFA del 29 aprile 2015);

f) consentire di reinvestire parte dei fondi risparmiati dai trattamenti per malati rari, desunti dalla spesa sostenuta per l'annualità precedente, per trattamenti non compresi nei LEA ma essenziali per alcuni gruppi di malati rari. Alcune regioni, anche in piano di rientro, si stanno impegnando nello svolgere azioni centrate sull'appropriatezza prescrittiva rispetto ai piani di trattamento dei malati rari, per liberare risorse economiche. Si tratta di accettare il principio che per i malati rari una parte di queste risorse liberate possano essere reinvestite per erogare trattamenti essenziali non contenuti nei LEA, indipendentemente dall'esistenza di un piano di rientro.